

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 три месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместители главного редактора
к.м.н., доцент Н.Л. Зуйкова
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)
к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н. Б.А. Волель (Москва)
д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. А.С. Кадыков (Москва)
д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)
д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)
к.м.н. В.З. Медведев (Москва)
к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Миладзе (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковский, президент Противозипелитической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Евжен 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 Editors-in-Chief
N.L. Zuykova, PhD
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)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)
Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)
Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
B.A. Volel, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jerzy Majkowski, MD, PhD, President, Polish League Against Epilepsy; Head, Department of Epileptology, Epilepsy Diagnostic and Therapeutic Center, Warsaw, Poland
Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic
Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Журнал издается
при научной поддержке
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России,
включен
в реферативную базу
Scopus

2018, том 10, № **3**

Предпечатная подготовка:
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.
2018;10(3):1–149.

Подписано в печать 21.10.2018

Отпечатано в типографии «Логан».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

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

Л Е К Ц И И

<i>Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В.</i> Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению	4
<i>Сафиулина Э.И., Зиновьева О.Е., Рамеев В.В., Козловская-Лысенко Л.В.</i> Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе	12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

<i>Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д., Борисова Е.В.</i> Влияние фиксированной комбинации индапамид/периндоприл на уровень артериального давления в течение суток и когнитивные функции у нелеченых пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией	19
<i>Сергеева С.П., Савин А.А., Бреславич И.Д., Литвицкий П.Ф., Архипов В.В.</i> Уровень интерлейкина 6 в остром периоде ишемического инсульта: влияние на темп восстановления пациентов и выраженность неврологического дефекта	29
<i>Герасимова О.Н., Парфенов В.А., Калимеева Е.Ю.</i> Лечение пациентов с острой и подострой дорсалгией	36
<i>Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э.</i> Сравнительная оценка эффективности комбинации суматриптана и декскетопрофена и монотерапии суматриптаном при лечении приступа мигрени	42
<i>Тювина Н.А., Воронина Е.О., Балабанова В.В., Тюльпин Ю.Г.</i> Клинические особенности депрессии у женщин в сравнении с мужчинами	48
<i>Лобач О.И., Николенко В.Н., Рустамова Э.К., Лапина Н.В., Кочурова Е.В., Скорикова Л.А., Гаврюшова Л.В.</i> Связь эстетической составляющей стоматологического здоровья и эмоционального состояния пациентов с различным уровнем тревожности	54
<i>Иванова М.А., Парфенов В.А., Исайкин А.И.</i> Консервативное лечение пациентов с дисковой пояснично-крестцовой радикулопатией (результаты проспективного наблюдения)	59
<i>Ряженков В.В., Горохова С.Г., Князев А.В.</i> Фармакоэкономический анализ применения препарата актовегин у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями в условиях системы здравоохранения Российской Федерации	66
<i>Жанин И.С., Гусар В.А., Тимофеева А.Т., Пинелис В.Г., Асанов А.Ю.</i> Профиль экспрессии микроРНК у больных на ранних стадиях ишемического инсульта	72
<i>Гильвег А.С., Парфенов В.А., Евзиков Г.Ю.</i> Ближайшие и отдаленные результаты декомпрессии срединного нерва при синдроме запястного канала	79
<i>Кни К.С., Демин Т.В., Адева Л.Б.</i> Влияние применения мексидола в период «терапевтического окна» ишемического инсульта на эффективность внутривенной тромболитической терапии	86

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>Менделевич Е.Г., Нуруллина Ч.С.</i> Доброкачественный вариант сирингомиелии с abortивным типом течения	91
<i>Литвиненко И.В., Бисага Г.Н., Чирский В.С., Гимадулдинов Р.Ф., Дынин П.С., Голохвастов С.Ю., Лобзин В.Ю.</i> Концентрический склероз Бало (клинический случай)	97
<i>Давыдова Т.К., Таппахов А.А., Попова Т.Е., Конникова Э.Э., Алексеева А.Д., Попов Д.А.</i> Семейное нейродегенеративное заболевание с синдромом паркинсонизма и бокового амиотрофического склероза	103

О Б З О Р Ы

<i>Табеева Г.Р.</i> Плацебо-аналгезия	108
<i>Янишевский С.Н.</i> Современные стратегии повышения эффективности и безопасности профилактики и лечения эмболического инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий. Возможности нейтрализующей терапии	116
<i>Алексеева Т.М., Портник О.А., Топузова М.П.</i> Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов после кардиохирургических вмешательств: этиологические, патогенетические и клинические аспекты (обзор литературы)	121
<i>Менделевич Е.Г.</i> Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологические подходы к коррекции психоневрологических расстройств	129
<i>Толмачева В.А., Нодель М.Р., Салоухина Н.И.</i> Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии	135
<i>Головачева В.А., Пожидаев К.А., Головачева А.А.</i> Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения	141

LECTURES

<i>Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V.</i> Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance	4
<i>Safiulina E.I., Zinovyeva O.E., Rameev V.V., Kozlovskaya-Lysenko L.V.</i> Peripheral nervous system involvement in systemic amyloidosis	12

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>Ostroumova T.M., Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Borisova E.V.</i> Effect of indapamide/perindopril fixed-dose combination on 24-hour blood pressure and cognitive functions in treatment-naïve middle-aged patients with essential arterial hypertension	19
<i>Sergeeva S.P., Savin A.A., Breslavich I.D., Litvitsky P.F., Arkhipov V.V.</i> The level of interleukin-6 in acute ischemic stroke: effect on the rate of recovery in patients and on the severity of neurological defect	29
<i>Gerasimova O.N., Parfenov V.A., Kalimeeva E.Yu.</i> Treatment of patients with acute and subacute dorsalgia	36
<i>Skorobogatikh K.V., Azimova Yu.E.</i> Comparative evaluation of the efficiency of a sumatriptan/dexketoprofen combination versus sumatriptan monotherapy in the treatment of a migraine attack	42
<i>Tyuvina N.A., Voronina E.O., Balabanova V.V., Tyulpin Yu.G.</i> Clinical features of depression in women compared with men	48
<i>Lobach O.I., Nikolenko V.N., Rustamova E.K., Lapina N.V., Kochurova E.V., Skorikova L.A., Gavrushova L.V.</i> Correlation of the aesthetic component of dental health and emotional state in patients with different anxiety levels	54
<i>Ivanova M.A., Parfenov V.A., Isaikin A.I.</i> Conservative treatment for patients with discogenic lumbosacral radiculopathy: results of a prospective follow-up	59
<i>Ryazhenov V.V., Gorokhova S.G., Knyazev A.V.</i> Pharmacoeconomic analysis of the use of actovegin in patients with post-stroke cognitive impairment in the health care system of the Russian Federation	66
<i>Zhanin I.S., Gusar V.A., Timofeeva A.T., Pinelis V.G., Asanov A.Yu.</i> MicroRNA expression profile in patients in the early stages of ischemic stroke	72
<i>Gilveg A.S., Parfenov V.A., Evzikov G.Yu.</i> Median nerve decompression in carpal tunnel syndrome: short- and long-term results	79
<i>Knni K.S., Dyomin T.V., Adeeva L.B.</i> Effect of mexidol on the efficiency of intravenous thrombolytic therapy for ischemic stroke during the therapeutic window	86

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Mendelevich E.G., Nurullina Ch.S.</i> Benign syringomyelia with the abortive type of the course	91
<i>Litvinenko I.V., Bisaga G.N., Chirsky V.S., Gimadutdinov R.F., Dynin P.S., Golokhvastov S.Yu., Lobzin V.Yu.</i> Balo's concentric sclerosis: a clinical case	97
<i>Davydova T.K., Tappakhov A.A., Popova T.E., Konnikova E.E., Alekseeva A.D., Popov D.A.</i> Familial neurodegenerative disease with parkinsonism syndrome and amyotrophic lateral sclerosis	103

REVIEWS

<i>Tabeeva G.R.</i> Placebo analgesia	108
<i>Yanishevsky S.N.</i> Current strategies to improve the efficiency and safety of prevention and treatment of embolic stroke in non-valvular atrial fibrillation: possibilities of neutralizing therapy	116
<i>Alekseeva T.M., Portik O.A., Topuzova M.P.</i> Posthypoxic encephalopathy in patients after cardiac surgery: etiological, pathogenetic, and clinical aspects (a literature review)	121
<i>Mendelevich E.G.</i> Alzheimer's disease: some pharmacological and non-pharmacological approaches to correcting neuropsychiatric disorders	129
<i>Tolmacheva V.A., Nodel M.R., Saloukhna N.I.</i> Non-motor disorders in cervical dystonia	135
<i>Golovacheva V.A., Pozhidaev K.A., Golovacheva A.A.</i> Cognitive impairment in patients with migraine: causes, principles of effective prevention and treatment	141

Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России,
Пермь, Россия
614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии – от патогенеза к клиническому значению

Охарактеризованы нейропатологические аспекты церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) и ее патогенез. Подробно представлены современные нейровизуализационные маркеры ЦАА и их нейропатологические корреляты. Рассмотрены фенотипическая гетерогенность заболевания и его основные клинические проявления, обновленные Бостонские диагностические критерии. Детально освещены вопросы внутримозговых кровоизлияний, церебральных микрокровоизлияний и коркового поверхностного сидероза, ассоциированных с ЦАА. Отмечено клиническое значение ЦАА для определения лечебной тактики при геморрагическом инсульте, системной тромболитической терапии и когнитивных нарушениях.

Ключевые слова: церебральная амилоидная ангиопатия; микрокровоизлияния; корковый поверхностный сидероз; геморрагический инсульт.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии – от патогенеза к клиническому значению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):4–11.

Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance

Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V.

*Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia
26, Petropavlovskaya St., Perm 614990*

The paper characterizes the neuropathological aspects of cerebral amyloid angiopathy (CAA) and its pathogenesis. It presents in detail the current neuroimaging markers of CAA and their neuropathological correlates. The phenotypic heterogeneity of the disease and its main clinical manifestations are considered; the updated Boston diagnostic criteria are formulated. The issues of intracerebral hemorrhages, cerebral microbleeding, and cortical superficial siderosis, which are associated with CAA, are elucidated in detail. CAA is noted to be of clinical significance for the determination of therapeutic policy in hemorrhagic stroke, systemic thrombolytic therapy, and cognitive impairment.

Keywords: cerebral amyloid angiopathy; microbleeding; cortical superficial siderosis; hemorrhagic stroke.

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

For reference: Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):4–11.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11

Введение

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) связана с отложением бета-амилоида (Аβ) в мозговых сосудах. ЦАА часто встречается в пожилом возрасте, она может вызвать спонтанное внутримозговое кровоизлияние (ВМК), вносит вклад в развитие когнитивных нарушений (КН), способствует возникновению геморрагических осложнений анти-тромботической и тромболитической терапии. С фундаментальной точки зрения ЦАА можно рассматривать как процесс, интегрирующий цереброваскулярный и нейродегенеративный пути старения мозга [1]. Необычность истории изучения ЦАА заключается в том, что в отличие от многих неврологических заболеваний ее патологические особенности были описаны задолго до определения ее клинического значения. Со времени первой публикации, посвященной ЦАА (S. Pantelakis, 1954), понимание ее патологических ме-

ханизмов, клинической и нейровизуализационной картины значительно расширилось. Согласно современным воззрениям, ЦАА представляет собой не только патогистологический феномен, но и гетерогенный клинический синдром. Разработка клинических и нейровизуализационных диагностических Бостонских критериев позволила значительно улучшить прижизненную диагностику заболевания. Учет нейровизуализационных проявлений ЦАА необходим для повышения безопасности лечения пациентов с цереброваскулярной патологией.

Эпидемиология

По данным аутопсии ЦАА определяется у 21% лиц в возрасте 61 года – 70 лет, 42% лиц 71 года – 80 лет, 57% лиц 81 года – 90 лет и 69% лиц 91 года – 100 лет [2]. У пациентов с деменцией в возрасте 80–90 лет ЦАА выявляется в 50–60%

случаев и у каждого 2-го больного представлена тяжелой формой [3]. При болезни Альцгеймера (БА) признаки ЦАА обнаруживаются в головном мозге у 85–95% пациентов [4]. При этом лишь у малой доли пожилых лиц в течение жизни диагностируются клинические проявления заболевания.

Нейропатологические аспекты

Характерной особенностью ЦАА является положительная окраска Конго красным, поэтому она также носит название «конгофильная ангиопатия». ЦАА развивается в результате хронического дегенеративного процесса, при котором средняя оболочка паренхиматозных артериол теряет гладкомышечные клетки с одновременным отложением эозинофильного гиалинового материала (преимущественно состоящего из более растворимого Аβ40) и возникновением ряда вторичных изменений. Выделяют ЦАА 1-го типа, характеризующуюся отложением Аβ в корковых капиллярах (с вовлечением или без вовлечения других сосудов), и ЦАА 2-го типа, при которой отложение Аβ ограничено лептоменингеальными и корковыми артериями. Спиралевидное отложение Аβ в адвентиции крупных артериол приводит к характерному пятнистому паттерну с чередованием участков ангиопатии разной степени выраженности [5].

Патогенез

В последнее десятилетие выяснено, что целостность мелких мозговых сосудов критична для обеспечения оттока из головного мозга интерстициальной жидкости. Многие вещества транспортируются в периваскулярную дренажную систему и системную лимфатическую циркуляцию. Поэтому цереброваскулярное отложение Аβ может рассматриваться в качестве индикатора недостаточности периваскулярного дренажа [6]. Эта недостаточность может запускать дальнейшие патологические процессы, что приводит к усугублению дефицита клиренса и провоцирует клинически значимые кровоизлияния и ишемическое повреждение [1]. Вследствие этого ЦАА рассматривается как ангиопатия, связанная с нарушением элиминации белков. Существует гипотеза, что периадвентициальный дренаж обусловлен пульсацией сосудов (эффект «доения»), которая снижается с возрастом и под воздействием сосудистых факторов риска. Возможно, именно нарушение дренажа в коре головного мозга приводит к расширению периваскулярных пространств (ПВП) в подлежащем белом веществе [7]. Отложение Аβ вызывает эндотелиальную дисфункцию, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и целостности гематоэнцефалического барьера. Патология капиллярного русла может служить причиной тканевой гипоксии и нейронального повреждения даже при сохраненном кровотоке. В итоге ЦАА способствует развитию кортикальной атрофии независимо от наличия БА [1].

Нейровизуализационная характеристика

Основные нейровизуализационные маркеры ЦАА — долевые гематомы, множественные строго долевые церебральные микрокровоизлияния (ЦМК), корковый поверхностный сидероз (КПС), гиперинтенсивность белого вещества, корковые микроинфаркты и видимые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) ПВП в полуовальном центре [8]. Каждый маркер отражает какой-либо механизм патогенеза ЦАА. Эти механизмы являются самостоятельными, но между ними имеется взаимодействие.

Важным этапом в идентификации проявлений ЦАА явилась разработка международного стандарта МРТ-диагностики болезни мелких сосудов [9]. Помимо МРТ, определенной диагностической ценностью обладает также позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с питсбургским лигандом (PiB), отрицательный результат которой с высокой долей вероятности позволяет исключить тяжелую ЦАА [10]. Наиболее перспективными для применения молекулярной ПЭТ являются такие неоднозначные ситуации, как гематомы смешанной локализации (долевые и глубинные), изолированные долевые гематомы без ЦМК («вероятная» ЦАА), а также случаи ЦМК или КПС без гематом.

Хотя указанные МРТ-признаки ЦАА широко используются для диагностики и мониторинга, ни один из них не является надежным маркером для клинических исследований [8]. МРТ-гистопатологическая основа биомаркеров ЦАА изучена недостаточно. Значительная часть видимых на МРТ ЦМК не подтверждается при аутопсии [1]. Распространенное мнение, что ЦМК четко связаны с тяжелой ЦАА, подвергнуто сомнению в недавнем исследовании с применением 7Т МРТ *ex vivo*. При анализе 7 из 19 ЦМК предполагаемый пораженный сосуд был идентифицирован гистологически, и только в одном случае в месте разрыва был обнаружен Аβ. Более того, плотность амилоид-позитивных кортикальных сосудов была ниже вокруг ЦМК в сравнении с контрольными зонами [11]. А. Charidimou и соавт. [12] при сопоставлении данных 105 МРТ (долевые ЦМК, КПС, ПВП полуовального центра и гиперинтенсивность белого вещества, объединенные в 6-балльную шкалу) и нейропатологического исследования (биопсия, эвакуированная гематома и аутопсийный материал) установили, что тяжесть ЦАА-ассоциированных сосудистых изменений и манифестация ЦАА в виде ВМК связаны с общим баллом интегральной шкалы.

Фенотипы

ЦАА представляет собой патогенетически гетерогенное состояние. Спорадическая ЦАА обычно развивается в пожилом и старческом возрасте, протекает в легкой форме и остается клинически невыраженной, тогда как у пациентов, имеющих симптомы ЦАА, ключевые проявления заболевания значительно варьируются и связаны с определенным биомаркером. Возможно, клиническая и МРТ-гетерогенность ЦАА отражает ее разные нейропатологические подтипы и особенности цереброваскулярного отложения Аβ [1]. Невыраженная ЦАА, наблюдаемая при старении и БА, вероятно, развивается вследствие связанной с возрастом недостаточности периваскулярного дренажа. При тяжелой ЦАА Аβ может лишь соседствовать с базальной мембраной или же полностью замещать гладкомышечные клетки, а затем и всю сосудистую стенку [13]. Гетерогенность нейропатологической основы ЦАА может также определяться воздействием факторов риска, в частности *ApoE*-генотипа и артериальной гипертензии. Показано, что выраженность ЦАА у пациентов с подтвержденным ЦАА-ассоциированным ВМК и пациентов без ВМК не различается. При этом для пациентов без ВМК характерны большее количество нейрофибриллярных клубочков и *ApoE e4*-генотип, тогда как для больных с ВМК — КПС (33% против 6%), связанный с *ApoE e2*-генотипом. Вероятно, КПС отражает лептоменингеальный паттерн отложения Аβ, тогда как ЦМК — глубокую корковую ЦАА [14].

Клинические аспекты

Клинические варианты ЦАА включают в себя спонтанные долевые ВМК, КН и деменцию, а также транзиторные фокальные неврологические эпизоды (ТФНЭ), которые получили образное название «амилоидное заклятие» и ассоциированы с конвекситальными субарахноидальными кровоизлияниями (САК) или КПС [1]. Оценка специфического влияния ЦАА на когнитивные функции затруднена коморбидностью с БА и спорадической неамилоидной ангиопатией. Умеренная и выраженная ЦАА

Диагностические критерии

В 80-х годах диагностика ЦАА проводилась только на основании гистологической оценки мозговой ткани, полученной путем биопсии, во время эвакуации гематомы или, чаще, при аутопсии. Внедрение в 90-х годах Бостонских критериев позволило устанавливать диагноз «вероятная ЦАА» прижизненно. Впервые Бостонские критерии опубликованы S.M. Greenberg и A. Charidimou [22] в 1995 г. и частично изменены в 2010 г. Ниже представлены модифицированные Бостонские критерии.

Модифицированные Бостонские критерии (2018)	
Определенная ЦАА	<i>Полное посмертное исследование, демонстрирующее:</i> долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния тяжелой ЦАА с васкулопатией отсутствие других диагностических очагов
Вероятная ЦАА с поддерживающей патологией	<i>Клинические данные и патологическая ткань (эвакуированная гематома или корковая биопсия), демонстрирующие:</i> долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния (включая ВМК, ЦМК и КПС) некоторую степень ЦАА в образцах отсутствие других диагностических очагов
Вероятная ЦАА	<i>Клинические данные и МРТ или КТ, демонстрирующие:</i> множественные кровоизлияния (ВМК, ЦМК), ограниченные долями мозга, корковыми или корково-подкорковыми зонами (допускаются мозжечковые кровоизлияния), или единичные долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния и КПС (фокальный или диссеминированный) возраст ≥ 55 лет отсутствие других причин кровоизлияний*
Возможная ЦАА	<i>Клинические данные и МРТ или КТ, демонстрирующие:</i> единичные долевые, корковые, корково-подкорковые ВМК, ЦМК или КПС (фокальный или диссеминированный) возраст ≥ 55 лет отсутствие других причин кровоизлияний*
Примечание. КТ — компьютерная томография. * — черепно-мозговая травма, геморрагическая трансформация ишемического инсульта, артериовенозная мальформация, опухоль, прием варфарина при международном нормализованном отношении >3 , васкулит.	

сочетается с низкой скоростью восприятия и нарушением эпизодической памяти [15]. Пациенты с признаками ЦАА имеют не только повышенный риск развития деменции, но и большую скорость снижения когнитивных функций [16]. Высокий балл по шкале болезни мелких сосудов (лакуны, лейкоареоз, ПВП, ЦМК) соотносится с низкой мобильностью пациентов и более грубым ограничением жизнедеятельности в остром периоде ишемического инсульта [17], а концентрация А β 40 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) связана с выраженностью и характером постинсультных КН [18]. Существуют данные, что КН при ЦАА могут предшествовать развитию ВМК, что указывает на их самостоятельность [1]. Больные ЦАА отличаются от пациентов с БА относительно сохранной эпизодической памятью при наличии регуляторных нарушений, а от пациентов с ишемическим инсультом — более низкими регуляторными и нейродинамическими показателями [19]. Возможно, КН при ЦАА обусловлены сочетанным влиянием ЦМК, микроинфарктов и нарушением нейрональных связей [1]. С точки зрения существующих патогенетических классификаций ЦАА-ассоциированные КН уместнее отнести к сосудистым КН, хотя в течение болезни неминуемо присоединяется вторичная нейродегенерация [20, 21].

В настоящее время продолжается активный поиск негеморрагических биомаркеров, которые могли бы улучшить Бостонские критерии, основанные на геморрагических проявлениях ЦАА. К таким потенциальным биомаркерам относятся: 1) гиперинтенсивность белого вещества на Т2-изображениях с тенденцией к заднему расположению или наличием пятнистого паттерна; 2) изменение диффузионно-тензорных параметров, таких как глобальная средняя диффузия и DTI-глобальная эффективность; 3) сосудистая реактивность на функциональную стимуляцию; 4) толщина коры; 5) точечная гиперинтенсивность на DWI, свидетельствующая о микроинфарктах; 6) увеличенные ПВП в полуовальном центре; 7) данные ПЭТ с PiB; 8) снижение уровня А β в ЦСЖ. У пациентов с ЦАА в ликворе наблюдается более низкая концентрация А β 42, А β 40 и более высокая концентрация *t-tau* по сравнению с контролем. От пациентов с БА больные с ЦАА отличаются более низким уровнем А β 40 и более высоким отношением *t-tau/p-tau* [23].

Долевые гематомы

Прижизненная диагностика ЦАА обычно связана с манифестацией долевого ВМК, часто локализованного в затылочных, височных и лобных областях [24] (рис. 1). Нейропатологические исследования свидетельствуют о том, что час-

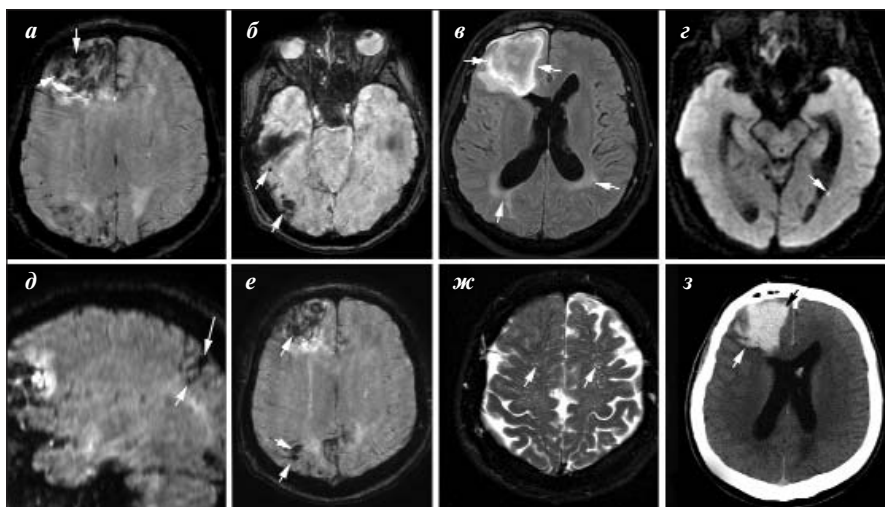


Рис. 1. Пациент А., 64 лет, поступил в неврологическое отделение с жалобами на внезапно возникшую интенсивную боль в правой лобной области. АД при поступлении — 170/100 мм рт. ст. В неврологическом статусе отмечались легкий левосторонний центральный гемипарез, выраженные дизрегуляторные КН (21 балл по Монреальской когнитивной шкале — МоСА), кинетическая апраксия и грубый атактический синдром. За время лечения наблюдались два эпизода генерализованных тонико-клонических судорог. При кардиоваскулярном обследовании подтверждена гипертоническая болезнь и выявлен нестенозирующий атеросклероз сонных артерий. Переведен на второй этап реабилитации с результатом шкалы Рэнкина 4 балла (за счет КН и атаксии), даны рекомендации по коррекции сосудистых факторов риска, строгому контролю АД и приему противотромботических препаратов. Данные нейровизуализации: а — корково-подкорковая гематома в правой лобной доле, в структуре которой определяются два микрокровоизлияния, также заметны микрокровоизлияния в затылочно-теменных отделах (SWI); б — субкортикальные микрокровоизлияния в затылочно-височных отделах справа (SWI); в — задний лейкоареоз с тенденцией к распространению к полюсу затылочной доли (Fazekas 3; FLAIR); г — микроинфаркт в левой височной доле (DWI); д — микрокровоизлияние, переходящее в КПС (SWI); е — субкортикальные микрокровоизлияния в теменно-затылочных отделах справа (SWI), всего идентифицировано 27 микрокровоизлияний; ж — МРТ-видимые ПВП в области полуовального центра (MacLulich 3; T2); з — корково-подкорковая гематома в правой лобной доле (КТ)

тота ЦАА-ассоциированных ВМК у пожилых пациентов составляет от 2 до 23% [25], при этом ЦАА занимает 33% в структуре ВМК на фоне болезни мелких сосудов [26] и 54% в структуре долевых гематом [27]. Исследование мозговой ткани, полученной при хирургических вмешательствах на долевых гематомах, продемонстрировало, что у 83% пациентов имеются признаки умеренной и тяжелой ЦАА. Другими причинами долевых гематом служили цирроз печени и неконтролируемая гипертензия. Также авторы исследования заключили, что развитие ВМК у пациентов с нетяжелой ЦАА провоцируется артериальной гипертензией и приемом антитромботических препаратов [25]. По данным А. Charidimou и соавт. [12], в подгруппе пациентов с ЦАА и ВМК частота умеренных и выраженных ПВП в полуовальном центре составила 55%, долевых ЦМК — 67%, КПС — 52% (диссеминированного — 33%), микроинфарктов — 21% и лобно-затылочного градиента — 51%. От пациентов с ЦАА, но без ВМК, эти больные отличались только наличием диссеминированного КПС. Пациенты с ЦАА-ассоциированным ВМК, как правило, моложе, чем больные с гипертензионными кровоизлияниями, у них чаще отмечаются ВМК в

анамнезе, ниже артериальное давление (АД) при поступлении, больше размер гематом и редко наблюдается прорыв крови в желудочки [26].

Клинико-генетико-патолого-анатомический анализ когорты LINCHPIN (n=110, средний возраст 83 года) показал, что долевые ВМК имелись у 56% пациентов, глубокие — у 37% и инфратенториальные — у 6%. У 58% больных с долевыми гематомами выявлена умеренная или выраженная ЦАА. У таких пациентов в 89% случаев наблюдались САК, в 39% — пальцевидные вдавления, в 50% — *ApoE e4*-генотип. На основании полученных результатов авторами предложены Эдинбургские КТ- и генетические диагностические критерии долевых ЦАА-ассоциированных ВМК. В соответствии с этими критериями наличие глубинной гематомы без САК, пальцевых вдавлений и *ApoE e4*-генотипа позволяет исключить умеренную или выраженную ЦАА; средняя вероятность умеренной и выраженной ЦАА сопряжена с долевым ВМК при наличии САК или долевым ВМК в сочетании с *ApoE e4*-генотипом; высокая вероятность умеренной или выраженной ЦАА наблюдается при долевым ВМК в сочетании с САК и пальцевыми вдавлениями или при наличии всех трех маркеров [28].

ЦМК

Множественные долевые ЦМК, отражающие периваскулярные зоны скопления нагруженных гемосидерином макрофагов, являются одним из ключевых маркеров ЦАА и позволяют оценивать динамику заболевания [1]. С позиции МРТ ЦМК определяются как мелкие очаги (от 2–3 до 10 мм) выпадения МР-сигнала с «эффектом цветения» на последовательностях, взвешенных по магнитной восприимчивости (T2* Gradient-Recall Echo — T2 GRE и Susceptibility Weighted, SWI) [9] (см. рис. 1, 2). Данные последовательности создают контраст между паренхимой головного мозга и парамагнитным материалом, например дезоксигемоглобином, гемосидерином и кальцием. Повышение мощности магнитного поля с 1,5 до 3 Т увеличивает число выявляемых ЦМК на 30%, а последовательность SWI позволяет идентифицировать в 2 раза больше ЦМК по сравнению с T2*. Паттерн распространения ЦМК в веществе головного мозга определяется их этиологией. Так, ЦМК в глубоких подкорковых или инфратенториальных областях связаны с липогиалинозом на фоне гипертензионной ангиопатии или воздействия других сосудистых факторов риска, тогда как долевые, корково-подкорковые ЦМК ассоциированы с *ApoE e2*- и *e4*-генотипами, отложением Аβ по данным ПЭТ с PiB и признаками ЦАА при аутопсии [29].

В популяционных исследованиях частота выявления ЦМК зависит от возраста и составляет от 6% у пациентов 45–50 лет, до 36% у пациентов 80 лет и старше [30]. При этом у лиц без сосудистых факторов риска встречаемость ЦМК — всего 2,3% [31]. По данным обследования когорты The Northern Manhattan Study (NOMAS) с применением T2* (n=925, средний возраст 70 лет), частота ЦМК в популяции лиц без инсульта достигает 5% [32]. При ишемическом инсульте ЦМК обнаруживаются у 15–35% пациентов, при геморрагическом инсульте — у 19–83%. У пациентов с ишемическим инсультом ЦМК наиболее часто встречаются при лакунарном варианте (26–62%). В сравнении с лицами без КН ЦМК чаще наблюдаются у лиц с умеренными КН (20–43%), БА (18–32%) и сосудистой деменцией (65–85%) [29].

ЦМК сопряжены с риском возникновения и прогрессирования КН, что может быть связано как с локальным повреждающим эффектом, так и с наличием болезни мелких сосудов или ЦАА [33]. Предложена гипотеза, согласно которой ЦМК вызывают повреждение мозга не напрямую, а посредством перифокального нейровоспаления, активации микроглии и пропитывания плазмы [34]. Наличие ЦМК (особенно ≥ 5) ассоциировано с регуляторными КН, а также снижением внимания, скорости обработки информации и глобальных когнитивных функций и может быть предиктором развития когнитивного дефицита у пациентов, перенесших ВМК [29].

ЦМК являются фактором риска развития инсульта [35]. Наибольшее клиническое значение ЦМК, безусловно, связано с тем, что их наличие существенно повышает риск развития ВМК, особенно на фоне антитромботической терапии. Метаанализ 15 исследований (более 5000 пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой) продемонстрировал, что наличие ЦМК ассоциировано с увеличением риска ишемического инсульта в 2 раза и геморрагического инсульта в 6 раз. У пациентов с ≥ 5 ЦМК риск ВМК повышен в 14 раз, тогда как риск ишемического инсульта — в 2,7 раза [36]. Важно отметить, что прием антиагрегантов в качестве вторичной профилактики снижает риск ишемического инсульта на 0,5–2,5% [37], при этом наличие ≥ 5 ЦМК повышает абсолютный риск на 8,2% для ВМК и на 5,1% для ишемического инсульта.

Частота ЦМК у пациентов после внутривенного тромболитического лечения составляет 24%, и их наличие сопряжено с повышенным риском симптомной геморрагической трансформации (отношение шансов, ОШ 2,18) и худшего функционального исхода (ОШ 1,58) [38], особенно при идентификации > 10 ЦМК [39].

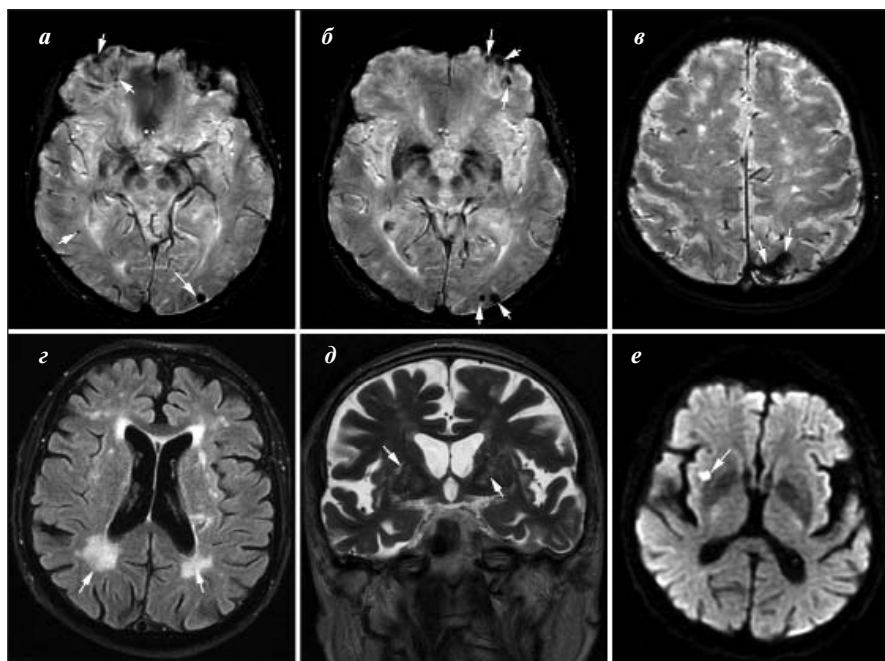


Рис. 2. Пациент Б., 83 лет, поступил в неврологическое отделение для обследования с жалобами на неустойчивость при ходьбе. Неустойчивость возникла остро 3 года назад и сопровождалась двоением в глазах, в связи с чем прошел лечение в сосудистом отделении с диагнозом «ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне». В неврологическом статусе отмечались умеренные постуральные нарушения и КН (26 баллов по МоСА). При кардиоваскулярном обследовании выявлена гипертоническая болезнь. Данные нейровизуализации: а, б — множественные подкорковые долевые микрокровоизлияния (всего 8; SWI); в — КПС (SWI); г — преимущественно задний лейкоареоз (Fazekas 3; FLAIR); д — МРТ-видимые ПВП в области базальных ядер и полуовального центра (MacLulich 3); е — микроинфаркт в правой теменной доле (DWI)

КПС

Относительно недавно был описан еще один ключевой геморрагический маркер ЦАА — КПС [40]. Возникновение данного феномена связано с повторяющимися эпизодами просачивания крови в субарахноидальное пространство из пораженных ЦАА хрупких сосудов. Как и при ЦМК, гемосидерин при КПС находится преимущественно в макрофагах. Отложение гемосидерина в поверхностных слоях коры с каждой стороны извилины проявляется характерным паттерном выпадения сигнала на T2*- и SWI-последовательностях МРТ в виде двух дорожек (см. рис. 2). КПС может быть подразделен на фокальный (распространяется на ≤ 3 борозды) и диссеминированный (≥ 4 борозды). Основные маски КПС — корковые вены, тромбированные сосуды, геморрагическая трансформация инфаркта и отложения кальция [14].

Встречаемость КПС у лиц 60 лет и старше без деменции (n=1062, Роттердамское исследование) составляет 0,7%, что значительно ниже распространенности ЦМК (14%). У всех пациентов с КПС наблюдались также долевые ЦМК, и по крайней мере одно из них локализовалось вблизи КПС [41]. При этом появляется все больше данных в пользу того, что КПС может не сопровождаться ЦМК (в 6–54% случаев) и являться единственным маркером ЦАА [14].

У пациентов кабинета памяти (все типы КН) КПС имелся в 3% случаев и сочетался с долевыми ЦМК и выраженным лейкоареозом; в подгруппе с вероятной ЦАА от-

мечались схожие ассоциации, а также взаимосвязь с ПВП в области семиовального центра [41]. У пациентов с КН области КПС коррелируют с накоплением *PiB* и *ApoE e2*-генотипом [42].

ЦАА является наиболее частой причиной КПС и САК у лиц старше 60 лет, в более молодом возрасте такой причиной служит синдром обратимой церебральной вазоконстрикции [43]. КПС обнаружен у 60,5% пациентов с гистологически подтвержденной ЦАА ($n=38$) и не наблюдался ни в одном случае неамилоидного ВМК [44]. Дальнейшие исследования продемонстрировали наличие МРТ-признаков КПС у 40% пациентов с вероятной ЦАА [14].

Именно КПС в настоящее время рассматривается в качестве наиболее специфического маркера ЦАА, так как он связан с развитием ТФНЭ и значительным риском возникновения клинически явного долевого ВМК [1]. При возможной и вероятной ЦАА риск ВМК в течение 4 лет у пациентов без КПС составляет 25%, тогда как при фокальном КПС он увеличивается до 29%, а при диссеминированном КПС — до 74%. Риск рецидива ВМК у пациентов с ЦАА-ассоциированным ВМК возрастает при приеме антитромботических препаратов или наличии КПС [45].

Специфическим клиническим проявлением КПС служат ТФНЭ, которые наблюдаются у 14% пациентов с ЦАА. Они представляют собой рецидивирующие, стереотипные, транзиторные (до нескольких минут или часов) эпизоды парестезий, онемения или парезов. Распространяющийся характер, небольшая продолжительность и стереотипность эпизодов могут указывать на их эпилептический генез, корковую распространяющуюся деполаризацию или вазоспазм. Наличие ТФНЭ свидетельствует о повышенном риске симптомных долевого ВМК [14].

Практическое значение

Высокая распространенность и клиническое значение ЦАА у пациентов с цереброваскулярной болезнью и/или КН делают целесообразным использование у них мультимодальных МРТ-протоколов с обязательным включением последовательностей T2* или SWI. Предпочтительно проводить оценку нейровизуализационных маркеров болезни мелких сосудов и ЦАА с учетом рекомендаций STRIVE v1 [9], а также консенсусных критериев для КПС [14]. При наличии единичных или множественных долевого, коркового, корково-подкорковых ВМК, ЦМК или КПС рекомендуется использовать для диагностики ЦАА Бостонские критерии (2018). В рутинной работе сосудистых отделений следует уделять особое внимание пациентам с первичными долевыми гематомами и тщательно анализировать данные КТ с учетом Эдинбургских критериев (2018). У этих пациентов, а также у всех больных с подозрением на ЦАА целесообразно, при возможности, определять *ApoE*-генотип.

При выяснении анамнеза у пожилых пациентов с КН, особенно при наличии МР-маркеров ЦАА, необходимо активно выявлять ТФНЭ. При обнаружении таких эпизодов и отсутствии данных нейровизуализации проводят МРТ головного мозга с применением последовательности SWI и оценкой КПС. При подтверждении ТФНЭ могут быть назначены антиконвульсанты или препараты для профилактики мигрени. Следует учитывать, что у таких пациентов имеется наибольший риск геморрагического инсульта.

Лечение ВМК у пациентов с ЦАА проводится по общепринятым рекомендациям. В настоящее время не существует специфического лечения ЦАА, и ведение пациентов заключается в профилактике геморрагического инсульта и деменции. При этом наиболее важно принять взвешенное решение об отказе от использования некоторых препаратов, повышающих геморрагический риск (антиагреганты, антикоагулянты). Для этого необходимы максимально точное определение причины геморрагического инсульта с применением Бостонских и Эдинбургских критериев, а также интегральная оценка маркеров ЦАА при помощи соответствующих МРТ-шкал. Большинство экспертов сходятся во мнении, что у пациентов с долевыми гематомами в анамнезе следует избегать применения антитромботических препаратов, насколько это возможно исходя из имеющейся коморбидности [1]. Американская ассоциация кардиологов и специалистов по инсульту (AHA/ASA) рекомендует отказаться от назначения антикоагулянтов у пациентов с долевыми ВМК, но позволяет возобновить их использование после перенесенного не долевого геморрагического инсульта. Согласно рекомендациям Европейского инсультного общества (ESO) по лечению фибрилляции предсердий, возможен отказ от возобновления приема оральных антикоагулянтов после развития ВМК, в частности при наличии коркового кровоизлияния и/или >10 ЦМК. В данном случае может рассматриваться вариант окклюзии ушка левого предсердия [46] или назначения новых оральных антикоагулянтов. Возможность приема антиагрегантов после ЦАА-ассоциированного геморрагического инсульта в настоящее время активно обсуждается. Вероятно, часть ответов будет получена в недавно начавшемся клиническом исследовании RESTART [47]. Еще более сложным является решение вопроса о назначении антитромботической терапии пациентам с бессимптомными ЦМК или КПС, удовлетворяющим Бостонским критериям ЦАА. Пока отсутствуют результаты рандомизированных клинических исследований, профилактика и лечение у таких пациентов проводятся по общим рекомендациям.

Хотя развитие ЦАА не связано напрямую с артериальной гипертензией, необходим строгий контроль АД в нормальном диапазоне, особенно после перенесенного ВМК. Подгрупповой анализ исследования PROGRESS показал, что снижение АД уменьшает риск рецидива ЦАА-ассоциированного ВМК на 77% за 4 года наблюдения [48], тогда как неадекватный контроль АД ведет к повышению риска рецидива долевого ВМК в 3,5 раза [49]. Кроме того, своевременная коррекция артериальной гипертензии, вероятно, способствует сохранению когнитивного резерва, что может отсрочить развитие КН при ЦАА [50]. Так, показано, что у нелеченных больных среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией 1–2-й степени с небольшой длительностью заболевания в отличие от лиц того же возраста наблюдается нарушение микроструктуры некоторых зон головного мозга в сочетании со снижением кровотока в лобных долях [51].

Поскольку наличие >10 ЦМК значительно повышает риск развития клинически явной геморрагической трансформации на фоне внутривенной тромболитической терапии, в последней редакции клинических рекомендаций AHA/ASA (2018) по ведению пациентов в остром периоде

ишемического инсульта оговаривается возможность отказа от выполнения внутривенного тромболизиса в данной ситуации [52]. При наличии меньшего числа ЦМК пациент также подвергается повышенному геморрагическому риску и нуждается в строгом мониторинге и коррекции АД во время процедуры. Перспективными для таких больных могут быть использование меньшей дозы тромболитика (0,6 мг/кг) и проведение тромбоэкстракции.

Профилактика сосудистых КН в целом основывается на модификации образа жизни, контроле сосудистых факторов риска, лечении сопутствующих сосудистых заболеваний и предупреждении инсульта [52, 53]. У пациентов с ЦАА целесообразно поддержание достаточного уровня физической активности, соблюдение средиземноморской диеты с ограничением соли, использование когнитивного тренинга и методик контроля стресса [54].

ЛИТЕРАТУРА

- Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017 Jul 1;140(7):1829-1850. doi: 10.1093/brain/awx047.
- Attems J, Lauda F, Jellinger KA. Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy: an autopsy study. *J Neurol*. 2008 Jan;255(1):70-6. doi: 10.1007/s00415-008-0674-4. Epub 2008 Jan 18.
- Keage HA, Carare RO, Friedland RP, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol*. 2009 Jan 13;9:3. doi: 10.1186/1471-2377-9-3.
- Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002 May;109(5-6):813-36.
- Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: Sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Feb;37(1):75-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x.
- Carare RO, Hawkes CA, Jeffrey M, et al. Review: cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013 Oct;39(6):593-611. doi: 10.1111/nan.12042.
- Carare RO, Kalaria R. Cerebrovascular pathology: the dark side of neurodegeneration. *Acta Neuropathol*. 2016 May;131(5):641-3. doi: 10.1007/s00401-016-1573-x.
- Greenberg SM, Salman RA, Biessels GJ, et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):419-28. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70003-1. Epub 2014 Feb 27.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. 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.
- Baron JC, Farid K, Dolan E, et al. Diagnostic utility of amyloid PET in cerebral amyloid angiopathy-related symptomatic intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 May;34(5):753-8. doi: 10.1038/jcbfm.2014.43. Epub 2014 Mar 12.
- van Veluw SJ, Biessels GJ, Bouvy WH, et al. Cerebral amyloid angiopathy severity is linked to dilation of juxtacortical perivascular spaces. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Mar;36(3):576-80. doi: 10.1177/0271678X15620434. Epub 2015 Dec 7.
- Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, et al. Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Small Vessel Disease in Cerebral Amyloid Angiopathy: An Imaging-Pathologic Study of Concept Validation. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):994-1001. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0832.
- Keable A, Fenna K, Yuen HM, et al. Deposition of amyloid beta in the walls of human leptomeningeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May;1862(5):1037-46. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.08.024. Epub 2015 Aug 29.
- Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015 Aug;138(Pt 8):2126-39. doi: 10.1093/brain/awv162. Epub 2015 Jun 26.
- Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):320-7. doi: 10.1002/ana.22112. Epub 2010 Nov 8.
- Boyle PA, Yu L, Nag S, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*. 2015 Dec 1;85(22):1930-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000002175. Epub 2015 Nov 4.
- Кулеш АА, Кайлева НА, Горст НХ, Шестаков ВВ. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):24-31. [Kulesh AA, Kaileva NA, Gorst NK, Shestakov VV. A relationship between the integrated assessment of magnetic resonance imaging markers for cerebral small vessel disease and the clinical and functional status in the acute period of ischemic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):24-31. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-24-31
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Кукулина ЕМ, Шестаков ВВ. Амилоид-бета 40 как биомаркер когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(3):79-86. [Kulesh AA, Drobakha VE, Kuklina EM, Shestakov VV. Amyloid-beta 40 as a biomarker of cognitive impairment in acute ischemic stroke. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2017;16(3):79-86. (In Russ.).]
- Case NF, Charlton A, Zwiars A, et al. Cerebral amyloid angiopathy is associated with executive dysfunction and mild cognitive impairment. *Stroke*. 2016 Aug;47(8):2010-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012999. Epub 2016 Jun 23.
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2015. 187 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2015. 187 p.]
- Кулеш АА, Шестаков ВВ. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):68-75. [Kulesh AA, Shestakov VV. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68-75. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75
- Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):491-497. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016990. Epub 2018 Jan 15.
- Charidimou A, Friedrich JO, Greenberg SM, Viswanathan A. Core cerebrospinal fluid biomarker profile in cerebral amyloid angiopathy: A meta analysis. *Neurology*. 2018 Feb 27;90(9):e754-e762. doi: 10.1212/WNL.0000000000005030. Epub 2018 Jan 31.
- Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamanesh A, et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: evidence for different disease phenotypes. *Neurology*. 2015 Mar 24;84(12):1206-12. doi: 10.1212/WNL.0000000000001398. Epub 2015 Feb 25.
- Lin CM, Arishima H, Kikuta KI, et al. Pathological examination of cerebral amyloid angiopathy in patients who underwent removal of lobar hemorrhages. *J Neurol*. 2018 Mar;265(3):567-577. doi: 10.1007/s00415-018-8740-z. Epub 2018 Jan 22.
- Roh D, Sun CH, Schmidt JM, et al. Primary Intracerebral Hemorrhage: A Closer Look at Hypertension and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Neurocrit Care*. 2018 Aug;29(1):77-83. doi: 10.1007/s12028-018-0514-z.

27. Guidoux C, Hauw JJ, Klein IF, et al. Amyloid Angiopathy in Brain Hemorrhage: A Postmortem Neuropathological Magnetic Resonance Imaging Study. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(3-4):124-131. doi: 10.1159/000486554. Epub 2018 Mar 20.
28. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol.* 2018 Mar;17(3):232-240. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30006-1. Epub 2018 Jan 10.
29. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol.* 2014 Jan 6;4:205. doi: 10.3389/fneur.2013.00205. eCollection 2014 Jan 6.
30. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke.* 2010 Oct;41(10 Suppl):S103-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595181.
31. Chowdhury MH, Nagai A, Bokura H, et al. Age-related changes in white matter lesions, hippocampal atrophy, and cerebral microbleeds in healthy subjects without major cerebrovascular risk factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011 Jul-Aug;20(4):302-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.12.010. Epub 2010 Jul 15.
32. Caunca MR, Del Brutto V, Gardener H, et al. Cerebral Microbleeds, Vascular Risk Factors, and Magnetic Resonance Imaging Markers: The Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Sep 16;5(9). pii: e003477. doi: 10.1161/JAHA.116.003477.
33. Werring DJ, Gregoire SM, Cipolotti L. Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2010 Dec 15;299(1-2):131-5. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.034. Epub 2010 Sep 17.
34. Rosidi NL, Zhou J, Pattanaik S, et al. Cortical microhemorrhages cause local inflammation but do not trigger widespread dendrite degeneration. *PLoS One.* 2011;6(10):e26612. doi: 10.1371/journal.pone.0026612. Epub 2011 Oct 19.
35. Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, et al. Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke.* 2011 Jul;42(7):1867-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.601922. Epub 2011 May 19.
36. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology.* 2016 Oct 4;87(14):1501-1510. Epub 2016 Sep 2.
37. 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.
38. Charidimou A, Shoamanesh A. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis. International META-MICROBLEEDS Initiative. *Neurology.* 2016 Oct 11;87(15):1534-1541. Epub 2016 Sep 14.
39. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016 Jun 1;73(6):675-83. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0292.
40. Linn J, Herms J, Dichgans M, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Jan;29(1):184-6. Epub 2007 Oct 18.
41. Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, et al. Superficial siderosis in the general population. *Neurology.* 2009 Jul 21;73(3):202-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ae7c5e.
42. Na HK, Park JH, Kim JH, et al. Cortical superficial siderosis: A marker of vascular amyloid in patients with cognitive impairment. *Neurology.* 2015 Feb 24;84(8):849-55. doi: 10.1212/WNL.0000000000001288. Epub 2015 Jan 28.
43. Khurram A, Kleinig T, Leyden J. Clinical associations and causes of convexity subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2014 Apr;45(4):1151-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004298. Epub 2014 Feb 4.
44. Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010 Apr 27;74(17):1346-50. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dad605.
45. Charidimou A, Peeters AP, Jager R, et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2013 Nov 5;81(19):1666-73. doi: 10.1212/01.wnl.0000435298.80023.7a. Epub 2013 Oct 9.
46. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016 Nov;18(11):1609-1678. Epub 2016 Aug 27.
47. <http://www.restarttrial.org/>
48. Arima H, Tzourio C, Anderson C, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke.* 2010 Feb;41(2):394-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.563932. Epub 2009 Dec 31.
49. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015 Sep 1;314(9):904-12. doi: 10.1001/jama.2015.10082.
50. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. *Нервные болезни.* 2015;(1):16-22. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment in arterial hypertension. *Nervnye bolezni.* 2015;(1):16-22. (In Russ.)].
51. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Перепелова ЕМ и др. Поражение головного мозга как органа-мишени у пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией. *Лечебное дело.* 2017;(4):34-41. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Perepelova EM, et al. Brain damage as a target organ in middle-aged patients with uncomplicated arterial hypertension. *Lechebnoe delo.* 2017;(4):34-41. (In Russ.)].
52. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158. Epub 2018 Jan 24.
53. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта и когнитивных нарушений. *Медицинский совет.* 2016;(11):18-24. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke and cognitive impairment. *Meditinskii sovet.* 2016;(11):18-24. (In Russ.)].
54. Rakesh G, Szabo ST, Alexopoulos GS, Zannas AS. Strategies for dementia prevention: latest evidence and implications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2017 Aug;8(8-9):121-136. doi: 10.1177/2040622317712442. Epub 2017 Jun 27.

Поступила 27.04.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Сафиулина Э.И.¹, Зиновьева О.Е.¹, Рамеев В.В.², Козловская-Лысенко Л.В.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, ²кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5

Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе

Поражение периферической нервной системы может быть основным проявлением системного амилоидоза либо возникать на поздних стадиях заболевания на фоне полиорганной патологии. В зависимости от локализации отложений амилоида в периферической нервной системе развиваются фокальная, множественная мононевропатия, радикулопатия, полиневропатия, дисфункция вегетативной нервной системы, миопатия. Наиболее характерным симптомом при системном амилоидозе является сенсорно-моторная полиневропатия, сопровождающаяся в большинстве случаев вовлечением в патологический процесс вегетативных нервных волокон. Поражение периферической нервной системы в случаях системного амилоидоза носит прогрессирующий характер, приводя к инвалидизации пациента, что делает актуальной раннюю диагностику заболевания и его неврологических проявлений с последующим проведением патогенетической терапии.

Ключевые слова: системный амилоидоз; амилоидная невропатия; амилоидная миопатия; патогенез; клинические проявления; диагностика.

Контакты: Ольга Евгеньевна Зиновьева; zinovyevaolga@yandex.ru

Для ссылки: Сафиулина ЭИ, Зиновьева ОЕ, Рамеев ВВ, Козловская-Лысенко ЛВ. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):12–18.

Peripheral nervous system involvement in systemic amyloidosis

Safilina E.I.¹, Zinovyeva O.E.¹, Rameev V.V.², Kozlovskaya-Lysenko L.V.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, ²Department of Internal Medicine, Occupational Diseases, and Pulmonology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²11, Rossolimo St., Build. 5, Moscow 119021

Peripheral nervous system involvement may be a main manifestation of systemic amyloidosis or occur in the later stages of the disease in the presence of multiple organ pathology. Focal, multiple mononeuropathy, radiculopathy, polyneuropathy, autonomic nervous system dysfunction, and myopathy develop depending on the localization of amyloid deposits in the peripheral nervous system. The most characteristic symptom in systemic amyloidosis is sensorimotor polyneuropathy accompanied in most cases by the involvement of autonomic nerve fibers in the pathological process. In cases of systemic amyloidosis, peripheral nervous system involvement is progressive, leading to disability, which makes the early diagnosis of the disease and its neurological manifestations and subsequent pathogenetic therapy relevant.

Keywords: systemic amyloidosis; amyloid neuropathy; amyloid myopathy; pathogenesis; clinical manifestations; diagnosis.

Contact: Olga Evgenyevna Zinovyeva; zinovyevaolga@yandex.ru

For reference: Safilina EI, Zinovyeva OE, Rameev VV, Kozlovskaya-Lysenko LV. Peripheral nervous system involvement in systemic amyloidosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):12–18.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-12-18

Введение

Амилоидоз — собирательное понятие, объединяющее группу заболеваний, основу патогенеза которых составляет отложение в интерстиции патологического нерастворимого фибриллярного гликопротеина (амилоида). В строении амилоида доминируют бета-складчатая конформационная структура, высокая упорядоченность («кристалл на плоскости»), определяющие его специфическое свойство — способность к двойному лучепреломлению при окраске Конго красным, меняющим при наличии амилоида красный цвет на желто-зеленое свечение в поляризованном свете. Данное свойство в XIX в. впервые заметил немецкий патолог Р. Вир-

хов, выявивший способность амилоида окрашиваться сульфатированным йодом в сине-черный цвет, наподобие крахмала, и предложил термин «амилоидоз» (от греч. *amylon* — крахмал) [1–3].

Основой для образования амилоида являются белки-предшественники (80% массы амилоида), сегодня известно более 30 таких белков. У каждого белка существенно отличаются механизмы синтеза, утилизации, биологические функции, что определяет различия в клинических проявлениях и подходах к лечению амилоидоза. По этой причине разные формы амилоидоза рассматривают как разные заболевания и, согласно современной классификации (см. таб-

Современная классификация амилоидоза (с сокращениями), ВОЗ (1993) [1]

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе при периодической болезни и синдроме Макла–Уэллса
AL	λ -, κ -легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях (идиопатический), при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрёма
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полиневропатического, кардиопатического амилоидоза и др., системный старческий амилоидоз
A β 2M	β_2 -микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полиневропатия
AApoA1	Аполипопротеин A1	Амилоидная полиневропатия (III тип, по Van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
A β	β -белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Голландия)
APrP ^{Sc}	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда–Якоба, болезнь Герстманна–Штраусслера–Шейнкера, куру, фатальная семейная бессонница
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2-го типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	Амилоидоз при медулярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Исландия)

лицу), обозначают аббревиатурой, составленной из названия белка-предшественника, специфичного для той или иной формы амилоидоза [1, 4].

Так, повышенная выработка легких или тяжелых цепей иммуноглобулинов у больных с моноклональными гаммапатиями может привести к развитию соответственно AL-амилоидоза (A — amyloid, L — light chains of immunoglobulins) и AH-амилоидоза (H — heavy chains of immunoglobulins), а транстиретин (ATTR), β -белок — к возникновению A β -амилоидоза при болезни Альцгеймера, синдроме Дауна и амилоидной ангиопатии мозговых сосудов. При системных формах амилоидоза белок-предшественник циркулирует в крови и вызывает поражение многих органов (почки, сердце, желудочно-кишечный тракт, орган зрения, периферическая нервная система). Локальная продукция белка-предшественника и последующее накопление амилоида способствуют развитию локального амилоидоза того или иного органа. В этом случае, как правило, белок-предшественник не поступает в системный кровоток, поэтому перехода локального амилоидоза в системный обычно не происходит.

Среди системных форм амилоидоза поражение периферической нервной системы наиболее характерно для транстиретинового (ATTR), аполипопротеинового A1 (AApoA1), гелсолинового (AGel) амилоидоза. Отложение патологического белка выявляется в эпинеурии, периневрии, эндоневрии, в мелких кровеносных сосудах (*vasa nervorum*) и капиллярах, приводя к прогрессирующей аксональной дегенерации вследствие ишемии и компрессии нервных волокон. Амилоид обнаруживается также в связочном

аппарате, вызывая сдавление нервов, что клинически проявляется туннельными невропатиями, а также в интрамуральных сплетениях, блуждающем нерве и автономных ганглиях, обуславливая вегетативную дисфункцию [5, 6]. Таким образом, поражение периферической нервной системы носит полиморфный характер, что не всегда позволяет на раннем этапе определить истинную причину клинических проявлений. Зачастую в случае прогрессирующей дистальной невропатии в рамках ATTR и других форм наследственного амилоидоза ошибочно диагностируют идиопатическую аксональную полиневропатию, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП), боковой амиотрофический склероз [7]. Ранняя диагностика системного амилоидоза и его неврологических проявлений, своевременное назначение патогенетической терапии позволяют замедлить прогрессирование симптоматики и улучшить качество жизни пациентов.

Поражение периферической нервной системы при первичном AL-амилоидозе

Первичный AL-амилоидоз обусловлен приобретенной избыточной экспрессией легких цепей моноклонального иммуноглобулина вследствие возникновения аномального клона плазматических клеток в костном мозге. Средний возраст дебюта заболевания составляет 65 лет (у большинства пациентов — 50–67 лет). В США ежегодно AL-амилоидоз выявляется у 8 больных на 1 млн населения [1]. Заболевание характеризуется преимущественным поражением почек,

сердца, печени и желудочно-кишечного тракта. К наиболее частым проявлениям вовлечения периферической соматической нервной системы относятся сенсорно-моторная аксональная полиневропатия и карпальный туннельный синдром (КТС), как правило, возникающие спустя несколько лет после манифестации амилоидоза [2, 8, 9].

В случаях полиневропатии, встречающейся у трети пациентов, в клинической картине доминируют нарушения болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей, обусловленные поражением тонких нервных волокон и сопровождающиеся парестезиями и дизестезиями [10]. На более поздних стадиях поражаются толстые, хорошо миелинизированные нервные волокна, что проявляется нарушением глубокой чувствительности и развитием вялых дистальных парезов [8, 10, 11].

Для AL-амилоидоза характерен двусторонний КТС, встречающийся в 25% случаев [10, 12]. Его клинические проявления включают болевой синдром, чувствительные и двигательные нарушения в зоне иннервации срединного нерва. Также отмечаются вазомоторно-секреторно-трофические расстройства, что объясняется большим количеством вегетативных волокон в составе данного нерва. В некоторых случаях признаки туннельной невропатии возникают задолго до появления симптомов органного поражения [8].

При AL-амилоидозе описаны также множественная аксональная мононевропатия верхних конечностей, пояснично-крестцовая радикулопатия [8]. В редких случаях встречается краниальная невропатия с поражением обонятельного, глазодвигательного и лицевого нервов [13, 14].

Наряду с периферической соматической невропатией у 65% пациентов с AL-амилоидозом отмечаются симптомы поражения вегетативной нервной системы: тошнота, рвота, диарея, чередующаяся с констипацией; нарушение мочеиспускания, ортостатическая гипотензия и эректильная дисфункция [8]. К наиболее частым проявлениям автономной невропатии относится ортостатическая гипотензия, выявляемая, по еще не опубликованным данным В.В. Рамеева и соавт., у 47% пациентов на момент установления диагноза.

В редких случаях наблюдается ассоциированная с AL-амилоидозом миопатия, впервые описанная в 1929 г. немецким патологом О. Любаршем [15]. Отложения патологического белка выявляются преимущественно в соединительнотканной строме и сосудах перимизия и эндомизия [15, 16]. Для амилоидной миопатии характерна слабость проксимальных групп мышц ног, выявляемая при подъеме по лестнице, вставании из положения сидя. Нередко мышцы выглядят гипертрофированными, формируя иллюзию атлетического телосложения пациента [16, 17]. Эффект гипертрофии создает накопление в мышцах амилоида (псевдогипертрофия мышц). Также могут наблюдаться слабость мышц-сгибателей шеи, плечевого пояса, миалгии [18]. Описаны случаи, когда миопатический синдром отмечался в дебюте системного амилоидоза до развития полиорганного поражения, что затрудняло диагностику [17]. В клинической картине AL-амилоидоза возможно также сочетание миопатии и полиневропатии.

Накопление амилоида в мышцах языка приводит к макроглоссии, при этом резко нарушаются его функции — пациента беспокоят постоянные поперхивания, нечеткая речь, невозможность полностью закрыть рот. Перечисленные нарушения резко снижают социальную активность па-

циентов. Макроглоссию считают характерным проявлением AL-типа амилоидоза [2, 12].

Для AL-амилоидоза типично также поражение мускулатуры верхних отделов дыхательных путей, глотки, проявляющееся дисфагией и дисфонией [19].

Поражение периферической нервной системы при наследственном транстиретиновом амилоидозе

Наследственный ATTR-амилоидоз обусловлен мутацией в гене транстиретина — транспортного белка, участвующего в переносе тироксина и ретинола. В настоящее время описано свыше 120 мутаций, большая часть из которых являются амилоидогенными, т. е. приводящими к развитию заболевания [20]. Распространенность наследственного ATTR-амилоидоза составляет примерно 1 на 1 тыс. в США и Европе [21]. Наибольшая частота заболевания отмечается в таких эндемичных странах, как Япония, Португалия и Швеция, где этот показатель варьируется от 0,9 до 204 : 1 млн человек, достигая 3,8—1631 : 1 млн в отдельных субрегионах [22].

Распределение амилоида и характер поражения органов и систем многие исследователи связывают с типом амилоидогенной мутации. У трети пациентов в клинической картине доминирует поражение периферической нервной системы — семейная амилоидная (транстиретиновая) полиневропатия (ТТР-САП); еще у трети преобладают кардиологические проявления — семейная амилоидная (транстиретиновая) кардиомиопатия. В остальных случаях наблюдается смешанный вариант поражения [20].

Основное клиническое проявление при ТТР-САП — первично аксональная прогрессирующая сенсорно-моторная полиневропатия в сочетании с автономными нарушениями. Впервые ТТР-САП была подробно описана португальским неврологом С. Andrade в период с 1939 по 1952 г. В конце 1939 г. в португальском рыбацком поселке Povo de Varzim С. Andrade наблюдал женщину 37 лет с быстро прогрессирующей невропатией, которая часто встречалась в этой местности. Несколько позже данная болезнь была выявлена также в других районах Португалии (Орото, Beira). К 1970 г. С. Andrade обобщил 284 наблюдения болезни в 173 семьях. Болезнь начиналась на 2—3-м десятилетии жизни, исподволь, неуклонно прогрессировала, приводя через 7—12 лет к летальному исходу, главным образом от кахексии или интеркуррентных инфекций [23]. До обнаружения в 1978 г. транстиретина в составе амилоида этот вариант наследственного амилоидоза называли семейной амилоидной полиневропатией I (португальского) типа [24].

В большинстве случаев ТТР-САП обнаруживается мутация Val30Met с аутосомно-доминантным типом наследования [25]. Высокая распространенность этой мутации отмечается в Португалии, Японии и Швеции. В северной части Португалии частота Val30Met составляет 1 : 538, что существенно выше, чем в США — 1 : 1 млн до 1 : 100 тыс. населения [8].

Для эндемичных областей Португалии, Бразилии и Японии характерно раннее развитие полиневропатии (до 50 лет). В Швеции, Великобритании и Италии симптомы чаще появляются после 50 лет [20]. Для случаев раннего дебюта заболевания характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Степень пенетрантности мутации зна-

чительно варьируется. В Португалии у носителей мутации Val30Met заболевание развивается в 80% случаев, в то время как у носителей той же мутации из Швеции — только в 5–10% [8].

В дебюте заболевания пациентов беспокоят ощущения онемения, покалывания, жжения в стопах, усиливающиеся в вечернее время, нередко сопровождающиеся болевым синдромом [26, 27]. Эти симптомы связаны с поражением тонких немиелинизированных и слабомиелинизированных нервных волокон в составе периферических нервов, участвующих в проведении болевой и температурной чувствительности. По мере прогрессирования в патологический процесс вовлекаются толстые, хорошо миелинизированные нервные волокна, что приводит к нарушению глубокой чувствительности и мышечной слабости, наиболее выраженному в дистальных отделах с последующим распространением на проксимальные отделы конечностей. При клиническом обследовании выявляются ступняж, вследствие пареза мышц-разгибателей стоп; гипо- и атрофия межкостных мышц кистей, тенара и гипотенара. У пациентов могут наблюдаться деформации суставов, трофические язвы, цианотичность и снижение температуры кожных покровов кистей и стоп [8, 28]. Для раннего дебюта ТТР-САП характерно развитие автономных расстройств, таких как ортостатическая гипотензия, постпрандиальная диарея, рвота, гипо-/ангидроз, тазовые нарушения, эректильная дисфункция (в некоторых случаях она возникает еще до появления симптомов полиневропатии) [8]. Характерны нарушения внутрисердечной проводимости [7].

В случаях позднего дебюта ТТР-САП (после 50 лет) симптомы поражения вегетативной нервной системы менее выражены и развиваются отсроченно, нередко спустя 2–3 года после появления признаков соматической невропатии, однако затем быстро прогрессируют. Часто отмечается амилоидная кардиомиопатия, проявляющаяся застойной сердечной недостаточностью, нарушениями ритма, рефрактерными к лечению [7].

Реже в дебюте заболевания наблюдается КТС. Эта клиническая разновидность АТТР-амилоидоза, впервые описанная J.G. Rukavina и соавт. в 1956 г., считалась самостоятельным вариантом семейного амилоидоза и называлась семейной амилоидной невропатией II типа, пока не было показано, что развитие амилоидоза, как и в случае полиневропатии португальского типа, связано с отложением транстретина [3, 5].

Для данной формы характерны такие мутации, как Leu58His, Ile84Ser, Tyr114His [20]. У пациентов выявляют двусторонний КТС, а через 5–10 лет присоединяется генерализованная полиневропатия. Еще одной особенностью является тяжелое поражение сердца и почек. Больные погибают в основном от тяжелой сердечной и/или почечной недостаточности. Также отмечаются симптомы поражения глаз («мушки» перед глазами, прогрессирующее снижение остроты зрения) [3, 5].

Поражение скелетной мускулатуры при АТТР-амилоидозе носит вторичный характер вследствие денервации. Встречаются описания редких случаев отложения патологического белка в мышцах конечностей, хотя, как и при AL-амилоидозе, поражение сердечной мышцы выявляется часто [29].

Аполипопротеиновая A1

семейная амилоидная полиневропатия

ААpoA1-амилоидоз (ранее — семейная амилоидная полиневропатия III типа) с аутосомно-доминантным типом наследования впервые был описан Van Allen и соавт. в 1969 г. в 4 поколениях у 13 членов семьи, предки которой прибыли в штат Айова из Шотландии, Англии и Ирландии.

Аполипопротеин A1 — белок плазмы, синтезируемый в тонком кишечнике и печени, выполняющий функцию аккумуляции липидов в тканях с последующей их транспортировкой в печень. Аккумуляция липидов аполипопротеином A1 сопровождается разворачиванием вторичной структуры белка, в то время как для обеспечения транспортной функции необходима свернутая конформация. Способность аполипопротеина A1 к физиологическим конформационным перестройкам считают важной предпосылкой амилоидогенеза, реализуемой в случаях мутаций белка. Известны также формы наследственного амилоидоза, связанные с мутациями других аполипопротеинов — A2, A4, депозиция аполипопротеина SAA приводит к наиболее известной форме системного амилоидоза — вторичному AA-амилоидозу.

Амилоид откладывается в периферических нервах, спинномозговых корешках, симпатическом стволе, вегетативных ганглиях [8].

Основной и ранний симптом — дистальная полиневропатия с прогрессированием в проксимальном направлении, клинически проявляющаяся нарушением болевой и температурной чувствительности с дальнейшим развитием дистальных вялых парезов, гипотрофии мышц и вегетативной недостаточности [10]. Вторым важным признаком ААpoA1-амилоидоза является нефропатия. Практически у всех пациентов развивается уремия, являющаяся основной причиной смерти. При ААpoA1-амилоидозе страдают также печень, желудочно-кишечный тракт с развитием пептических язв [3, 5].

Гелсолиновая амилоидная полиневропатия

Наследственный AGel-амилоидоз с аутосомно-доминантным типом наследования, известный также как семейная амилоидная полиневропатия финского типа (IV тип), был описан J. Meretoja в 1969 г. у 10 больных из 3 семей, живущих в Kumenlaakso и Häme, провинциях Финляндии, граничащих с Выборгским районом Ленинградской области. К 1976 г. J. Meretoja изучил 218 больных из 60 семей. Несколько клинических случаев описаны также в Японии, США и странах Европы, в том числе в Эстонии [3, 5, 30].

Гелсолин представляет собой белок цитоскелета, который в результате мутаций образует амилоидные отложения. Заболевание характеризуется клинической триадой — поражением краниальных нервов; роговицы, вследствие отложения амилоида в ее строме (решетчатая дистрофия), и кожи (дерматозис). К ранним симптомам заболевания, возникающим в возрасте 25–30 лет (при гомозиготном состоянии — в 13 лет), относится дистрофия роговицы, проявляющаяся болью в глазах, слезотечением, фотофобией, прогрессирующим снижением остроты зрения [3, 5].

В последующем присоединяется медленно прогрессирующий двусторонний парез мимической мускулатуры, первоначально верхняя порция, затем — нижняя [5, 31]. На поздних стадиях заболевания в патологический процесс вовлекаются также подязычный, языкоглоточный, блуждаю-

ший, а в редких случаях — вестибулокохлеарные нервы. Сенсорная полиневропатия развивается в возрасте 40–50 лет и сопровождается нарушениями глубокой чувствительности с развитием арефлексии и сенситивной атаксии [30]. Также при AGel-амилоидозе описаны КТС и периферическая вегетативная недостаточность [10].

Поражение кожи, вследствие инфильтрации амилоидом, приводит к ее повышенной растяжимости (блефарохалазис, отвисание кожи на лице, спине и т. д.) и атрофическим изменениям. Студенистая отечность лица и волосистой части головы с патологической растяжимостью и атрофией кожи придают лицу маскообразность и создают впечатление преждевременного старения [5, 31].

Диагностика

Диагностика поражения периферической нервной системы при системном амилоидозе является непростой задачей и во многом зависит от осведомленности врача. Особенно это касается редких наследственных форм амилоидоза.

Основными задачами невролога являются тщательный сбор анамнеза заболевания, семейного анамнеза и осмотр пациента, которые помогут предположить системный характер заболевания. К клиническим проявлениям амилоидного поражения периферической нервной системы относятся: полиневропатия, туннельные синдромы, краниальные невропатии, вегетативная дисфункция, а также сочетание соматической и вегетативной невропатии.

Необходимо проведение дифференциальной диагностики для исключения более частых причин полиневропатии — диабетическая, алкогольная, ХВДП. Последнюю необходимо отличать в первую очередь от ATTR-амилоидоза с поздним дебютом, для которого характерны наличие семейного анамнеза, неэффективности лечения глюкокортикоидами, отсутствие белково-клеточной диссоциации в цереброспинальной жидкости [7].

К инструментальным методам диагностики, позволяющим оценить функциональное состояние волокон периферических нервов, относят стимуляционную и игольчатую электромиографию (ЭМГ), вызванные кожные симпатические потенциалы (ВКСП), количественное сенсорное тестирование (КСТ). Стимуляционная ЭМГ позволяет диагностировать аксонопатию в виде снижения амплитуды моторных и сенсорных ответов, поражение миелиновой оболочки, проявляющееся снижением распространения возбуждения по нервам, а также их сочетание. Следует обратить внимание, что на самых ранних стадиях заболевания в первую очередь поражаются тонкие нервные волокна, поэтому стимуляционная ЭМГ может быть неинформативна. В этом случае целесообразно проведение КСТ [32].

При дебюте заболевания с вегетативных нарушений показаны ортостатическая проба, оценка вариабельности сердечного ритма и ВКСП. Для объективизации поражения скелетной мускулатуры используется игольчатая ЭМГ.

К новым диагностическим методам относится МР-нейрография. При исследовании нервов у пациентов с развернутой клинической картиной транстиретиновой полиневропатии, а также у асимптомных носителей амилоидогенной мутации выявляется утолщение нервных стволов по сравнению со здоровыми добровольцами, причем более выраженное в проксимальных сегментах нервов [33].

Для подтверждения диагноза системного амилоидоза обязательно проведение морфологической и/или генетической верификации. При подозрении на AL-амилоидоз исследуют биоптаты пораженных органов — почек, печени, при этом амилоид выявляется в 90–100% случаев. Информативными являются также менее инвазивная биопсия слизистой оболочки прямой кишки, аспирационная биопсия подкожной жировой клетчатки [12].

При наследственном ATTR-амилоидозе целесообразно исследование биоптатов икроножного нерва (чувствительность метода — 79–80%), слюнной железы (чувствительность — до 91%), абдоминальной жировой ткани (чувствительность — 14–83%), слизистой оболочки прямой кишки [7]. Необходимо отметить, что на ранних стадиях болезни при биопсии икроножного нерва амилоид может не выявляться, что обусловлено преимущественным его отложением в корешках и проксимальных сегментах нервов нижних конечностей [33].

У пациентов с КТС на наличие амилоида исследуют поперечную связку, удаленную во время операции по декомпрессии срединного нерва. Для выявления депозитов амилоида биоптаты тканей окрашивают Конго красным, в поляризованном свете они дают светло-зеленое свечение. При необходимости проводят протеомный анализ для установления белка-предшественника [12]. Параллельно с патогистологическим анализом при наследственных формах амилоидоза пациентам проводят генетическое тестирование для определения мутации в генах транстиретина, аполипопротеина, гелсолина.

При подозрении на системный амилоидоз необходим мультидисциплинарный подход к диагностике с привлечением нефролога, кардиолога, окулиста и других специалистов для оценки соматического статуса. Для выявления нарушений со стороны сердца используют электро- и эхокардиографию, холтеровское мониторирование, сцинтиграфию с пирофосфатом технеция. Также проводят контроль функции почек, УЗИ органов брюшной полости, офтальмологическое обследование.

Лечение

Системный амилоидоз длительное время считался неуклонно прогрессирующим заболеванием. В настоящее время выявление причин и ведущих патогенетических механизмов поражения органов и тканей позволило найти эффективные методы лечения.

Основной принцип терапии состоит в элиминации амилоидогенного белка из крови. Так, обнаружение ассоциации AL-амилоидоза с моноклональными гаммапатиями дало возможность успешно применять у этих больных курсы полихимиотерапии, направленные на подавление пролиферации патогенного клона плазматических клеток, синтезирующих амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов. Ранее средняя продолжительность жизни больных AL-амилоидозом не превышала 12 мес, в настоящее время 50% больных живут более 4 лет и 30% — более 9 лет.

С начала 1990-х годов для лечения наследственного ATTR-амилоидоза стали применять ортотопическую трансплантацию печени как средство устранения главного источника мутантного белка транстиретина. По данным Мирового регистра трансплантации, благодаря такому лечению 20-летняя выживаемость пациентов с транстиретиновым амилоидозом составила 55,3% [7]. Однако

трансплантация печени не может полностью остановить развитие заболевания. Показано, что депозиты уже образовавшегося амилоида способны прогрессировать за счет присоединения нормального немутантного белка транстиретина.

В последние годы появились методы медикаментозной стабилизации структуры белка транстиретина. Препараты тафамидис и дифлунизал обеспечивают стабилизацию молекулы транстиретина и препятствуют его распаду на амилоидогенные мономеры. Такая терапия эффективна на ранних стадиях заболевания. В соответствии с рекомендациями Европейского консенсуса тафамидис используется на I стадии ТТР-САП [7]. В 18-месячном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с мутацией Val30Met при раннем дебюте наблюдалось замедление прогрессирования заболевания на фоне приема тафамидиса по сравнению с группой плацебо. При неэффективности препарата производится трансплантация печени, а при тяжелой кардиомиопатии — и сердца [7]. Дифлунизал также был эффективен на фоне регулярного приема в течение 2 лет. У леченных им пациентов отмечалось замедление прогрессирования неврологического дефицита и улучшение качества жизни по сравнению с группой плацебо. Однако длительный прием дифлунизала, относящегося к группе нестероидных противовоспалительных препаратов, сопряжен с риском побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, печени и почек. В настоящее время продолжаются исследования для оценки его безопасности у пациентов с ТТР-САП [7, 34].

Необходимо динамическое наблюдение асимптомных носителей мутации транстиретина, которое предполагает участие различных специалистов и проведение таких методов обследования, как количественное сенсорное и вегетативное тестирование, стимуляционная ЭМГ для выявления субклинической соматической и вегетативной невропатии. При подтверждении диагноза ТТР-САП назначают консервативное патогенетическое лечение [21].

В случаях AApoA1-амилоидоза были попытки применения трансплантации печени, однако эффективность ее не

доказана. Для AGel-амилоидоза специфического лечения также не существует [8].

Симптоматическая терапия системного амилоидоза включает лечение невропатической боли, противодиарейные средства. Для коррекции ортостатической гипотензии назначают препараты с минералокортикоидной активностью, при нарушениях сердечного ритма возможна профилактическая имплантация кардиостимулятора, деструкция стекловидного тела является показанием к витрэктомии [7]. В случаях туннельной невропатии проводится операция по декомпрессии нерва.

Заключение

Системный амилоидоз — гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся поражением различных органов и систем. Распространенными неврологическими симптомами являются прогрессирующая сенсорно-моторная полиневропатия и вегетативная дисфункция. Для AL-, ATTR- и AApoA1-амилоидоза характерна аксональная невропатия, тогда как для AGel-амилоидоза — первичное поражение периферического миелина быстропроводящих волокон [30]. Среди туннельных синдромов наиболее частым является КТС, что, возможно, связано с большей травматизацией срединного нерва вследствие постоянных сгибательных и разгибательных движений в области запястья.

У пациентов с AGel-амилоидозом ведущим неврологическим синдромом является множественная краниальная невропатия [3, 5]. Такой полиморфизм поражения периферической нервной системы при различных типах амилоидоза, вероятно, обусловлен различием свойств белков-предшественников и молекулярно-генетическими особенностями.

В связи с разнообразием клинических проявлений возникает трудности диагностики системного амилоидоза, что приводит к поздней верификации диагноза.

Эффективность лечения зависит от стадии заболевания, что делает особенно актуальной его раннюю диагностику. Дальнейшее изучение патогенеза системного амилоидоза позволит разработать новые, более эффективные методы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Саркисова ИА. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. Клиницист. 2006;(4):35-41. [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Sarkisova IA. Amyloidosis: diagnosis and treatment. *Klinitsist*. 2006;(4):35-41. (In Russ.)].
2. Рыжко ВВ, Клодзинский АА, Варламова ЕЮ и др. Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: обзор литературы и собственные наблюдения. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(1):47-55. [Ryzhko VV, Klodzinski AA, Varlamova EYu, et al. Difficulties of diagnosis and treatment of AL-amyloidosis: literature review and own observations. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2009;2(1):47-55. (In Russ.)].
3. Виноградова ОМ. Первичный и генетический варианты амилоидоза. Москва: Медицина; 1980. 224 с. [Vinogradova OM. *Pervichnyi i geneticheskii varianty amiloidoza* [Primary and genetic variants of amyloidosis]. Moscow: Meditsina; 1980. 224 p.]
4. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016 Jun 25; 387(10038):2641-2654. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X. Epub 2015 Dec 21.
5. Glenner GG, Murphy MA. Amyloidosis of the nervous system. *J Neurol Sci*. 1989 Dec; 94(1-3):1-28.
6. Ikeda S, Yanagisawa N, Hongo M, et al. Vagus nerve and celiac ganglion lesions in generalized amyloidosis: A correlative study of familial amyloid polyneuropathy and AL-amyloidosis. *J Neurol Sci*. 1987 Jun;79(1-2):129-39.
7. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29 Suppl 1:S14-26. doi: 10.1097/WCO.0000000000000289.
8. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. *Mt Sinai J Med*. 2012 Nov-Dec;79(6):733-48. doi: 10.1002/msj.21352.
9. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Prognosis of Patients with Primary Systemic Amyloidosis Who Present with Dominant Neuropathy. *Am J Med*. 1998 Mar;104(3):232-7.
10. Pearson KT, Vota S. Amyloidosis and its management: Amyloid neuropathies. *Curr Probl Cancer*. 2016 Sep-Dec;40(5-6):198-208. doi: 10.1016/j.cuprocancer.2016.08.001. Epub 2016 Aug 30.
11. Matsuda M, Gono T, Morita H, et al. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol*. 2011 Apr; 18(4):604-10. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03215.x. Epub 2010 Sep 23.
12. Козловская Л, Рамеев В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению

- системного амилоидоза (AA, AL). Москва: Научное общество нефрологов России. 2014. С. 4-28. [Kozlovskaya L, Rameev V. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sistemnogo amiloidoza* (AA, AL) [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis (AA, AL)] [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis (AA, AL)]. Moscow: Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii. 2014. P. 4-28.]
13. Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, et al. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurol*. 1979 Jul;6(1):1-7.
14. Traynor AE, Gertz MA, Kyle RA. Cranial neuropathy associated with primary amyloidosis. *Ann Neurol*. 1991 Apr;29(4):451-4.
15. Gertz MA, Kyle RA. Myopathy in primary systemic amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Jun;60(6):655-60.
16. Chapin JE, Kornfeld M, Harris A. Amyloid myopathy: characteristic features of a still underdiagnosed disease. *Muscle Nerve*. 2005 Feb;31(2):266-72.
17. Manoli I, Kwan JY, Wang Q, et al. Chronic myopathy due to immunoglobulin light chain amyloidosis. *Mol Genet Metab*. 2013 Apr;108(4):249-54. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.01.015. Epub 2013 Feb 4.
18. Prayson RA. Amyloid myopathy: clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol*. 1998 May;29(5):463-8.
19. Muchtar E, Derudas D, Mauermann M, et al. Systemic Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis-Associated Myopathy: Presentation, Diagnostic Pitfalls, and Outcome. *Mayo Clin Proc*. 2016 Oct;91(10):1354-1361. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.027.
20. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):1036-43. doi: 10.1136/jnnp-2014-308724. Epub 2015 Jan 20.
21. Obici L, Kuks JB, Buades J, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29 Suppl 1:S27-35. doi: 10.1097/WCO.0000000000000290.
22. Schmidt H, Cruz MW, Botteman MF, et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid*. 2017 Mar;24(sup1):111-112. doi: 10.1080/13506129.2017.1292903.
23. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*. 1952 Sep;75(3):408-27.
24. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978 Sep;75(9):4499-503.
25. Cruz MW, Schmidt H, Botteman MF, et al. Epidemiological and clinical characteristics of persons with transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a global synthesis of 532 cases. *Amyloid*. 2017 Mar;24(sup1):109-110. doi: 10.1080/13506129.2017.1292902.
26. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011 Dec;10(12):1086-97. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0.
27. Ng Wing Tin S, Plante-Bordeneuve V, Salhi H, et al. Characterization of Pain in Familial Amyloid Polyneuropathy. *J Pain*. 2015 Nov;16(11):1106-14. doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.010. Epub 2015 Aug 18.
28. Benson MD. The hereditary amyloidoses. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Dec;17(6):909-27.
29. Yamada M, Tsukagoshi H, Hatakeyama S. Skeletal muscle amyloid deposition in AL-(primary or myeloma-associated), AA-(secondary), and prealbumin-type amyloidosis. *J Neurol Sci*. 1988 Jun;85(2):223-32.
30. Kiuru-Enari S, Somer H, Seppäläinen AM, et al. Neuromuscular pathology in hereditary gelsolin amyloidosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002 Jun;61(6):565-71.
31. Babaei-Ghazani A, Eftekharsadat B. Familial amyloid polyneuropathy type IV (finnish) with rapid clinical progression in an Iranian woman: a case report. *Iran J Med Sci*. 2016 May;41(3):241-4.
32. Chao CC, Huang CM, Chiang HH, et al. Sudomotor innervation in transthyretin amyloid neuropathy: Pathology and functional correlates. *Ann Neurol*. 2015 Aug;78(2):272-83. doi: 10.1002/ana.24438. Epub 2015 Jul 1.
33. Kollmer J, Sahm F, Hegenbart U, et al. Sural nerve injury in familial amyloid polyneuropathy MR neurography vs clinicopathologic tools. *Neurology*. 2017 Aug 1;89(5):475-484. doi: 10.1212/WNL.0000000000004178. Epub 2017 Jul 5.
34. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Diflunisal Trial C. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Dec 25;310(24):2658-67. doi: 10.1001/jama.2013.283815.

Поступила 24.09.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Остроумова Т.М.¹, Парфенов В.А.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}, Борисова Е.В.^{2,3}¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²127423, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;³111399, Москва, Федеративный проспект, 17

Влияние фиксированной комбинации индапамид/периндоприл на уровень артериального давления в течение суток и когнитивные функции у нелеченых пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией

Цель исследования — изучение влияния фиксированной комбинации (ФК) индапамид/периндоприл на уровень артериального давления (АД) в течение суток и состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени, не получавших ранее медикаментозную антигипертензивную терапию.

Пациенты и методы. В открытом проспективном исследовании участвовали 25 пациентов (9 мужчин и 16 женщин) в возрасте 40–59 лет с уровнем диастолического АД по данным рутинного измерения 90–109 мм рт. ст. и/или систолического АД 140–179 мм рт. ст. В качестве стартовой антигипертензивной терапии они получали ФК индапамид 1,25 мг/периндоприл 5 мг 1 раз в сутки утром, при необходимости через 2 нед (если рутинное АД было $\geq 140/90$ мм рт. ст.) назначалась ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг 1 раз в сутки утром. Период наблюдения составил 14–16 нед. Исходно и в конце наблюдения у пациентов проводили измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД) и оценку когнитивных функций с помощью монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa), теста 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение), теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), теста связи цифр (Trail making test, part A – TMT, часть A), теста связи цифр и букв (TMT, часть B), теста Струпа.

Результаты. Под влиянием терапии ФК индапамид/периндоприл в конце периода наблюдения у пациентов отмечены статистически значимое снижение уровня АД как при рутинном измерении, так и при СМАД (в целом за сутки, в периоды бодрствования и сна); статистически значимое улучшение когнитивных функций: увеличение количества называемых слов в тесте 10 слов при непосредственном ($5,5 \pm 1,6$ до $6,5 \pm 1,5$ слова; $p=0,02$ по сравнению с исходными данными) и отсроченном ($6,2 \pm 1,7$ до $7,4 \pm 1,4$ слова; $p=0,004$ по сравнению с исходными данными) воспроизведении, уменьшение времени выполнения части В теста TMT ($112,6 \pm 42,5$ до $90,4 \pm 28,4$ с; $p=0,02$) и части 3 теста Струпа ($135,5 \pm 50,1$ до $112,6 \pm 19,6$ с; $p=0,02$), увеличение количества называемых слов в тесте на категориальные ассоциации ($6,5 \pm 2,4$ до $8,1 \pm 2,9$ слова; $p=0,02$).

Заключение. Полученные результаты показывают, что у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ, ранее не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, ФК индапамид/периндоприл обеспечивает эффективное снижение АД по данным рутинного измерения и СМАД, а также улучшает когнитивные функции, в частности внимание, скорость обработки информации, семантическую память, когнитивную гибкость, краткосрочную и долгосрочную память.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; средний возраст; головной мозг; поражение органов-мишеней; суточное мониторирование артериального давления; когнитивные функции; антигипертензивная терапия; фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов; периндоприл; индапамид.

Контакты: Татьяна Максимовна Остроумова; T.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД, Борисова ЕВ. Влияние фиксированной комбинации индапамид/периндоприл на уровень артериального давления в течение суток и когнитивные функции у нелеченых пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):19–28.

Effect of indapamide/perindopril fixed-dose combination on 24-hour blood pressure and cognitive functions in treatment-naïve middle-aged patients with essential arterial hypertension

Ostroumova T.M.¹, Parfenov V.A.¹, Ostroumova O.D.^{1,2}, Borisova E.V.^{2,3}¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³E.O. Mukhin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127423; ³17, Federativnyi Prospekt, Moscow 111399

Objective: to investigate the effect of indapamide/perindopril fixed-dose combination (FC) on 24-hour blood pressure (BP) and cognitive functions in antihypertensive treatment-naïve middle-aged patients with uncomplicated grade 1–2 essential arterial hypertension (EAH).

Patients and methods. The open prospective study enrolled 25 patients (9 men and 16 women) aged 40–59 years with a diastolic BP of 90–109 mm Hg and/or a systolic BP of 140–179 mm Hg, as evidenced by routine measurements. As starting antihypertensive therapy, the patients received indapamide 1.25/perindopril 5 mg FC once daily in the morning; if necessary, after 2 weeks (if the routine blood pressure was $\geq 140/90$ mm Hg) they took indapamide 2.5/perindopril 10 mg once daily in the morning. The follow-up period was 14–16 weeks. Before and at the end of the follow-up, the patients underwent 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) and evaluation of cognitive functions using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), ten-words test (immediate and delayed word recall), verbal association test (literal and categorical associations), number connecting test (Trail making test (TMT), part A and numbers and letters connecting test (TMT) part B), and Stroop test.

Results. At the end of the follow-up period, treatment with indapamide/perindopril fixed-dose combination showed a statistically significant reduction in BPs, as evidenced by routine measurements and ABPM (during 24-hour, and awake and sleep periods); a statistically significant cognitive improvement: an increase in the number of the so-called words in the ten-words test during both immediate (from 5.5 ± 1.6 to 6.5 ± 1.5 words; $p=0.02$ vs baseline) and delayed (from 6.2 ± 1.7 to 7.4 ± 1.4 words; $p=0.02$ vs baseline) recalls, a decrease in the performance time of TMT-B (from 112.6 ± 42.5 to 90.4 ± 28.4 sec; $p=0.02$) and Stroop test Part 3 (from 135.5 ± 50.1 to 112.6 ± 19.6 sec; $p=0.02$), and a larger number of called words in the categorical associations test (from 6.5 ± 2.4 to 8.1 ± 2.9 words; $p=0.02$).

Conclusion. The results obtained indicate that in treatment-naïve middle-aged patients with EAH, indapamide/perindopril fixed-dose combination assures an effective reduction in BPs, as evidenced by routine measurements and ABPM, also improves cognitive functions, particularly attention, information processing speed, semantic memory, cognitive flexibility, and short-term and long-term memory.

Keywords: hypertension; middle age; brain; target organ damage; 24-hour ambulatory blood pressure monitoring; cognitive functions; antihypertensive therapy; fixed-dose combinations of antihypertensive drugs; perindopril; indapamide.

Contact: Tatiana Maksimovna Ostroumova; T.ostroumova3@gmail.com

For reference: Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, Borisova EV. Effect of indapamide/perindopril fixed-dose combination on 24-hour blood pressure and cognitive functions in treatment-naïve middle-aged patients with essential arterial hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):19–28.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-19-28

В настоящее время известны 93 фактора развития и прогрессирования когнитивных нарушений (КН) [1], с практической точки зрения важно, что часть из них являются модифицируемыми (изменяемыми). В 2016 г. J.P. Mische [2] выделил 10 главных модифицируемых факторов риска развития КН и деменции, один из которых — артериальная гипертензия (АГ) в среднем возрасте (35 лет — 64 года). Имеются убедительные доказательства того, что наличие АГ в среднем возрасте, особенно нелеченой или неадекватно леченной (недостижение целевых значений артериального давления — АД), увеличивает риск развития КН, сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [3–7]. В Российской Федерации распространенность АГ у лиц молодого и среднего возраста чрезвычайно высока: по данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в котором изучались представительные выборки населения России в возрасте 25–64 лет, распространенность АГ в этой возрастной группе достигала 44% [8].

В то же время у больных среднего возраста с АГ КН имеются уже на самых ранних этапах заболевания. Так, у не леченных ранее пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени с небольшой длительностью заболевания нами обнаружено нарушение управляющих функций и скорости обработки информации по сравнению со здоровыми лицами того же возраста [9]. По мере прогрессирования АГ (развитие поражения органов-мишеней, церебровас-

кулярных осложнений) у пациентов среднего возраста выявляются снижение слухоречевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации [10]. Особо значимо в данной клинической ситуации снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга: усвоение и закрепление программы действия, способности к обобщению и анализу, концептуализации и др. [10]. КН у пациентов с АГ среднего возраста могут затрагивать все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени — нейродинамические показатели (речевая активность, способность к концентрации внимания, скорость психомоторных процессов) [10].

Хотя в настоящее время и считается доказанным в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, что антигипертензивная терапия способна снижать риск развития новых случаев деменции, пусть и не во всех подгруппах больных [11–13], влияние различных антигипертензивных препаратов на когнитивные функции изучено мало. В 2013 г. был опубликован важный метаанализ, посвященный влиянию антигипертензивной терапии на когнитивные функции [14]. Согласно его результатам, на фоне антигипертензивной терапии отмечено статистически значимое по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых когнитивных функций (исполнительные функции, оперативная и эпизодическая память, скорость когнитивных процессов, внимание,

речь). Однако было обнаружено, что разные антигипертензивные препараты, даже относящиеся к одной фармакологической группе, могут разнонаправленно влиять на когнитивные функции (ухудшать, быть нейтральными или улучшать) [14]. Сходные данные получены и в крупном кросс-секционном исследовании [15] влияния терапии различными лекарственными средствами, в том числе антигипертензивными, на когнитивные функции.

В настоящее время приоритет в лечении АГ отдан комбинированной антигипертензивной терапии, прежде всего фиксированным комбинациям (ФК) антигипертензивных препаратов [16, 17]. В июне 2018 г. были представлены новые Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ, в которых впервые закреплена стратегия преимущества ФК в качестве стартовой антигипертензивной терапии для большинства пациентов с АГ. Также в новых рекомендациях подчеркивается, что, если нет особых показаний, предпочтение в лечении больных АГ следует отдавать комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), например ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), с диуретиком (предпочтительно тиазидоподобным) или антагонистом кальция. В то же время влияние ФК антигипертензивных препаратов на когнитивные функции оценивалось лишь в единичных исследованиях [18, 19].

В свете новых подходов к лечению АГ среди рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов особого внимания заслуживает ФК иАПФ периндоприла с тиазидоподобным диуретиком индапамидом (Нолипрел А форте/Нолипрел А Би-форте, «Сервье», Франция), характеризующаяся высокой антигипертензивной эффективностью, хорошим профилем безопасности и органопротективными свойствами.

Цель исследования — изучение влияния ФК периндоприл/индапамид на уровень АД в течение суток и состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с несложненной эссенциальной АГ 1–2-й степени, не получавших ранее медикаментозной антигипертензивной терапии.

Пациенты и методы. Этические аспекты. Протокол исследования был утвержден локальным комитетом по этике Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 11-16 от 14.12.2016. Все исследования были осуществлены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований. Информированное согласие было получено от каждого участника исследования.

Пациенты. В исследование последовательно включены 25 больных с АГ 40–59 лет, соответствующих критериям включения/невключения и подписавшие информированное согласие (9 мужчин и 16 женщин, средний возраст $51,4 \pm 4,8$ года). Средняя длительность АГ составила $1,5 \pm 1,9$ года, у 32% больных диагноз был поставлен впервые. Ранее все пациенты с АГ не получали регулярно медикаментозную антигипертензивную терапию.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 40 до 59 лет; офисное систолическое АД (САД) — 140–179 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) — 90–109 мм рт. ст.; наличие поражения хотя бы одного органа-мишени (сердце, сосуды, почки); отсутствие медика-

ментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием антигипертензивных препаратов; подписание информированного согласия.

Критерии не включения: ожирение III степени; возраст до 40 лет или 60 лет и старше; беременность, лактация; уровень офисного АД $>180/110$ мм рт. ст.; клинически значимое заболевание сердца (в том числе перенесенный инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия), печени, почек (в том числе скорость клубочковой фильтрации — СКФ — по CKD-EPI <30 мл/мин/1,73 м², гемодиализ, анурия), органов дыхания (в том числе бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких); клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет (СД); вторичная АГ; подагра; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; тяжелые формы нарушения периферического кровообращения (в том числе синдром Рейно); метаболический ацидоз; гипокалиемия; гиперкалиемия; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе); хирургическое вмешательство в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций); применение каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием антигипертензивных препаратов), которые могут повлиять на результаты исследования в течение 12 нед до включения, на момент включения в исследование и до его окончания; повышенная чувствительность к периндоприлу и другим иАПФ, к индапамиду и другим сульфониламидам, а также к другим вспомогательным компонентам препарата Нолипрел А форте/Нолипрел А Би-форте, ангионевротический отек в анамнезе (в том числе на фоне приема других иАПФ), наследственный/идиопатический ангионевротический отек; тяжелая почечная недостаточность; двусторонний стеноз почечных артерий или наличие одной функционирующей почки; лактазная недостаточность; галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании и отзыв информированного согласия, комплаентность пациента менее 80%, нарушение пациентом протокола исследования, решение врача для пользы пациента о прекращении участия в исследовании (непереносимость препарата, развитие серьезных нежелательных явлений), уровень АД $>140/90$ мм рт. ст. в конце периода подбора дозы даже на фоне лечения Нолипрелом А Би-форте, необходимость приема или приема каких-либо лекарственных препаратов, которые могут повлиять на изучаемые параметры или вызвать нежелательные лекарственные взаимодействия с компонентами препарата, развитие каких-либо заболеваний, перечисленных в критериях исключения.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам ранее (не более чем за 4 нед до включения в исследование) было проведено триплексное УЗИ внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Ни в одном случае не обнаружено гемодинамически значимого стеноза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий.

Дизайн исследования. Открытое проспективное исследование. Пациенты в качестве стартовой терапии получали ФК диуретика индапамида в дозе 1,25 мг и иАПФ периндоприла в дозе 5 мг (1 таблетка Нолипрел А форте) утром. Если через 2 нед после начала терапии АД составляло $\geq 140/90$ мм рт. ст., пациенту назначали Нолипрел А Би-форте (индапамид в дозе 2,5 мг и периндоприл в дозе 10 мг) по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. Если еще через 2 нед АД не достигало целевых значений ($< 140/90$ мм рт. ст.), пациента исключали из исследования. Второй период – 12 нед фармакотерапии после достижения целевого АД (стабильные дозы изучаемой ФК индапамид/периндоприл).

Общая длительность наблюдения составляла от 14 до 16 нед в зависимости от продолжительности периода подбора дозы ФК индапамид/периндоприл.

Методы. Исходно и в конце наблюдения у всех пациентов проводили клинический осмотр и оценку неврологического статуса, СМАД (монитор БиПиЛаб Н ВР2005-01.04.00.2540, «Петр Телегин», Россия), согласно Европейским рекомендациям по осуществлению СМАД [20]. Когнитивные функции оценивали исходно и в конце периода наблюдения с помощью монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСа) [21, 22], теста 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение) [23], теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации) [24], теста связи цифр (Trail making test, part A – TMT, часть А) [25], теста связи цифр и букв (TMT, часть В) [25], теста Струпа [26].

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку данных выполняли в программных пакетах Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 20 на персональном компьютере под управлением ОС Windows 7. Нормальность распределения полученных параметров оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий количественных данных определяли на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) для категориальных переменных. Для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, применяли непараметрический критерий U Манна–Уитни. Парную взаимосвязь двух и более непрерывных признаков определяли методом корреляционного анализа. Количественные показатели приведены в виде средних величин (М) с соответствующими им среднеквадратическими отклонениями (SD). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты. В данной статье представлены результаты наблюдения первых 25 пациентов, закончивших исследование и полностью выполнивших его протокол. Никто из пациентов не исключен из исследования в связи с развитием побочных эффектов изучаемого препарата, также ни у кого из пациентов не была снижена доза исследуемой ФК и не были добавлены другие антигипертензивные препараты. У всех 25 пациентов в конце первого этапа исследования зафиксированы целевые уровни АД по данным рутинного измерения ($< 140/90$ мм рт. ст.). 22 пациента получали ФК индапамид 1,25 мг/периндоприл 5 мг (Нолипрел А форте), 3 больным потребовалось повышение дозы и

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с АГ

Параметр (n=25)	Пациенты с АГ
Мужчины, n (%)	9 (36,0)
Женщины, n (%)	16 (64,0)
Средний возраст, годы	51,4 $\pm$ 4,8
Образование, n (%):	
среднее	1 (4,0)
среднее специальное	3 (12)
неоконченное высшее	2 (8,0)
высшее	19 (76,0)
АГ 1-й/2-й степени, n (%)	20 (80,0)/5 (20,0)
Длительность АГ, годы	1,5 $\pm$ 1,9
Впервые выявленная АГ, n (%)	8 (32,0 %)
Средний ИМТ, кг/м ²	28,3 $\pm$ 3,1
САД, мм рт. ст.	146,6 $\pm$ 7,5
ДАД, мм рт. ст.	91,7 $\pm$ 4,2
ЧСС, уд/мин	78,8 $\pm$ 2,1
СКФ по EPI, мл/мин/1,73м ²	76,2 $\pm$ 11,4

Примечание. Данные представлены в виде М $\pm$ SD. ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела.

им был назначен ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг (Нолипрел А Би-форте).

Данные, отражающие снижение АД и ЧСС при рутинном измерении на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл, представлены в табл. 2. На фоне лечения исследуемой ФК отмечено статистически значимое снижение САД, ДАД и пульсового АД (ПАД). Статистически значимых изменений ЧСС не зарегистрировано.

В табл. 3 приведены результаты изменения параметров СМАД на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл. Терапия изучаемой ФК антигипертензивных препаратов обеспечила статистически значимое снижение САД, ДАД, ПАД в периоды бодрствования и сна, а также в целом за сутки (для всех переменных $p < 0,001$). Статистически значимых изменений ЧСС не выявлено.

Результаты когнитивных тестов исходно и в конце наблюдения представлены в табл. 4. На фоне лечения ФК индапамид/периндоприл отмечены статистически значимые изменения, свидетельствующие об улучшении когнитивных

Таблица 2. Средние значения (М $\pm$ SD) АД и ЧСС при рутинном измерении на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл

Параметр	Исходно (n=25)	В конце наблюдения (n=25)	p
САД, мм рт. ст.	146,6 $\pm$ 7,5	121,5 $\pm$ 6,6	$< 0,00001$
ДАД, мм рт. ст.	91,7 $\pm$ 4,2	76,5 $\pm$ 5,6	$< 0,0000001$
ПАД, мм рт. ст.	54,9 $\pm$ 8,1	42,2 $\pm$ 12,5	$< 0,0000001$
ЧСС, уд/мин	78,8 $\pm$ 2,1	76,3 $\pm$ 4,9	0,2

Таблица 3. Средние значения ($M \pm SD$) АД и ЧСС при СМАД на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл

Параметр	Исходно (n=25)	В конце наблюдения (n=25)	p
Среднесуточное АД, мм рт. ст.:			
САД	139,8 $\pm$ 12,9	121,9 $\pm$ 9,5	0,0000001
ДАД	90,6 $\pm$ 7,8	80,4 $\pm$ 6,7	0,000001
ПАД	49,1 $\pm$ 8,4	41,5 $\pm$ 6,1	0,0001
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	76,6 $\pm$ 9,6	75,2 $\pm$ 10,2	0,5
АД в период бодрствования, мм рт. ст.:			
САД	142,0 $\pm$ 13,3	125,6 $\pm$ 9,9	0,000001
ДАД	94,2 $\pm$ 8,8	83,3 $\pm$ 7,1	0,000001
ПАД	49,7 $\pm$ 8,2	42,2 $\pm$ 6,6	0,0002
ЧСС в период бодрствования, уд/мин	79,9 $\pm$ 10,1	77,9 $\pm$ 11,4	0,5
АД в период сна, мм рт. ст.:			
САД	127,6 $\pm$ 13,8	109,6 $\pm$ 9,1	0,00000001
ДАД	80,5 $\pm$ 8,1	70,8 $\pm$ 6,4	0,000003
ПАД	47,2 $\pm$ 10,2	38,9 $\pm$ 6,9	0,0005
ЧСС в период сна, уд/мин	67,4 $\pm$ 9,0	64,9 $\pm$ 8,6	0,2

Таблица 4. Средние значения ($M \pm SD$) результатов когнитивных тестов на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл

Параметр	Исходно (n=25)	В конце наблюдения (n=25)	p
TMT A, с	37,1 $\pm$ 11,1	37,7 $\pm$ 16,1	0,8
TMT B, с	112,6 $\pm$ 42,5	90,4 $\pm$ 28,4	0,02
TMT B – TMT A, с	75,5 $\pm$ 40,6	51,1 $\pm$ 28,2	0,007
MoCa, баллы	28,3 $\pm$ 1,5	29,0 $\pm$ 1,2	0,07
Литеральные ассоциации, количество слов	11,7 $\pm$ 3,9	13,7 $\pm$ 4,8	0,07
Категориальные ассоциации, количество слов	6,5 $\pm$ 2,4	8,1 $\pm$ 2,9	0,02
Тест Струпа, с:			
T1	54,2 $\pm$ 9,0	52,0 $\pm$ 9,7	0,3
T2	61,1 $\pm$ 11,5	64,0 $\pm$ 8,2	0,8
T3	135,5 $\pm$ 50,1	112,6 $\pm$ 19,6	0,02
T3 – T2	68,4 $\pm$ 44,8	47,1 $\pm$ 18,9	0,01
Непосредственное воспроизведение, количество слов	5,5 $\pm$ 1,6	6,5 $\pm$ 1,5	0,02
Отсроченное воспроизведение, количество слов	6,2 $\pm$ 1,7	7,4 $\pm$ 1,4	0,004

функций у пациентов: уменьшение времени выполнения части В теста ТМТ и части 3 теста Струпа (для обеих переменных $p=0,02$ по сравнению с исходными данными), увеличение количества называемых слов в тесте на категориальные ассоциации и в тесте 10 слов (как непосредственное, так и отсроченное воспроизведение; $p=0,02$, $p=0,02$ и $p=0,004$ соответственно), уменьшение разницы во времени выполнения задания в тестах Струпа (разница между временем выполнения части 3 и части 2) и ТМТ (разница между временем выполнения части В и части А; $p=0,01$ и $p=0,007$ соответственно). Также выявлено увеличение количества называемых слов в тесте на литеральные ассоциации, однако эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,07$).

Корреляционный анализ не выявил статистически значимых корреляций между изменениями в когнитивных тестах и снижением АД по данным рутинного измерения и СМАД.

Подсчет оставшихся таблеток при каждом визите показал, что 96% предписанных таблеток были использованы во время терапии ФК индапамид/периндоприл, что свидетельствует о хорошей приверженности пациентов лечению.

Терапия ФК индапамид/периндоприл хорошо переносилась: никто из пациентов не сообщил о побочных эффектах.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования показывают, что у ранее не леченных пациентов среднего возраста с АГ 1–2-й степени ФК индапамид/периндоприл обладает выраженным антигипертензивным эффектом и обеспечивает значительное снижение уровня САД и ДАД, согласно результатам рутинного измерения и СМАД. Особого внимания заслуживают существенное снижение АД по данным СМАД, поскольку известно, что при АГ уровни АД, регистрируемые при СМАД, сильнее коррелируют с риском развития поражения органов-мишеней, возникновения КН и развития осложнений, в том числе инсульта [16, 20, 27, 28]. Также отдельного внимания заслуживает снижение на фоне терапии ФК индапамид/периндоприл уровня САД в период сна. В исследованиях, в кото-

рых в одной статистической модели учитывали и дневное и ночное АД, было установлено, что АД в период сна — более сильный предиктор риска развития осложнений АГ, в том числе инсульта, чем АД в период бодрствования [29, 30].

Несомненно важным представляется и снижение ПАД на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл, в том числе по данным СМАД. Хотя в настоящее время прогностическое значение повышенного уровня ПАД однозначно установлено только для пациентов с АГ 60 лет и старше [16, 17], имеются сообщения о статистически значимом увеличении риска осложнений, в частности инсульта, при повышении ПАД и у больных с АГ более молодого возраста [31], хотя, безусловно, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

На фоне лечения ФК индапамид/периндоприл не отмечено статистически значимого изменения ЧСС, в том числе при проведении СМАД.

Наибольший интерес представляют полученные нами данные о том, что лечение ФК индапамид/периндоприл обеспечивает улучшение когнитивных функций у пациентов с АГ уже через 12–14 нед. Отмечено статистически значимое улучшение результатов 4 из 5 когнитивных тестов: ТМТ часть В (разница во времени выполнения части В и части А); тест Струпа часть 3 (разница во времени выполнения части 3 и части 2); тест 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение); тест вербальных ассоциаций (категориальные ассоциации). Эти результаты свидетельствуют о положительном влиянии ФК индапамид/периндоприл на ряд когнитивных доменов: переключаемость внимания и скорость обработки информации, когнитивную гибкость, семантическую память, краткосрочную и долгосрочную память.

Улучшение когнитивных функций у больных АГ на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл выявлено также в открытом неконтролируемом исследовании, в котором оценивали влияние антигипертензивной терапии (индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг — Нолипрел А Би-форте) на структурно-функциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивные функции, период наблюдения составлял 12 мес [18]. В исследовании участвовали 30 пациентов 40–70 лет (средний возраст $60,06 \pm 10,19$ года) с эссенциальной АГ без цереброваскулярных заболеваний. Основным критерием включения в исследование была неэффективная предшествующая антигипертензивная терапия в течение 1 мес до начала исследования, в состав которой не входили периндоприл и/или индапамид, либо входил периндоприл в минимальной дозе. Длительность АГ составила в среднем $14,7 \pm 3,32$ года. Через 12 мес лечения ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг произошло достоверное улучшение интегрального показателя когнитивных функций, оцененного с помощью МоСа, в среднем с 23 до 27 баллов ($p < 0,0001$). При этом САД и ДАД уменьшилось на 20,7% (со $162,1 \pm 12,0$ до $128,5 \pm 9,7$ мм рт. ст.; $p < 0,000002$) и 12,5% (с $92,6 \pm 7,9$ до $81,0 \pm 6,2$ мм рт. ст.; $p < 0,000003$) соответственно [18]. В отличие от нашего исследования указанная выше работа выполнена на другом контингенте пациентов с АГ: они были старше, имели намного большую длительность АГ, а также сопутствующие заболевания (10 больных страдали ишемической болезнью сердца со стенокардией напряжения I функционального класса, 2 — СД 2-го типа) и ранее получали медикаментозную антиги-

пертензивную терапию. К тому же в этом исследовании для изучения когнитивных функций применялась лишь МоСа, тогда как детальной оценки состояния различных когнитивных доменов не проводилось.

Также очень интересным и важным с практической точки зрения является то, что нами не выявлено статистически значимых корреляций между улучшением когнитивных функций на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл и степенью снижения АД, в том числе по данным СМАД. Подобные результаты получены R. Fogari и соавт. [19], которые оценивали влияние двух ФК антигипертензивных препаратов на когнитивные функции у пожилых больных АГ. В цитируемом выше метаанализе [14] также не установлено связи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций. Это позволяет предположить, что у антигипертензивных препаратов существуют какие-то дополнительные механизмы, помимо снижения АД, которые обуславливают улучшение когнитивных функций.

Одним из таких дополнительных механизмов считают способность некоторых антигипертензивных препаратов улучшать микроциркуляцию [32]. Как известно, АГ определяет процессы ремоделирования сосудистого русла на всех уровнях, что сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [33]. Микроциркуляторные нарушения играют ведущую роль в развитии и прогрессировании поражения органов-мишеней при АГ (головной мозг, сердце, почки, сетчатка глаза) и увеличивают риск развития осложнений (инсульт, КН и деменция, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность) [32, 34]. В последние годы некоторые авторы даже стали использовать термин «микровазкулярная болезнь», под которой понимают поражение микрососудов [35]. По мере прогрессирования АГ обнаруживается изменение плотности и распределения микрососудов в различных органах, а также ремоделирование и потеря сосудов микроциркуляторного русла [35].

Изменения сосудов микроциркуляторного русла в головном мозге при гипертонической ангиопатии дуалистичны, разнонаправленны [36]. Они складываются по меньшей мере из двух компонентов: редукции микрососудистого русла вследствие ишемии, обусловленной уменьшением (прекращением) кровотока, и гиперпластических процессов в микрососудистом русле в виде формирования дополнительных микрососудов типа конвулютов (микрососудистые формации с несколькими, от 3 до 5, просветами), компенсирующих гипоксию при этой редукции [36].

К микроциркуляторному (метаболическому) руслу мозга, как и других органов, относится субмикрокопическая часть сосудистой системы [37]. Функцией микроциркуляторного русла является снабжение тканей кислородом и анаболическими и отведение катаболических, при этом в головном мозге обмен между кровью и нервной тканью осуществляется посредством не только капилляров, но и других микрососудов — артериол и венул [37]. Чрезвычайно высокая роль микроциркуляторного русла в сохранении и поддержании структуры и функций нервной ткани определяет важность изучения данного структурно-функционального уровня сосудистой системы мозга при различных заболеваниях, в том числе при таком распространенном заболевании, как АГ.

Очень существенно, что структурно-функциональные нарушения микроциркуляторного русла выявляются на са-

мых ранних стадиях АГ, даже у пациентов с впервые диагностированной АГ. Так, А. Triantafyllou и соавт. [38] обнаружили нарушения в системе микроциркуляции у пациентов с впервые выявленной АГ, которые не получали антигипертензивную терапию. Поэтому и снижение перфузии головного мозга также обнаруживают на самых ранних стадиях АГ, у не леченных ранее пациентов с невысокой степенью повышения АГ и небольшой длительностью заболевания [39].

Как показывают исследования последних лет, основанные на данных новейших модификаций магнитно-резонансной томографии, именно патология мелких внутри-мозговых сосудов, включая сосуды микроциркуляторного русла, сопровождающаяся нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), играет ключевую роль в возникновении при АГ повреждений вещества мозга — микрокровоизлияний, лакунарных инфарктов, гиперинтенсивных изменений белого вещества [1]. В связи с этим изменения, связанные с АГ, трактуются в настоящее время как маркеры патологии мелких интрацеребральных артерий и обозначаются в зарубежной литературе термином «cerebral small vessel disease» [40]. Эти структурно-функциональные изменения белого вещества головного мозга обуславливают развитие КН у пациентов с АГ [41, 42].

Предполагается, что органопротективный эффект антигипертензивных препаратов, в том числе улучшение когнитивных функций, во многом зависит от влияния этих средств на состояние микроциркуляции [32]. Наиболее выраженное действие на морфофункциональные параметры микроциркуляции обнаружено у блокаторов РААС, в частности у иАПФ, тиазидоподобного диуретика индапамида, кардиоселективных бета-блокаторов с вазодилатирующим эффектом [32]. Аддитивное вазопротективное действие оказывает комбинированная антигипертензивная терапия.

В связи с этим крайне актуальны данные о нормализации показателей микроциркуляции (плотности капилляров и артериол) под влиянием терапии ФК индапамид/периндоприл [43]. Н. Debbabi и соавт. [43] провели исследование с участием 193 пациентов, в котором изучали прижизненную видеокapилляроскопию кожи как модель микроциркуляции. У пациентов, у которых был достигнут контроль АД на фоне приема ФК индапамид/периндоприл, отмечено статистически значимо большее количество капилляров, чем у пациентов, принимавших другие антигипертензивные препараты, и больных с АД, у которых не достигнут целевой уровень АД. Авторы пришли к выводу, что терапия ФК индапамид/периндоприл улучшает параметры микроциркуляции и обеспечивает улучшение перфузии органов-мишеней, что может вносить вклад в снижение сердечно-сосудистого риска.

Е.А. Железных и соавт. [18] наблюдали статистически значимое улучшение когнитивных функций у пациентов с АГ на фоне лечения ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг. Авторы считают, что оно связано с вазопротективным эффектом данной ФК и выражается в восстановлении реактивности периферических артерий. Параллельно с тестированием когнитивных функций в данном исследовании с помощью компьютерной видеокapилляроскопии изучали структурно-функциональное состояние капиллярной сети кожи пальца. Определяли плотность капиллярной сети в покое, после пробы с венозной окклюзией и реактивной гиперемией. У больных с АГ до лечения имелись структурные и функциональные изменения на уровне капилляров. Это исследование позволило

выявить положительное влияние ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг на функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (отмечен статистически значимый прирост индекса окклюзии), а также на уровне крупных сосудов (статистически значимо увеличился сдвиг фаз), что косвенно свидетельствует о повышении эластичности сосудистой стенки, улучшении эндотелий-зависимой вазодилатации. Плотность капиллярной сети кожи в покое на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл увеличилась с 44,8 до 52 кап/мм² ($p < 0,00007$), а плотность капиллярной сети кожи после пробы с венозной окклюзией — с 55 до 61 кап/мм² ($p < 0,006$) [18]. По мнению исследователей, отмеченное ими восстановление реактивности периферических артерий создает предпосылки для сохранения кровотока в белом веществе головного мозга, которое наиболее подвержено повреждению [18].

Как известно, для лечения АГ в настоящее время рекомендовано пять классов антигипертензивных препаратов [16, 17]. По данным литературы, они по-разному влияют на риск деменции и состояние когнитивных функций [14, 44]. Имеются указания на снижение риска развития деменции на фоне лечения диуретиками [44, 45]. Так, в метаанализе R.J. Tully и соавт. [45], объединившем результаты 15 исследований (52 599 пациентов, средний возраст 76,1 года, 3444 случая развития деменции), медиана периода наблюдения составила 6,1 года. Лечение диуретиками было взаимосвязано со снижением риска развития деменции (отношение шансов, ОШ 0,83; 95% доверительный интервал, ДИ 0,76–0,91; $p < 0,0001$) и болезни Альцгеймера (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,71–0,94; $p = 0,004$). Механизм положительного влияния диуретиков на риск деменции неясен и требует дальнейшего изучения.

Однако тиазидоподобный диуретик индапамид является уникальным представителем своего класса, в том числе в связи с наличием большого количества исследований, свидетельствующих о его эффективности и безопасности, а также органопротективных, в частности церебропротективных, свойствах [46–48]. Особый интерес представляют данные экспериментального исследования М. Lu и соавт. [46], которые обнаружили, что индапамид ингибирует продукцию пептида Аβ (бета-амилоид). Так, в обработанной индапамидом культуре клеток статистически значимо снижались уровень экспрессии секретируемого пептида APP-β (sAPPβ) и ассоциированного с клеточной мембраной белка CTF-β (C-terminal fragment), а также ферментативная активность β-сайта APP-расщепляющего фермента 1 (BACE1). Кроме того, было выявлено, что индапамид может не только подавлять продукцию Аβ, но и улучшать клиренс Аβ. На основании полученных данных авторы предположили, что индапамид способен замедлять темпы прогрессирования болезни Альцгеймера. Также в экспериментальном исследовании установлено, что индапамид улучшает структуру мозговых артериол [47]. Было показано, что индапамид как в высоких, так и в низких дозах обеспечивает нормализацию площади поперечного сечения стенки сосуда, а также увеличивает растяжимость мозговых артериол независимо от снижения среднего и пульсового АД. Эти данные свидетельствуют о том, что индапамид обладает свойством ослаблять процессы гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки, причем этот механизм не связан с его гипотензивным эффектом. Кроме того, индапамид уменьшает индуцированную ишемией гиперпроницаемость клеток ка-

пилярного эндотелия головного мозга, т. е. снижает повышенную проницаемость ГЭБ [48].

Данные о влиянии иАПФ на состояние когнитивных функций и риск развития деменции противоречивы [4, 44, 49, 50]. Так, в 2014 г. были опубликованы результаты крайне интересного проспективного наблюдения, охватывающего 140 тыс. пациентов старше 50 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,0$ лет, 50,5% женщины, АГ диагностирована у 68,6% пациентов), период наблюдения составлял 1 438 836,8 пациенто-лет [44]. Целью данного исследования было сравнение влияния пяти основных классов антигипертензивных препаратов на риск развития деменции (длительность приема препаратов — не менее 180 дней). Из 140 тыс. пациентов, включенных в анализ, 40,3% получали антагонисты кальция, 31,4% — бета-блокаторы, 24,2% — иАПФ, 22,9% — блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), а 22,9% — диуретики. За период наблюдения деменция диагностирована у 11 075 пациентов, т. е. частота развития деменции в целом по группе составила 7,9% (77,0 случаев на 104 пациенто-лет). Статистически значимое снижение риска деменции отмечено у пациентов трех групп: получавших БРА, антагонисты кальция и диуретики. В группах бета-блокаторов и иАПФ статистически значимого снижения риска деменции не обнаружено [44]. В то же время в метаанализе S. Zhuang и соавт. [49] отмечено статистически значимое снижение риска деменции на фоне лечения иАПФ (относительный риск, ОР 0,89; 95% ДИ 0,82–0,96). Те же авторы в другом метаанализе выявили снижение риска развития болезни Альцгеймера на фоне лечения иАПФ [50].

Возможно, эти противоречия обусловлены тем, что не все иАПФ способны проникать через ГЭБ. Таким свойством обладают периндоприл, каптоприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл [49]. В пользу этой гипотезы свидетельствует то, что в метаанализе S. Zhuang и соавт. [49] статистически значимое снижение риска деменции выявлено только в подгруппе пациентов, которые получали иАПФ, проникающие через ГЭБ (ОР 0,94; 95% ДИ 0,91–0,97), тогда как в подгруппе, в которой больные лечились иАПФ, не проникающими через ГЭБ, риск развития деменции не снижался и даже имел тенденцию к повышению (ОР 1,20; 95% ДИ 1,00–1,43). Y. Gao и соавт. [51] в метаанализе, включавшем 817 пациентов с деменцией (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера и смешанная деменция), установили статистически значимо более медленные темпы прогрессирования КН в подгруппе больных, принимавших иАПФ, проникающие через ГЭБ. Наконец, особого внимания заслуживают результаты Cardiovascular Health Study Cognition Substudy [52], в котором участвовали 1054 больных с АГ, принимающих антигипертензивные препараты (средний возраст 75 лет). Средний срок наблюдения составил около 6 лет, за период наблюдения зафиксировано 158 случаев деменции. Целью этого субисследования было сравнение иАПФ и отдельно иАПФ, проникающих через ГЭБ,

с другими антигипертензивными препаратами по влиянию на риск развития деменции и темпы когнитивного снижения (использовали Modified Mini-Mental State Examination, 3MSE). По сравнению с другими антигипертензивными препаратами иАПФ не снижали риск деменции и не замедляли прогрессирования КН. Однако иАПФ, проникающие через ГЭБ, статистически значимо сдерживали темпы ухудшения когнитивных функций на 65% (3MSE scores) в год ($p=0,01$) по сравнению с другими антигипертензивными средствами, а иАПФ, не проникающие через ГЭБ, напротив, повышали риск деменции — скорректированное ОШ 1,20 (95% ДИ 1,00–1,43) в год по сравнению с другими антигипертензивными препаратами.

В литературе обсуждается ряд патофизиологических механизмов, посредством которых иАПФ, и особенно иАПФ, проникающие через ГЭБ, могут снижать риск развития разных типов деменции и улучшать когнитивные функции [53–59]. Эти механизмы включают уменьшение выработки бета-амилоида [53], снижение оксидативного стресса [54, 55], усиление нейрососудистых связей [56], индукцию синаптической пластичности [57] и др. Ангиотензин II является мощным сосудосуживающим веществом, поэтому иАПФ, проникающие через ГЭБ, могут улучшать перфузию мозга [58]. Кроме того, иАПФ, проникающие через ГЭБ, могут иметь специфические свойства, улучшающие когнитивные функции, способствуя катаболизму нейропептидов, таких как субстанция Р, нейротензин, динорфин и энкефалин [55]. Такой механизм действия предполагает, что иАПФ, проникающие через ГЭБ, могут иметь преимущества в профилактике прогрессирования КН и деменции различной этиологии.

Выявленное в настоящем исследовании улучшение когнитивных функций у пациентов с АГ на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл, несомненно, связано с тем, что в состав этой комбинации входит именно периндоприл — иАПФ, который проникает через ГЭБ и, следовательно, обладает церебропротективными свойствами.

Заключение. Таким образом, у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ 1–2-й степени, небольшой длительностью заболевания, ранее не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, уже через 12–14 нед лечения ФК индапамид/периндоприл наблюдается эффективное снижение АД по данным рутинного измерения и СМАД, а также улучшение когнитивных функций, в частности внимания, скорости обработки информации, семантической памяти, когнитивной гибкости, краткосрочной и долгосрочной памяти. Выявленный церебропротективный эффект ФК индапамид/периндоприл не зависит от ее гипотензивного эффекта. Возможным патогенетическим механизмом церебропротективного действия этой ФК является улучшение микроциркуляции и, как следствие, перфузии головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Disirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rassstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular

- cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p.]
2. Miche JP. Is It Possible to Delay or Prevent Age-Related Cognitive Decline? *Korean J Fam Med*. 2016 Sep;37(5):263-6. doi: 10.4082/kjfm.2016.37.5.263. Epub 2016 Sep 21.

3. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005 Aug;4(8):487-99.
4. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure

- levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995 Dec 20; 274(23):1846-51.
5. DeBette S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*. 2011 Aug 2;77(5):461-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318227b227.
6. Köhler S, Baars MA, Spauwen P, et al. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*. 2014 Feb; 63(2):245-51. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096. Epub 2013 Dec 2.
7. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the Atherosclerosis Risk in Communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014 Oct; 71(10):1218-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646.
8. Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. [Boitsov SA, Balanova YuA, Shal'nova SA, et al. Arterial hypertension among 25–64 year olds: prevalence, awareness, treatment and control. According to the study ESSE. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.)].
9. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):70-6. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):70-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-70-76
10. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive impairment in patients with hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130
11. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2046-52.
12. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al; SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003 May;21(5):875-86.
13. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1069-75.
14. Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network-meta-analysis. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
15. Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L, et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open*. 2016 Nov 30;6(11):e012177. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012177.
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
17. Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Жернакова ЮВ и др. Клинические рекомендации: диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. 2015;(1):3-30. [Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV, et al. Clinical recommendations: diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;(1):3-30. (In Russ.)].
18. Железных ЕА, Данилоторская ЮА, Привалова ЕВ и др. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и периндоприлом на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию у пациентов с гипертонической болезнью. Кардиология 2016;(3):19-24. [Zheleznykh EA, Danilovskaya YuA, Privalova EV, et al. Effect of combined antihypertensive therapy with indapamide and perindopril on morphological and functional parameters of the heart, small and medium-sized vessels and cognitive function in patients with hypertension. *Kardiologiya* 2016;(3):19-24. (In Russ.)].
19. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2006 Mar;20(3):177-85.
20. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1731-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
21. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9.
22. Nasreddine Z. MoCA Russian version, 2010. http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-Russian_2010.pdf
23. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989 Sep;39(9):1159-65.
24. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroystva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p.]
25. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*. 1958;(8):271-6.
26. MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull*. 1991 Mar;109(2):163-203.
27. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012 Jul;30(7):1289-99. doi: 10.1097/HJH.0b013e328353leaf.
28. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005 Apr 12;111(14):1777-83. Epub 2005 Apr 4.
29. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008 Jan;51(1):55-61. Epub 2007 Nov 26.
30. Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension*. 2011 Jan;57(1):3-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900. Epub 2010 Nov 15.
31. Zheng L, Sun Z, Li J, et al. Pulse pressure and mean arterial pressure in relation to ischemic stroke among patients with uncontrolled hypertension in rural areas of China. *Stroke*. 2008 Jul;39(7):1932-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510677. Epub 2008 May 1.
32. Подзолков ВИ, Булатов ВА. Нарушение микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг»? Сердце. 2008;(3):132-7. [Podzolkov VI, Bulatov VA. Violation of microcirculation in hypertension: cause, effect, or another «vicious circle»? *Serdtshe*. 2008;(3):132-7. (In Russ.)].
33. Беленков ЮН, Привалова ЕВ, Данилоторская ЮА и др. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной гипертензией: возможности диагностики и коррекции. Кардиология. 2012;52(6):62-72. [Belenkov YuN, Privalova EV, Danilovskaya YuA, et al. Vascular bed remodeling in patients with arterial hypertension: possibilities of diagnosis and correction. *Kardiologiya*. 2012;52(6):62-72. (In Russ.)].
34. Подзолков ВИ, Булатов ВА, Сон ЕА, Маколкин ВИ. Антигипертензивная эффективность валсартана, влияние на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции: взгляд с позиций органопroteкции. Системные гипертензии. 2004;(1):40-3.

- [Podzolkov VI, Bulatov VA, Son EA, Makolkin VI. Antihypertensive efficacy of valsartan, influence on the state of Central hemodynamics and microcirculation: view from the standpoint of organoprotection. *Sistemnye gipertenzii*. 2004; (1):40-3. (In Russ.)].
35. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Состояние крупных сосудов и микроциркуляции — новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1):21-5. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The state of large vessels and microcirculation is a new target of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2016;12(1):21-5. (In Russ.)].
36. Верещагин НВ, Моргунов ВА, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва: Медицина; 1997. 288 с. [Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. *Patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii* [Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow: Meditsina; 1997. 288 p.]
37. Гулевская ТС, Ануфриев ПЛ. Морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при артериальной гипертензии с нарушениями мозгового кровообращения. Современные проблемы науки и образования. 2017;(4):89. [Gulevskaya TS, Anufriev PL. Morphological changes of the microvessels of the brain at arterial hypertension with cerebrovascular disease. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;(4):89. (In Russ.)].
38. Triantafyllou A, Anyfanti P, Zabulis X, et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2014 Aug;8(8):542-9. doi: 10.1016/j.jash.2014.04.008. Epub 2014 Apr 20.
39. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):17-23. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):17-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-17-23
40. 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.
41. Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. Неврологический журнал. 2007;12(5):45-50. [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive impairment — clinical manifestations, diagnostic approaches and treatment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;12(5):45-50. (In Russ.)].
42. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. Нервные болезни. 2015;(1):16-22. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive impairment and their treatment in essential arterial hypertension. *Nervnye bolezni*. 2015;(1):16-22. (In Russ.)].
43. Debbabi H, Bonnin P, Levy BI. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2010 Oct;23(10):1136-43. doi: 10.1038/ajh.2010.115. Epub 2010 May 27.
44. Chiu WC, Ho WC, Lin MH, et al; Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens*. 2014 Apr;32(4):938-47. doi: 10.1097/HJH.000000000000086.
45. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens*. 2016 Jun;34(6):1027-35. doi: 10.1097/HJH.0000000000000868.
46. Lu M, Ma L, Wang X, et al. Indapamide suppresses amyloid- β production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2017;10(4):5922-30.
47. Chillon JM, Baumbach GL. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertension*. 2004 May;43(5):1092-7. Epub 2004 Mar 8.
48. Nishioku T, Takata F, Yamauchi A, et al. Protective Action of Indapamide, a Thiazide-Like Diuretic, on Ischemia-Induced Injury and Barrier Dysfunction in Mouse Brain Microvascular Endothelial Cells. *J Pharmacol Sci*. 2007 Mar;103(3):323-7. Epub 2007 Mar 2.
49. Zhuang S, Wang HF, Li J, et al. Renin-angiotensin system blockade use and risks of cognitive decline and dementia: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2016 Jun 15;624:53-61. doi: 10.1016/j.neulet.2016.05.003. Epub 2016 May 6.
50. Zhuang S, Wang HF, Wang X, et al. The association of renin-angiotensin system blockade use with the risks of cognitive impairment of aging and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2016 Nov;33:32-38. doi: 10.1016/j.jocn.2016.02.036. Epub 2016 Jul 27.
51. Gao Y, O'Caomh R, Healy L, et al. Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open*. 2013 Jul 25;3(7). pii: e002881. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002881. Print 2013.
52. Sink KM, Leng X, Williamson J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2009 Jul 13;169(13):1195-202. doi: 10.1001/archinternmed.2009.175.
53. Zhu D, Shi J, Zhang Y, et al. Central angiotensinII stimulation promotes beta amyloid production in Sprague Dawley rats. *PLoS One*. 2011 Jan 28;6(1):e16037. doi: 10.1371/journal.pone.0016037.
54. Didion SP, Kinzenbaw DA, Faraci FM. Critical role for CuZn-superoxidedismutase in preventing angiotensin II-induced endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2005 Nov;46(5):1147-53. Epub 2005 Oct 10.
55. Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot JM, et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother*. 2009 Sep;9(9):1413-31. doi: 10.1586/ern.09.89.
56. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol* (1985). 2006 Jan;100(1):328-35.
57. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991 Jun;43(2):109-42.
58. Duron E, Hanon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):903-14. doi: 10.3233/JAD-2010-091552.
59. Kehoe PG, Miners S, Love S. Angiotensins in Alzheimer's disease — friend or foe? *Trends Neurosci*. 2009 Dec;32(12):619-28. doi: 10.1016/j.tins.2009.07.006. Epub 2009 Sep 30.

Поступила 27.07.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана АО «Сервье». 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.

Сергеева С.П.¹, Савин А.А.², Бреславич И.Д.¹, Литвицкий П.Ф.¹, Архипов В.В.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

¹119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ²127423, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Уровень интерлейкина 6 в остром периоде ишемического инсульта: влияние на темп восстановления пациентов и выраженность неврологического дефекта

Интерлейкин 6 (ИЛ6) играет важную роль в патогенезе ишемического инсульта (ИИ), оказывая модулирующее действие на ряд процессов, определяющих исход этого заболевания.

Цель исследования — изучение содержания ИЛ6 в периферической крови у пациентов в остром периоде при разных патогенетических подтипах ИИ и его влияния на темпы восстановления.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 155 больных (74 мужчины и 81 женщина, средний возраст 63,8 года). Группу контроля составили 28 лиц без ИИ. Патогенетический подтип ИИ устанавливали в соответствии с критериями TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) на основании клинической картины, данных компьютерной или магнитно-резонансной томографии, УЗИ магистральных артерий головы. Тяжесть состояния, выраженность очагового неврологического дефекта и динамику клинических показателей определяли с помощью шкалы оценки тяжести неврологического дефекта после инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Содержание ИЛ6 определяли в 1-е, на 7-е и 21-е сутки после развития ИИ методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Уровень ИЛ6 достоверно повышался в остром периоде ИИ. Наибольших значений он достигал на 7-е сутки у пациентов с атеротромботическим патогенетическим подтипом ИИ. Наличие пиковой концентрации ИЛ6 на 7-е сутки исследования было характерно для пациентов со всеми подтипами ИИ, кроме лакунарного. У пациентов же с лакунарным подтипом ИИ уровень ИЛ6 после повышения в 1-е сутки во все остальные сроки исследования достоверно не изменялся.

На концентрацию ИЛ6 в остром периоде ИИ достоверно влияли следующие факторы сердечно-сосудистого риска: гиперхолестеринемия в 1-е, на 7-е ($p < 0,01$) и 21-е сутки ($p < 0,05$), артериальная гипертензия в 1-е сутки ($p < 0,05$), сахарный диабет в 1-е и на 7-е сутки ($p < 0,05$) и ишемическая болезнь сердца во все сроки исследования ($p < 0,01$). Концентрация ИЛ6 достоверно коррелировала с выраженностью неврологического дефекта, но не влияла достоверно на темп восстановления пациента в остром периоде ИИ.

Заключение. Установлено прогностическое значение ИЛ6 для исхода острого периода ИИ на 7-е сутки. Показатель темпа восстановления может быть использован для определения мишеней терапевтического воздействия.

Ключевые слова: ишемический инсульт; интерлейкин 6; факторы риска; критерии TOAST.

Контакты: Светлана Павловна Сергеева; svetlanapalna@mail.ru

Для ссылки: Сергеева СП, Савин АА, Бреславич ИД и др. Уровень интерлейкина 6 в остром периоде ишемического инсульта: влияние на темп восстановления пациентов и выраженность неврологического дефекта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):29–35.

The level of interleukin-6 in acute ischemic stroke: effect on the rate of recovery in patients and on the severity of neurological defect

Sergeeva S.P.¹, Savin A.A.², Breslavich I.D.¹, Litvitsky P.F.¹, Arkhipov V.V.¹

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

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127423

Interleukin 6 (IL-6) plays an important role in the pathogenesis of ischemic stroke (IS), exerting a modulating effect on a number of processes that determine the outcome of this disease.

Objective: to investigate the peripheral blood levels of IL-6 in patients in the acute period of different IS pathogenetic subtypes and its effect on recovery rates.

Patients and methods. The study enrolled 155 patients (74 men and 81 women; mean age, 63.8 years). A control group consisted of 28 people without IS. Pathogenetic subtype II was established in accordance with the TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) criteria on the basis of their clinical picture and the data of computed tomography or magnetic resonance imaging and ultrasonography of the main arteries of the head. The severity of a patient's condition and a focal neurological defect and the time course of clinical changes after stroke were determined using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). An enzyme immunoassay (EIA) was used to measure IL-6 levels on

days 1, 7, and 21 after onset of IS. An enzyme immunoassay (EIA) was used to measure IL-6 levels on days 1, 7, and 21 after onset of IS.

Results. In the acute period of IS, there were significantly elevated levels of IL-6. The latter reached its highest values on day 7 in patients with the atherothrombotic pathogenetic subtype of IS. On day 7 of the study, the peak concentration of IL6 was typical for patients with all subtypes of IS, except for lacunar stroke. After its increase on day 1 of the study, the IL6 level in patients with lacunar stroke did not change significantly in all other periods.

In acute IS, the concentration of IL-6 was significantly influenced by the following cardiovascular risk factors: hypercholesterolemia of days 1, 7 ($p < 0.01$) and 21 ($p < 0.05$), hypertension in day 1 ($p < 0.05$), diabetes mellitus on days 1 and 7 ($p < 0.05$), and coronary heart disease in all the study periods ($p < 0.01$). The IL-6 concentration significantly correlated with the severity of neurological defect, but did not significantly affect the rate of recovery in the patient with acute IS.

Conclusion. IL-6 was established to be of prognostic value for the outcome of acute IS on day 7.

The rate of recovery can be used to identify targets for therapeutic intervention.

Keywords: ischemic stroke; interleukin-6; risk factors; TOAST criteria.

Contact: Svetlana Pavlovna Sergeeva; svetlanapalna@mail.ru

For reference: Sergeeva SP, Savin AA, Breslavich ID, et al. The level of interleukin-6 in acute ischemic stroke: effect on the rate of recovery in patients and on the severity of neurological defect. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):29–35.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-29-35>

Проблема инсульта имеет важное медицинское и социальное значение, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, в том числе лиц молодого возраста, инвалидизации и смертности [1].

Интерлейкин 6 (ИЛ6) играет существенную роль в патогенезе ишемического инсульта (ИИ) [2]. Ряд авторов рассматривает ИЛ6 как прогностический маркер, в частности развития инфекционных осложнений, в остром периоде ИИ [3], при этом выдвигаются предположения о целесообразности предотвращения таких осложнений у пациентов с высоким содержанием этого цитокина путем превентивной антибиотикотерапии [4]. Кроме того, в экспериментальных работах выявлены и другие функции ИЛ6: поддержание нейrogenного воспаления, инициация реакции врожденного иммунитета, модуляция процессов нейrogenеза, участие в модуляции ответа стресс-реализующей системы и процессе апоптоза нейронов, обеспечение адекватного ответа при ишемическом прекодиционировании [5, 6]. Также изучается роль ИЛ6 в прогрессировании атеросклероза [7, 8]. Все эти работы свидетельствуют о значении ИЛ6 в патогенезе ИИ и возможности использования его в клинической практике.

Однако ИИ гетерогенен. В прошлом столетии была разработана классификация патогенетических подтипов ИИ – TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), которая используется при проведении клинических исследований и в настоящее время [9]. Согласно классификации TOAST, выделяют следующие патогенетические варианты ИИ: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, другой этиологии, неустановленной этиологии. Это разделение имеет большое значение как для тактики ведения пациента в остром периоде ИИ, так и для профилактики повторной сосудистой катастрофы. Оценка выраженности неврологического дефекта в баллах необходима для проведения клинических исследований, однако она отражает состояние пациента только в конкретный момент времени. Восстановление пациента – это динамический процесс, и анализ участия в нем различных факторов требует соответствующего показателя. Поэтому в нашем исследовании введен новый параметр – *темп восстановления*.

Цель исследования – изучение влияния содержания ИЛ6 на выраженность неврологического дефекта и темп

восстановления в остром периоде ИИ у пациентов с различными факторами сердечно-сосудистого риска и различными патогенетическими подтипами ИИ.

Пациенты и методы. Проведено проспективное одноцентровое контрольно-групповое исследование, которое соответствовало требованиям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) и было одобрено Межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола заседания № 06-11 от 23.06.11). Все пациенты, участвовавшие в исследовании, получали соответствующий стандарту объем медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи). Данное исследование не предполагало какого-либо вмешательства в план диагностических и лечебных мероприятий.

Критерии включения в основную группу: впервые разившийся ИИ в бассейне левой или правой средней мозговой артерии, установленный клинически, подтвержденный при помощи методов нейровизуализации (компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография – МРТ) или патологоанатомически; информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие геморрагического ИИ, черепно-мозговых травм, онкологических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе, аллергических и воспалительных реакций на момент исследования.

Критерии включения в группу контроля: добровольцы сопоставимого с пациентами основной группы возраста; отсутствие в анамнезе инсультов, черепно-мозговых травм, онкологических и аутоиммунных заболеваний и аллергических и воспалительных реакций на момент исследования; информированное согласие на участие в исследовании.

Патогенетический подтип ИИ определяли в соответствии с критериями TOAST на основании клинической картины, данных КТ или МРТ, УЗИ магистральных артерий головы [9].

Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефекта и динамики клинических показателей использовали балльную шкалу оценки тяжести неврологического дефекта после инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [10]. Темп восстановления рассчитывали как отношение разности баллов по NIHSS

Характеристика пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=155)	Контрольная группа (n=28)
Возраст, годы (M±SD)	63,8±9,98	63,2±8,38
Пол, n:		
мужской	77	13
женский	78	15
Факторы риска, %:		
курение	54	21
АГ	91	43
гиперхолестеринемия	73	36
СД	21	14
ИБС	35	11
мерцательная аритмия	19	0
Тип инсульта, %:		
атеротромботический	43	0
кардиоэмболический	19	0
лакунарный	18	0
неустановленный	21	0

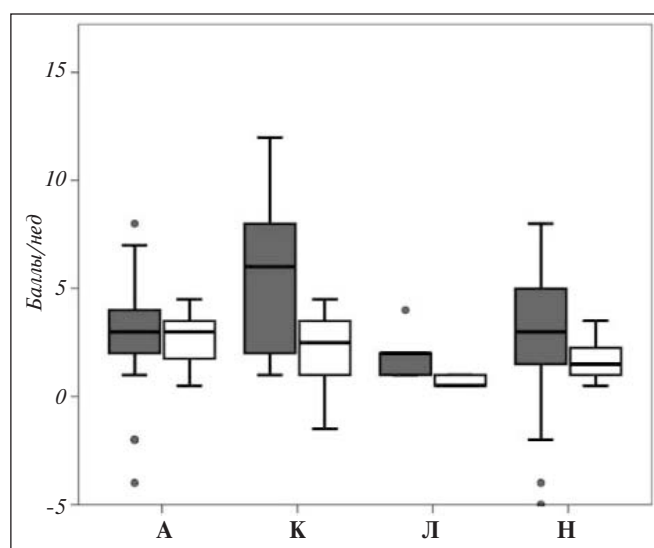


Рис. 1. Темпы восстановления по NIHSS у пациентов с разными патогенетическими подтипами ИИ в остром периоде. Черные ящики — показатели за 1-ю неделю, белые — среднее за 2-ю и 3-ю недели; А — атеротромботический инсульт, К — кардиоэмболический, Л — лакунарный, Н — инсульт неустановленной этиологии

в 1-е и на 7-е сутки, а также на 7-е и 21-е сутки ко времени в неделях по формуле: $T = (NIHSS1 - NIHSS2)/n$, где: T — темп восстановления; $(NIHSS1 - NIHSS2)$ — разность баллов по NIHSS за данный временной промежуток; n — количество недель в данном временном промежутке.

Выявляли наличие следующих факторов сердечно-сосудистого риска: курение, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), мерцательная аритмия. При опросе выявляли, у кого из пациентов отсутствовал адекватный контроль факторов риска. Контроль считали неадекватным при наличии фактора риска по данным лабораторных ана-

лизов, выполненных в стационаре, и при отсутствии регулярной терапии или неосведомленности пациента о ее необходимости.

Исследовали содержание ИЛ6 в 1-е, на 7-е и 21-е сутки после развития ИИ методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (Bender Medsystems, Австрия). Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения Statistica 6.0. Применяли методы дисперсионного, корреляционного, кластерного анализа. Значимость различия двух выборок (p) определяли при помощи t -критерия Стьюдента.

Результаты. В исследовании участвовали 948 пациентов, поступивших по скорой медицинской помощи в неврологический стационар и отделение реанимации клинических больниц № 6 и № 36 Москвы в период с

2011 по 2013 г. Из них 155 больных (74 мужчины и 81 женщина) удовлетворяли критериям включения в исследование (см. таблицу). В течение первых 7 дней пребывания в стационаре умерли 19 больных основной группы и в следующие 14 дней — еще 11. Основной причиной летального исхода в 1-ю неделю явилось развитие отека головного мозга вследствие обширного инфаркта, в последующие дни — тромбоэмболия легочной артерии. В группу контроля были включены 28 добровольцев (15 мужчин и 13 женщин).

В соответствии с критериями TOAST атеротромботический подтип инсульта диагностирован у 66 пациентов, кардиоэмболический — у 29, лакунарный — у 28, инсульт неустановленной этиологии (в том числе сочетание нескольких возможных причин) — у 32. Наибольшая выраженность неврологических нарушений и величина инфаркта по данным МРТ в день поступления были у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами инсульта.

Средний балл по NIHSS при поступлении составил 12 ± 5 , на 7-е сутки — 8 ± 4 , на 21-е — 5 ± 3 . Темп восстановления в 1-ю неделю пребывания в стационаре равнялся в среднем $2,9 \pm 2,8$ балла по NIHSS, в последующие 2 нед — $1,9 \pm 1,4$ балла/нед. При этом самый высокий темп восстановления зарегистрирован у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ в 1-ю неделю пребывания в стационаре (рис. 1), а самый низкий — у пациентов с лакунарным ИИ.

Наибольшее количество летальных исходов наблюдалось у пациентов с кардиоэмболическим ИИ (45% всех поступивших с этим диагнозом), несколько меньшим этот показатель был при ИИ неустановленной этиологии (28%) и при атеротромботическом ИИ (12%). Среди пациентов с лакунарным подтипом ИИ не было ни одного летального исхода. В связи с улучшением из стационара до завершения исследования выбыли 14% пациентов, преимущественно с лакунарным подтипом ИИ (что составило 29% всех вошедших в исследование пациентов). По разным причинам выбыли из исследования 27% пациентов, преимущественно с атеротромботическим ИИ (или 35% всех вошедших в исследование пациентов с данным подтипом ИИ).

Среди факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов преобладали АГ, курение и гиперхолестеринемия; СД, мерцательная аритмия и ИБС выявлялись гораздо реже. При этом СД ассоциировался с атеротромботическим и лакунарным подтипами ИИ, а мерцательная аритмия — с кардиоэмболическим. В группе контроля частота данных факторов была достоверно ниже.

До развития ИИ у многих пациентов контроль факторов сердечно-сосудистого риска либо полностью отсутствовал, либо был неэффективным. В большинстве случаев причиной этого оказалась низкая приверженность пациентов терапии. Например, все пациенты с кардиоэмболическим подтипом ИИ, злоупотреблявшие алкоголем, не получали адекватного систематического лечения. Курящие пациенты почти в 2 раза реже следовали инструкциям лечащего врача, чем некурящие. Видимо, это связано с психологическими аспектами (аутоагрессивное поведение) табакокурения и злоупотребления алкоголем. При этом многие авторы отождествляют суицидальное и аутоагрессивное поведение, считая, что аутоагрессивное поведение при наличии риска фатального исхода вследствие недоучета реальных обстоятельств фактически эквивалентно суицидальному [11]. Поэтому мы считаем, что психологические причины курения и злоупотребления алкоголем необходимо в первую очередь принимать во внимание для повышения приверженности терапии.

Наличие мерцательной аритмии, гиперхолестеринемии, ИБС, СД, АГ достоверно положительно коррелировало с тяжестью неврологического дефекта при поступлении, тогда как с курением такой связи не выявлено. К 21-м суткам после развития ИИ все факторы риска также достоверно ухудшали прогноз, кроме курения: курящие пациенты к

концу острого периода в среднем имели меньший балл по NIHSS, чем некурящие. Курящие пациенты были в среднем на $14 \pm 1,6$ года моложе, чем некурящие ($p < 0,05$), однако возраст достоверно не влиял на темп восстановления ни в 1-ю неделю исследования ($r = -0,13$, $p = 0,18$), ни в последующие сроки ($r = -0,05$, $p = 0,67$) независимо от типа инсульта. При анализе влияния факторов риска на темп восстановления выявлено, что в 1-ю неделю после ИИ наличие любого фактора риска, кроме СД и ИБС, ассоциировано с более высоким темпом восстановления. Вероятно, это связано с механизмом развития патогенетического подтипа инсульта у пациентов с данными факторами риска.

Концентрация ИЛ6 в основной группе в 1-е сутки составила $11,15 \pm 4,25$ пг/мл, на 7-е сутки — $21,62 \pm 11,05$ пг/мл, на 21-е сутки — $13,96 \pm 7,32$ пг/мл, а в группе контроля — $4,21 \pm 1,12$ пг/мл. Таким образом, концентрация ИЛ6 была достоверно повышена во все сроки исследования. Значимых различий концентрации ИЛ6 у лиц разного пола не обнаружено как в основной, так и в контрольной группе. В группе контроля концентрация ИЛ6 не зависела от возраста во все сроки исследования.

Наиболее высокий уровень ИЛ6 зафиксирован у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ — $13,76 \pm 3,63$; $27,84 \pm 8,42$ и $17,24 \pm 7,90$ пг/мл соответственно в 1-е, на 7-е и 21-е сутки исследования. Наименьшим этот показатель был у пациентов с лакунарным подтипом ИИ: $6,72 \pm 1,40$; $6,78 \pm 2,13$ и $7,00 \pm 2,08$ пг/мл соответственно в 1-е, на 7-е и 21-е сутки. У пациентов с кардиоэмболическим и неуточненным подтипами ИИ зарегистрированы следующие значения ИЛ6: в 1-е сутки — соответственно $11,43 \pm 3,05$ и $9,12 \pm 3,94$ пг/мл, на 7-е сутки — $24,72 \pm 7,11$ и $18,99 \pm 9,43$ пг/мл, на 21-е сутки — $14,35 \pm 3,44$ и $15,00 \pm 6,43$ пг/мл. Для

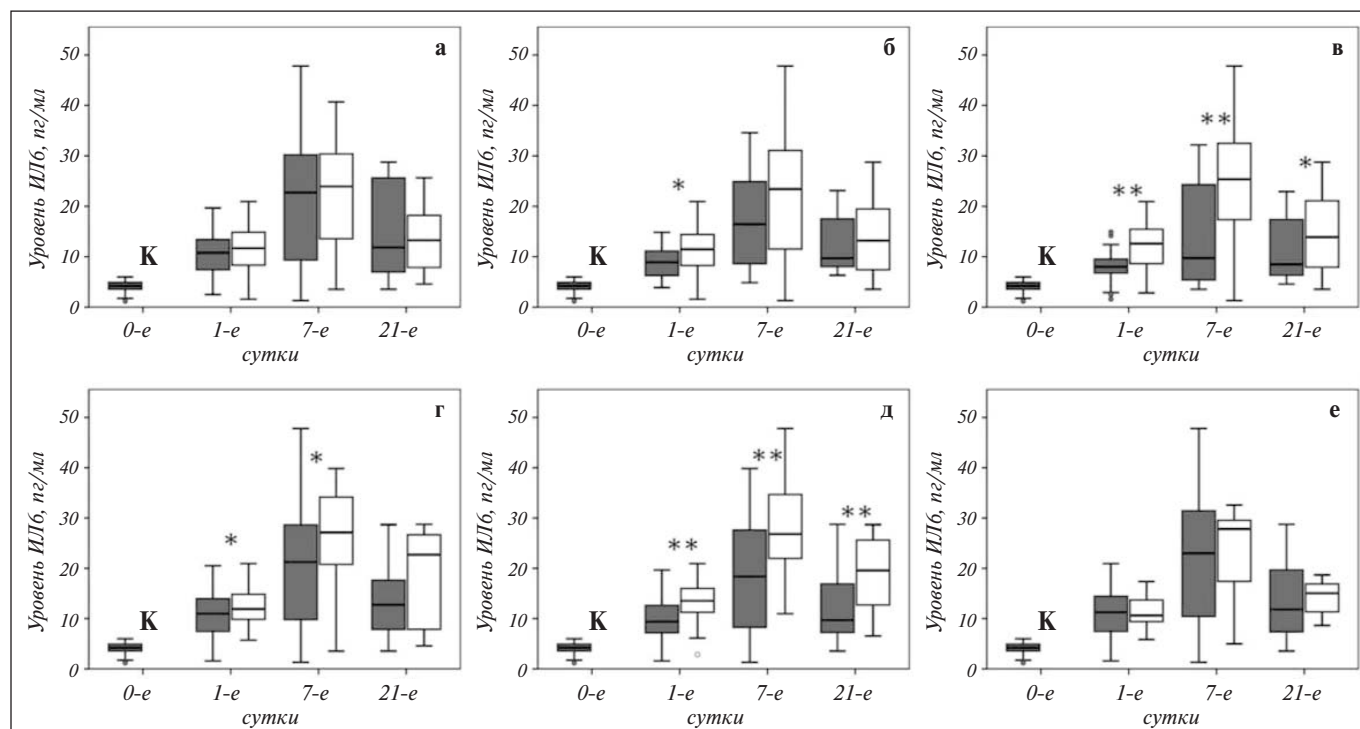


Рис. 2. Влияние факторов сердечно-сосудистого риска на концентрацию ИЛ6 в остром периоде ИИ: а — курение, б — АГ, в — гиперхолестеринемия, г — СД, д — ИБС, е — мерцательная аритмия. Черные ящики — отсутствие фактора риска, белые — его наличие. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$

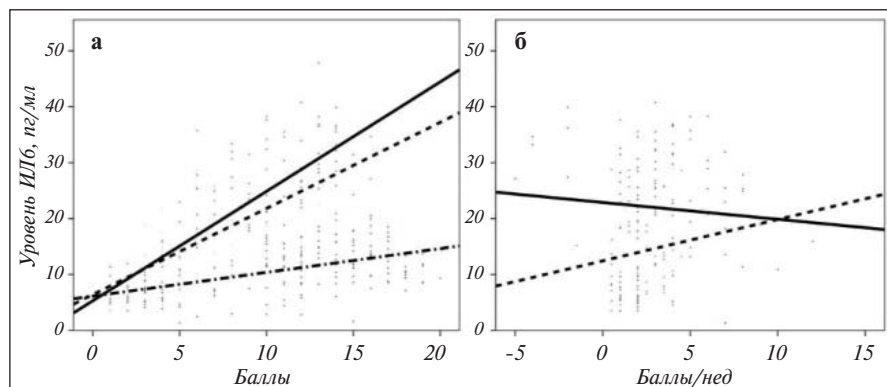


Рис. 3. Корреляция концентрации ИЛ6 с выраженностью неврологического дефекта по NIHSS в 1-е (I), на 7-е (II) и 21-е (III) сутки (а) с темпом восстановления в 1-ю неделю (IV), в две последующие недели (V; б)

пациентов со всеми подтипами ИИ, кроме лакунарного, было характерно наличие пиковой концентрации ИЛ6 на 7-е сутки исследования. Тогда как при лакунарном подтипе ИИ после повышения в 1-е сутки во все остальные сроки исследования этот показатель достоверно не изменялся.

На концентрацию ИЛ6 в остром периоде ИИ достоверно влияли следующие факторы сердечно-сосудистого риска: гиперхолестеринемия в 1-е, на 7-е ($p < 0,01$) и 21-е сутки ($p < 0,05$), АГ в 1-е сутки ($p < 0,05$), СД в 1-е и на 7-е сутки ($p < 0,05$) и ИБС во все сроки исследования ($p < 0,01$; рис. 2).

Концентрация ИЛ6 достоверно коррелировала с выраженностью неврологического дефекта во все сроки исследования, максимального значения (0,6) коэффициент корреляции достигал на 7-е сутки ($p < 0,01$). Связь темпа восстановления и концентрации ИЛ6 была недостоверно отрицательной в 1-ю неделю исследования и слабоположительной в последующие сроки (рис. 3).

Для оценки прогностического значения уровня ИЛ6 проводили корреляционный анализ между его величиной в 1-е и 7-е сутки и баллом по NIHSS на 21-е сутки после развития ИИ. Выявлено, что в 1-е сутки он не имеет прогностического значения ($r = 0,1$, $p = 0,34$), но уже на 7-е сутки отмечается прямая достоверная связь этих показателей ($r = 0,45$, $p < 0,01$).

Обсуждение. В остром периоде ИИ достоверно повышено содержание ИЛ6 в периферической крови пациентов. Это можно объяснить тем, что при развитии ИИ активируются резидентная микроглия и астроциты, которые высвобождают большое количество провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1 β . Этот воспалительный каскад ведет к увеличению повреждения головного мозга, а в периферической крови — к повышению концентрации провоспалительных агентов [12]. При этом как в нашей работе, так и в других исследованиях концентрация провоспалительных агентов прямо коррелировала с объемом инфаркта и тяжестью неврологического дефекта [3, 5, 12]. Наличие инфекционных осложнений, например пневмонии, приводит к значительному повышению концентрации ИЛ6 в крови, которое происходит еще до клинического проявления специфической симптоматики воспаления и может рассматриваться как его предиктор [4]. В нашей работе наличие инфекционных осложнений было критерием исключения пациентов из ис-

следования. Однако хорошо известно, что атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием, которое возникает в артериальной стенке главным образом в ответ на эндогенно модифицированные структуры, особенно окисленные липопротеины (например, окисленный липопротеин низкой плотности), стимулирующие как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ [13]. Врожденный ответ начинается с активации эндотелиальных клеток в стенках сосудов и активации моноцитов/макрофагов; за ним быстро следует адаптивный иммунный ответ на массу потенциальных антигенов, представленных эффекторным Т-лим-

фоцитам с помощью антиген-презентирующих клеток, таких как дендритные клетки. Эти события всегда сопровождаются увеличением концентрации провоспалительных агентов, в том числе ИЛ6, в периферической крови [8]. Таким образом, пациенты с атеросклерозом и ассоциированными с ним гиперхолестеринемией, ИБС и атеротромботическим ИИ должны иметь повышенный уровень ИЛ6, что и продемонстрировало наше исследование: наибольших значений концентрация ИЛ6 достигала у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ. Также наше исследование показало, что у таких пациентов в 1-ю неделю после сосудистой катастрофы отмечался более низкий темп восстановления, чем у пациентов с кардиоэмболическим инсультом, в патогенезе которого атеросклероз не является ведущим, что отражается на уровне неврологического дефекта в исходе острого периода ИИ. Так как концентрация ИЛ6 достоверно не влияет на темп восстановления, то он может рассматриваться не как причина указанных отличий, а лишь как дополнительный диагностический сигнал. Также следует с осторожностью использовать этот показатель как предиктор инфекционных осложнений для принятия решения о превентивной антибиотикотерапии у пациентов с обширным атеротромботическим ИИ.

Наше исследование продемонстрировало положительную достоверную связь концентрации ИЛ6 с наличием СД в 1-е и на 7-е сутки исследования (см. рис. 2, а). И если повышение этого параметра при атеросклерозе, будучи проявлением системного воспалительного процесса, характерно во все сроки исследования, то для пациентов с СД это, вероятно, не так. В экспериментальных работах показано, что ИЛ6 способен ингибировать глюкозозависимую секрецию инсулина; результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что это результат сочетанного действия нескольких сопряженных факторов [14]. Инсулинорезистентность является основным шагом к развитию СД 2-го типа и связана с увеличением содержания циркулирующих цитокинов, что приводит к хроническому воспалению низкого уровня. В частности, при хронических болезненных состояниях повышенный уровень ИЛ6 играет решающую роль в регуляции резистентности к инсулину в периферических тканях и используется в качестве маркера устойчивости к инсулину. Существует также эндогенная регуляция ИЛ6 в ответ на физиче-

ские упражнения, которая связана с улучшенной чувствительностью к инсулину [15].

При остром или преходящем повреждении под влиянием ИЛ6 быстро и заметно увеличивается содержание АМФ-зависимой протеинкиназы в цитоплазме, которая является одним из основных регуляторов энергетического баланса в клетке. Действие этого фермента направлено на компенсацию дефицита АТФ и снижение соотношения АМФ/АТФ в условиях метаболического стресса. Однако при хронических болезненных состояниях повышенный уровень ИЛ6 играет решающую роль в регуляции резистентности к инсулину в периферических тканях и используется в качестве маркера устойчивости к инсулину. Хронически повышенный уровень ИЛ6 приводит к увеличению экспрессии белков-супрессоров цитокиновой сигнальной системы 3 (SOCS3) в скелетных мышцах, печени и жировой ткани путем контроля отрицательной обратной связи на пути Jak/STAT с помощью различных механизмов. Эта повышенная экспрессия SOCS3 опосредует ингибирующее действие ИЛ6 на передачу сигналов инсулина через транспортер глюкозы GLUT4 и метаболизм глюкозы, в том числе в ЦНС [15]. ИЛ6 также способен активировать сигнальные каскады, включающие ядерный фактор NF-κB и киназы JNK, которые ингибируют эффект инсулина путем фосфорилирования рецептора инсулина IRS-1 и тем самым уменьшения транслокации GLUT4 к клеточной мембране [16]. Развитие ИИ приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В частности, увеличивается концентрация кортикостерона, который способен блокировать инсулин-зависимую транслокацию GLUT4 в нейронах [17]. В то же время активация симпатической нервной системы — это еще один путь, по которому развитие ИИ индуцирует иммунный ответ и повышение уровня ИЛ6 на периферии [18]. В нашем исследовании наблюдалась пиковая концентрация ИЛ6 на 7-е сутки, затем она постепенно снижалась. По данным других исследований, пиковые значения нейтрофилов и лимфоцитов, способных секретировать ИЛ6, в периферической крови после развития ИИ приходятся на 2–3-й день, далее их количество постепенно снижается в течение месяца [19]. Причины этого снижения могут быть следующие. На 3–10-е сутки после ИИ становится возможным включение регуля-

торных механизмов по принципу отрицательной обратной связи. Известно, что локальное повышение уровня ИЛ1, ИЛ6, ИЛ10 и ФНОα в ткани головного мозга в результате ИИ может приводить к чрезмерному выделению глюкокортикоидов. В то же время индуцированная инсультом активация симпатической нервной системы вызывает секрецию катехоламинов надпочечниками и нервными окончаниями. Катехоламины и глюкокортикоиды взаимодействуют с рецепторами на поверхности иммунцитов, что сопровождается иммуносупрессией с уменьшением концентрации ИЛ6 [12, 20]. Также существует мнение, что ранний устойчивый воспалительный ответ может истощать иммунную систему, что приводит к подавлению иммунитета и снижению концентрации ИЛ6 [20]. Таким образом, прослеживается патогенетическая связь между концентрацией ИЛ6, наличием СД и стресс-опосредованной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, и связь эта наиболее патогенетически значима в 1-ю неделю после развития ИИ. Учитывая, что в нашем исследовании наличие СД достоверно влияло на темп восстановления после ИИ, а уровень ИЛ6 таким эффектом не обладал, можно сделать вывод, что ИЛ6 не может быть мишенью терапевтического воздействия с целью нейропротекции, а факторы, непосредственно влияющие на развитие инсулинорезистентности при СД, могут.

Концентрация ИЛ6 достоверно коррелировала с выраженностью неврологического дефекта во все сроки исследования. Это связано с тем, что степень неврологического дефекта косвенно отражает объем поврежденной нервной ткани головного мозга — источника ИЛ6 и других провоспалительных цитокинов, стимулирующих выработку ИЛ6 иммунными клетками. Корреляция темпа восстановления и концентрации ИЛ6, вероятно, отражает вклад данного цитокина в механизмы восстановления.

Заключение. Исходя из низких значений коэффициентов корреляции, можно полагать, что для динамики восстановления абсолютная концентрация ИЛ6 не имеет существенного значения и ИЛ6 не может, таким образом, рассматриваться как основная мишень для нейропротекции в остром периоде ИИ. На наш взгляд, выявлять мишени для терапии при ИИ и оценивать ее эффективность можно с помощью такого показателя, как темп восстановления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012:288 [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ischemicheskiy insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
2. Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med*. 2009 Nov 17;7:97. doi: 10.1186/1479-5876-7-97.
3. Waje-Andreassen U, Krakenes J, Ulvestad E, et al. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2005 Jun; 111(6):360-5.
4. Kwan J, Horsfield G, Bryant T, et al. IL-6 is a predictive biomarker for stroke associated infection and future mortality in the elderly after an ischemic stroke. *Exp Gerontol*. 2013 Sep;48(9): 960-5. doi: 10.1016/j.exger.2013.07.003. Epub 2013 Jul 17.
5. Ballesteros I, Cuartero MI, Pradillo JM, et al. Cytokines and Chemokines in Stroke. In: Caplan LR, Biller J, Leary MC, et al, editors. *Primer on Cerebrovascular Diseases* (2nd Edition). San Diego: Academic Press; 2017. P. 280-4.
6. Borsini A, Zunszain PA, Thuret S, Pariante CM. The role of inflammatory cytokines as key modulators of neurogenesis. *Trends Neurosci*. 2015 Mar;38(3):145-57. doi: 10.1016/j.tins.2014.12.006. Epub 2015 Jan 8.
7. Bakhshi H, Ostovaneh MR, Venkatesh BA, et al. Abstract 14731: Association of Longitudinal Changes in CRP, IL-6, and Fibrinogen Level With Cardiovascular Disease Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2015;132(Suppl 3): A14731.
8. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*. 2014 May-Jun;22(3):147-51. doi: 10.1097/CRD.000000000000021.
9. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.
10. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989 Jul; 20(7):864-70.
11. Руженков ВА, Руженкова ВВ. Некоторые аспекты терминологии и классификации аутоагрессивного поведения. *Суицидо-*

- логия. 2014;5.1(14):41-51. [Ruzhenkov VA, Ruzhenkova, VV. Some aspects of terminology and classification of self-injurious behavior. *Suitsidologiya*. 2014;5.1(14):41-51. (In Russ.)].
12. Brambilla R, Couch Y, Lambertsen KL. The effect of stroke on immune function. *Mol Cell Neurosci*. 2013 Mar;53:26-33. doi: 10.1016/j.mcn.2012.08.011. Epub 2012 Aug 30.
13. Trakhtenberg EF, Goldberg JL. Neuro immune communication. *Science*. 2011 Oct 7;334(6052):47-8. doi: 10.1126/science.1213099.
14. Wang J, Yu L, Jiang C, et al. Cerebral ischemia increases bone marrow CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ regulatory T cells in mice via signals from sympathetic nervous system. *Brain Behav Immun*. 2015 Jan;43:172-83. doi: 10.1016/j.bbi.2014.07.022. Epub 2014 Aug 7.
15. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*. 2011 Oct 7;334(6052):98-101. doi: 10.1126/science.1209985. Epub 2011 Sep 15.
16. Jickling GC, Liu D, Ander BP, et al. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015 Jun;35(6):888-901. doi: 10.1038/jcbfm.2015.45. Epub 2015 Mar 25.
17. Shim R, Wong CHY. Ischemia, immunosuppression and infection-tackling the predicaments of post-stroke complications. *Int J Mol Sci*. 2016 Jan 5;17(1). pii: E64. doi: 10.3390/ijms17010064.
18. Offner H, Subramanian S, Parker SM, et al. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006 May;26(5):654-65.
19. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Dec;109(12):708-715. doi: 10.1016/j.acvd.2016.04.002. Epub 2016 Aug 29.
20. Koloverou E, Panagiotakos D, Chrysoshoou C, et al. Single and combined effects of inflammatory markers on diabetes development; the mediating role of obesity: 10-year follow up of the Attica study. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Apr;24:180. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.01.034. Epub 2018 Mar 22.

Поступила 6.07.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Герасимова О.Н.¹, Парфенов В.А.², Калимеева Е.Ю.²¹Поликлиника № 6 ЗАО «Медицинские услуги», Москва, Россия;²Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия¹129329, Москва, ул. Кольская, 2; ²119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Лечение пациентов с острой и подострой дорсалгией

Цель исследования — изучение эффективности лечения острой и подострой дорсалгии на основе информирования пациентов, применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) без использования методов физиотерапии, рефлексотерапии и мануальной терапии.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 140 пациентов (87 женщин и 53 мужчины, средний возраст $50,7 \pm 17,6$ года) с острой и подострой болью в спине. У 127 (91%) из них установлена неспецифическая (скелетно-мышечная) боль, у 13 (9%) — дискогенная радикулопатия. Все пациенты были информированы о доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности его быстрого разрешения, целесообразности отказа от длительного постельного режима, а также отсутствия необходимости в физиотерапии, рефлексотерапии, массаже и мануальной терапии. Для уменьшения боли пациенты получали мелоксикам по 15 мг/сут внутрь или внутримышечно (в/м) либо сначала в/м по 15 мг/сут, а затем внутрь. Оценивали интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале, ограничение функциональной активности по шкале Роланда—Морриса (ШРМ).

Результаты. После лечения интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале уменьшилась в среднем с 6,4 до 1,0 балла, инвалидизация по ШРМ — с 6,8 до 1,4 балла ($p < 0,001$). Длительность лечения составила в среднем $11,0 \pm 4,4$ дня. Сравнение различных схем введения мелоксикама не показало достоверных различий, положительный результат отмечен во всех случаях. Во время лечения не наблюдалось каких-либо нежелательных явлений.

Заключение. Отмечена высокая эффективность ведения пациентов с острой и подострой дорсалгией на фоне информирования (образовательная беседа), применения мелоксикама, персонализированного подхода (лечение сочетанных заболеваний и состояний). Отказ от методов физиотерапии, массажа, иглорефлексотерапии и мануальной терапии существенно снижает стоимость лечения пациентов с острой дорсалгией.

Ключевые слова: острая дорсалгия; подострая дорсалгия; дискогенная радикулопатия; школа при боли в спине; нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Герасимова ОН, Парфенов ВА, Калимеева ЕЮ. Лечение пациентов с острой и подострой дорсалгией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):36–41.

Treatment of patients with acute and subacute dorsalgia

Gerasimova O.N.¹, Parfenov V.A.², Kalimeeva E.Yu.²

¹Polyclinic Six, ZAO «Meditsinskie Usługi» (Medical Services), Moscow, Russia; ²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹2, Kolskaya St., Moscow 129329; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Objective: to investigate the efficiency of treatment for acute and subacute dorsalgia, by providing information to patients and by using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) without conducting physical therapy, reflexotherapy, and manual therapy.

Patients and methods. A total of 140 patients (87 women and 53 men; mean age 50.7 ± 17.6 years) with acute and subacute back pain were followed up. Out of them 127 (91%) patients were found to have nonspecific (musculoskeletal) pain; 13 (9%) had discogenic radiculopathy. All the patients were informed of the benign nature of the disease, the high probability of its rapid resolution, the feasibility of abandoning prolonged bedrest, and the lack of need for physical therapy, reflexotherapy, massage, and manual therapy. To reduce pain, the patients received meloxicam 15 mg/day orally or intramuscularly or first 15 mg/day intramuscularly and then orally. The investigators assessed pain intensity with the numerical rating scale and functional activity restrictions with the Roland-Morris disability (RMD) questionnaire.

Results. After treatment, the visual analogue scale pain intensity scores decreased from an average of 6.4 to 1.0; the RMD scores dropped from 6.8 to 1.4 ($p < 0.001$). The duration of treatment averaged 11.0 ± 4.4 days. Comparison of different meloxicam dosage regimens showed no significant differences; a positive result was noted in all cases. No adverse events were observed during treatment.

Conclusion. The investigation has shown the high efficiency of management in patients with acute and subacute dorsalgia, by providing information to patients (an education conversation), by using meloxicam, and by applying a personalized approach (treatment for concomitant diseases and conditions). Refusing physiotherapy, massage, acupuncture, and manual therapy substantially reduces the cost of treatment in patients with acute dorsalgia.

Keywords: *acute dorsalgia; subacute dorsalgia; discogenic radiculopathy; back pain school; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam.*

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

For reference: *Gerasimova ON, Parfenov VA, Kalimeeva EYu. Treatment of patients with acute and subacute dorsalgia. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):36–41.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2018-3-36-41*

Боль в спине (дорсалгия) — одна из наиболее частых причин обращения к врачу, в Российской Федерации практически каждый второй пациент обращается в поликлинику в связи с болью, при этом в половине таких обращений присутствует жалоба на боль в спине [1]. Дорсалгия занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [2].

Боль в спине расценивается как неспецифическая (скелетно-мышечная), если не обнаруживается компрессии спинномозгового корешка (радикулопатия), спинного мозга, корешков конского хвоста, а также нет специфических причин боли: перелома позвонков, опухоли, инфекционного поражения, спондилоартрита или других заболеваний, которые могут приводить к ее развитию [3]. К факторам риска появления дорсалгии относят тяжелый физический труд, частые наклоны туловища, подъем тяжестей, а также сидячий образ жизни, вибрационные воздействия [4].

В настоящее время имеется несколько национальных и международных рекомендаций по ведению пациентов с поясничной болью, основанных на результатах большого числа рандомизированных исследований (к апрелю 2009 г. таких исследований было 958) [3]. В 2010 г. опубликован сравнительный анализ национальных и международных рекомендаций, вышедших с 2000 по 2008 г. и совпадающих по основным позициям обследования и лечения пациентов [3]. Недавно появились рекомендации экспертов из Канады [5], Великобритании [6], Дании [7] и США [8], которые также совпадают по основным направлениям ведения пациентов с поясничной болью. Согласно этим рекомендациям, у пациента с дорсалгией первостепенное значение имеет исключение специфической боли в спине, которое основано на анализе жалоб, истории заболевания, кратком соматическом и неврологическом обследовании. У большинства (90–99%) пациентов с острой болью в спине не обнаруживается ее специфических причин, при этом выявляется скелетно-мышечная боль и (или) дискогенная радикулопатия (1–5% случаев). Целесообразно информировать пациента о доброкачественном характере заболевания и высокой вероятности его быстрого разрешения. Для купирования боли при острой и подострой дорсалгии рекомендуется использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в терапевтических дозах и относительно коротким курсом. НПВП эффективнее плацебо как при острой, так и при хронической неспецифической боли в спине [9, 10]. При острой дорсалгии не доказано положительного влияния методов физиотерапии, рефлексотерапии, массажа и мануальной терапии [3, 5–8], которые часто назначаются пациентам в нашей стране и существенно повышают стоимость лечения. Несомненный интерес представляет анализ использования этих рекомендаций в общей терапевтической практике.

Цель исследования — изучение эффективности ведения пациентов с острой и подострой дорсалгией на основе их информирования, применения НПВП и отказа от методов физиотерапии, рефлексотерапии и мануальной терапии.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 140 пациентов (87 женщин и 53 мужчины) в возрасте от 17 до 86 лет (средний возраст $50,7 \pm 17,6$ года) с острой и подострой болью в спине длительностью до 60 дней, обратившихся за консультацией к неврологу в поликлинику № 6 ЗАО «Медицинские услуги» г. Москвы. Специфический характер боли был исключен на основании соматического и неврологического обследования, в части случаев после проведения магнитно-резонансной (МРТ) или рентгеновской компьютерной (КТ) томографии позвоночника, лабораторных обследований.

Оценивали интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), ограничение функциональной активности по шкале Роланда–Морриса (ШРМ) в начале и конце наблюдения, побочные эффекты лечения.

Все пациенты были информированы о доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности его быстрого разрешения, целесообразности отказа от длительного постельного режима, сохранения (при возможности) профессиональной, социальной и бытовой активности. Пациенты также получали наглядную информацию (в виде информационных листовок) о необходимости избегать неадекватных физических нагрузок, неудобных статических положений.

Для уменьшения боли всем пациентам назначали НПВП — мелоксикам (Мовалис®): 71 (51%) пациенту — по 15 мг/сут внутрь; 20 (14%) — внутримышечно (в/м) по 15 мг/сут; 49 (35%) — в/м по 15 мг/сут в течение 3–5 дней, а затем по 15 мг/сут внутрь. Выбор схемы лечения определялся индивидуально с учетом выраженности боли, предпочтения пациента, возможности инъекционного введения препарата в амбулаторных условиях, наличия сопутствующих заболеваний. В качестве дополнительной терапии 109 пациентов использовали миорелаксанты: 103 — мидокалм и 6 — сирдалуд. Части пациентов с дискогенной радикулопатией назначали также прегабалин по 75–150 мг/сут. 11 больных с тревожными и депрессивными расстройствами получали amitriptilin, 4 — атаракс. Для профилактики возможных осложнений 29 пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) принимали ингибиторы протонной помпы (18 — омепразол и 11 — пантопразол). У пациентов не применяли методы физиотерапии, массажа, мануальной терапии, рефлексотерапии и др.

Расчеты проводили с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 23. При статистическом анализе использовали методы: парный двухвыборочный t-тест, корреляционный анализ, тест Манна–Уитни, тест Краскела–Уоллиса. Данные для непрерывных переменных были представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, а m — статистическая погрешность. Для описания категориальных переменных применяли частоты. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Результаты. Локализация боли представлена на рис. 1. Преобладала боль в поясничной области (люмбалгия) и в поясничной области и ноге (люмбоишиалгия), реже встречалась боль в шее (цервикалгия) и еще реже — в грудной клетке (торакалгия).

У 127 (91%) пациентов установлена неспецифическая (скелетно-мышечная) боль, у 13 (9%) — дискогенная радикулопатия. До начала наблюдения длительность боли колебалась от 1 до 59 дней, составив в среднем $11,9 \pm 1,0$ день, при дискогенной радикулопатии — $21,7 \pm 4,4$ дня, при неспецифической боли в спине — $10,9 \pm 1,0$ день.

Интенсивность боли по ЧРШ в начале наблюдения достигала в среднем $6,4 \pm 0,15$ балла, при дискогенной радикулопатии — $7,6 \pm 0,4$ балла, при неспецифической боли — $6,3 \pm 0,16$ балла.

Ухудшение качества жизни по ШРМ в начале наблюдения составило в среднем $6,8 \pm 0,35$ балла, при дискогенной радикулопатии — $9,4 \pm 0,79$ балла, при неспецифической боли в спине — $6,5 \pm 0,37$ балла.

До начала наблюдения 52 пациента уже принимали НПВП (диклофенак, нимесулид, кеторолак, ибупрофен, мелоксикам, ацеклофенак, целекоксиб, лорноксикам), но без существенного положительного эффекта. В этой группе пациенты с высоким риском заболеваний ЖКТ не получали ингибиторы протонной помпы.

Значительная часть пациентов (преимущественно пожилого возраста) имела сочетанные хронические заболевания, характеристика которых представлена в таблице. Наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и ЖКТ существенно повышало риск возможных осложнений терапии анальгетиками и НПВП.

В результате лечения у больных уменьшилась или полностью прошла боль в спине, повседневная активность в значительной степени вернулась к исходной (до развития боли). Выраженность боли по ЧРШ, ухудшение качества жизни по ШРМ в начале и конце наблюдения представлены на рис. 2 и 3. Как показано на рис. 3, существенное уменьшение боли и связанной с ней инвалидизации отмечалось у пациентов и со скелетно-мышечной болью, и с дискогенной радикулопатией. У пациентов с дискогенной радикулопатией прослеживалась тенденция к более высокой интенсивности боли и инвалидизации как исходно, так и в конце наблюдения.

При сравнении различных методов введения Мовалиса® (таблетки; в/м введение + таблетки; в/м введение) не выявлено достоверных различий, при всех формах назначения отмечались существенное уменьшение боли по ЧРШ и улучшение качества жизни по ШРМ (рис. 4).

Длительность лечения колебалась от 3 до 21 дня (в среднем $11,0 \pm 4,4$ дня; (рис. 5). Имеющаяся у части пациентов боль в спине к моменту окончания терапии существенно не ограничивала повседневную активность. Все работающие пациенты смогли продолжить профессиональную деятельность, длительность пребывания на больничном листе была кратковременной.

За время лечения не отмечено каких-либо нежелательных явлений. До начала наблюдения часть пациентов принимала другие НПВП, при этом наблюдались побочные эффекты, которые приводили к отмене препарата, курс лечения был неполным, пациентов продолжала беспокоить боль в спине.

Обсуждение. Результаты исследования свидетельствуют о благоприятном течении неспецифической дорсалгии и даже дискогенной радикулопатии, что согласуется с данными других авторов о том, что неспецифическая дорсалгия обычно регрессирует в течение 1–3 нед [11]. Показана высокая эффективность лечения острой и подострой дорсал-

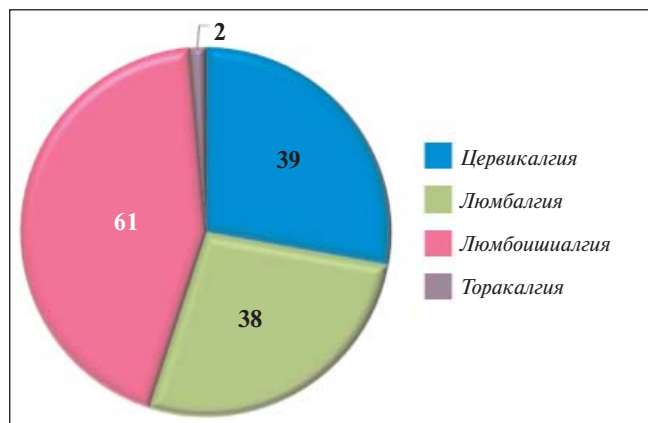


Рис. 1. Локализация боли в спине у 140 пациентов (в %)

Сочетанные заболевания у пациентов с дорсалгией

Заболевание	Число пациентов, n (%)
ЯБ двенадцатиперстной кишки, желудка или другие заболевания ЖКТ в анамнезе	23 (16,4)
АГ	17 (12,1)
Тревожно-депрессивные расстройства	15 (10,7)
СД	13 (9,3)
Инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе	5 (3,6)
Онкологические заболевания в анамнезе	4 (2,9)
Другие заболевания	45 (32,1)

Примечание. ЯБ — язвенная болезнь; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет.

гии с быстрым купированием боли и связанной с ней инвалидизации, оцениваемой по ШРМ. Одно из ведущих направлений при ведении пациентов с острой ломбалгией — информирование их о доброкачественном характере и благоприятном исходе заболевания, целесообразности сохране-

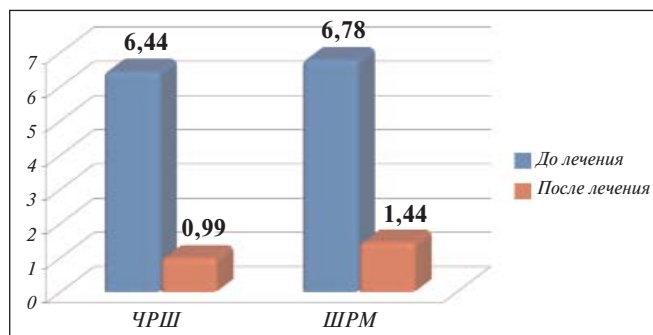


Рис. 2. Интенсивность боли (по ЧРШ, баллы) и ухудшение качества жизни (по ШРМ, баллы) в начале и конце наблюдения у 140 больных (различия достоверны, $p < 0,001$)

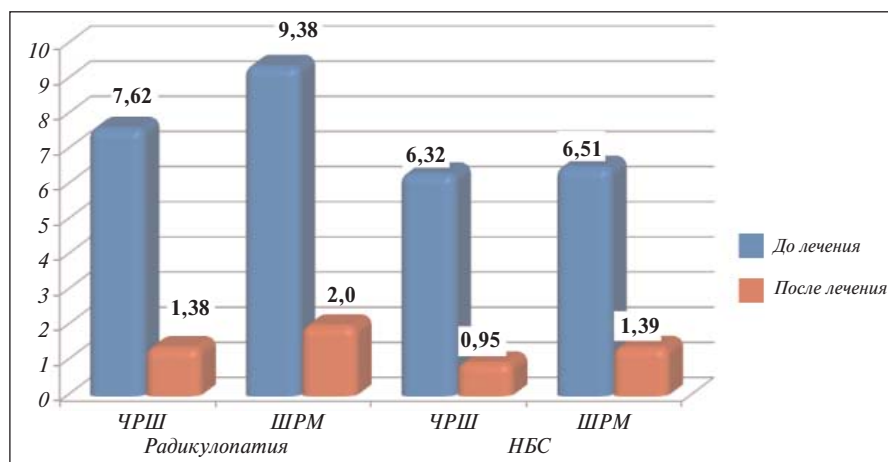


Рис. 3. Интенсивность боли (по ЧРШ, баллы) и ухудшение качества жизни (ШРМ, баллы) в начале и конце наблюдения у 13 больных с дискогенной радикулопатией и 127 пациентов с неспецифической болью в спине – НБС (различия достоверны, $p < 0,001$)

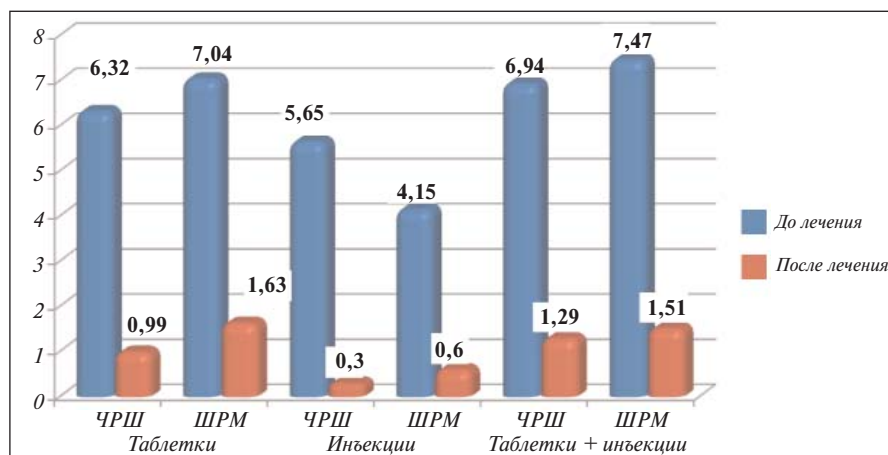


Рис. 4. Интенсивность боли (по ЧРШ, баллы) и ухудшение качества жизни (по ШРМ, баллы) в начале и конце наблюдения у 140 пациентов с дорсалгией при разных схемах назначения Мовалиса® (различия достоверны, $p < 0,001$)

ния активности и при возможности продолжения работы [3, 5–8]. В случае дискогенной дорсалгии следует сообщить пациенту о вероятности естественного регресса грыжи диска. Если пациент из-за интенсивной боли вынужден лежать, продолжительность постельного режима не должна превышать 2 дней, более длительный постельный режим ухудшает течение заболевания [3]. Полезно также разъяснить пациенту, что он может соблюдать недлительный постельный режим при интенсивной боли, но это – способ уменьшить боль, а не метод лечения. Однако в настоящее время не доказано, что при острой или подострой дорсалгии более подробное обучение пациентов по типу «школы при боли в спине» имеет существенное преимущество перед простой информацией, полученной от врача [12].

К сожалению, информирование пациентов широко не используется в повседневной клинической практике. Ни один из пациентов, который был включен в настоящее наблюдение и обратился к другим специалистам, не получил подробной информации о прогнозе заболевания и его лечении. Пациентам рекомендовали инструментальные методы

обследования (КТ или МРТ позвоночника), при этом, если при КТ или МРТ выявляли грыжи дисков, их рассматривали как причину заболевания (даже при отсутствии клинических данных, указывающих на дискогенную радикулопатию). Полученная информация о наличии грыж межпозвоночных дисков негативно влияла на прогноз заболевания и возможности быстрого восстановления. Следует отметить, что в настоящее время проведение инструментальных методов обследования не рекомендуется при острой дорсалгии, если нет признаков «серьезного заболевания» [3, 5–8]. Однако врачи часто назначают КТ или МРТ при острой дорсалгии, игнорируя рекомендации экспертов.

В нашем наблюдении положительный эффект лечения отмечался при различных локализациях боли – люмбалгии, цервикалгии и торакалгии. Международные рекомендации разработаны преимущественно для люмбалгии, которая наиболее часто встречается в клинической практике. Однако врачебная тактика существенно не меняется при цервикалгии и торакалгии, поэтому большинство рекомендаций, касающихся люмбалгии, применимы и при болевых синдромах другой локализации [13]. У наших пациентов не выявлено существенных различий в эффективности лечения в зависимости от локализации боли.

Положительный эффект лечения зафиксирован не только при неспецифической боли в спине, но и при дискогенной радикулопатии, при которой вопрос о применении НПВП

остается спорным, поскольку нет убедительных доказательств их эффективности у таких пациентов [3, 5–8]. Однако следует отметить, что у многих пациентов, включенных в данное наблюдение, помимо признаков дискогенной радикулопатии, имелись и проявления скелетно-мышечной боли, что обосновывало применение НПВП.

При острой дорсалгии не доказана эффективность физиотерапии, массажа, иглорефлексотерапии и мануальной терапии [3, 5–8]. Применение мануальной терапии ассоциируется с возможностью увеличения грыжи межпозвоночного диска, на что особо указывают спинальные нейрохирурги [14]. У наших пациентов положительный эффект был достигнут без использования этих методов, однако мы включали в лечение элементы «школы при боли в спине» с демонстрацией листовок с изображением опасных движений и поз, которых нужно избегать. Данный метод также не имеет научных доказательств эффективности при острой дорсалгии, но составляет основу профилактики повторных обострений, которые нередко возникают у многих пациентов, способствуя развитию хронической формы заболева-

ния. В некоторых случаях при дорсалгии положительный результат может дать лечебная гимнастика, но не следует использовать упражнения, которые могут спровоцировать усиление боли (значительные сгибания, разгибания или вращения туловищем); раннее начало физических упражнений снижает вероятность хронического течения боли [15]. Пациентам с дорсалгией следует рекомендовать постепенное увеличение продолжительности пеших прогулок, которые по эффективности не уступают лечебной гимнастике [16].

В настоящем исследовании не отмечено ни одного нежелательного явления, что согласуется с результатами более ранней нашей работы [17]. Во многом это вызвано тем, что мы использовали персонализированный подход к ведению пациентов и, выявляя сочетанные заболевания, назначали адекватное лечение в комбинации с Мовалисом®. В частности, все пациенты с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ принимали наряду с Мовалисом® ингибиторы протонной помпы, при существенном снижении боли рекомендовали прекращение приема НПВП. Это приводило к тому, что курс лечения НПВП в большинстве случаев не превышал 2 нед, что уменьшало риск возможных осложнений. При наличии у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний контролировали артериальное давление, информировали пациентов о необходимости регулярного приема антигипертензивных и других средств в комбинации с НПВП. При депрессивных и (или) тревожных расстройствах проводили их терапию.

Использовались три возможные схемы применения Мовалиса® при дорсалгии: инъекции; инъекции + таблетки; таблетки. В настоящее время нет убедительных доказательств преимущества какой-либо из этих схем, в/м введение препарата не снижает риск осложнений со стороны ЖКТ, но вызывает риск побочных эффектов инъекций. Мы также не наблюдали преимуществ какой-либо из форм введения, положительный результат отмечен во всех случаях. На наш взгляд, при выборе той или иной схемы применения Мовалиса® следует учитывать особенности пациента, его предпочтения. Необходимо информировать пациента о возможных рисках при различных формах применения препарата. Часть пациентов испытывает трудности при проглатывании таблеток и капсул, другие — страх перед «уколами», поэтому необходим индивидуальный подход, учет пожеланий пациента, что в целом улучшает результаты лечения.

В нашем исследовании показана высокая эффективность Мовалиса® при острой и подострой дорсалгии. Более чем у трети пациентов лечение дорсалгии начиналось с применения других НПВП, но оказалось недостаточно эффективным и (или) сопровождалось побочными эффектами, в результате они прекращали прием НПВП до наступления положительного эффекта. Значительная часть пациентов, в

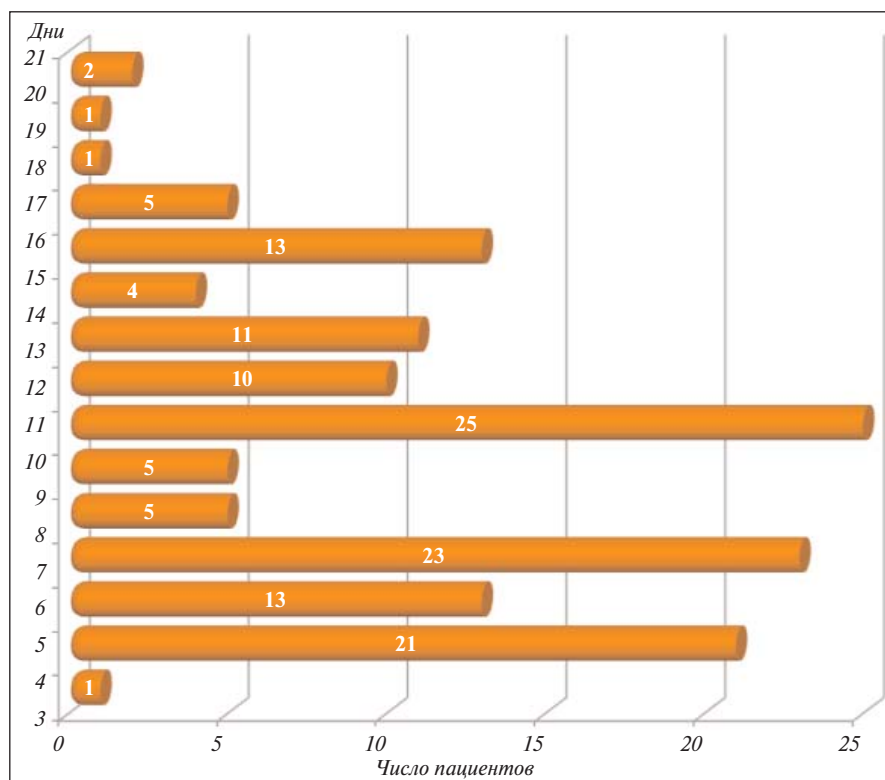


Рис. 5. Длительность лечения у 140 пациентов

возрасте 50 лет и старше, имела желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые и другие заболевания, что повышало вероятность развития возможных нежелательных явлений при лечении НПВП. Ни у одного пациента не возникло каких-либо серьезных осложнений. В определенной степени это связано с относительно небольшой длительностью приема препарата, использованием при показаниях ингибиторов протонной помпы, терапии сопутствующих заболеваний, что соответствует рекомендациям по применению НПВП при скелетно-мышечной боли [18].

Безопасность применения Мовалиса® отмечена по данным метаанализа 28 клинических исследований (24 196 больных), в которых установлено, что препарат характеризуется достоверно меньшим риском развития желудочно-кишечных осложнений, чем традиционные НПВП (диклофенак, напроксен и пироксикам), и меньшим количеством тромбозомболических осложнений по сравнению с диклофенаком [19]. В большом сравнительном исследовании, включавшем более 9 тыс. пациентов, выявлено, что при лечении Мовалисом® частота побочных эффектов со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боль в животе и др.) была достоверно ниже, чем при лечении диклофенаком [20].

Заключение. В целом отмечена высокая эффективность ведения пациентов с острой и подострой дорсалгией на фоне информирования (образовательной беседы), применения НПВП, персонализированного подхода (коррекция сочетанных заболеваний и состояний). Отказ от методов физиотерапии, массажа, иглорефлексотерапии и мануальной терапии существенно снижает стоимость лечения. Установлена высокая эффективность и безопасность применения мелоксикама (Мовалис®) у пациентов с острой и подострой дорсалгией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Сыровегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;(3):10-4. [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syroegin AV. The results of the open multicenter study MERIDIAN to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;(3):10-4. (In Russ.)].
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
3. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y. Epub 2010 Jul 3.
4. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):769-81. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
5. Wong J, Cote P, Sutton DA, et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):201-216. doi: 10.1002/ejp.931. Epub 2016 Oct 6.
6. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng5
7. Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018 Jan;27(1):60-75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2. Epub 2017 Apr 20.
8. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
9. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
10. Wong JJ, Cote P, Ameis A, et al. Are non-steroidal anti-inflammatory drugs effective for the management of neck pain and associated disorders, whiplash-associated disorders, or non-specific low back pain? A systematic review of systematic reviews by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J*. 2016 Jan;25(1):34-61. doi: 10.1007/s00586-015-3891-4. Epub 2015 Apr 1.
11. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ*. 2008 Jul 7;337:a171. doi: 10.1136/bmj.a171.
12. Poquet N, Lin CW, Heymans MW, et al. Back schools for acute and subacute non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 26;4:CD008325. doi: 10.1002/14651858.CD008325.pub2.
13. Cohen SP, Hooten WM. Advances in the diagnosis and management of neck pain. *BMJ*. 2017 Aug 14;358:j3221. doi: 10.1136/bmj.j3221
14. Hincapié CA, Cassidy JD, Cote P, et al. Chiropractic spinal manipulation and the risk for acute lumbar disc herniation: a belief elicitation study. *Eur Spine J*. 2018 Jul;27(7):1517-1525. doi: 10.1007/s00586-017-5295-0. Epub 2017 Sep 18.
15. Ojha HA, Wyrsta NJ, Davenport TE, et al. Timing of Physical Therapy Initiation for Nonsurgical Management of Musculoskeletal Disorders and Effects on Patient Outcomes: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016 Feb;46(2):56-70. doi: 10.2519/jospt.2016.6138. Epub 2016 Jan 11.
16. Vanti C, Andreatta S, Borghi S, et al. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil*. 2017 Dec 5:1-11. doi: 10.1080/09638288.2017.1410730. [Epub ahead of print].
17. Герасимова ОН, Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(3-4):40-6. [Gerasimova ON, Parfenov VA. Treatment for acute nonspecific back pain in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(3-4):40-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2009-54
18. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-65. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
19. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos S. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):100-6.
20. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):937-45.

Поступила 9.07.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». 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.

Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э.

ООО «Университетская клиника головной боли», Москва, Россия
121351, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1

Сравнительная оценка эффективности комбинации суматриптана и декскетопрофена и монотерапии суматриптаном при лечении приступа мигрени

Мигрень — хроническое заболевание головного мозга с высокой распространенностью и выраженным ухудшением качества жизни. «Золотым стандартом» терапии приступа мигрени являются триптаны, но они эффективны не у всех пациентов.

Цель наблюдательной программы — сравнение эффективности для купирования приступа мигрени комбинации суматриптана 100 мг и декскетопрофена 25 мг и монотерапии суматриптаном 100 мг.

Пациенты и методы. В наблюдательную программу было включено 38 пациентов с мигренью: у 20 из них приступ купировали комбинацией суматриптана 100 мг и декскетопрофена 25 мг (1-я группа); у 18 — только суматриптаном 100 мг (2-я группа). Все участники исследования заполняли анкету, в которой указывали: время начала приступа, время приема препаратов, интенсивность боли и наличие сопутствующих симптомов (тошнота, фоно- и фотофобия) перед приемом препаратов, а также через 0,5; 1; 2; 4; 8 и 24 ч. Оценивали ключевые показатели наблюдательной программы: устранение боли через 2; 4; 8 и 24 ч, а также значимое снижение интенсивности боли через 30 мин, 1 и 2 ч. Удовлетворенность терапией определяли с помощью опросника восприятия мигрени (Patient Perception of Migraine Questionnaire, PPMQ), который пациенты заполняли через 24 ч после окончания приступа.

Результаты. Больше число пациентов, получавших комбинированную терапию суматриптаном 100 мг и декскетопрофеном 25 мг, отметили значимое уменьшение интенсивности головной боли через 1 ч, отсутствие боли через 2 и 4 ч по сравнению с показателями в группе монотерапии суматриптаном. По данным PPMQ, более высокая удовлетворенность лечением была в группе комбинированной терапии.

Заключение. Показано преимущество комбинации суматриптана 100 мг и декскетопрофена 25 мг в терапии приступа мигрени по сравнению с монотерапией суматриптаном 100 мг. Результаты наблюдательной программы соотносятся с данными ранее проведенных исследований. Большая эффективность комбинированной терапии триптан + нестероидный противовоспалительный препарат по сравнению с монотерапией триптанами отражает разнообразие патофизиологических процессов, сопровождающих приступ мигрени, и наличие нескольких мишеней для патогенетической терапии.

Ключевые слова: мигрень; комбинированное лечение; монотерапия; триптаны; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Кирилл Владимирович Скоробогатых; post.kirill@gmail.com

Для ссылки: Скоробогатых КВ, Азимова ЮЭ. Сравнительная оценка эффективности комбинации суматриптана и декскетопрофена и монотерапии суматриптаном при лечении приступа мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):42–47.

Comparative evaluation of the efficiency of a sumatriptan/dexketoprofen combination versus sumatriptan monotherapy in the treatment of a migraine attack

Skorobogatykh K.V., Azimova Yu.E.

ООО «University Clinic of Headache», Moscow, Russia
2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121351

Migraine is a chronic brain disease with a high prevalence and a marked deterioration in quality of life. Triptans are the gold standard for migraine attack therapy, but they are not effective in all patients.

The aim of an observational program was to compare a sumatriptan/dexketoprofen combination and sumatriptan monotherapy for attack relief.

Patients and methods. The observation program included 38 migraine patients. A migraine attack was relieved with a combination of sumatriptan 100 mg and dexketoprofen 25 mg in 20 patients and with only sumatriptan 100 mg in 18 patients (Group 2). All the study participants filled out a questionnaire in which they indicated the time of attack onset, the time of drug intake, the intensity of pain, and the presence of concomitant symptoms (nausea, phono- and photophobia) before and 0.5, 1, 2, 4, 8, and 24 hours after drug administration. The investigators estimated the key indicators of the observation program: pain relief at 2, 4, 8, and 24 hours and a significant decrease in pain intensity at 30 minutes, 1 and 2 hours. Therapy satisfaction was determined using the Patient Perception of Migraine Questionnaire (PPMQ) that the patients filled out at 24 hours after the attack.

Results. A larger number of patients receiving combined therapy with sumatriptan 100 mg and dexketoprofen 25 mg noted a significant decrease in the intensity of headache at 1 hour and the absence of pain at 2 and 4 hours compared with those in the sumatriptan monotherapy group. According to the PPMQ questionnaire, the combined therapy group showed higher treatment satisfaction.

Conclusion. The combination of sumatriptan 100 mg and dexketoprofen 25 mg was shown to have some advantage over sumatriptan 100 mg monotherapy in treating migraine attack. The results of the observation program are correlated with those of previous studies. The higher effi-

ciency of combined therapy with triptan + nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus that of monotherapy with triptans reflects a variety of pathophysiological processes that accompany a migraine attack, as well as the presence of several targets for pathogenetic therapy.

Keywords: migraine; combined treatment; monotherapy; triptans; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Kirill Vladimirovich Skorobogatykh; post.kirill@gmail.com

For reference: Skorobogatykh KV, Azimova YuE. Comparative evaluation of the efficiency of a sumatriptan/dexketoprofen combination versus sumatriptan monotherapy in the treatment of a migraine attack. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):42–47.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-42-47>

Мигрень — хроническое неврологическое заболевание головного мозга [1]. Распространенность мигрени в мире составляет 15–18% [2]. В России этот показатель значительно выше — 20,8% населения в возрасте от 18 до 65 лет страдает мигренью [3]. Мигрень значительно ухудшает качество жизни пациента: по данным ВОЗ, мигрень занимает 6-е место среди всех заболеваний по показателю YLD (Years Lived with Disability — количество лет, прожитых с нетрудоспособностью) [4]. Высокая распространенность и ухудшение качества жизни приводят к значительному социально-экономическому бремени мигрени, в странах Европы из-за этого заболевания экономика теряет ежегодно 111 млрд евро [5], а в России — 22,8 млрд долл. [6]. Эти потери связаны в первую очередь со снижением трудоспособности во время приступа мигрени и пропуском рабочих дней.

Механизм развития приступа мигрени до конца не изучен и представляет собой сложный каскад событий в головном мозге — от активации коры головного мозга, ядер гипоталамуса, ядер дорзального отдела моста до вовлечения тригемино-васкулярной системы [1]. Это предполагает большое количество как центральных, так и периферических мишеней, на которые может быть направлена терапия.

Лечение мигрени состоит из трех основных компонентов: купирование приступа, профилактика и нефармакологические методы (избегание триггеров, устранение факторов риска прогрессирования, оптимизация образа жизни) [7]. Купирование приступа мигрени направлено на скорейшее устранение симптомов — головной боли и сопутствующих тошноты и/или фоно- и фотофобии. Эффективным купированием считается отсутствие боли через 2 ч после приема препарата, а также возврата головной боли [8].

В настоящее время для купирования приступа мигрени как в России, так и за рубежом рекомендовано использование неспецифических препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП, простых и комбинированных анальгетиков), а также специфических противомигренозных средств — триптанов и эрготамин-содержащих препаратов [9, 7]. Триптаны являются агонистами 5HT-1B/D-серотониновых рецепторов, благодаря чему предотвращают выброс из окончаний волокон тройничного нерва кальцитонин-ген-родственного пептида (Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP), являющегося одним из ключевых нейромедиаторов приступа мигрени [10, 11]. Это блокирует активацию тригеминальной системы и предотвращает развитие вазодилатации и нейrogenного воспаления в месте контакта волокон тройничного нерва и сосудов твердой мозговой оболочки. Использование триптанов в раннюю фазу развития приступа мигрени может предотвращать появление цен-

тральной сенситизации [12, 13]. Однако подобный механизм действия триптанов не предполагает их влияния на уже возникший в результате выброса провоспалительных нейромедиаторов процесс нейrogenного воспаления. Эффект НПВП при приступе мигрени основан на ингибировании выработки простагландинов и уменьшении возникшего в результате приступа нейrogenного воспаления. Показано, что НПВП блокируют экстравазацию плазмы в сосудах твердой мозговой оболочки и снижают сенситизацию волокон тройничного нерва, вызванную выбросом CGRP [14, 15].

В системных обзорах литературы указано, что монотерапия триптанами или НПВП эффективна в отношении уменьшения боли через 2 ч лишь у 50–80% пациентов и только у половины из них отмечается стабильный обезболивающий эффект без возврата головной боли через 24 ч [16, 17]. Комбинация триптанов с НПВП более действенна при купировании приступа мигрени, чем каждый из этих препаратов в отдельности. A.V. Krymchantowski [18] в открытом исследовании показал, что комбинация 100 мг суматриптана + 550 мг напроксена достоверно снижала вероятность возврата приступа после его успешного купирования, что связано с продолжительным периодом полувыведения напроксена. Следующая работа A.V. Krymchantowski и J.S. Barbosa [19] подтвердила, что ризатриптан в комбинации с рофекоксибом также снижал риск возобновления боли. В 2005 г. было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое мультицентровое рандомизированное клиническое исследование (РКИ), которое показало эффективность комбинации суматриптана 50 мг и напроксена 500 мг. Эта комбинация имела хороший профиль безопасности и была эффективнее монотерапии по показателям отсутствия боли через 2 и 24 ч и возврату боли в течение 24 ч [20]. В двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ V. Tulló и соавт. [21] оценивалась эффективность комбинации фроватриптана с двумя дозами декскетопрофена (25 и 37,5 мг) в сравнении с монотерапией фроватриптаном. Комбинация фроватриптана с декскетопрофеном оказалась эффективнее монотерапии по показателю отсутствия головной боли через 2 ч. Различия между группами, получавшими разные дозы декскетопрофена (25 или 37,5 мг), не установлено.

Декскетопрофен трометалол¹ является водорастворимой солью S(+) энантиомера кетопрофена — производного пропионовой кислоты, относится к группе НПВП и оказывает выраженное анальгетическое и жаропонижающее действие [22]. Декскетопрофен эффективен для купирования приступа мигрени, не уступает по эффективности ибупрофену или метоклопрамиду [23, 24]. Кроме того, декскетопрофен характеризуется быстрым наступлением эффекта —

¹Фламадекс («Фармфирма «Сотекс», Россия).

Таблица 1. Демографические и базовые показатели у пациентов двух групп

Показатель	Всего (n=38)	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=18)
Средний возраст, годы ($\pm$ SD)	34,79 (9,70)	35,6 (11,64)	33,89 (7,2)
Женщины/мужчины, n	32/6	16/4	16/2
Продолжительность заболевания, годы ($\pm$ SD)	18,37 (9,53)	17,95 (10,81)	18,83 (8,14)
Количество дней с мигренью в месяц ($\pm$ SD)	4,63 (1,32)	4,5 (1,39)	4,72 (1,27)
MIDAS, баллы ($\pm$ SD)	19,97 (9,75)	19,05 (9,00)	20,9 (10,68)

Примечание. SD — стандартное отклонение.

скорость всасывания при пероральном приеме составляет от 10 до 45 мин [25, 26].

Цель настоящей наблюдательной программы — сравнение эффективности купирования приступа мигрени комбинацией суматриптана 100 мг и декскетопрофена 25 мг и монотерапии суматриптаном 100 мг.

Пациенты и методы. Критериями включения пациентов в наблюдательную программу были: возраст 18–65 лет; диагноз мигрени без ауры или мигрени с аурой, установленный в соответствии с критериями Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3 бета, 2013) [27]; от 1 до 6 дней с мигренью в месяц в течение 3 мес до скрининга. Все пациенты должны были иметь предшествующий опыт терапии приступов мигрени НПВП и триптанами.

Критерии исключения: появление мигрени в возрасте старше 50 лет; невозможность проведения дифференциальной диагностики мигрени с другими видами головной боли; свыше 6 дней с головной болью в месяц за прошедшие 3 мес; гемиплегическая мигрень; текущая профилактическая терапия мигрени; подкожное введение ботулотоксина в область головы и/или шеи в течение 4 мес до включения в исходную фазу исследования или во время исходной фазы; наличие лекарственного абзуса; синдром хронической боли в активной фазе (например, фибромиалгия и хроническая тазовая боль); значимые, по мнению исследователя, соматические и психические заболевания в анамнезе; период беременности или кормления грудью либо планирование беременности во время наблюдательной программы.

С февраля по июль 2018 г. в наблюдательную программу было включено 38 пациентов с мигренью: у 20 из них приступ купировали комбинацией суматриптана 100 мг и декскетопрофена 25 мг (1-я группа); у 18 — только суматриптаном 100 мг (2-я группа). Указанными препаратами пациенты должны были купировать как минимум один приступ средней или сильной интенсивности. Все участники исследования заполняли анкету, оценивающую: время начала приступа, время приема препаратов, интенсивность боли и наличие сопутствующих симптомов (тошнота, фоно- и фотофобия) перед приемом препаратов, а также через 0,5; 1; 2; 4; 8 и 24 ч. Если приступ возникал во время ночного сна, то рекомендовались регистрация первых трех временных точек и оценка симптомов через 24 ч. Интенсивность боли определяли по шкале: 0 баллов — нет боли; 1 балл — слабая боль; 2 балла — боль средней интенсивности; 3 балла — сильная боль. Через 24 ч после приема препаратов регистрировали наличие рвоты во время приступа. Указанные данные использовали для расчета ключевых показателей

наблюдательной программы: устранение боли через 2; 4; 8 и 24 ч, а также значимое снижение интенсивности боли через 30 мин, 1 и 2 ч. Под значимым снижением интенсивности боли понимали ее уменьшение с сильного (3 балла) или среднего (2 балла) уровня до слабого (1 балл). Через 24 ч после окончания приступа пациенты заполняли опросник восприятия мигрени (Patient Perception of Migraine Questionnaire, PPMQ), оценивающий удовлетворенность терапией по 30 показателям: эффективность препарата (1–11-й вопросы), влияние препарата на функциональное состояние (12–15-й вопросы), удобство приема (16-й и 17-й вопросы), побочные эффекты (18–27-й вопросы), а также общее впечатление от терапии (28–30-й вопросы) [28]. Каждый вопрос оценивался пациентами по 7-балльной шкале удовлетворенности: от 7 баллов (полностью удовлетворен) до 1 балла (совершенно не удовлетворен). Также во время скринингового визита пациенты заполняли опросник MIDAS (Migraine Disability Assessment Questionnaire) для оценки степени дезадаптации.

Для статистической обработки результатов использовали SPSS-21. Количественные показатели оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, номинальные — с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Демографические и базовые показатели участников исследования. Демографические показатели и другие характеристики пациентов двух групп не различались (табл. 1). Большинство участников были женщины, средний возраст — 38 лет, средняя продолжительность заболевания — 18,37 года, среднее количество дней с мигренью — 4,63 в месяц, средний балл MIDAS — 19,97.

Эффективность терапии. Между группами пациентов не выявлено различий во времени от начала головной боли до начала терапии, а также по показателю интенсивности головной боли перед лечением. При анализе динамики интенсивности болевого синдрома в течение 24 ч после приема препаратов были получены достоверные различия между группами по нескольким параметрам (табл. 2, рис. 1 и 2). Больше число пациентов, получавших комбинированную терапию суматриптаном 100 мг + декскетопрофен 25 мг, отметили значимое уменьшение интенсивности головной боли через 1 ч (65%), отсутствие боли через 2 ч (60%) и 4 ч (77,8%) по сравнению с показателями в группе монотерапии суматриптаном 100 мг — 27,8; 27,8 и 43,8% пациентов соответственно. Анализ динамики интенсивности боли в других временных точках, а также динамики устранения сопутствующих симптомов (тошнота, рвота, фоно- и фотофо-

Таблица 2. Эффективность обезболивания у пациентов двух групп

Эффективность обезболивания	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	p*
Уменьшение боли:			
через 30 мин	6 (30)	2 (11,1)	0,154
через 1 ч	13 (65)	5 (27,8)	0,022
через 2 ч	17 (85)	12 (66,7)	0,184
Устранение боли:			
через 2 ч	12 (60)	5 (27,8)	0,046
через 4 ч	14 (77,8)	7 (43,8)	0,042
через 8 ч	15 (88,2)	11 (61,1)	0,067
через 24 ч	13 (68,4)	13 (72,2)	0,800
Возврат головной боли через 24 ч	6 (31,6)	5 (27,8)	0,800

*Для сравнения показателей в двух группах применяли критерий χ^2 .

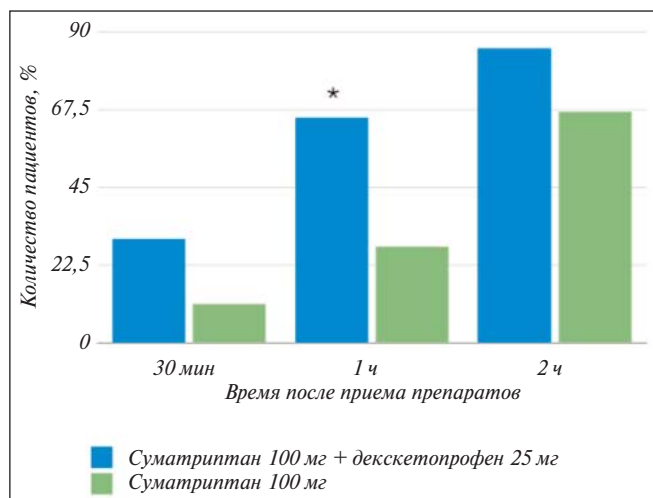


Рис. 1. Показатель «значимое уменьшение головной боли» через 30 мин, 1 и 2 ч у пациентов двух групп.

* — достоверные различия между группами, $p < 0,05$ (здесь и на рис. 2)

бия) не выявил достоверных различий между группами. Также не было получено различий по показателю «возврат головной боли через 24 ч».

PRMQ. Средняя сумма баллов при ответах на вопросы, оценивающие эффективность терапии (1–11-й вопросы), была выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию суматриптаном 100 мг + декскетопрофен 25 мг по сравнению с группой пациентов, принимавших только суматриптан (69,13 против 45,29 балла соответственно; $p < 0,01$). Также наблюдались достоверные различия между группами по сумме баллов при ответах на вопросы, оценивающие влияние препарата на функциональное состояние пациентов (12–15-й вопросы) и касающиеся возникновения побочных эффектов (18–27-й вопросы): в группе комбинированной терапии средний балл по этим показателям был выше, чем в группе монотерапии (табл. 3). Не выявлено различий между группами по показателям, оценивающим удобство приема препаратов.

Анализ отдельных вопросов PRMQ, связанных с эффективностью препарата, показывает более высокую удов-

летворенность лечением в группе комбинированной терапии (суматриптан 100 мг + декскетопрофен 25 мг): отмечены достоверные различия по показателям «скорость обезболивания» (6,33 против 4,14 балла; $p = 0,017$), «скорость устранения других симптомов мигрени» (6,27 против 3,86 балла; $p = 0,011$) и «устранение головной боли» (6,60 против 4,57 балла; $p = 0,009$), но не по показателю «устранение других симптомов мигрени» (6,47 против 4,71 балла; $p = 0,06$).

Обсуждение. Эффективность комбинации триптанов и НПВП по сравнению с монотерапией была подтверждена в нескольких исследованиях [18–21, 29]. Опубликованный в 2013 г.

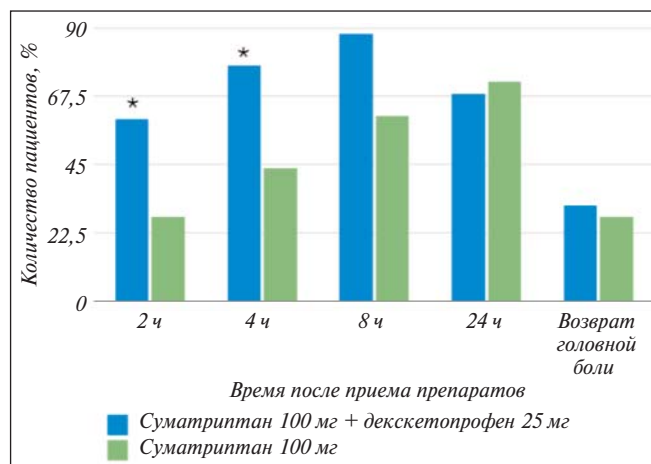


Рис. 2. Показатель «отсутствие головной боли» через 2; 4; 8 и 24 ч у пациентов двух групп

метаанализ, включавший 12 исследований комбинации суматриптана и напроксена, показал, что в течение 2 ч устранение слабой головной боли наблюдается у 50% пациентов и головной боли средней или сильной интенсивности — у 28% [30]. Также важно, что во всех указанных исследованиях число и тяжесть побочных эффектов в группе комбинированной терапии не отличалось от таковых в группе монотерапии. В настоящей наблюдательной программе было показано преимущество комбинированной терапии суматриптаном 100 мг + декскетопрофен 25 мг для купирования приступа мигрени по сравнению с монотерапией суматриптаном 100 мг. Результаты, полученные в ходе анализа данных, соотносятся с данными других работ. Значимое уменьшение боли через 30 мин, 1 и 2 ч в группе суматриптан 100 мг + декскетопрофен 25 мг отмечалось у 30; 65 и 85% пациентов соответственно; в исследовании суматриптана 50 мг + напроксен 550 мг данные показатели составили 5; 29 и 65% соответственно [20]; в исследовании фроватриптана 2,5 мг + декскетопрофен 25 мг облегчение боли через 1 ч отмечено у 45% пациентов, через 2 ч — у 85% [21]. Более быстрое нарастание обезболивающего эффекта при приеме комбинации триптана с декскетопрофеном может быть связано с более высокой биодоступностью — среднее время наступления обезболива-

ющего эффекта декскетопрофена при пероральном приеме составляет 30 мин [31]. Также стоит отметить достижение в настоящей наблюдательной программе достоверной разницы между группами по показателю «отсутствие боли через 2 ч после приема препарата». Этот показатель является ключевым при оценке эффективности препаратов для купирования приступа мигрени в соответствии с рекомендациями по проведению клинических исследований Международного общества по изучению головной боли [8].

Не менее важна оценка проводимой терапии пациентом — удовлетворенность терапией приступа не ограничивается скоростью и полнотой устранения головной боли, сопутствующих симптомов и отсутствием побочных эффектов. В настоящей наблюдательной программе использован опросник PPMQ, который состоит из 30 вопросов и детально отражает различные аспекты, связанные с приемом препаратов: эффективность, влияние на функциональное состояние, удобство приема и наличие побочных эффектов, а также общее впечатление от терапии. Удовлетворенность пациентов комбинированной терапией суматриптаном 100 мг + декскетопрофен 25 мг была достоверно выше, чем монотерапией суматриптаном, о чем свидетельствуют ответы на группы вопросов, описывающих эффективность препарата, влияние на функциональное состояние и наличие побочных эффектов. Отмечены достоверно высокая удовлетворенность пациентов по показателю «устранение головной боли» (1-й вопрос) и отсутствие достоверных различий между группами в оценке удовлетворенности по показателю «устранение других симптомов мигрени» (2-й вопрос): анализ анкет показал достоверное влияние комбинированной терапии суматриптаном 100 мг + декскетопрофен 25 мг на устранение головной боли через 2 и 4 ч (см. табл. 2), но не сопутствующих симптомов мигрени.

Таблица 3. Результаты анкетирования с помощью PPMQ у пациентов двух групп, баллы ($\pm SD$) *

Показатель	1-я группа	2-я группа	p**
Суммарно по группам вопросов, оценивающих:			
эффективность терапии	69,13 (12,42)	45,29 (22,03)	0,009
функциональное состояние	25,20 (3,84)	14,14 (7,80)	0,003
удобство приема	13,53 (1,25)	13,29 (1,25)	0,68
нежелательные явления	63,67 (6,94)	45,43 (12,71)	0,003
Эффективность препарата в целом (28-й вопрос)	6,8 (0,561)	4 (1,86)	0,001
Побочные эффекты препарата (29-й вопрос)	6,4 (0,99)	4,14 (1,77)	0,007
Общая удовлетворенность препаратом, баллы (30-й вопрос)	6,47 (0,74)	3,27 (1,81)	0,002

*Чем выше балл, тем выше удовлетворенность.

**Для сравнения групп применялся критерий Манна–Уитни.

Результаты настоящей наблюдательной программы нужно интерпретировать с учетом определенных ограничений. Во-первых, все пациенты, участвовавшие в исследовании, имели опыт монотерапии триптанами и НПВП, и мы не можем экстраполировать данные этой наблюдательной программы на пациентов с мигренью, не использовавших эти препараты. Также следует принимать во внимание ограничения, вытекающие из дизайна программы: это было открытое исследование без плацебоконтроля.

Заключение. Показано преимущество комбинации суматриптан 100 мг + декскетопрофен 25 мг в терапии приступа мигрени по сравнению с монотерапией суматриптаном 100 мг. Данные настоящей наблюдательной программы соотносятся с результатами предыдущих исследований. Преимущество комбинированной терапии триптан + НПВП по сравнению с монотерапией триптанами отражает разнообразие патофизиологических процессов, сопровождающих приступ мигрени, и наличие нескольких мишеней для патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553–622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al; Advisory Group AMPP. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):343–9.
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373–81.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545–1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012 May;19(5):703–11.
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014 May;21(5):758–65. doi: 10.1111/ene.12380. Epub 2014 Feb 13.
- 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.
- Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, et al; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*. 2012 Jan;32(1):6–38.
- Осипова ВВ, Филатова ЕГ, Артеменко АР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(1-2):28–42. [Osipova VV, Filatova EG, Artemenko AR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: recommendations of Russian experts. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):28–42. (In Russ.)].
- Скоробогатых КВ, Табеева ГР. Кальцитонин-ген-родственный пептид в патогенезе первичных головных болей. Российский журнал боли. 2010;(1):1–52. [Skorobogatikh KV, Tabeeva GR. Calcitonin-

- gene-related peptide in the pathogenesis of primary headaches. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2010; (1):1–52. (In Russ.).
11. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jun;14(6):338–350. doi: 10.1038/s41582-018-0003-1.
 12. Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Microsc Res Tech*. 2001 May 1;53(3):167–78.
 13. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2004 Jan;55(1):19–26.
 14. Buzzi MG, Sakas DE, Moskowitz MA. Indomethacin and acetyl salicylic acid block neurogenic plasma protein extravasation in rat dura mater. *Eur J Pharmacol*. 1989 Jun 20; 165(2–3):251–8.
 15. Kaube H, Williamson D, Cumberbatch M, et al. Cyclooxygenase (COX-1) inhibition with ketorolac blocks central trigeminal transmission but not CGRP-release from peripheral trigeminal sensory neurons. *Cephalalgia*. 2000;20(4):283
 16. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002 Oct;22(8):633–58.
 17. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):257–70.
 18. Krymchantowski AV. Naproxen sodium decreases migraine recurrence when administered with sumatriptan. *Arg Neuropsychiatr*. 2000 Jun;58(2B):428–30.
 19. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Rizatriptan combined with rofecoxib vs. rizatriptan for the acute treatment of migraine: an open label pilot study. *Cephalalgia*. 2002 May; 22(4):309–12.
 20. Smith TR1, Sunshine A, Stark SR, et al. Sumatriptan and Naproxen Sodium for the Acute Treatment of Migraine. *Headache*. 2005 Sep;45(8):983–91.
 21. Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P, et al. Comparison of frovatriptan plus dextketoprofen (25 mg or 37.5 mg) with frovatriptan alone in the treatment of migraine attacks with or without aura: a randomized study. *Cephalalgia*. 2014 May;34(6):434–45
 22. Moore RA, Barden J. Systematic review of dextketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008 Oct 31;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
 23. Karacabey S, Sanri E, Yalcinli S, Akoglu H. Which is more effective for the treatment of Acute Migraine Attack: Dextketoprofen, Ibuprofen or Metoclopramide? *Pak J Med Sci*. 2018 Mar-Apr;34(2):418–423. doi: 10.12669/pjms.342.13815.
 24. Gungor F, Akyol KC, Kesapli M, et al. Intravenous dextketoprofen vs placebo for migraine attack in the emergency department: A randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2016 Feb;36(2):179–84. doi: 10.1177/0333102415584604. Epub 2015 May 5.
 25. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dextketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(4):245–62.
 26. Инструкция к препарату Фламадекс [The instruction to the drug Flamadex]
 27. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
 28. Kimel M, Hsieh R, McCormack J, et al. Validation of the revised Patient Perception of Migraine Questionnaire (PPMQ-R): measuring satisfaction with acute migraine treatment in clinical trials. *Cephalalgia*. 2008 May;28(5):510–23. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01524.x. Epub 2008 Mar 31.
 29. Allais G, Rolando S, De Lorenzo C, Benedetto C. The efficacy and tolerability of frovatriptan and dextketoprofen for the treatment of acute migraine attacks. *Expert Rev Neurother*. 2014 Aug;14(8):867–77. doi: 10.1586/14737175.2014.940901.
 30. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 21; (10):CD008541. doi: 10.1002/14651858.CD008541.pub2.
 31. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Оценка эффективности и безопасности ступенчатой терапии декскетопрофена трометамолом у пациентов с острой болью в спине и обострением остеоартрита крупных суставов. Лечебное дело. 2017;(2):66–72. [Aleksееva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Evaluation of efficacy and safety of step therapy with dextketoprofen trometamol in patients with acute back pain and exacerbation of osteoarthritis of large joints. *Lechebnoe delo*. 2017;(2):66–72. (In Russ.)].

Поступила 25.07.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана 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.

Тювина Н.А., Воронина Е.О., Балабанова В.В., Тюльпин Ю.Г.

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

Клинические особенности депрессии у женщин в сравнении с мужчинами

Цель исследования — изучение клинических особенностей депрессии у женщин в сравнении с мужчинами.

Пациенты и методы. Клиническим методом с помощью специально разработанной карты и MADRS (Montgomery-Asberg Depression Scale) обследовано 120 женщин в возрасте 18–65 лет с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР; F33 по МКБ-10), составивших основную группу, и 67 мужчин того же возраста с РДР — контрольная группа.

Результаты. Клиническая картина и течение РДР имеют гендерные различия. Более раннее начало заболевания у женщин с большим числом депрессивных приступов и менее качественными ремиссиями обусловлено взаимосвязью и взаимовлиянием менструально-репродуктивной функции и депрессии. Такие типичные для эндогенной депрессии симптомы, как замедление мышления, ангедония, уменьшение продолжительности сна и ранние утренние пробуждения, суточные колебания настроения с его ухудшением в утренние часы, были характерны для большинства женщин и мужчин. В структуре депрессии у женщин чаще наблюдались тревога, идеи самообвинения, суицидальные мысли, избегание контактов с окружающими, слабость, усталость, снижение или повышение аппетита, нарушение засыпания и отсутствие чувства сна. У мужчин преобладали такие симптомы, как тоска, двигательная заторможенность, снижение мотивации, соматические симптомы депрессии (тахикардия, запор), коморбидные панические атаки и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и мочеполовой систем. Мужчины чаще злоупотребляли алкоголем и другими психоактивными веществами.

Заключение. Выявленные особенности депрессии у женщин и мужчин позволят проводить более точную диагностику и назначать адекватную терапию.

Ключевые слова: депрессия; гендер; пол; депрессия у женщин; депрессия у мужчин.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ, Тюльпин ЮГ. Клинические особенности депрессии у женщин в сравнении с мужчинами. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):48–53.

Clinical features of depression in women compared with men

Tyuvina N.A., Voronina E.O., Balabanova V.V., Tyulpin Yu.G.

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

Objective: to study the clinical features of depression in women compared with men.

Patients and methods. 120 women aged 18–65 years with recurrent depressive disorder (RDD; ICI-10 F33) (a study group) and 67 men of the same age with RDD (a control group) were clinically examined using a specially designed schedule and the Montgomery-Asberg Depression Scale.

Results. The clinical picture and the course of RDD have gender differences. The earlier onset of the disease in women with a large number of depressive attacks and lower quality remissions is due to the relationship and mutual influence of menstrual and reproductive function and depression. Such typical symptoms of endogenous depression, as slow thinking, anhedony, decreased sleep duration and early morning awakenings, as well as diurnal swings of mood with its deterioration in the morning, were characteristic for most women and men. The pattern of depression in women is more commonly characterized by anxiety; ideas of self-accusation; suicidal thoughts; avoidance of contacts with others; weakness; fatigue; decreased or increased appetite; sleep onset insomnia; lack of sleep feeling. That in men is more often marked by symptoms, such as melancholy; motor retardation; decreased motivation; somatic symptoms of depression (tachycardia, constipation); comorbid panic attacks; and concomitant diseases of the cardiovascular, respiratory and genitourinary systems. Men more frequently abuse alcohol and other psychoactive substances.

Conclusion. The revealed features of depression in women and men will be able to more accurately diagnose and to prescribe adequate therapy.

Keywords: depression; gender; sex; depression in women; depression in men.

Contact: Nina Arkadyevna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV, Tyulpin YuG. Clinical features of depression in women compared with men. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):48–53.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-48-53

Депрессивные расстройства занимают лидирующую позицию среди всех нейropsychических заболеваний. В странах Европейского союза их удельный вес у женщин составляет около 30%, у мужчин — 23% [1]. При этом установлено, что женщины страдают депрессией в 2 раза чаще, чем мужчины [2, 3], и имеют вдвое больший риск ее развития по сравнению с мужчинами, начиная с подросткового возраста, т. е. с момента становления менструального цикла [2]. Женщины чаще обращаются к врачу, и у них более высокая выявляемость депрессивных расстройств [4, 5]. Мужчины же, как правило, скрывают свои эмоциональные переживания от врача и окружающих, считая их проявлением слабости, что является социально неприемлемым. Они увлекаются экстремальными видами спорта, азартными играми, «уходят» в работу, чтобы вернуть утраченный интерес к жизни. Депрессивные переживания мужчины пытаются облегчить употреблением алкоголя и психоактивных веществ [6]. Более высокая частота депрессии у женщин объясняется их особым положением в семье и обществе, выполняемой социальной ролью, негативным влиянием социально-экономических, религиозных, культуральных факторов на полоролевой и социальный статус. Во многих странах женщины до сих пор имеют неравные права с мужчинами, хотя женщину могут высоко ценить как мать, жену или специалиста [3]. Депрессия у женщин может быть связана с сугубо женскими социально-психологическими и семейными проблемами, такими как одиночество, развод, бесплодие, болезни и неприятности в семье, тогда как у мужчин она чаще возникает на фоне неприятностей и неудач на работе [3, 7].

В ряде исследований отмечена сильная взаимосвязь настроения и психосоциальных факторов (стресс, состояние физического и психического здоровья) [8]. Многие авторы указывают, что депрессивные расстройства у женщин возникают в «критические» периоды нейрогормональных перестроек организма (пубертат, беременность и послеродовой период, перименопауза) [8–16]. Циклические изменения в организме женщины, обусловленные менструальным циклом, отражаются и на эмоциональной сфере в виде предменструальных ухудшений настроения [17–19]. Таким образом, на развитие депрессии у женщин и мужчин влияют как полоролевые и социальные факторы, которые принято определять как гендер, так и сугубо биологические — наличие у женщин менструально-генеративной функции, связанной с циклическим высвобождением гормонов, регулируемым нейроэндокринной системой.

В целом симптомы депрессии одинаковы у женщин и мужчин, однако имеются определенные различия в их частоте и преобладании в структуре депрессии. У женщин депрессивные эпизоды более длительные и частые, чем у мужчин [20]. Атипичная депрессия и соматические симптомы депрессии встречаются у женщин также в большем числе случаев [21]. В исследовании В. Silverstein и соавт. [22] показано, что классическая депрессия по частоте преобладающих симптомов сопоставима у женщин и мужчин, однако тревожная депрессия с соматическими симптомами у женщин встречается в 2 раза чаще. Исследование 146 тайваньских пациентов показало, что при тревожной депрессии у женщин повышался аппетит, отмечались гиперсомния, потеря чувствительности. Женщины охотнее мужчин сообщали о нарушении полового влечения. У них выявлялась большая частота нарушений сна (трудности засыпания, изме-

ненная продолжительность сна), соматических жалоб (потеря аппетита, боль в груди, головная боль), тоски и тревоги. Мужчины же указывали на большее число эпизодов, сопровождавшихся употреблением алкоголя и психоактивных веществ [23]. В исследовании, проведенном канадским эпидемиологическим сообществом, было установлено, что атипичные симптомы депрессии отмечались лишь в 11% случаев; женщин было большинство как в группе типичной, так и атипичной депрессии (77 и 75% соответственно) [24]. При исследовании близнецовых пар у женщин наблюдалась большая частота атипичных симптомов, таких как повышение аппетита, увеличение массы тела, гиперсомния, усталость. У этих пациенток также отмечались идеи виновности, плаксивость, суточные колебания настроения с преобладающим его ухудшением в утренние часы, заторможенность. У женщин по сравнению с мужчинами выявлялись: начало депрессии в более молодом возрасте и более длительные депрессивные эпизоды [25]. Данные литературы противоречивы и неоднозначны, что, вероятно, связано с различием выборок, дизайна исследований и диагностических критериев депрессии и является основанием для дальнейшего изучения этой проблемы.

Цель настоящей работы — оценка клинических особенностей депрессии у женщин по сравнению с мужчинами.

Пациенты и методы. Исследование проводилось с 2014 по 2017 г. в условиях амбулатории и стационара Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Клиническим и клинико-катамнестическим методом обследованы 120 женщин 18–65 лет, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством (РДР; F33 по МКБ-10), составивших основную группу, и 67 мужчин того же возраста и с таким же диагнозом — контрольная группа. В исследование не включали женщин и мужчин с первым или единственным эпизодом депрессии, а также страдающих декомпенсированными соматическими и неврологическими заболеваниями, беременных.

Для исследования была разработана специальная карта, в которой были представлены социально-демографические характеристики пациентов, показатели течения заболевания, психопатологические и соматические симптомы депрессивного синдрома, возможные коморбидные расстройства (включая злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами), сопутствующая соматическая патология. Для оценки депрессии была также использована MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale).

Возраст больных основной группы составил в среднем 45,0 [32,5; 54,0] лет, контрольной группы — 47,0 [40,5; 54,0] лет ($p=0,254$). Длительность заболевания в основной группе — 8,0 [4,0; 16,0] лет, в контрольной группе — 6,0 [2,5; 12,0] лет ($p=0,161$). Тяжесть депрессии по MADRS в основной группе достигала 27,0 [26,0; 28,0] баллов, в контрольной — также 27,0 [26,0; 27,5] баллов ($p=0,704$). Таким образом, группы достоверно не различались по возрасту, длительности заболевания, тяжести депрессии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (%) показателей.

Анализ соответствия распределения значений признака характеристикам нормального распределения проводил-

ся с применением метода Колмогорова—Смирнова. Так как большинство количественных признаков не отвечало законам нормального распределения, их описывали с помощью медианы (Me) и квартилей (Me [25%; 75%]) и для оценки статистической достоверности различий между группами использовали непараметрические методы статистики. При сравнении двух независимых групп по количественным показателям применяли метод Манна—Уитни; более двух независимых групп — метод Краскела—Уоллиса, при сравнении независимых групп по качественным показателям — метод χ^2 , при необходимости — двусторонний точный критерий Фишера.

Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$; для множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони, в этом случае уровень достоверности определяли как $p = 0,05/n$, где n — количество попарных сравнений на одном и том же массиве данных.

Результаты. При сравнении основной и контрольной групп пациентов был выявлен ряд существенных различий. При оценке социально-демографических показателей установлено, что замужних женщин было больше, чем женатых мужчин, а число разведенных и неженатых мужчин несколько превосходило число одиноких женщин (табл. 1). Работающих мужчин оказалось достоверно больше. Меньший показатель работающих женщин, вероятно, обусловлен не только болезнью, но и социальным статусом женщины-домохозяйки, а также более низким пенсионным возрастом. Уровень образования был примерно одинаков в двух группах и статистически не различался. Таким образом, мужчины больше заняты работой, а в семейном плане адаптированы хуже женщин.

Таблица 1. Социально-демографические показатели у женщин и мужчин с РДР, n (%)

Показатель	Основная группа (женщины)	Контрольная группа (мужчины)	p
Образование:			
неоконченное среднее	4 (3,3)	2 (3,0)	0,762
среднее	1 (0,8)	4 (6,0)	0,106
среднее специальное	41 (34,2)	18 (26,9)	0,386
неоконченное высшее	6 (5,0)	4 (6,0)	0,955
высшее	68 (56,7)	39 (58,2)	0,960
Семейное положение:			
разведены	26 (21,7)	19 (28,4)	0,396
вдовец/вдова	9 (7,5)	6 (9,0)	0,944
состоят в браке	60 (50,0)	23 (34,3)	0,056
не состоят в браке	25 (20,8)	19 (28,4)	0,325
Работа:			
уволены из-за болезни	41 (35,0)	21 (31,3)	0,817
работают	44 (37,0)	38 (56,7)	0,013*
не работают	60 (50,4)	25 (37,3)	0,104
на пенсии	15 (12,6)	4 (6,0)	0,244

* Различия статистически достоверны (здесь и в табл. 2—4).

При оценке течения депрессии было выявлено, что у женщин депрессия начинается в целом в более раннем возрасте, чем у мужчин (табл. 2). При этом у 71,7% женщин депрессия манифестирует в периоды гормональной перестройки (пубертат, послеродовой период, климактерий). Длительность заболевания в основной группе составила 8,0 [4,0; 16,0] лет, в контрольной — 6,0 [2,5; 12,0] лет. Депрессивных эпизодов у женщин было достоверно больше, чем у мужчин. Средняя продолжительность депрессивного эпизода у мужчин и женщин достоверно не различалась, однако ремиссии оказались достоверно более длительными у женщин, что при большем числе эпизодов, вероятно, может быть связано с более ранним началом у них депрессии. Однако полной ремиссии чаще удавалось добиться у мужчин (79,1%), чем у женщин (48,3%), что можно объяснить наличием предменструального синдрома у 65% пациенток, в

Таблица 2. Характеристика течения РДР у женщин и мужчин

Показатель	Основная группа (женщины)	Контрольная группа (мужчины)	p
Возраст начала депрессии, годы	30,0 [24,0; 44,0]	39,5 [33,0; 48,0]	0,018*
Длительность заболевания, годы	8,0 [4,0; 16,0]	6,0 [2,5; 12,0]	0,161
Количество эпизодов, n	4,0 [3,0; 6,0]	2,0 [2,0; 3,5]	<0,001*
Длительность эпизода, мес:			
максимальная	5,0 [4,0; 7,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,733
минимальная	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,086
средняя	3,5 [2,5; 5,0]	3,5 [3,0; 5,0]	0,747
Тяжесть депрессии, баллы	27,0 [26,0; 28,0]	27,0 [26,0; 27,5]	0,704
Длительность ремиссии, мес:			
максимальная	54,0 [48,0; 84,0]	48,0 [12,0; 102,0]	0,267
минимальная	6,0 [6,0; 12,0]	6,0 [4,0; 6,0]	0,004*
средняя	33,0 [24,0; 45,0]	18,0 [9,0; 32,0]	0,020*
Сезонность приступов (наличие), n (%)	20 (16,7)	13 (19,4)	0,787
Полная ремиссия (наличие), n (%)	58 (48,3)	53 (79,1)	<0,001*

Таблица 3. Клинические особенности РДР у женщин и мужчин, n (%)

Показатель	Основная группа (женщины)	Контрольная группа (мужчины)	p
Преобладающий аффект:			
тревога	65 (54,2)	25 (37,3)	0,039*
апатия	21 (17,5)	4 (6,0)	0,046*
тоска	34 (28,3)	38 (56,7)	<0,001*
Снижение аппетита	95 (79,2)	42 (62,7)	0,023*
Повышение аппетита	7 (5,8)	0 (0,0)	0,107
Снижение либидо	88 (73,3)	40 (59,7)	0,079
Нарушение сна	112 (93,3)	57 (85,1)	0,115
Уменьшение продолжительности сна	100 (89,3)	65 (97,0)	0,115
Ранние пробуждения	76 (67,9)	55 (82,1)	0,057
Нарушение засыпания	67 (59,8)	27 (40,3)	0,017*
Отсутствие сна	34 (30,4)	5 (7,5)	<0,001*
Соматические симптомы:			
тахикардия	45 (43,7)	53 (79,1)	<0,001*
повышение АД	57 (55,3)	39 (58,2)	0,832
снижение массы тела	65 (63,1)	14 (20,9)	<0,001*
повышение массы тела	11 (10,7)	0 (0,0)	0,014*
запор	17 (16,5)	21 (31,3)	0,037*
сухость кожных покровов	20 (19,4)	6 (9,0)	0,102
Панические атаки	26 (23,4)	32 (47,8)	0,001*
Психические симптомы:			
идеи самообвинения и др.	102 (85,0)	36 (53,7)	<0,001*
снижение мотивации	82 (68,3)	63 (94,0)	<0,001*
ангедония	111 (92,5)	61 (91,0)	0,944
избегание контактов с окружающими	82 (68,3)	34 (50,7)	0,026*
страдание от одиночества	47 (39,2)	19 (28,4)	0,186
замедление мышления	89 (74,2)	52 (77,6)	0,728
усталость	98 (83,8)	44 (65,7)	0,009*
изменение двигательной активности (заторможенность)	63 (55,3)	60 (89,6)	<0,001*
изменение двигательной активности (возбуждение)	51 (44,7)	7 (10,4)	<0,001*
суицидальные мысли	42 (35,0)	4 (6,0)	<0,001*
суточные колебания настроения	92 (77,3)	35 (52,2)	<0,001*
плохое настроение по утрам	85 (93,4)	67 (100,0)	0,085

Примечание. АД — артериальное давление.

рамках которого наблюдалось ухудшение психического состояния. Тяжесть депрессии по MADRS, наличие сезонности приступов достоверно не различались в сравниваемых группах. Однако сезонность в течении депрессии у женщин встречалась достоверно чаще в тех случаях (20,9%), когда манифестация депрессии не была связана с периодами гормональной перестройки.

При сравнении клинической картины депрессии у женщин и мужчин было установлено, что у женщин достоверно чаще ведущим аффектом являлась тревога, у мужчин — тоска (табл. 3). Апатическая депрессия редко встречалась

как у женщин, так и у мужчин, но все же достоверно чаще она наблюдалась у женщин. Для женщин были более характерны снижение аппетита (повышение аппетита отмечалось редко и только у женщин), наличие суточных колебаний настроения с ухудшением в подавляющем большинстве случаев в утренние часы, суицидальных мыслей, отсутствие сил, энергии, постоянное чувство усталости. У мужчин, как правило, наблюдалось изменение двигательной активности в виде заторможенности, тогда как у женщин — возбуждение. Снижение либидо было представлено примерно одинаково в основной и контрольной группах. Характерные для депрессии нарушения сна (ранние пробуждения, укороченный сон) в равной степени присутствовали в структуре депрессии у женщин и мужчин, однако женщины достоверно чаще жаловались на нарушение засыпания и отсутствие чувства сна. Среди психических симптомов у женщин достоверно чаще встречались идеи самообвинения и самоуничижения, избегание контактов с окружающими. Снижение мотивации достоверно более часто выявляли у мужчин. Ангедония и страдание от одиночества были представлены примерно одинаково в обеих группах.

Что касается соматических симптомов, наблюдающихся при депрессии, женщины достоверно реже жаловались на запор и тахикардию. Для мужчин были характерны панические атаки наряду с другими соматическими симптомами.

Коморбидность со злоупотреблением алкоголем и другими психоактивными веществами была достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами (34,3% против 10,0%; $p < 0,001$).

При оценке сопутствующей соматической патологии были получены данные, согласно которым мужчины имеют достоверно большее число за-

болеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и мочеполовой систем (табл. 4). Преобладание сопутствующих сердечно-сосудистых и легочных заболеваний у мужчин, возможно, определяется достоверно большим наличием у них вредных привычек по сравнению с женщинами (74,6% против 22,7%; $p < 0,001$).

Обсуждение. Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что клиническая картина и течение РДР имеют определенные гендерные различия, что согласуется с мнением ряда авторов. Более раннее начало заболевания у женщин [2, 25] с большим количеством

приступов [20] и менее качественными ремиссиями (в связи с наличием предменструальных ухудшений состояния в период становления ремиссии и «предвестников заболевания» в рамках предменструального синдрома) [16] обусловлено взаимосвязью и взаимовлиянием менструально-генеративной (репродуктивной) функции и депрессии. Такие типичные для эндогенной депрессии симптомы, как замедление мышления, ангедония, ранние утренние пробуждения, суточные колебания настроения с ухудшением состояния по утрам, уменьшение продолжительности сна, были характерны для большинства женщин и мужчин. Это позволяет предположить, что классическая депрессия по частоте превалирующих симптомов сопоставима у женщин и мужчин [22]. В структуре депрессии у женщин чаще отмечались: тревога [22, 23], идеи самообвинения, суицидальные мысли, избегание контактов с окружающими, слабость, отсутствие энергии, снижение аппетита, нарушение засыпания и отсутствие чувства сна. Повышение аппетита наблюдалось только у женщин, как правило, в рамках тревожной депрессии в сочетании с возбуждением, нарушением засыпания и идеями виновности, но при этом не выявлялось заторможенности [25], гиперсомнии и снижения полового влечения, как в других исследованиях [23]. У мужчин чаще выявлялись тоска, двигательная заторможенность, снижение мотивации, соматические симптомы депрессии (запор, тахикардия), коморбидные панические атаки и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и мочеполовой систем. Мужчины чаще злоупотребляли алкоголем и психоактивными веществами, о чем сообщали и другие авторы [23]. При этом более половины мужчин работали, но были деза-

Таблица 4. Сопутствующие заболевания у женщин и мужчин с РДР, n (%)

Соматические заболевания	Женщины (основная группа)	Мужчины (контрольная группа)	p
Отсутствуют	75 (63,6)	50 (74,6)	0,826
Заболевания ЖКТ	32 (26,4)	17 (25,4)	0,964
Заболевания сердечно-сосудистой системы	19 (15,8)	23 (34,3)	0,006*
Обменно-эндокринные заболевания	6 (5,0)	0 (0)	0,152
Кожные заболевания	1 (0,8)	4 (6,0)	0,106
Легочные заболевания	3 (2,5)	10 (14,9)	0,004*
Заболевания мочеполовой системы	9 (7,5)	17 (25,4)	0,002*

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

даптированы в семейном плане, что может быть обусловлено как самой депрессией (снижение либидо, сексуальная дисфункция, общая заторможенность и др.), так и возможным перенаправлением энергии на работу при борьбе с депрессией и ее последствиями [3, 4].

Данные нашего исследования свидетельствуют о различиях в частоте отдельных симптомов и динамике заболевания в целом у женщин и мужчин, что может быть связано с влиянием разных факторов, как биологических, так и социально-психологических.

Заключение. Таким образом, изучение гендерных особенностей депрессивных расстройств остается актуальной проблемой, требующей проведения дальнейших исследований. Тем не менее выявленные гендерные особенности в структуре и течении РДР у женщин и мужчин позволяют проводить более точную диагностику и назначать адекватную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011 Sep;21(9):655-79. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.
- Silverstein B, Edwards T, Gamma A, et al. The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013 Feb;48(2):257-63. Epub 2012 Jul. <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0540-7>
- Тювина НА. Депрессии у женщин. Москва: Издательство «Сервье»; 2006. 32 с. [Tyuvina NA. *Depressii u zhenshchin* [Depression in women]. Moscow: Izdatel'stvo «Serv'e»; 2006. 32 p.]
- Тювина НА, Балабанова ВВ, Воронина ЕО. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(2):75-9. [Tyuvina NA, Balabanova VV, Voronina EO. Gender features of depressive disorders in women. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(2):75-9. (in Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-75-79
- Blanco C, Vesga-Lopez O, Stewart J, et al. Epidemiology of major depression with atypical features: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry.* 2012 Feb; 73(2):224-32. doi: 10.4088/JCP.10m06227. Epub 2011 Sep 6.
- Marcus S, Kerber K, Rush A, et al. Sex differences in depression symptoms in treatment-seeking adults: confirmatory analyses from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study. *Compr Psychiatry.* 2008 May-Jun;49(3):238-46. doi: 10.1016/j.comppsy. 2007.06.012. Epub 2008 Mar 4.
- Тювина НА, Балабанова ВВ, Воронина ЕО. Гендерные особенности терапии депрессии у женщин. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2017;19(5):25-31. [Tyuvina NA, Balabanova VV, Voronina EO. Gender features of depression therapy in women. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2017;19(5):25-31. (in Russ.)].
- Romans S, Clarkson R, Einstein G, et al. Mood and the menstrual cycle: a review of prospective data studies. *Gend Med.* 2012 Oct;9(5): 361-84. doi: 10.1016/j.genm.2012.07.003.
- Сметник ВП, Кулаков ВИ. Руководство по климактерию. Москва: МИА; 2001. 685 с. [Smetnik VP, Kulakov VI. *Rukovodstvo po klimakteriyu* [Guide to menopause]. Moscow: MIA; 2001. 685 p.]
- Сметник ВП, Ткаченко НМ, Глезер ГА, Москаленко НП. Климактерический синдром. Москва: Медицина; 1988. 288 с. [Smetnik VP, Tkachenko NM, Glezer GA, Moskalenko NP. *Klimaktericheskiy sindrom* [Climacteric syndrome]. Moscow: Meditsina; 1988. 288 p.]
- Юреньева СВ, Каменецкая ТЯ. Депрес-

- сивные расстройства у женщин в пери- и постменопаузе. Гинекология. 2007;9(2):5-12. [Yureneva SV, Kamenetskaya TYa. Depressive disorders in peri- and postmenopausal women. *Ginekologiya*. 2007;9(2):5-12. (In Russ.)].
12. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, et al. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004 Apr;103(4):698-709.
13. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, et al. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med*. 2011 Sep;41(9):1879-88. doi: 10.1017/S003329171100016X. Epub 2011 Feb 9.
14. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord*. 2007 Nov;103(1-3):267-72. Epub 2007 Feb 28.
15. Lee PJ, Liaw JJ, Chen CM. Concept Analysis of Postpartum Depression Hu Li Za Zhi. 2015 Jun;62(3):66-71. doi: 10.6224/JN.62.3.66.
16. Тювина НА, Балабанова ВВ, Воронина ЕО. Депрессии у женщин, манифестирующие в период климактерия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017;117(3):22-7. [Tyuvina NA, Balabanova VV, Voronina EO. Depression in women, manifested in the period of menopause. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017;117(3):22-7. (In Russ.)].
17. Жильева ТВ. Предменструальные расстройства настроения: этиология, патогенез, диагностика и лечение (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2015;21(4):76-85. [Zhilyaeva TV. Premenstrual mood disorders: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment (literature review). *Problemy reproduktcii*. 2015;21(4):76-85. (In Russ.)].
18. Epperson C, Steiner M, Hartlage S, et al. Premenstrual dysphoric disorder: evidence for a new category for DSM-5. *Am J Psychiatry*. 2012 May;169(5):465-75.
19. Ross L, Steiner M. A biopsychosocial approach to premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2003 Sep;26(3):529-46.
20. Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry*. 1997 Dec;154(12):1641-7.
21. Halbreich U, Kahn LS. Atypical depression, somatic depression and anxious depression in women: are they gender-preferred phenotypes? *J Affect Disord*. 2007 Sep;102(1-3):245-58. Epub 2006 Nov 7.
22. Silverstein B, Edwards T, Gamma A, et al. The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013 Feb;48(2):257-63. Epub 2012 Jul 3.
23. Lai CH. Major depressive disorder: gender differences in symptoms, life quality, and sexual function. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Feb;31(1):39-44.
24. Levitan RD, Lesage A, Parikh SV, et al. Reversed neurovegetative symptoms of depression: a community study of Ontario. *Am J Psychiatry*. 1997 Jul;154(7):934-40.
25. Moskvina V, Farmer A, Jones IR, et al. Sex differences in symptom patterns of recurrent major depression in siblings. *Depress Anxiety*. 2008;25(6):527-34.

Поступила 3.07.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Лобач О.И.¹, Николенко В.Н.^{2,3}, Рустамова Э.К.¹, Лапина Н.В.¹, Кочурова Е.В.²,
Скорикина Л.А.¹, Гаврюшова Л.В.⁴

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

¹350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4; ²119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

³119234, Москва, Ленинские горы, 1; ⁴410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Связь эстетической составляющей стоматологического здоровья и эмоционального состояния пациентов с различным уровнем тревожности

Цель исследования — изучение влияния эстетической составляющей стоматологического здоровья на уровень тревожности и качество жизни социально активных пожилых пациентов.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 32 пациента в возрасте от 60 до 67 лет, имевших нарушение эстетического вида твердых тканей фронтальной группы зубов. У всех пациентов определяли уровень тревожности по методике Спилбергера—Ханина, качество жизни с помощью краткого опросника ВОЗ-26 WHOQOL-BREF (The World Health Organization Quality of Life), использовали также модернизированную шкалу стоматологического опросника OHIP-14 (Oral Health Impact Profile). Эстетическую реабилитацию витальных зубов фронтальной группы проводили фотокомпозитными материалами российского и импортного производства.

Результаты. До лечения реактивная тревожность составляла $54 \pm 1,4$ балла, личностная тревожность — $41 \pm 1,2$ балла, через 1 нед после лечения — соответственно $42 \pm 0,5$ и $39 \pm 0,6$ балла (для обоих показателей $p \leq 0,05$), а через 6 мес — $44 \pm 0,5$ и $43 \pm 0,7$ балла.

Заключение. Эстетическая составляющая стоматологического здоровья социально активных пожилых пациентов прямо пропорциональна качеству жизни и обратно пропорциональна уровню личностной или реактивной тревожности. Фотокомпозитные реставрационные материалы отечественного и импортного производства показали равные результаты стабильности эксплуатации.

Ключевые слова: эстетическая реставрация зубов; фотокомпозитные материалы; уровень тревожности; качество жизни.

Контакты: Екатерина Владимировна Кошурова; evkochurova@mail.ru

Для ссылки: Лобач ОИ, Николенко ВН, Рустамова ЭК и др. Связь эстетической составляющей стоматологического здоровья и эмоционального состояния пациентов с различным уровнем тревожности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):54–58.

Correlation of the aesthetic component of dental health and emotional state in patients with different anxiety levels

Lobach O.I.¹, Nikolenko V.N.^{2,3}, Rustamova E.K.¹, Lapina N.V.¹, Kochurova E.V.², Skorikova L.A.¹, Gavrushova L.V.⁴

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

¹4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar 350063; ²2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991; ³1, Leninskie Gory, Moscow 119234;

⁴112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012

Objective: to investigate the influence of the aesthetic component of dental health on the anxiety level and quality of life of socially active elderly patients.

Patients and methods. A total of 32 patients aged 60 to 67 years who had a poor aesthetic appearance of the hard tissues of the front teeth were followed up. All the patients underwent determination of anxiety levels by the Spielberger—Hanin procedure and assessment of quality of life using an abbreviated 26-item version of the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF-26) questionnaire; the updated Oral Health Impact Profile (OHIP-14) was also used. Aesthetic rehabilitation of vital front teeth was carried out using photo composite materials made in Russian and foreign countries.

Results. Before treatment, the state anxiety scores were 54 ± 1.4 scores; the trait anxiety ones were 41 ± 1.2 scores; at 1 week after treatment, these were 42 ± 0.5 and 39 ± 0.6 , respectively ($p \leq 0.05$ for both indicators), and at 6 months, these were 44 ± 0.5 and 43 ± 0.7 , respectively.

Conclusion. The aesthetic component of dental health in socially active elderly patients is directly proportional to quality of life and inversely proportional to the level of trait or state anxiety. Russian and foreign photo composite restorative materials showed equal sustained performance.

Keywords: *aesthetic restoration of teeth; photo composite materials; level of anxiety; quality of life.*

Contact: *Ekaterina Vladimirovna Koshurova; evkochurova@mail.ru*

For reference: *Lobach OI, Nikolenko VN, Rustamova EK, et al. Correlation of the aesthetic component of dental health and emotional state in patients with different anxiety levels. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):54–58.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2018-3-54-58*

Эмоциональное напряжение, сопровождающее визит к стоматологу, столь вариабельно, что может выражаться как эпизодической тревожностью, так и неврозом [1]. Данное состояние связано с наличием у пациента стойкой эмоциональной установки на боль, полученной в результате предшествующего негативного опыта. Это нередко препятствует желанию пациента нанести визит врачу и усугубляет имеющуюся патологию. Поэтому наряду с основной функцией — специализированной стоматологической реабилитацией — перед стоматологом стоит задача коррекции состояния пациента с учетом индивидуальных особенностей его психического здоровья, что в итоге оказывает существенное влияние на качество жизни [2–4].

Экономические условия в нашей стране делают актуальным вопрос о доступности квалифицированной стоматологической помощи (восстановление эстетического баланса фронтальной группы зубов — линии улыбки) для социально незащищенной категории пациентов, к которой относятся пожилые люди, продолжающие активную деятельность.

Восполнение эстетических дефектов фронтальной группы зубов зачастую требуется из-за кариозного процесса. По данным ВОЗ на 2014 г., заболеваемость кариесом зависит от страны и контингента населения, оставаясь крайне высокой во всем мире (80–98%) [5]. Частота поражения фронтальной группы зубов невелика — лишь 2,08–2,53% общего числа зубов, имеющих кариозные полости. Однако дефекты именно в этой области вызывают наибольшее количество жалоб со стороны пациентов, большинство из которых женщины, продолжающие вести активный образ жизни после достижения пожилого возраста [6].

Важным показателем качества жизни является уровень тревожности, который влияет на ход и результат стоматологической реабилитации. Игнорирование врачом базового эмоционального состояния пациента может привести к негативной реакции — непредсказуемому поведению пациента в неординарной ситуации. Способность повысить степень коммуникативной терпимости даже у психологически сложного пациента, умение завоевать его доверие — свидетельство профессионализма врача [3, 7]. Пациент высказывает свои пожелания, будучи настроенным на диалог с врачом. Тревожность является естественным и обязательным свойством личности, оценка уровня тревожности особенно важна в условиях прямого контакта с пациентом, поскольку он во многом обуславливает его поведение. Каждому человеку присущ свой оптимальный, или желательный, уровень тревожности, называемый полезной тревожностью. Большинство имеющихся методов оценки тревожности позволяет охарактеризовать ее как личностную, специфическую или просто как состояние. На сегодняшний день известна единственная методика (Спилберга–Ханина), с помощью которой можно дифференцировать и измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние

[8]. Наиболее часто для непосредственного определения влияния состояния органов полости рта на качество жизни используется опросник ОНП (Oral Health Impact Profile — профиль стоматологического здоровья), предложенный в 1993 г. американским исследователем G.D. Slade. Он применяется независимо от типа стоматологической патологии и предназначен для пациентов всех возрастных групп [8].

Цель исследования — изучение влияния эстетической составляющей стоматологического здоровья на уровень тревожности и качество жизни у социально активных пожилых пациентов.

Пациенты и методы. Проведено обследование и лечение 32 пациентов с нарушением эстетического вида твердых тканей фронтальной группы зубов. Возраст пациентов составлял от 60 до 67 лет, среди них было 15 (40,6%) мужчин и 17 (59,4%) женщин. Восполнению утраченных твердых тканей коронковой части витальных зубов фронтального отдела предшествовало ортопедическое восстановление дефектов жевательного отдела зубных рядов на верхней челюсти у 9 (28,13%) пациентов, на нижней — у 6 (18,75%), на обеих челюстях — у 17 (53,13%). Оценивали исходное состояние полости рта (до лечения) и качество реставрации фронтальной группы зубов через 1 нед и 6 мес.

Клиническое обследование пациентов включало: опрос, сбор анамнеза и жалоб, непосредственный осмотр полости рта, исследование височно-нижнечелюстного сустава [7, 9–11].

Эстетическая реабилитация витальных зубов фронтальной группы проводилась фотополимерным композитным материалом отечественного производства, доступным в рамках оказания услуг по программе территориального фонда обязательного медицинского страхования, и его импортным аналогом, предлагаемым в рамках оказания услуг за счет средств населения. Оценку стабильности реставраций осуществляли с использованием критериев Ryge. Исследовали следующие показатели: отсутствие нарушений краевого адаптации, сохранение анатомической формы, присутствие вторичного кариеса, соответствие цвета начальному параметру естественных зубов, изменение цвета края полости, степень шероховатости поверхности [12].

Тестирование пациентов проводили с помощью адаптированной специализированной программы для ЭВМ «Программа обработки и анализа данных при оценке динамики показателей качества жизни и уровня тревожности пациентов в процессе стоматологического лечения», включающей:

1) определение уровня тревожности по методике Спилберга–Ханина, позволяющей отдельно оценить тревожность как состояние и как личностное свойство (до 30 баллов — низкая тревожность, 31–44 балла — умеренная, ≥45 баллов — высокая) [8];

2) изучение влияния стоматологического здоровья пациентов на качество жизни с использованием опросника

ОНП-14 [8, 13, 14]. Для удобства интерпретации результатов модернизировали оценочную шкалу по принципу «чем больше, тем лучше»;

3) оценку качества жизни с использованием краткого опросника ВОЗ-26 (The World Health Organization Quality of Life, WHOQOL-BREF) по следующим шкалам: физическое и психическое благополучие; самовосприятие; микросоциальная поддержка; социальное благополучие.

Все данные сохранялись в цифровом виде с помощью программы Microsoft Excel 2010. Для обработки результатов исследования методом вариационной статистики применяли программу Statistica Statsoft, версия 6.1. Достоверность различий между сравниваемыми средними величинами определяли с использованием критерия Стьюдента; различия считали достоверными при $p < 0,05$ и $0,01$.

Результаты. Для полноценной стоматологической реабилитации всем пациентам ранее были изготовлены несъемные ортопедические конструкции в боковых отделах верхней и/или нижней челюстей. После выполнения эстетического и функционального дефекта фронтальной группы витальных зубов с применением фотокомпозитных материалов импортного или отечественного производства оценивали стабильность реставраций с помощью критериев Ryge [12]. Отдаленные результаты (спустя 6 мес) сравнения стабильности реставраций витальных зубов фронтальной группы, изготовленных с применением отечественных и импортных фотополимерных композитных материалов, представлены на рис. 1.

Состояние фронтальной группы зубов до и после реставрации показано на рис. 2, а–в.

Дискомфорт, связанный с эстетическим дисбалансом и приводящий к затруднению при общении, оказал значимое влияние на ответы пациентов при тестировании по ОНП-14. Для повышения качества восприятия психологического тестирования нами была оптимизирована шкала стоматологического опросника до формата «чем больше, тем лучше». Динамика ответов до и после стоматологической реабилитации характеризовала уровень дискомфорта, вызванный данной патологией. Особое значение для пациентов имело затруднение социальных контактов из-за отсутствия зубов и наличия эстетического дискомфорта.

По данным анкетирования, оценка стоматологического здоровья пациентов до лечения составляла 84,45%, а

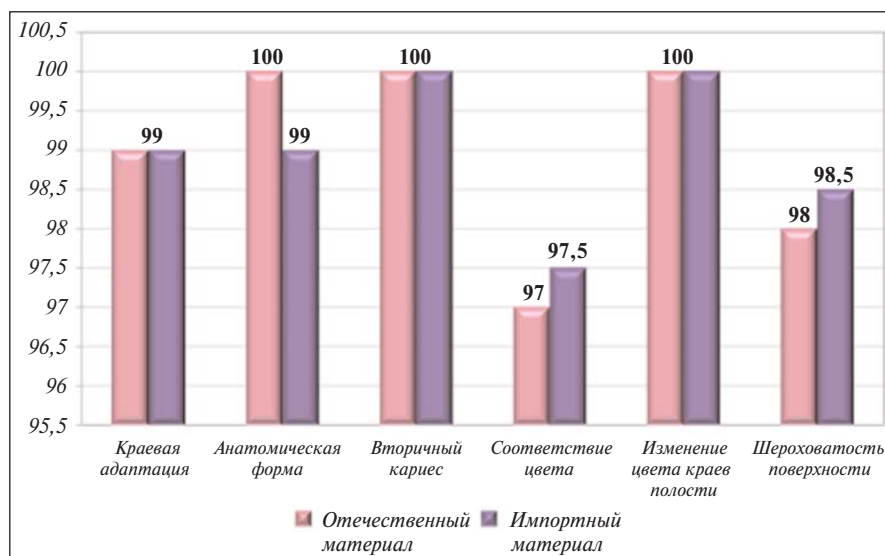


Рис. 1. Клиническая оценка (в %) реставраций с применением отечественных и импортных фотокомпозитных материалов спустя 6 мес



Рис. 2. Состояние фронтальной группы зубов у пациентки А., 65 лет, до (а) и через 1 нед (б) и 6 мес (в) после реставрации отечественным композитным материалом

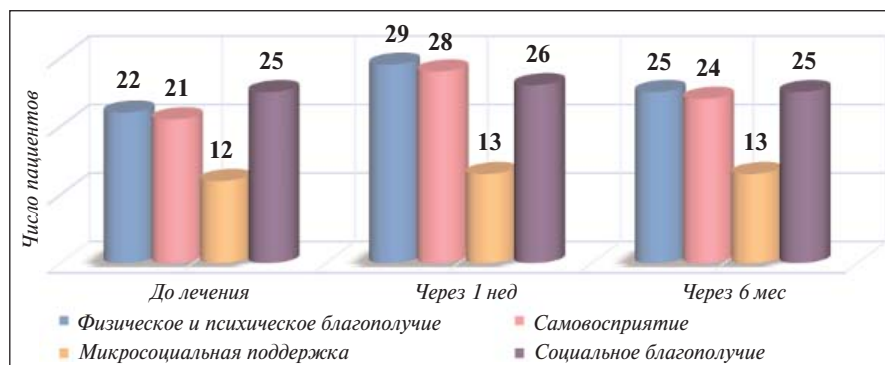


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни по опроснику WHOQOL-BREF-26 до лечения, через 1 нед и 6 мес после эстетической реставрации фронтальной группы зубов

после лечения — 87,6%. Анализ этих показателей позволил сделать вывод о низком уровне чувствительности опросника ОНП-14 для выявления степени влияния эстетической составляющей стоматологического здоровья на социальную адаптацию индивида.

При анализе результатов опросника WHOQOL-BREF для оценки степени влияния эстетичной улыбки как части стоматологического здоровья полости рта на качество жизни пациента в целом были получены результаты, свидетельствующие о положительной динамике самовосприятия и улучшении состояния по физическому и психологическому компоненту (рис. 3).

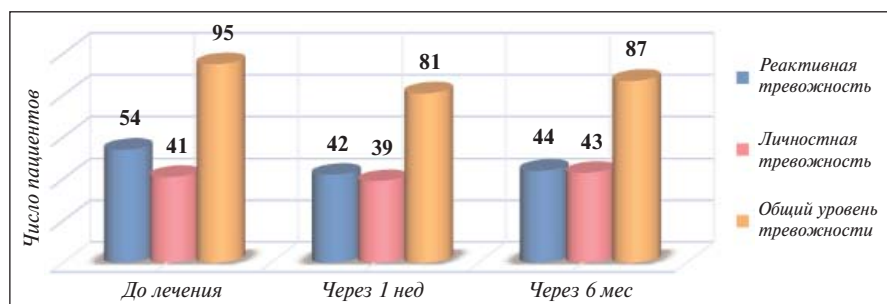


Рис. 4. Динамика показателей тревожности по шкале Спилберга—Ханина до лечения и через 1 нед и 6 мес после эстетической реставрации фронтальной группы зубов

Оценка с использованием методики Спилберга—Ханина показала, что до лечения уровень реактивной тревожности был высоким ($54 \pm 1,4$ балла; $p \leq 0,05$), а уровень личностной тревожности — умеренным ($41 \pm 1,2$ балла; $p \leq 0,05$). Это свидетельствует о высокой значимости для пациента эстетического комфорта, отражающегося на качестве восприятия себя в социуме.

Спустя 1 нед после эстетической реставрации выявлена положительная динамика реактивной тревожности с достоверным ее снижением до умеренной — $42 \pm 0,5$ балла ($p \leq 0,05$). При этом уровень личностной тревожности практически не изменился $39 \pm 0,6$ ($p \leq 0,05$). Через 6 мес показатели реактивной и личностной тревожности составили $44 \pm 0,5$ и $43 \pm 0,7$ балла соответственно [8].

Полученные результаты позволяют предположить, что эстетическая реставрация фронтальной группы зубов, а следовательно, и общая эстетика лица влияют на качество жизни благодаря уменьшению степени тревожности по сравнению с показателями на начальном этапе лечения (рис. 4).

Обсуждение. При сравнительном анализе полученных данных установлено, что до лечения уровень тревожности был выше, чем после эстетической реконструкции. Вероятно, это объясняется необходимостью стоматологического лечения, которое воспринимается пациентом как стрессо-

вая ситуация и проявляется беспокойством, напряженностью, субъективным дискомфортом, приводя к вегетативному возбуждению. После полноценной стоматологической реабилитации пациенты воспринимали ситуацию без нервозности и напряжения. При оценке отдаленных результатов реставрации витальных зубов фронтальной группы не выявлено статистически значимых различий в стабильности материалов импортного и отечественного производства при равных условиях эксплуатации.

Эстетическая составляющая стоматологического здоровья у социально активных пожилых пациентов прямо пропорциональна качеству жизни и обратно пропорциональна уровню личностной или реактивной тревожности.

Данные, полученные в результате анкетирования по краткому опроснику ВОЗ и ОНП-14, подтвердили наличие положительной динамики по шкалам физического и психического благополучия с повышением оценки самовосприятия после эстетической реставрации фронтальной группы зубов у наших пациентов.

Заключение. Наиболее значимыми выводами данного исследования являются: 1) одним из инструментов контроля терапии у социально активных пожилых пациентов может быть количественная оценка влияния уровня тревожности на качество жизни; 2) для разработки индивидуального плана лечения у больных с повышенным уровнем тревожности ввиду его высокой степени влияния на качество жизни недостаточно оценки только стоматологического статуса; 3) для проведения реставраций фронтальной группы зубов фотокомпозитными материалами при комплексной стоматологической реабилитации следует отдавать предпочтение материалам отечественного производства, учитывая их более низкую стоимость, что является немаловажным фактором для пациентов пожилого возраста в сложившихся социально-экономических условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова НЮ, Анисимова ЕН, Рабинович СА и др. Использование метода мотивационного интервьюирования при стоматологическом лечении высоко тревожных пациентов. *Российская стоматология*. 2014;7(1): 49–54 [Anisimova NYu, Anisimova EN, Rabinovich SA, et al. Using the method of motivational interviewing in dental treatment of highly anxious patients. *Rossiiskaya stomatologiya*. 2014;7(1): 49–54. (In Russ.)].
2. Сефeryан КГ, Гришечкин СД, Гришечкин МС и др. Роль и значение внедрения программы профилактики заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей пожилого и старческого возраста. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(1):125–9. [Seferyan KG, Grisechkin SD, Grisechkin MS, et al. The role and importance of the implementation of the program of prevention of diseases of the temporomandibular joint in the elderly and senile age. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2016;(1):125–9. (In Russ.)].
3. Черкасов СМ. Анализ распространенности заболеваний зубочелюстной системы, формирующих спрос на стоматологические услуги. *Фундаментальные исследования*. 2014;(2):186–9. [Cherkasov SM. Analysis of the prevalence of diseases of the dental system, forming the demand for dental services. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;(2):186–9. (In Russ.)].
4. Barker DK. Occlusal interferences and temporomandibular dysfunction. *Gen Dent*. 2004 Jan-Feb;52(1):56–61; quiz 62.
5. Дерманова ИБ. Исследование тревожности (Ч.Д. Спилбергер, адаптация—Ю.Л. Ханнин). *Диагностика эмоционально-нравственного развития*. Санкт-Петербург: Речь; 2002. 171 с. [Dermanova IB. Study of anxiety (S.D. Spielberger, adaptation of YL Khanin). *Diagnosis of emotional and moral development*. Saint-Petersburg: Rech'; 2002. 171 p. (In Russ.)].
6. Барер ГМ. Валидация русскоязычной версии опросника ОНП у пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести. *Стоматология*. 2007;(5):27–30. [Barer GM. Validation of the Russian version of the OHIP questionnaire in patients diagnosed with chronic generalized periodontitis of moderate severity. *Stomatologiya*. 2007;(5):27–30. (In Russ.)].
7. Calikapan GT, Akan M, Misirlioglu A, Aköz T. Resection of the disc and suspension of the lateral wall with the temporal fascia in advanced internal derangement of the temporomandibular joint. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2007;41(6):278–82.

8. Лапина НВ. Психотерапевтическая подготовка пациентов стоматологического профиля к ортопедическому лечению и адаптации к протезам. Казанский медицинский журнал. 2011;(4):510-2. [Lapina NV. Psychotherapeutic preparation of dental patients for orthopedic treatment and adaptation to prostheses. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2011;(4):510-2. (In Russ.)].
9. Иорданишвили АК, Толмачев ИА, Музыкин МИ и др. Профессиональные ошибки и дефекты оказания медицинской помощи при стоматологической реабилитации взрослых пациентов. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016;53(1):50-5. [Iordanishvili AK, Tolmachev IA, Muzykin MI, et al. Professional errors and defects in the provision of medical care in the dental rehabilitation of adult patients. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2016;53(1):50-5. (In Russ.)].
10. Рюге Г. Клинические критерии. Клиническая стоматология. 1998;(3):40-6. [Ryuge G. Clinical criteria. *Klinicheskaya stomatologiya*. 1998;(3):40-6. (In Russ.)].
11. Kochurova EV, Nikolenko VN. Matrixins in the Salivary Fluid of Patients with Tumors of the Maxillofacial Region during Orthopedic Rehabilitation with Different Prosthetic Structures. *Bull Exp Biol Med*. 2017 Sep; 163(5):663-666. doi: 10.1007/s10517-017-3874-z. Epub 2017 Sep 26.
12. Шумакова ЕВ. Распространенность различных дефектов твердых тканей зубов. Медицинский журнал. 2007;(3):34-6. [Shumakova EV. Prevalence of various defects of hard dental tissues. *Meditsinskii zhurnal*. 2007;(3):34-6. (In Russ.)].
13. Motalebnejad M, Mehdizadeh S, Najafi N, et al. The evaluation of oral health-related factors on the quality of life of the elderly in Babol. *Contemp Clin Dent*. 2015 Jul-Sep;6(3):313-7. doi: 10.4103/0976-237X.161867.
14. Slusanschi O, Moraru R, Garneata L, et al. Validation of a Romanian version of the short form of the oral health impact profile (OHIP-14) for use in an urban adult population. *Oral Health Prev Dent*. 2013;11(3):235-42. doi: 10.3290/j.ohpd.a30166.

Поступила 7.06.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Иванова М.А., Парфенов В.А., Исайкин А.И.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Консервативное лечение пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией (результаты проспективного наблюдения)

При дискогенной радикулопатии доказано преимущество хирургического лечения в виде ускорения функционального восстановления, эффективность консервативной терапии остается дискуссионной.

Цель исследования — изучение эффективности комплексного консервативного лечения пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 30 пациентов (12 мужчин, 18 женщин, средний возраст $39,5 \pm 2,2$ года) с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией, подтвержденной при магнитно-резонансной томографии. Всем пациентам проводилось комплексное консервативное лечение (эпидуральное введение глюкокортикоидов, обезболивающая терапия, коррекция двигательного режима). Анкетирование (числовая рейтинговая шкала боли — ЧРШ, индекс Освестри, госпитальная шкала тревоги и депрессии, анкета качества жизни SF-12) осуществлялось при поступлении в клинику, через 7–14 дней на фоне лечения (интенсивность боли и функциональный статус), а также в отдаленном периоде после выписки (через 3, 6 и 12 мес).

Исходно пациенты были существенно инвалидизированы вследствие болевого синдрома. Средний индекс Освестри составил $57,9 \pm 3,7\%$, интенсивность боли в спине — $6,5 \pm 0,6$ балла, в ноге — $6,9 \pm 0,5$ балла по ЧРШ. У большинства пациентов выявлены сочетанные скелетно-мышечные источники боли: миофасциальный компонент — у 56,7%, дисфункция крестцово-подвздошного сочленения — у 43,3%. В этих случаях дополнительно использовали нестероидные противовоспалительные препараты и миорелаксанты.

Результаты. Под влиянием консервативного лечения отмечено статистически значимое улучшение состояния пациентов с сохранением положительного эффекта в отдаленном периоде: через 1 год средний индекс Освестри равнялся $16,6 \pm 3,9\%$, интенсивность боли в спине — $1,7 \pm 0,5$ балла, в ноге — $1,6 \pm 0,5$ балла по ЧРШ ($p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями. В течение года только 1 пациентке потребовалось хирургическое лечение, в 9 случаях наблюдался регресс крупных экзостозов и секвестров, средний исходный размер которых достигал 11,1 мм.

Заключение. Полученные данные отражают эффективность консервативного лечения, целесообразность выявления сочетанных скелетно-мышечных нарушений и их коррекции при дискогенной радикулопатии.

Ключевые слова: дискогенная радикулопатия; эпидуральное введение глюкокортикоидов; регресс грыжи диска; нестероидные противовоспалительные препараты; миорелаксанты.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Иванова МА, Парфенов ВА, Исайкин АИ. Консервативное лечение пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией (результаты проспективного наблюдения). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):59–65.

Conservative treatment for patients with discogenic lumbosacral radiculopathy: results of a prospective follow-up

Ivanova M.A., Parfenov V.A., Isaikin A.I.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Surgical treatment as accelerated functional recovery for discogenic radiculopathy has been proven to have advantages over medical treatment, the efficiency of which remains debatable.

Objective: to investigate the efficiency of combination conservative treatment in patients with discogenic lumbosacral radiculopathy.

Patients and methods. Thirty patients (12 men and 18 women; mean age, 39.5 ± 2.2 years) with discogenic lumbosacral radiculopathy confirmed by magnetic resonance imaging were followed up. All the patients underwent combination conservative treatment (epidural glucocorticoid administration, analgesic therapy, and motor mode correction). They were surveyed using questionnaires (numeric pain rating scale (NPRS), Oswestry disability index, Hospital Anxiety and Depression Scale, the 12-Item Short Form (SF-12) of Quality of Life (QoL) Questionnaire on admission to the clinic, at 7–14 days after treatment (pain intensity and functional status), and in the long-term period (at 3, 6 and 12 months) after discharge.

At baseline, the patients were severely disabled due to pain syndrome. The average Oswestry index was $57.9 \pm 3.7\%$, the back and leg pain intensity scores were 6.5 ± 0.6 and 6.9 ± 0.5 , respectively, as evidenced by NPRC. The majority of patients were found to have the combined muscu-

loskeletal sources of pain, such as a myofascial component in 56.7% and sacroiliac joint dysfunction in 43.3%. In these cases, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants were additionally used.

Results. The conservative treatment resulted in a statistically significant clinical improvement with a preserved positive effect in the long term: at 1 year, the average Oswestry index was equal to $16.6 \pm 3.9\%$, the back and leg pain intensity scores were 1.7 ± 0.5 and 1.6 ± 0.5 , respectively, as shown by NPRC ($p < 0.001$ vs baseline). Within a year, only one female patient required surgical treatment; regression of large extrusions and sequesters, the average initial size of which reached 11.1 mm, was observed in 9 cases.

Conclusion. The findings reflect the efficiency of conservative treatment and the expediency of detecting mixed musculoskeletal disorders and their correction in discogenic radiculopathy.

Keywords: discogenic radiculopathy; epidural glucocorticoid administration; regression of disc herniation; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; muscle relaxants

Contact: Aleksey Ivanovich Isaikin; alexisa68@mail.ru

For reference: Ivanova MA, Parfenov VA, Isaikin AI. Conservative treatment for patients with discogenic lumbosacral radiculopathy: results of a prospective follow-up. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):59–65.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-59-65

Боль в спине — одна из ведущих причин нетрудоспособности и обращения к врачу [1]. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что эпизод боли в течение года отмечается примерно у половины взрослого населения, а боль в пояснице на протяжении жизни — у 60–80% [2–4]. Согласно общепринятой диагностической триаде [5], наиболее частой причиной боли становятся скелетно-мышечные (неспецифические) источники (90–95%). Дискогенная радикулопатия встречается существенно реже (менее 5% случаев), однако она сопровождается выраженным болевым синдромом, большей степенью нетрудоспособности и ухудшения качества жизни пациентов [6, 7]. Согласно современным рекомендациям [8–10], при этом заболевании рассматривается применение как хирургической, так и консервативной тактики. Хирургическое лечение, как правило, предполагает удаление грыжи диска с декомпрессией корешка. При консервативном подходе используется эпидуральное введение глюкокортикоидов (ГК), нередко в комбинации с обезболивающей терапией.

Значительная часть пациентов с дискогенной радикулопатией имеет и скелетно-мышечные причины боли, при лечении которых наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты [11]. Распространенность скелетно-мышечной боли у пациентов с дискогенной радикулопатией, оптимальная тактика их ведения относительно мало изучены, что и послужило основанием для настоящего исследования.

Цель нашей работы — изучение эффективности комплексного консервативного лечения пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией.

Пациенты и методы. Проводилось динамическое наблюдение 30 пациентов (12 мужчин, 18 женщин, средний возраст $39,5 \pm 2,2$ года) с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией. Диагноз устанавливали на основании неврологического и нейроортопедического осмотра, подтверждения дискорадикулярного конфликта при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Все пациенты предварительно подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В работу не включали больных с тазовыми нарушениями, признаками синдрома конского хвоста, нейрогенной перемежающейся хромотой вследствие поясничного стеноза.

Проводили комплексное консервативное лечение с применением эпидурального введения комбинации ГК с

местными анестетиками. При выявлении скелетно-мышечных источников боли дополнительно назначали НПВП и миорелаксанты. Всем пациентам разъясняли способы коррекции двигательного режима, давали рекомендации по лечебной гимнастике.

Интенсивность болевого синдрома оценивали по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), невропатический компонент боли — по опроснику DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions), степень нарушения функционального статуса — по индексу Освестри, сопутствующие эмоциональные расстройства — по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), качество жизни — по шкале SF-12 (Medical Outcomes Study Short Form-12). Перечисленные показатели исследовали при поступлении пациентов в клинику, через 7–14 дней на фоне лечения (интенсивность боли и степень нарушения функционального статуса), а также в отдаленном периоде после выписки (через 3, 6 и 12 мес).

Статистическую обработку результатов проводили в программах Microsoft Office Excel и IBM SPSS Statistics с помощью непараметрических методов (критерий Уилкоксона), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У всех пациентов отмечались жалобы на боль в области поясницы с иррадиацией в ногу, при осмотре выявлялись дерматомные чувствительные расстройства и/или парезы в индикаторных мышцах с гипотонией, снижением рефлексов, положительные симптомы натяжения корешков. Кроме того, более чем у половины пациентов были обнаружены сочетанные скелетно-мышечные источники боли: признаки миофасциального синдрома — у 56,7%, признаки поражения крестцово-подвздошного сочленения (болезненность при пальпации с воспроизведением типичного паттерна боли и положительные провокационные пробы на его дисфункцию) — у 43,3%. Все пациенты ранее страдали эпизодической тянущей болью в пояснице, которая по проявлениям напоминала скелетно-мышечную боль и проходила самостоятельно или на фоне короткого курса анальгетиков, преимущественно НПВП. Настоящее обострение отличалось большей интенсивностью боли, изменением ее характера, присоединением стойкой иррадиации в ногу. При МРТ выявлена грыжа диска на уровне L_v–S_i в 63,3% случаев и несколько реже на уровне L_{iv}–v — 36,7%.

Динамика клинических показателей у пациентов на фоне консервативного лечения

Показатель	Исходно (при поступлении)	через 7–14 дней	На фоне лечения через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
Интенсивность боли в спине по ЧРШ, баллы	6,5±0,6	1,4±0,2*	1,8±0,5*	1,5±0,4*	1,7±0,5*
Интенсивность боли в ноге по ЧРШ, баллы	6,9±0,5	2,0±0,2*	1,7±0,4*	1,3±0,4*	1,6±0,5*
Нарушение функционального статуса, индекс Освестри, %	57,9±3,7	20,3±3,0*	17,1±3,3*	14,9±3,0*	16,6±3,9*
Тревога по HADS, баллы	8,0±0,8	—	3,7±0,7*	3,2±0,6*	3,4±0,6*
Депрессия по HADS, баллы	6,6±0,7	—	2,7±0,7*	2,4±0,6*	2,4±0,6*
Физический компонент качества жизни по SF-12	29,3±1,5	—	44,1±1,8*	46,0±1,6*	45,3±1,8*
Психический компонент качества жизни по SF-12	41,5±1,9	—	51,1±2,1*	51,3±2,0*	50,6±2,1*

*Различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$).

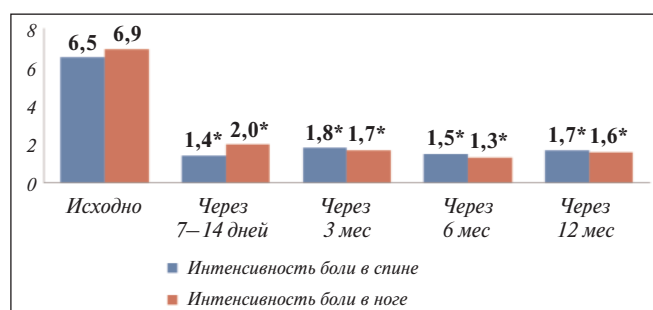


Рис. 1. Динамика интенсивности боли (по ЧРШ, баллы) на фоне консервативного лечения. Здесь и на рис. 2–3: * — различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$)

В начале наблюдения интенсивность болевого синдрома в спине оценивалась пациентами по ЧРШ в среднем в 6,5±0,6 балла, а в ноге — в 6,9±0,5 балла. При этом сильную боль (≥ 7 баллов) испытывали 60% обследованных. У 70% пациентов боль носила выраженный невропатический характер (≥ 4 баллов по DN-4). Индекс Освестри составил в среднем 57,9±3,7%, что соответствует выраженному ограничению функционального статуса. 20% пациентов отмечали существенную инвалидизацию из-за боли (индекс Освестри 61–80%), а еще 20% были вынуждены оставаться из-за нее в постели (индекс Освестри ≥ 81 %). Средний показатель тревоги оценивался в 8,0±0,8 балла, а депрессии — 6,6±0,7 балла. Качество жизни (по SF-12) было снижено преимущественно за счет физического (29,3±1,5) и психического (41,5±1,9) компонентов.

На фоне комплексного консервативного лечения у большинства пациентов наблюдалась положительная ди-

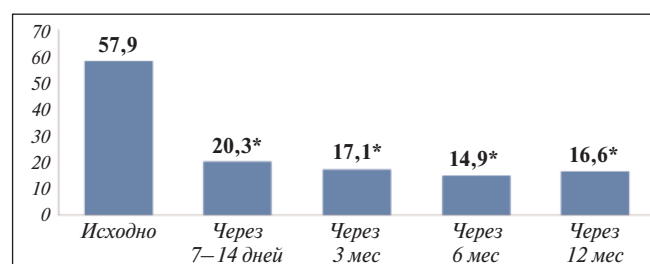


Рис. 2. Динамика показателей функционального статуса (индекс Освестри, %) на фоне консервативного лечения

намика (см. таблицу, рис. 1–4). Так, средняя интенсивность боли в спине уменьшилась до 1,4±0,2 балла по ЧРШ уже через 7–14 дней и сохранялась низкой (1,7±0,5 балла) в отдаленном периоде (различия с исходными показателями статистически значимы, $p < 0,001$). Интенсивность боли в ноге также достоверно уменьшилась: до 2,0±0,2 балла по ЧРШ в краткосрочном периоде, в динамике — до 1,6±0,5 ($p < 0,001$). Отмечено улучшение функционального статуса: индекс Освестри через 7–14 дней снизился до 20,3±3,0%, через 12 мес — до 16,6±3,9% ($p < 0,001$). Наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение выраженности эмоциональных расстройств: уровень тревоги снизился до 3,4±0,6 балла, депрессии — до 2,4±0,6 балла. Показатели качества жизни повысились: физический компонент — до 45,3±1,8, психический — до 50,6±2,1 (различия с исходными параметрами статистически значимы, $p < 0,001$).

В течение года динамического наблюдения только 1 пациентке потребовалась операция в связи с нарастанием интенсивности болевого синдрома. По данным повторных МРТ, наблюдалось 9 случаев регресса (уменьшения в 2 раза

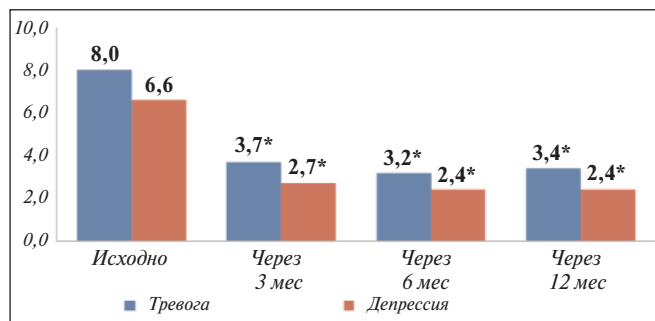


Рис. 3. Динамика показателей тревоги и депрессии (по HARDs, баллы) на фоне консервативного лечения

и более) крупных экзустрий и секвестров (средний исходный размер 11,1 мм).

Обсуждение. Более чем у половины наших пациентов с дискогенной радикулопатией обнаружены признаки скелетно-мышечной боли. Они могли появиться в период боли в спине, обусловленной радикулопатией, или сформироваться во время предшествующих эпизодов неспецифической люмбалгии с последующей реактивацией при радикулопатии.

Существует несколько гипотез развития миофасциального синдрома [12, 13]. Возможно, он обусловлен нарушением работы структур мышцы вследствие перенапряжения или травматизации, что сопровождается соответствующими биохимическими изменениями в ней. По другой теории миофасциальный синдром вторичен по отношению к основному заболеванию, связанному с повреждением волокон периферических нервов. При этом существенное значение имеют нейрогенное воспаление, центральная и периферическая сенситизация. Роль дополнительных скелетно-мышечных источников боли и их вклад в формирование болевого синдрома при дискогенной радикулопатии обсуждается в ряде других исследований [14, 15]. Так, F. Adelmanesh и соавт. [14] изучали взаимосвязь пояснично-крестцовой радикулопатии и болевых триггерных точек в мышцах ягодичной области. Триггерные точки были выявлены у 76,4% пациентов с радикулопатией, что достоверно чаще, чем у здоровых добровольцев (1,9%; $p < 0,001$). Расположение точек достоверно совпадало со стороной корешковой боли (в 74,6% случаев; $p < 0,001$). При обсуждении патогенеза авторы отводят более значимую роль биомеханическим факторам (изменение осанки, утомляемость мышц, пребывание пациентов с радикулопатией в анталгических позах). При значимой степени повреждения корешка (безболевого парез в ноге) триггерные точки не были выявлены. Этот феномен отчасти можно объяснить результатами классических экспериментальных исследований [16–18], в которых формирование болевого синдрома происходило главным образом под влиянием химических и воспалительных процессов, а острая механическая компрессия корешка или нерва, напротив, сопровождалась безболевым неврологическим дефицитом.

S.R. Saeidian и соавт. [15] оценивали эффективность блокад мышечных триггерных точек при хронической пояснично-крестцовой радикулопатии. Миофасциальные точки обнаружены у 64 из 98 пациентов с радикулопатией. Были сформированы две группы пациентов: группа лечения методом блокад и контрольная. В группе лечения статистиче-

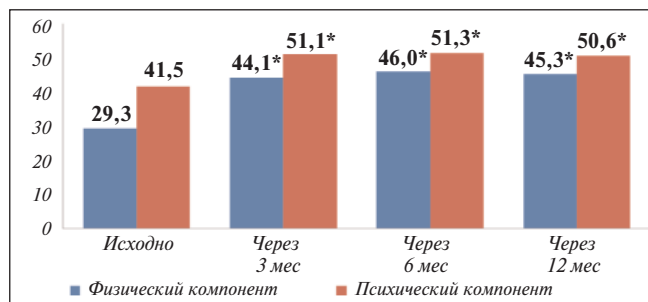


Рис. 4. Динамика показателей качества жизни (по SF-12) на фоне консервативного лечения

ски значительно снизились интенсивность боли ($p = 0,008$), выраженность симптомов натяжения ($p = 0,001$) по сравнению с показателями в контрольной группе. Представленные данные свидетельствуют о комплексном механизме болевого синдрома при радикулопатии, что определяет возможности мультимодального подхода к ведению таких пациентов.

Выявление скелетно-мышечных источников боли может служить основанием для применения НПВП и миорелаксантов. Все находившиеся под нашим наблюдением пациенты до развития дискогенной радикулопатии страдали эпизодами скелетно-мышечной боли, при этом большинство из них в период обострения успешно использовали НПВП и миорелаксанты. Применение у этих пациентов НПВП и миорелаксантов в составе комплексного подхода при дискогенной радикулопатии могло способствовать более быстрому снятию боли и улучшению функционального состояния.

Эффективность НПВП и миорелаксантов при неспецифической боли в спине подтверждена в нескольких рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РКИ) [19, 20]. В Кохрановском метаанализе 2011 г. отмечено преимущество НПВП перед плацебо как при острой, так и при хронической неспецифической люмбалгии. При этом не установлено достоверного превосходства какого-либо одного НПВП над другими при лечении неспецифической боли [21]. Однако у 70–80% пациентов отмечается положительный эффект после приема определенного НПВП, поэтому при отсутствии эффекта одного НПВП целесообразно попробовать другой [21]. В Кохрановском обзоре 2016 г. показано, что применение НПВП у пациентов с люмбаго способствует статистически значимому улучшению общего состояния по сравнению с плацебо; однако авторы отметили низкое качество методологии исследований, включенных в обзор, и необходимость проведения крупномасштабных рандомизированных клинических испытаний эффективности лекарственной терапии при этом заболевании [22]. В Американских рекомендациях 2017 г. миорелаксанты, как и НПВП, расцениваются как средства среднего уровня эффективности [23].

Наш опыт свидетельствует о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости ацеклофенака (аэртал) и толперизона (мидокалм) в комбинированной терапии поясничной боли [24–26]. В исследовании эффективности комбинированной лекарственной терапии участвовали 150 пациентов с болью в спине [24]. Все больные получали НПВП, в том числе 99 — в комбинации с мидокалмом, при дискогенной радикулопатии лечение дополняли

антиконвульсантами. В 97,3% случаев наблюдалось существенное уменьшение или исчезновение болевого синдрома в течение 2–3 нед. Авторы подчеркивают низкую частоту побочных эффектов и хорошую переносимость комбинации препаратов. В 2011 г. был опубликован обзор исследований [25], посвященных сравнению ацеклофенака (аэртал) и других НПВП. Отмечена сопоставимая эффективность этого препарата с наиболее известными неселективными НПВП при значимо меньшем количестве нежелательных реакций. В другом исследовании проводилось динамическое наблюдение 60 пациентов (средний возраст $47,0 \pm 13,5$ года, 25 мужчин и 35 женщин) с болью в спине, которым назначали комплексное лечение аэрталом и мидокалмом [26]. Средний срок лечения составил $11,5 \pm 3,9$ дня. Наблюдались статистически значимое снижение интенсивности боли (с $7,28 \pm 1,73$ до $1,3 \pm 0,91$ балла по визуальной аналоговой шкале, ВАШ; $p < 0,001$) и улучшение функционального статуса (с $8,23 \pm 2,94$ до $1,98 \pm 1,31$ балла по шкале Роланда–Морриса; $p < 0,001$). В недавно завершенном плацебо-контролируемом РКИ показана эффективность мидокалма при острой неспецифической боли в нижней части спины у 239 пациентов [27]. Были сформированы две группы пациентов, получавших мидокалм либо плацебо, при этом НПВП назначали всем больным. Выявлено статистически значимое преимущество комбинированной терапии перед монотерапией НПВП при отсутствии различий между группами по показателям безопасности.

Результаты нашего исследования демонстрируют эффективность комплексного консервативного лечения пациентов с дискогенной радикулопатией, что совпадает с данными других авторов [28–32]. U. Dincer и соавт. [28] сравнивали эффективность каудального введения ГК и перорального применения НПВП. В ходе динамического 3-месячного наблюдения у пациентов оценивали интенсивность боли (по ВАШ), выраженность симптомов натяжения и степень инвалидизации (индекс Освестри). Всем пациентам дополнительно рекомендовали выполнять лечебную гимнастику. Авторы отметили статистически значимое улучшение состояния больных в обеих группах. Однако в группе эпидуральных блокад восстановление происходило достоверно быстрее, чем в группе НПВП: интенсивность боли в группе блокад ГК была статистически значимо ниже на 15-е сутки, через 1 мес ($p < 0,001$) и через 3 мес ($p = 0,046$); индекс Освестри также был ниже на 15-е сутки ($p < 0,001$) и через 1 мес ($p = 0,012$), через 3 мес различия в степени инвалидизации между группами были статистически незначимы ($p = 0,102$). Авторы пришли к заключению о предпочтительном использовании эпидурального введения ГК.

K.C. Thomas и соавт. [29] проводили динамическое наблюдение пациентов в течение 12 мес с оценкой интенсивности боли, выраженности инвалидизации и качества жизни (417 больных – в группе микродискэктомии и 206 – в группе консервативной терапии, без проведения блокад). Были получены сходные положительные клинические результаты в обеих группах, при этом авторы отметили, что ни в одной из групп пациенты не восстановились полностью (показатели оставались более низкими, чем в среднем в популяции).

В систематический обзор W.C. Jacobs и соавт. [30] были включены пять исследований сравнительной эффективности консервативного и хирургического лечения дискогенной радикулопатии. Однако в связи с высокой гетеро-

генностью объединение данных было невозможно. Кроме того, указано на отсутствие единого протокола ведения пациентов. Под «консервативным ведением» мог подразумеваться широкий спектр подходов: от инъекций ГК до тракции и физиотерапии, в некоторых исследованиях объем лечения не указан.

W.C. Peul и соавт. [31] сообщили о более быстром уменьшении интенсивности болевого синдрома после хирургического лечения, однако через 1 год наблюдения различия между группами стирались. M.B. Lequin и соавт. [32] в рамках рандомизированного контролируемого исследования наблюдали в динамике 231 пациента с дискогенной радикулопатией, сравнивая исходы раннего хирургического вмешательства и длительного консервативного лечения. Через 5 лет не выявлено статистически значимых различий в исходах между группами. При этом около трети пациентов независимо от лечения жаловались на сохраняющиеся симптомы. 46% испытуемых из группы консервативного ведения позже были прооперированы. Авторы пришли к заключению, что следует информировать пациентов о вероятном разрешении болевого синдрома и связанной с ним нетрудоспособности без хирургического вмешательства, указывая при этом, что операция все-таки может потребоваться в случае сохранения симптомов.

Самое крупное рандомизированное исследование сравнительной эффективности хирургического и консервативного подходов при грыже диска с радикулопатией (SPORT) было начато в США в 2000 г., в нем участвовали 1244 пациента [33–35]. Хирургическая тактика состояла в стандартной открытой дискэктомии с ревизией пораженного корешка. Под консервативным подходом понимали «обычное лечение», включавшее как минимум активную двигательную реабилитацию, образовательную программу и обучение выполнению упражнений дома, назначение НПВП. За период наблюдения (более 8 лет) отмечена высокая частота перехода пациентов между группами запланированного лечения, что затрудняло статистическую оценку результатов: из группы консервативной терапии в итоге были прооперированы 48% больных, однако в группе хирургического лечения операция выполнена только 60% пациентов. Авторы получили результаты, свидетельствующие о преимуществе хирургической тактики у тщательно отобранных больных. Кроме того, отмечено, что исходы в обеих группах лечения не претерпели существенных изменений через 8 лет наблюдения по сравнению с показателями через 4 года.

Для внедрения результатов научных исследований в практику разработаны рекомендации по ведению данной группы пациентов, иллюстрирующие возможность применения консервативной тактики в отсутствие показаний для срочной операции (синдром конского хвоста, нарастающие двигательные нарушения). В руководстве Национального института здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE) скелетно-мышечная боль в спине и люмбаго вследствие дискогенной радикулопатии объединены из-за сходства подходов к диагностике и лечению на этапе неспециализированной помощи [10]. При этом подчеркнута важность информирования пациента о причине боли и благоприятном прогнозе, сохранении повседневной активности, двигательной реабилитации. Эпи-

дуральные блокады рекомендованы в остром периоде и при выраженных симптомах. Хирургическая декомпрессия рассматривается в случаях рентгенологически подтвержденной радикулопатии при недостаточной эффективности консервативного лечения.

В 2012 г. NASS (North American Spine Society) опубликовано научно обоснованное клиническое руководство по диагностике и лечению дискогенной поясничной радикулопатии [8, 9]. В нем указано, что консервативное лечение, а также малоинвазивные методы способствуют улучшению функционального статуса у большинства пациентов (класс рекомендаций В). При этом подтверждена эффективность эпидурального введения ГК в ранние сроки (2–4-я неделя; класс рекомендаций А). В настоящее время рассматриваются три возможные техники эпидуральных блокад (трансфораминальным, интерламинарным или каудальным доступом), исследуется их сравнительная эффективность, преимущество какой-либо одной техники не подтверждено. Рекомендовано проведение эпидуральных блокад под рентгенологическим контролем для повышения точности введения (класс рекомендаций А). Авторы предполагают, что при тяжелой радикулопатии дискэктомия более эффективно облегчает симптомы по сравнению с консервативным лечением. У больных с менее выраженными симптомами как хирургический, так и консервативный подходы эффективны в краткосрочном и долгосрочном периодах (класс рекомендаций В). По мнению рабочей группы, со временем состояние большинства пациентов улучшается независимо от избранной тактики лечения, а грыжи диска часто уменьшаются или полностью регрессируют.

Повторное выполнение МРТ выявило существенный регресс грыжи диска у части наших пациентов: в 9 случаях наблюдалось уменьшение более чем на 50% крупных экструзий и секвестров (средний исходный размер 11,1 мм). В настоящее время изучаются возможные механизмы уменьшения грыж дисков, из которых наиболее научно обоснованным считается иммуноопосредованный лизис [36–38]. В обзоре М. Maski и соавт. [39] средний срок регресса грыж составлял $9,27 \pm 13,32$ мес, а уменьшение клинических симптомов наблюдалось в среднем через $1,33 \pm 1,34$ мес после начала заболевания. По предположению авторов, стихание симптомов, значительно опережающее регресс грыжи, может быть обусловлено динамикой воспалительных процессов в зоне дискордикулярного конфликта. В систематическом обзоре С.С. Chiu и соавт. [40] показано, что шансы спонтанного уменьшения для крупных грыж выше, чем для протрузий (96% для секвестров, 70% для экструзий против 41% для протрузий). Авторы пришли к заключению, что чем больше грыжа диска, тем сильнее выражена вызываемая ею иммунная реакция, а следовательно, выше вероятность ее регресса.

Заключение. Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют клинический опыт эффективного комплексного консервативного лечения пациентов с дискогенной радикулопатией. Выявление почти у половины пациентов сочетанных скелетно-мышечных причин боли и их адекватная терапия (НПВП, миорелаксанты) способствовали достижению положительного результата. Необходимы крупные рандомизированные исследования эффективности различных методов консервативного лечения при дискогенной радикулопатии.

ЛИТЕРАТУРА

- Driscoll T, Jacklyn G, Orchard J, et al. The global burden of occupationally related low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):975–81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204631. Epub 2014 Mar 24.
- Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: Гэотар-Медиа; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: Geotar-Media; 2010. 368 p.]
- Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, et al. Epidemiology of low back pain in Adults. *Neuromodulation*. 2014 Oct;17 Suppl 2:3–10. doi: 10.1111/ner.12018.
- Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва; 2018. 200 с. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Boli v poyasnichnoi oblasti* [Lumbar pain]. Moskva; 2018. 200 p.]
- 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):268–273. doi:10.5694/mja16.00828.
- Cook CE, Taylor J, Wright A, et al. Risk factors for first time incidence sciatica: A systematic review. *Physiother Res Int*. 2014 Jun;19(2): 65–78. doi: 10.1002/pri.1572. Epub 2013 Dec 11.
- Ashworth J, Konstantinou K, Dunn KM. Prognostic factors in non-surgically treated sciatica: A systematic review. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2011 Sep 25;12:208. doi: 10.1186/1471-2474-12-208.
- North American Spine Society. Diagnosis and Treatment of Lumbar Disc Herniation with Radiculopathy. <https://www.spine.org/Documents/ResearchClinicalCare/Guidelines/LumbarDiscHerniation.pdf>
- Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J*. 2014 Jan; 14(1):180–91. doi: 10.1016/j.spinee.2013.08.003. Epub 2013 Nov 14.
- NICE. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management (NG59). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59/resources/low-back-pain-and-sciatica-in-over-16sassessment-and-management-1837521693637>
- 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. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2): 4–11. (In Russ.)). doi:10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
- Shah JP, Thaker N, Heimur J, et al. Myofascial trigger point then and now: A historical and scientific perspective. *PM R*. 2015 Jul;7(7):746–61. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.01.024. Epub 2015 Feb 24.
- Исайкин АИ, Шевцова ГЕ, Рожков ДО и др. Роль мышечного фактора в развитии поясничной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):95–101. [Isaikin AI, Shevtsova GE, Rozhkov DO, et al. Role of a muscle factor in the development of low back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):95–101. (In Russ.)). doi:10.14412/2074-2711-2017-2-95-101.
- Adelmanesh F, Jalali A, Jazayeri Shooshtari SM, et al. Is there an association between lumbosacral radiculopathy and painful gluteal trigger points? A cross-sectional study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015 Oct;94(10): 784–91. doi: 10.1097/PHM.0000000000000261.
- Saeidian SR, Pipelzadeh MR, Rasras S, Zeinali M. Effect of trigger point injection on lumbosacral radiculopathy source. *Anesth Pain Med*. 2014 Sep 8;4(4):e15500. eCollection 2014 Oct.
- Kawakami M, Weinstein JN, Chatani KI, et al. Experimental lumbar radiculopathy behavioral and histologic changes in a model of radicular pain after spinal nerve root irritation with chromic gut ligatures in the rat. *Spine*

- (Phila Pa 1976). 1994 Aug 15;19(16):1795-802. doi:10.1097/00007632-199408150-00002.
17. Kawakami M, Tamaki T, Hayashi N, et al. Possible mechanism of painful radiculopathy in lumbar disc herniation. *Clin Orthop Relat Res*. 1998 Jun;(351):241-51.
 18. Kawakami M. Pathophysiology of radicular pain. *Clin Calcium*. 2005 Mar;15(3):57-62.
 19. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Clinical Guidelines Diagnosis and Treatment of Low Back Pain?: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 2; 147(7):478-91. doi:10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006.
 20. McGuirk B, King W, Govind J, et al. Safety, efficacy, and cost effectiveness of evidence-based guidelines for the management of acute low back pain in primary care. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Dec 1;26(23):2615-22.
 21. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
 22. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 15;10:CD012382.
 23. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4; 166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
 24. Герасимова ОН, Парфенов ВА. Ведение пациентов с болью в спине в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(4):65-71. [Gerasimova ON, Parfenov VA. Management of patients with back pain in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):65-71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-120
 25. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Использование ацеклофенака (аэртал) при неспецифической боли в спине и других заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(4):90-4. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Use of aceclofenac (airtal) in nonspecific back pain and other diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(4):90-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-353
 26. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Неспецифическая боль в спине в амбулаторной практике, применение аэртала и мидакалма. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(1):34-7. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Nonspecific back pain in outpatient practice, the use of airtal and midokalm. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;(1):34-7. (In Russ.)].
 27. Кукушкин М, Брылев Л, Ласков В, Макаров Н. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):69-78. [Kukushkin M, Brylev L, Laskov V, Makarov N. The results of a randomized double-blind parallel study of the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute non-specific pain in the lower back. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(11):69-78. (In Russ.)]. doi:10.17116/jnevro201711711169-78.
 28. Dincer U, Kiralp MZ, Cakar E, et al. Caudal epidural injection versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain accompanied with radicular pain. *Joint Bone Spine*. 2007 Oct;74(5):467-71. Epub 2007 May 30.
 29. Thomas KC, Fisher CG, Boyd M, et al. Outcome evaluation of surgical and nonsurgical management of lumbar disc protrusion causing radiculopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Jun 1;32(13):1414-22. doi:10.1097/BRS.0b013e318060a5d1.
 30. Jacobs WC, Van Tulder M, Arts M, et al. Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: A systematic review. *Eur Spine J*. 2011 Apr; 20(4):513-22. doi: 10.1007/s00586-010-1603-7. Epub 2010 Oct 15.
 31. Peul WC, van Houwelingen HC, van den Hout WB, et al. Surgery versus Prolonged Conservative Treatment for Sciatica. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2245-56. doi:10.1056/NEJMoa1414264.
 32. Lequin MB, Verbaan D, Jacobs WC, et al. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica: 5-year results of a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2013 May 28;3(5). pii: e002534. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002534.
 33. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical vs Nonoperative Treatment for Lumbar Disc Herniation. The Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): A Randomized Trial. *JAMA*. 2006 Nov 22;296(20):2441-50. doi:10.1001/jama.296.20.2441.
 34. Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, et al. Surgical versus Non-Operative Treatment for Lumbar Disc Herniation?: Four-Year Results for the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Dec 1;33(25):2789-800. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818ed8f4.
 35. Lurie J, Tosteson T, Tosteson A, et al. Surgical versus Non-Operative Treatment for Lumbar Disc Herniation: Eight-Year Results for the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Jan 1; 39(1):3-16. doi: 10.1097/BRS.0000000000000088.
 36. Sun Z, Zhang M, Zhao XH, et al. Immune cascades in human intervertebral disc: The pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 May 15;6(6): 1009-14. Print 2013.
 37. Risbud MV, Shapiro IM. Role of Cytokines in Intervertebral Disc Degeneration: Pain and Disc-content. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Jan;10(1): 44-56. doi: 10.1038/nrrheum.2013.160. Epub 2013 Oct 29.
 38. Kato T, Haro H, Komori H, Shinomiya K. Sequential dynamics of inflammatory cytokine, angiogenesis inducing factor and matrix degrading enzymes during spontaneous resorption of the herniated disc. *J Orthop Res*. 2004 Jul;22(4): 895-900. doi:10.1016/j.jorthres.2003.11.008.
 39. Macki M, Hernandez-Hermann M, Bydon M, et al. Spontaneous regression of sequestered lumbar disc herniations: Literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 May;120: 136-41. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.02.013. Epub 2014 Feb 25.
 40. Chiu CC, Chuang TY, Chang KH, et al. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015 Feb;29(2):184-95. doi: 10.1177/0269215514540919. Epub 2014 Jul 9.

Поступила 10.09.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Ряженев В.В.¹, Горохова С.Г.², Князев А.В.³

¹Кафедра регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³«Такеда Фармасьютикалс», Москва, Россия

¹119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³119048 Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1

Фармакоэкономический анализ применения препарата актовегин у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями в условиях системы здравоохранения Российской Федерации

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) часто характеризуются сложным прогнозом нейрореабилитации, недостаточным восстановлением функционального статуса пациентов, а также высоким риском повторных инсультов и инвалидизации, что обуславливает значительные расходы системы здравоохранения.

Цель исследования — сравнительный фармакоэкономический анализ применения актовегина у российских пациентов с ПИКН.

Пациенты и методы. Исследование проводилось методом моделирования с определением затратной эффективности конкурирующих медицинских стратегий: стандартное ведение пациентов; стандартное ведение пациентов и применение препарата актовегин. Использовались данные клинического исследования ARTEMIDA.

Результаты и обсуждение. Применение актовегина было экономически обоснованным, что выражалось в более предпочтительных показателях «затраты — эффективность». Также при использовании актовегина у пациентов значительно снижались вероятность развития ПИКН и, соответственно, затраты на лечение в будущих периодах.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о клинико-экономической целесообразности применения актовегина у пациентов с ПИКН.

Ключевые слова: ишемический инсульт; когнитивные нарушения; деменция; актовегин; фармакоэкономический анализ; показатель «затраты — эффективность»; анализ влияния на бюджет.

Контакты: Василий Вячеславович Ряженев; 5052568@mail.ru

Для ссылки: Ряженев ВВ, Горохова СГ, Князев АВ. Фармакоэкономический анализ применения препарата актовегин у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):66–71.

Pharmacoeconomic analysis of the use of actovegin in patients with post-stroke cognitive impairment in the health care system of the Russian Federation

Ryazhenov V.V.¹, Gorokhova S.G.², Knyazev A.V.³

¹Department of Regulatory Relations in the Circulation of Medicines and Medical Products, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Takeda Pharmaceuticals, Moscow, Russia

¹2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ³2, Usachev St., Build. 1, Moscow 119048

Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is often characterized by a complex prognosis of neurorehabilitation, insufficient restoration of the functional status of patients, and a high risk of recurrent strokes and disability, which determines considerable health care costs.

Objective: to carry out a comparative pharmacoeconomic analysis of the use of actovegin (Takeda Pharmaceuticals, Switzerland) in Russian patients with PSCI.

Patients and methods. The investigation was conducted using a modeling method to determine the cost-effectiveness of competing treatment strategies: standard patient management; standard patient management and use of actovegin. Data from the ARTEMIDA clinical trial were used.

Results and discussion. The use of actovegin was economically justified, which was expressed in more preferable cost-effectiveness indicators. Also, the use of actovegin in patients significantly reduced the risk of post-stroke dementia and, accordingly, the cost of treatment in future periods.

Conclusion. The findings data indicate the clinical and economic feasibility of using actovegin in patients with PSCI.

Keywords: ischemic stroke; cognitive impairment; dementia; actovegin; pharmacoeconomic analysis, cost-effectiveness indicator; budget impact analysis.

Contact: Vasily Vyacheslavovich Ryazhenov; 5052568@mail.ru

For reference: Ryazhenov VV, Gorokhova SG, Knyazev AV. Pharmacoeconomic analysis of the use of actovegin in patients with post-stroke cognitive impairment in the health care system of the Russian Federation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):66–71.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-66-71

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и их последствия — актуальная проблема здравоохранения, что определяется их высокой распространенностью и тяжелыми исходами. Ежегодно в нашей стране диагностируется 400–450 тыс. случаев инсульта, и это один из наиболее высоких показателей в мире [1–3]. Не менее чем у трети таких пациентов в первые полгода развиваются постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) разной степени тяжести — от легких расстройств памяти, внимания до тяжелой деменции [4]. У пациентов с ПИКН отмечаются сложности при нейрореабилитации, восстановлении функционального статуса, высок риск повторных инсультов, инвалидности и смертности [5–7]. Кроме того, больные с ПИКН зависят от посторонней помощи, что ложится тяжелым бременем на семью; медико-социальная помощь таким пациентам требует значительных затрат [4, 8–10]. Поэтому снижение частоты и тяжести ПИКН представляется столь же важной задачей, как и снижение частоты ОНМК.

Установлено, что развитие ПИКН зависит от множества факторов, таких как возраст, наличие предшествующих когнитивных расстройств и депрессии, артериальной гипертензии, сахарного диабета и др. [3, 4]. Предполагают, что в возникновении когнитивного дефицита при нарушении кровотока и реперфузии зон головного мозга, ответственных за память и обучение, в частности гиппокампа, большую роль играют и процессы свободно-радикального окисления, метаболические нарушения [11, 12]. Поэтому профилактика ПИКН должна быть комплексной и включать как гипотензивные средства, статины и антиоксиданты, так и программы поддержания физической активности [4, 13].

Исследования последних лет показывают, что ПИКН могут быть минимизированы с помощью добавления к стандартной терапии нейрометаболических препаратов с нейропротективными и нейрорепаративными свойствами [12, 14–16], однако прямых доказательств их эффективности крайне мало. В российской клинической практике в течение многих лет успешно применяется биологический препарат актовегин — депротеинизированный гемодериват крови телят. Актовегин увеличивает потребление кислорода и поступление глюкозы в клетки, благодаря чему усиливаются энергетический метаболизм и образование АТФ. Препарат препятствует появлению свободных радикалов и блокирует процессы апоптоза, защищая клетки и повышая выживаемость нейронов головного мозга в условиях ишемии и гипоксии. На модели транзиторной ишемии головного мозга у крыс препарат способствовал восстановлению процессов обучения и памяти, а также лучшей выживаемости нейронов гиппокампа [17]. Таким образом, актовегин обладает плейотропным эффектом, связанным с его нейропротективными, метаболическими, ангиопротективными свойствами, которые реализуются за счет инсулиноподобной, антигипоксической, антиоксидантной активности препарата, его позитивного воздействия на микроциркуляцию в тканях и эндотелий микрососудов [18]. Широкий спектр эффектов актовегина определяет его эффективность при разных забо-

леваниях и состояниях, включая инсульт, когнитивные нарушения при хронической ишемии головного мозга, диабетическую полиневропатию, хронические заболевания периферических артерий и вен. Однако фармакоэкономические аспекты применения актовегина у пациентов с ОНМК и ПИКН не изучены.

Цель исследования — клинко-экономический анализ применения актовегина у пациентов с ПИКН, получающих медицинскую помощь в условиях государственной системы здравоохранения в Российской Федерации.

Пациенты и методы. Фармакоэкономический анализ проводили методом моделирования с определением затратной эффективности медицинских стратегий, применяемых у пациентов после ИИ. На начальном этапе выполняли информационный поиск в библиографических базах данных PubMed, Cochrane, eLibrary, национальном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov, сети Internet по следующим ключевым словам: «ишемический инсульт», «постинсультные когнитивные нарушения», «деменция», «нейропротекция», «актовегин» (stroke, cerebral infarction, cognitive impairment, post-stroke cognitive impairment, vascular dementia, neuroprotection, actovegin). Анализировали международные и отечественные исследования, посвященные ПИКН (распространенность, течение и профилактика), данные клинических исследований эффективности и безопасности медицинских технологий у таких пациентов.

В результате первичного поиска были отобраны следующие работы: 1) исследование ARTEMIDA [19]; 2) исследование S.T. Pendlebury [20].

Исследование ARTEMIDA — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности актовегина у пациентов с ПИКН. В исследование включали пациентов 60 лет и старше с первичным или повторным ишемическим инсультом (ИИ), неврологическим дефицитом от 3 до 18 баллов по шкале оценки тяжести инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и когнитивными нарушениями ≤25 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций. Из исследования исключали пациентов, у которых по данным медицинской документации имелась деменция до возникновения инсульта. Исследование состояло из периода скрининга и рандомизации (≤7 дней после начала инсульта), 6-месячного периода лечения с двойным маскированием и 6-месячного периода последующего наблюдения. Пациентов рандомизировали в две группы в соотношении 1:1. Во время двойного слепого периода лечения пациентам назначали внутривенное введение актовегина по 2000 мг ежедневно (≤20 инфузий) с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 1200 мг/сут (2 таблетки по 200 мг 3 раза в день) или плацебо в течение 6 мес. Затем лечение актовегином и плацебо прекращали и наблюдали пациентов еще в течение 6 мес.

В остром периоде ИИ и на этапе реабилитации пациенты обеих групп также получали сопоставимое лечение (в том числе антикоагулянты, гипотензивные препараты, стати-

ны) в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при инсульте. При этом ноотропные препараты не назначали.

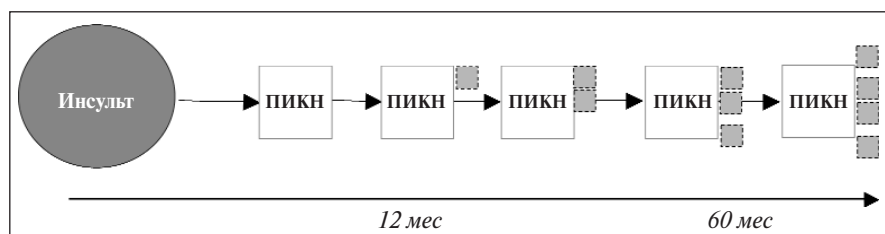
Первичной конечной точкой считали изменение через 6 мес показателей когнитивных функций, определяемых по расширенной версии когнитивной субшкалы шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера — БА (Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog+).

Всего в группу актовегина были распределены 248 пациентов, в группу плацебо — 255. Через 6 мес изменение скорректированного среднего показателя исходной оценки когнитивных функций по ADAS-cog+ составило -6,8 в группе актовегина и -4,6 в группе плацебо; различие между группами — 2,3 балла (95% доверительный интервал от -3,9 до -0,7; $p=0,005$). Наиболее частым серьезным нежелательным явлением оказалось развитие повторного ИИ. Его частота была статистически незначимо выше в группе актовегина по сравнению с группой плацебо. На основании результатов исследования сделан вывод, что актовегин оказал положительное влияние на когнитивные функции у пациентов с ПИКН. Данные о безопасности соответствовали известному профилю безопасности и переносимости препарата.

Исследование S.T. Pendlebury [20] — это анализ данных об исходах первичного или повторного инсульта у пациентов 59–80 лет, наблюдавшихся в 22 клинических центрах. Постинсультная деменция выявлена у 5514 пациентов. Как показал анализ, частота ранних ПИКН зависит от ряда факторов: имелись ли эти нарушения до инсульта, перенес пациент первичный или повторный инсульт. Наименьшая частота ПИКН (9,6–14,4%) зафиксирована в группе пациентов с первичным инсультом без предшествующих когнитивных нарушений, в то время как в случаях наличия этих расстройств до инсульта она составила 29,6–53,1%. При первичном инсульте частота деменции была ниже, чем при повторном: 9,1–15,1 и 12,5–34,8% соответственно. Выявлено, что в постинсультном периоде заболеваемость ПИКН линейно возрастает на 3,0% в год, что связывают с прогрессированием когнитивных расстройств на фоне уже возникшей сосудистой деменции и вновь развившейся БА.

Исходя из данных этих работ, была разработана фармакоэкономическая модель для оценки затрат на ведение пациентов с ПИКН (см. рисунок). В модели выделяли когорты пациентов, у которых после ИИ были впервые диагностированы когнитивные нарушения. При этом считали, что:

— когнитивные расстройства могут регрессировать, но полностью не исчезают, поэтому необходимы регулярные лечебно-профилактические мероприятия;



Экономическая модель для оценки затрат на ведение больных с ПИКН. Белые квадраты — случаи ПИКН, диагностированные через 12 мес после первичного инсульта, серые квадраты — новые случаи ПИКН в каждом последующем году

— число пациентов с ПИКН в когорте ежегодно увеличивается в результате отсроченного появления этих нарушений вследствие сосудистых расстройств и развития новых случаев БА.

Общий временной горизонт модели — 5 лет, первичная точка — ИИ, по поводу которого пациенты получают стационарное лечение. Продолжительность госпитализации соответствует общепринятой в Российской Федерации и составляет, по данным исследования ARTEMIDA, 17 дней, из которых 12 дней актовегин вводят внутривенно. Далее продолжают лечение в амбулаторных условиях, благодаря чему поддерживается стабильное состояние пациента, без повторных инсультов. Пероральный ежедневный прием актовегина в дозе 1200 мг/сут продолжается 6 мес. Длительность стационарного лечения постинсультной деменции за 5 лет — 21,2 мес, амбулаторного — 35,5 мес, что соответствует реальной клинической практике ведения больных с деменцией [21].

В условиях построенной модели лечебно-реабилитационные мероприятия в течение анализируемого горизонта времени проводят всем пациентам с деменцией, диагностированной как через 6 и 12 мес после инсульта, так и в отдаленном периоде. При этом в первые 6 мес используют следующие две стратегии медицинской помощи:

- 1) ведение пациентов по медицинским стандартам (применяемая стратегия — группа контроля);
- 2) ведение пациентов по медицинским стандартам + актовегин (новая внедряемая стратегия).

Частоту ПИКН, согласно данным исследования ARTEMIDA, через 6 мес после инсульта считали равной 10,5% в группе стандартной терапии и 7,3% в группе получающих актовегин + стандартная терапия; через 12 мес — 12,7 и 8,7% соответственно (снижение вероятности развития ПИКН в группе актовегина на 30% в сравнении с контрольной группой). Для удобства расчетов учитывали абсолютные значения вероятности развития деменции в сравниваемых группах, умноженные на 10. В каждый последующий год частота деменции в группах увеличивается на 3,0% [20] (табл. 1).

Анализ влияния на бюджет. Основная цель этого анализа — сравнительная оценка затрат до и после внедрения

Таблица 1. Частота ПИКН в условиях построенной модели*

Стратегия ведения пациентов	Доля пациентов с ПИКН, %					
	6 мес	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Стандартная терапия	10,5	12,7	13,1	13,5	13,8	14,2
Актовегин + стандартная терапия	7,3	8,7	8,9	9,2	9,5	9,7

*Показатели через 6 и 12 мес представлены по данным исследования ARTEMIDA, через 24–60 мес — по данным исследования S.T. Pendlebury [20].

Таблица 2. Продолжительность лечения пациентов с ПИКН на амбулаторном и стационарном этапах в условиях построенной модели*

Состояние	Этап оказания помощи	Длительность этапа
ИИ	Стационарный (лечение)	17 сут*
	Амбулаторный (реабилитация)	2,3 мес**
ПИКН	Стационарный	21,2 мес (5,3 мес/год в течение 2–5 лет)
	Амбулаторный	35,5 мес (6 мес/год, далее около 6,7 мес/год)
Итого		60,0 мес

*Продолжительность госпитализации пациента, по данным клинического исследования ARTEMIDA, — 17 сут, продолжительность применения препарата актовегин на стационарном этапе — 12 сут. **Затраты на данном этапе не учитывали, считая их одинаковыми в сравниваемых группах.

Таблица 3. Затраты на ведение 1 пациента после ИИ, учитываемые при построении клиничко-экономической модели

Услуга/препарат	Стоимость, руб.	Совокупная стоимость, руб.
Актовегин 40 мг/мл, 5 мл № 25	1723,22	8271,45*
Госпитализация при инфаркте мозга (тариф КСГ)	24 273,00	75 731, 76**
Программа лечения ПИКН (стационарный этап), 1 сут	2400,00	1 526 400,00
Программа лечения ПИКН (амбулаторный этап), 1 мес	3000,00	106 500,00

*С учетом применения актовегина на госпитальном этапе в течение 12 сут. **С учетом коэффициента относительной затратоемкости 3,12 (КСГ 90).

новой технологии (или комбинации технологий) при определенном заболевании или состоянии. Результаты такого анализа показывают возможные изменения в общем объеме и в соотношении отдельных компонентов бюджетных расходов, приемлемость этих изменений для бюджета и прогнозируемые последствия внедрения новых технологий для финансирования здравоохранения. Результаты анализа позволяют сбалансировать потребности в финансировании медицинских учреждений, использующих дорогостоящие инновационные технологии.

Методология анализа влияния на бюджет включает ряд компонентов, которые необходимо учитывать при разработке дизайна исследования: четкая формулировка цели исследования и позиции исследователя, обоснование выбора конкурирующей медицинской технологии (технологий), определение целевой популяции (характеристики и количество).

Анализ «затраты — эффективность». Задача этого анализа — оценка соотношения затрат и результатов при использовании сравниваемых стратегий, обладающих разной эффективностью.

Показатель «затраты — эффективность» (Cost-Effectiveness Ratio, CER) рассчитывали по формуле: $CER = C/Ef$, где C — стоимость фармакотерапии всех пациентов в группе в рублях; Ef — эффективность терапии.

Параметры клинической эффективности терапии в условиях построенной клиничко-экономической модели: 1) ADAS-cog+, изменение показателей которой через 6 мес составило -6,8 для актовегина и -4,6 для плацебо, через 12 мес — соответственно -8,2 и -4,5; 2) количество пациентов с деменцией через 12 мес после ИИ.

Анализ затрат — это оценка затрат на ведение пациентов в рамках построенной модели. Анализ включал два этапа: 1) затраты на ведение 1 пациента с ПИКН в первые 6 и

12 мес после острого ИИ; 2) затраты на ведение когорты пациентов с ПИКН в течение 5 лет.

Этапы и продолжительность оказания специализированной медицинской помощи представлены в табл. 2. На каждом этапе сравнивали затраты при обеих стратегиях лечения. На первом этапе анализировали прямые медицинские затраты на госпитализацию пациентов с ИИ (оплата по клиничко-статистической группе, КСГ) и также затраты на препарат актовегин, стоимость которого соответствовала средней цене госпитальных закупок на 01.05.2018 (табл. 3). Стоимость применения таблетированной формы актовегина на амбулаторном этапе не учитывали, поскольку эти затраты не входят в государственные гарантии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации и ложатся на пациента.

На втором этапе принимали во внимание только затраты на лечение ПИКН. Сумму затрат на ведение больных с ПИКН считали равной таковой на ведение больных с деменцией, указанной в исследовании [21], полагая, что причина деменции существенно не влияет на затраты.

Анализ чувствительности — это определение затратной эффективности с учетом допущения, что стоимость препарата актовегин (инъекционная форма) не входит в стоимость госпитализации и его закупка осуществляется лечебным учреждением дополнительно.

Результаты и обсуждение. На первом этапе была рассчитана стоимость ведения пациентов с ПИКН в каждой из рассматриваемых групп. Поскольку в соответствии с установленными Федеральным фондом обязательного медицинского страхования правилами оплаты законченного случая госпитализации по КСГ расчет тарифа на законченный случай госпитализации учитывает все расходы стационара, включая лекарства, базовые затраты при обеих стратегиях были одинаковыми — 75 731,76 руб., что соответствует

Таблица 4. Затраты на ведение пациентов после ИИ с учетом КСГ и показатель CER по ADAS-cog+

Стратегия ведения пациентов	Затраты, руб.		Клиническая эффективность по ADAS-cog+		CER	
	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
Стандартная терапия	75 731,76	75 731,76	-4,6	-4,5	16 463,42	16 829,28
Актовегин + стандартная терапия	75 731,76	75 731,76	-6,8	-8,2	11 137,02	9235,58

Таблица 5. Анализ чувствительности результатов: затраты на ведение пациентов после ИИ с учетом КСГ и показатель CER по ADAS-cog+ с учетом затрат на препарат актовегин,купаемый дополнительно к тарифу КСГ

Стратегия ведения пациентов	Затраты, руб.		Клиническая эффективность по ADAS-cog+		CER	
	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
Стандартная терапия	75 731,76	75 731,76	-4,6	-4,5	16 463,42	16 829,28
Актовегин + стандартная терапия	75 731,76+ 8271,45 = 84 003,21	84 003,21	-6,8	-8,2	12 353,41	10 244,29

Таблица 6. Затраты (в руб.) на ведение больных с ПИКН в условиях предлагаемой модели*

Стратегия ведения пациентов	Период после инсульта		Период после инсульта		Период после инсульта	
	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес	
Стандартная терапия:						
n	127	131	135	138	142	
затраты	17 145 450	17 659 814	18 189 608	18 735 296	19 297 355	
Актовегин + стандартная терапия:						
n	87	89	92	95	97	
затраты	11 920 170	12 277 775	12 646 108	13 025 492	13 416 256	

*Стационарный и амбулаторный этапы — соотношение 1:1.

оплате случая при ИИ с тромболитической терапией (КСГ 90, коэффициент относительной затратоемкости 3,12).

Зная стоимость и клиническую эффективность двух стратегий, мы рассчитали значения CER. Так, по данным ADAS-cog+, которая использовалась в исследовании ARTEMIDA, коэффициент CER в группе актовегина через 12 мес составляет 9235,58 руб/ед. клинического результата, в группе стандартной терапии — 16 829,28 руб/ед. клинического результата (табл. 4). Сравнение этих показателей при расчете затратной эффективности через 6 мес терапии пациентов после ИИ также демонстрирует более низкие значения CER для группы актовегина (см. табл. 4). Таким образом, полученные показатели подтверждают клинико-экономическую целесообразность применения актовегина в сравнении со стандартным ведением пациентов в условиях разработанной модели.

Анализ чувствительности результатов, предусматривавший вынесение стоимости препарата актовегин за рамки тарифа госпитализации, подтвердил полученные нами ранее данные: показатель CER был лучше в группе актовегина во всех рассматриваемых случаях (табл. 5).

На следующем этапе исследования определяли прямые медицинские затраты на ведение пациентов с деменцией в течение 5 лет в группах со стандартной и новой (актовегин при остром инсульте и в постинсультном периоде) стратегиями лечения. Учитывали данные клинического исследования ARTEMIDA о частоте развития ПИКН при использовании альтернативных технологий, указывающие на снижение вероятности ее развития на 30% при применении

актовегина, а также данные об увеличении частоты деменции в позднем постинсультном периоде на 3,0% в год (см. табл. 1, рисунок).

Так, с учетом клинической эффективности при использовании первой стратегии, включая стационарную и амбулаторную реабилитацию пациентов (в соотношении 1:1), затраты в течение первого года составят в группе актовегина 11 920 170,00 руб., а в группе стандартной терапии — 17 145 450,00 руб., что демонстрирует снижение затрат при применении актовегина на 30%. В последующие годы эта разница будет нарастать из-за прогрессивного увеличения доли больных с постинсультной деменцией, получающих стандартную терапию. Таким образом, без введения актовегина на этапе лечения ИИ затраты будут больше как в первый, так и в последующие годы в сравнении с применением актовегина на ранних этапах лечения. В то же время внедрение новой стратегии позволяет снизить долю больных с ПИКН и затраты на их ведение в стационарных и амбулаторных условиях (табл. 6).

При анализе затратной эффективности было определено, что преимущество во всех случаях имела стратегия, предусматривающая применение актовегина. Так, с учетом данных ADAS-cog+ через 12 мес значение CER в группе стандартной терапии было в 1,67 раза выше, чем в группе актовегина. Временной горизонт нашей модели не был ограничен продолжительностью исследования ARTEMIDA, положенного в ее основу, и составил 5 лет. Пациенты с ПИКН нуждаются в продолжительном лечении, что влечет за собой дополнительные затраты. В группе актовеги-

на таких пациентов на 30% меньше, чем в группе стандартной терапии, что обуславливает значительную разницу в затратах на лечение деменции, которые в группе актовегина намного ниже.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о клинко-экономической целесообразности применения актовегина у пациентов с ПИКН в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Борискина ВМ. Эффективность Актовегина при лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы. Нейромышечные болезни. 2015;(2):25-31. [Boriskina LM. The effectiveness of Actovegin in the treatment of diseases of the Central and peripheral nervous system. *Neiromyshechnyi bolezni*. 2015;(2):25-31. (In Russ.)].
2. Евзельман МА, Александрова НА. Когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом и их коррекция. Журнал неврологии и психиатрии им. Т.Т. Корсакова. 2013;(10):36-9. [Evzel'man MA, Aleksandrova NA. Cognitive impairment in patients with ischemic stroke and its correction. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;(10):36-9. (In Russ.)].
3. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Trends Neurosci*. 2009 Dec;32(12):619-28. doi: 10.1016/j.tins.2009.07.006. Epub 2009 Sep 30.
4. Левин ОС, Васенина ЕЕ, Дударова МА, Чимагомедова АШ. Отставленное прогрессирование когнитивных нарушений после ишемического инсульта: причины и подходы к коррекции. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2017;(4):14-9. [Levin OS, Vasenina EE, Dudarova MA, Chimagomedova AS. Delayed progression of cognitive impairment after ischemic stroke: causes and approaches to correction. *Sovremennaya terapiya v psikhiatrii i nevrologii*. 2017;(4):14-9. (In Russ.)].
5. Вахнина НВ. Профилактика и лечение постинсультных когнитивных нарушений. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2014;(4):32-9. [Vakhnina NV. Prevention and treatment of post-stroke cognitive impairment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya*. 2014;(4):32-9. (In Russ.)].
6. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО, Тараповская АА. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта. Медицинский совет. 2015;(10):14-20. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO, Tarapovskaya AA. Diagnosis and treatment of cognitive impairment after stroke. *Medsitsinskii sovet*. 2015;(10):14-20. (In Russ.)].
7. Delavaran H, Jönsson AC, Lökvist H, et al. Cognitive function in stroke survivors: A 10-year follow-up study. *Acta Neurol Scand*. 2017 Sep;136(3):187-194. doi: 10.1111/ane.12709. Epub 2016 Nov 1.
8. Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, et al. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol*. 2015 Feb;22(2):229-38, e13-6. doi: 10.1111/ene.12626. Epub 2014 Dec 9.
9. Claesson L, Linden T, Skoog I, Blomstrand C. Cognitive impairment after stroke-impact on activities of daily living and costs of care for elderly people. The Göteborg 70+ Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19(2):102-9. Epub 2004 Dec 17.
10. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):245-54.
11. Chomova M, Zitnanova I. Look into brain energy crisis and membrane pathophysiology in ischemia and reperfusion. *Stress*. 2016 Jul;19(4):341-8. doi: 10.1080/10253890.2016.1174848. Epub 2016 Apr 19.
12. Gasparova Z, Stara V, Stolic S. Effect of antioxidants on functional recovery after in vitro-induced ischemia and long-term potentiation recorded in the pyramidal layer of the CA1 area of rat hippocampus. *Gen Physiol Biophys*. 2014;33(1):43-52. doi: 10.4149/gpb_2013062. Epub 2013 Aug 12.
13. Bordet R, Ihl R, Korczyn AD, et al. Towards the concept of disease-modifier in post-stroke or vascular cognitive impairment: a consensus report. *BMC Med*. 2017 May 24;15(1):107. doi: 10.1186/s12916-017-0869-6.
14. Korczyn A, Brainin M, Guekht A. Neuroprotection in ischemic stroke: what does the future hold? *Expert Rev Neurother*. 2015 Mar;15(3):227-9. doi: 10.1586/14737175. 2015.1014806.
15. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Tamura H. Melatonin defeats neurally-derived free radicals and reduces the associated neuro-morphological and neurobehavioral damage. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Dec;58 Suppl 6:5-22.
16. Reiter R J, Tan DX, Jou MJ, et al. Biogenicamines in the reduction of oxidative stress: melatonin and its metabolites. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008 Aug;29(4):391-8.
17. Meilin S, Machicao F, Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. *J Cell Mol Med*. 2014 Aug;18(8):1623-30. doi: 10.1111/jcmm.12297. Epub 2014 May 6.
18. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2):222-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.069. Epub 2012 Aug 19.
19. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017 May;48(5):1262-1270. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321.
20. Pendlebury ST. Dementia in patients hospitalized with stroke: rates, time course, and clinicopathologic factors. *Int J Stroke*. 2012 Oct;7(7):570-81. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00837.x. Epub 2012 Jul 11.
21. Калын ЯБ, Гаврилова СИ, Михайлова НМ. Фармакоэкономические аспекты болезни Альцгеймера. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2014;(2):10-5. [Kalyn YaB, Gavrilova SI, Mikhailova NM. Pharmacoeconomical aspects of Alzheimer's disease. *Sovremennaya terapiya v psikhiatrii i nevrologii*. 2014;(2):10-5. (In Russ.)].

Поступила 11.09.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Такеда Фармасьютикалс». 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.

Жанин И.С., Гусар В.А., Тимофеева А.Т., Пинелис В.Г., Асанов А.Ю.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Профиль экспрессии микроРНК у больных на ранних стадиях ишемического инсульта

Инсульт является одной из ведущих причин смерти и инвалидизации населения, имеет сложную многофакторную природу и развивается при взаимодействии факторов среды и наследственной предрасположенности, структура и механизмы которых недостаточно изучены. Наиболее часто встречается ишемический инсульт (ИИ).

Цель исследования — изучение дифференциальной экспрессии микроРНК (мкРНК) в плазме крови у пациентов с острой и подострой стадиями инсульта.

Пациенты и методы. В исследование включены 10 пациентов с ИИ (5 мужчин и 5 женщин, средний возраст 64,5 года) и 10 добровольцев соответствующего пола и возраста (контрольная группа). С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени был проведен анализ экспрессии 45 мкРНК, выделенных из плазмы крови больных в 1-е и на 8-е сутки после развития ИИ и однократно у лиц контрольной группы.

Результаты. Был сформирован список из 45 мкРНК, которые могут быть потенциальными биомаркерами и/или прогностическими факторами инсульта. Нами были получены данные об уменьшении экспрессии *let-7i-3p* и *miR-23a-3p* мкРНК у пациентов в 1-е сутки после развития ИИ по сравнению с таковым в контрольной группе. Экспрессия *miR-92b-3p* увеличивается у пациентов на 8-е сутки после ИИ. Также были определены гендерные различия в экспрессии *let-7i-5p* и *miR-92b-3p* как у пациентов с ИИ, так и у лиц контрольной группы.

Заключение. С помощью анализа *in-silico* были обнаружены специфические кластеры мкРНК, связанные с особенностями клинических проявлений ИИ. Это может свидетельствовать о том, что у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением инсульта его молекулярная основа может быть различной. Кроме того, необходимо учитывать гендерные различия в экспрессии отдельных мкРНК при оценке их значения в патогенезе и прогнозировании ИИ.

Ключевые слова: инсульт; мкРНК; ишемия; *let-7i-3p*; *miR-23a-3p*.

Контакты: Алий Юрьевич Асанов; aliy@rambler.ru

Для ссылки: Жанин ИС, Гусар ВА, Тимофеева АТ и др. Профиль экспрессии микроРНК у больных на ранних стадиях ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):72–78.

MicroRNA expression profile in patients in the early stages of ischemic stroke

Zhanin I.S., Gusar V.A., Timofeeva A.T., Pinelis V.G., Asanov A.Yu.

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

Stroke is one of the leading causes of death and disability in the population, has a complex multifactorial nature and develops through the interaction of environmental factors and genetic predisposition, the pattern and mechanisms of which have been insufficiently studied. Ischemic stroke (IS) is most commonly encountered.

Objective: to investigate the differential expression of microRNAs (miRNAs) in the plasma of patients in the acute and subacute stages of stroke.

Patients and methods. The investigation enrolled 10 patients (5 men and 5 women; mean age, 64.5 years) with IS and 10 gender- and age-matched volunteers (a control group). A real-time polymerase chain reaction (PCR) was used to analyze the expression of 45 miRNAs isolated from the plasma samples of the patients on days 1 and 8 after onset of IS and isolated once from those of the controls.

Results. A list of 45 miRNAs, that might be potential biomarkers and/or prognostic factors of stroke, was compiled. The investigation showed a decrease in *let-7i-3p* and *miR-23a-3p* miRNA expression in patients on the first day after onset of IS compared to the control group. The expression of *miR-23a-3p* increased in the patients at 8 days after IS. The patients with IS and the controls both showed gender differences in the expression of *let-7i-5p* and *miR-92b-3p*.

Conclusion. The *in-silico* analysis revealed specific miRNA clusters associated with the peculiarities of clinical manifestations of IS. This may suggest that the patients with the favorable and unfavorable course of stroke may have its different molecular basis. In addition, it is necessary to take into account gender differences in the expression of individual miRNAs in assessing their significance in the pathogenesis and prognosis of IS.

Keywords: stroke; microRNA; ischemia; *let-7i-3p*; *miR-23a-3p*.

Contact: Aliy Yuryevich Asanov; aliy@rambler.ru

For reference: Zhanin IS, Gusar VA, Timofeeva AT, et al. MicroRNA expression profile in patients in the early stages of ischemic stroke. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):72–78.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-72-78

По данным ВОЗ, инсульт (острое нарушение мозгового кровообращения) является ведущей причиной смерти и инвалидизации взрослого населения в промышленно развитых странах [1]. В настоящее время существует ряд руководств по диагностике инсульта [2, 3], однако нет его общепринятых клинических критериев. Основным методом верификации и дифференциальной диагностики инсульта является компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография, которая позволяет выявить структурные повреждения головного мозга, начиная с первых часов их возникновения. В последние годы особый интерес вызывают работы, посвященные так называемой нейроваскулярной единице (НВЕ) — структурно-функциональному комплексу, обеспечивающему работу гематоэнцефалического барьера и гарантирующему скоординированную активность нейронов, глии и эндотелия церебральных сосудов. Основные изменения при ишемическом повреждении мозга происходят именно на уровне НВЕ [4]. В связи с этим существенно расширился ряд специализированных лабораторных исследований, направленных на поиск биохимических маркеров повреждения и репарации клеток мозга. Одним из перспективных направлений является выявление биохимических маркеров, которые отражают структурно-функциональное состояние ключевых мишеней повреждения и репарации при ишемии мозга и позволяют оценивать степень поражения головного мозга на начальном этапе, а также анализировать эффективность лечения, прогноз и возможности реабилитации больных. Такими биохимическими маркерами могут быть, например, СРБ, интерлейкин 6 (ИЛ6), матриксная металлопротеиназа 9, молекулы межклеточной адгезии 1, молекулы сосудистой адгезии 1 [5], уровень копейтина в плазме [6], нейрон- и астроцит-специфические белки, мозговой нейротрофический фактор. Тем не менее их специфичность и возможность использования для дифференциальной диагностики инсульта и ассоциированных с ним факторов риска остаются под вопросом [7].

С развитием методов молекулярной биологии перспективным направлением в диагностике и прогнозировании исхода различных заболеваний, в том числе инсульта, стало количественное определение внеклеточной циркулирующей РНК [8]. Внеклеточная некодирующая плазматическая РНК — это класс циркулирующих молекул РНК. Они могут непосредственно изменять экспрессию одного или даже множества генов в клетках [8]. Одним из наиболее распространенных типов внеклеточной РНК является микроРНК (мкРНК), состоящая из 18–24 нуклеотидов. Эти молекулы в составе белкового комплекса RISC (RNA-induced silencing complex — комплекс сайленсинга, индуцированный РНК) частично или полностью комплементарно связываются с РНК-мишенью, что приводит к ее деградации или ингибированию трансляции. Одна мкРНК может регулировать экспрессию сотни генов, как и экспрессия одного гена может регулироваться сотней мкРНК [9]. Состав и количество мкРНК в плазме крови значительно варьируются на протяжении всей жизни в зависимости от возраста, пола и состояния организма [10]. Также установлена важная роль мкРНК при многочисленных патологических состояниях [11–13]. В настоящее время появляются единичные исследования, посвященные изучению дифференциальной экспрессии мкРНК в эксперименте на животных с нарушением мозгового кровообращения [14–16] и определению ее

прогностического значения у пациентов с инсультом [8, 17]. Однако место мкРНК в патогенезе и прогнозе инсульта окончательно не установлено.

Цель настоящей работы — изучение дифференциальной экспрессии мкРНК (изменение ее количества) в плазме крови больных с острой (1-я неделя после развития инсульта) и подострой (от 1 до 3 нед) стадиями инсульта [18].

Пациенты и методы. *Группы обследованных.* В исследование включены 10 больных ишемическим инсультом (ИИ). У всех пациентов собирали данные семейного анамнеза, проводили клиническую оценку тяжести состояния, КТ или МРТ головного мозга для установления точного диагноза и определения объема поражения. *Критериями исключения* были геморрагический инсульт и острые инфекционные заболевания.

До проведения анализа крови у пациентов определяли тяжесть инсульта по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [19], которая позволяет оценить неврологические расстройства в баллах: от 0 баллов (отсутствие) до 42 баллов (максимально негативный результат).

В контрольную группу вошли 10 волонтеров соответствующего пола и возраста без хронической ишемической болезни сердца и инсульта в анамнезе (табл. 1).

Исследование было одобрено этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; все пациенты и волонтеры были ознакомлены с целями исследования и подписали информированное согласие на участие в нем.

Формирование списка мкРНК для исследования. Основываясь на результатах собственных исследований [20], а также на анализе публикаций и баз данных, характеризующих взаимодействие мкРНК с генами, вовлеченными в процессы апоптоза, нейрогенеза, нейронального воспаления (miRWalk v.2.0 [21] и miRBase [22]), был сформирован список из 45 мкРНК, которые могут быть потенциальными биомаркерами и/или прогностическими факторами инсульта.

Получение плазмы крови и выделение мкРНК. Кровь (2–5 мл) брали у пациентов в 1-е (не позднее 16 ч с момента госпитализации и 24 ч с момента появления симптомов) и на 8-е сутки после развития ИИ и однократно у лиц контрольной группы. Образцы крови сразу центрифугировали при +4 °C 300×g в течение 20 мин, отбирали супернатант, который снова центрифугировали при +4 °C 15 000×g в течение 15 мин. После второго центрифугирования супернатант (очищенную плазму) хранили в кельвинаторе при -80 °C до выделения РНК.

МкРНК выделяли из 400 мкл плазмы при помощи набора miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Германия), согласно рекомендациям производителя. При выделении мкРНК после этапа денатурации добавляли 7 мкл cel-miR-39 (рабочая концентрация $1,6 \times 10^6$ копий/мкл) в качестве экзогенного контроля. Элюция осуществлялась в 10 мкл воды без РНК. В среднем концентрация мкРНК была в пределах 10–15 нг/мкл.

Реверс-транскрипция и ПЦР в реальном времени. Реверс-транскрипция осуществлялась с помощью набора miRNeasy miScript II RT Kit (Qiagen, Германия), согласно рекомендациям производителя. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени проводили с использова-

нием реактивов фирмы Qiagen (Германия). В готовых планшетах для амплификации содержались праймеры к 45 исследуемым мкРНК и экзогенному контролю (cel-miR-39), на планшете также присутствовал контроль прохождения ПЦР. Для ПЦР в реальном времени использовали амплификатор Real-Time CFX96 (Bio-Rad, США). Контроль качества ПЦР осуществляли по анализу кривых плавления мкРНК, а также по сходимости между запусками значений C_t искусственного контроля ПЦР. Каждый образец выполняли в двух повторах.

Для всех образцов мкРНК была выбрана единая величина порогового уровня, относительно которой вычисляли значения C_t , а затем относительное количество всех мкРНК (RQ) для каждого образца, считая эффективность ПЦР равной 100%.

$$RQ = 2^{C_{\text{cel-miR-39}} - C_{\text{miRNA}}}$$

где $C_{\text{cel-miR-39}}$ — усредненное значение C_t для cel-miR-39 у каждого образца. C_{miRNA} — усредненное значение C_t каждой мкРНК у каждого образца.

Статистический анализ данных. Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили в среде программирования R. Для определения формы распределения данных применяли тест Шапиро—Уилка. Описательная статистика для нормального распределения представлена в виде среднего $\pm$ стандартная ошибка среднего, для ненормального — в виде медианы [первый квартиль, третий квартиль], а для категориальных данных — в виде процентов и частот. Для оценки различий между несвязанными выборками с нормальным распределением использовали t-тест Стьюдента, с ненормальным распределением — U-критерий Манна—Уитни, а между связанными выборками — критерий Уилкоксона. Сравнение категориальных данных проводили с помощью точного теста Фишера. Для определения корреляции использовали корреляционный анализ по методу Спирмена. Дифференциацию пациентов с ИИ и лиц контрольной группы осуществляли посредством анализа ROC-кривой (операционная характеристика приемника) и значения площади под кривой (AUC). Для каждого типа мкРНК определяли оптимальное значение точки отсечения по наибольшей сумме чувствительности и специфичности.

Результаты. Клинический анализ. Данные обследования 10 больных с острым ИИ (1-е и 8-е сутки) и 10 волонтеров приведены в табл. 1. Не обнаружено статистически значимых различий демографических и сосудистых факторов риска у больных и лиц контрольной группы.

Все больные были разделены на две группы: 1-я группа — пациенты с увеличением (в среднем на 6 баллов) показателя по NIHSS на 8-е сутки ($n=4$) и 2-я группа — пациенты с уменьшением (в среднем на 4,8 балла) данного параметра ($n=6$). Соответственно в 1-й группе были пациенты с ухудшением неврологического статуса, а во 2-й — с улучшением (часть из них проводился тромболизис).

Согласно рекомендациям, предложенным F. Marabita и соавт. [23], осуществляли поиск стабильных мкРНК для

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ИИ и лиц контрольной группы

Показатель	Пациенты с ИИ (n=10)	Контрольная группа (n=10)	p
Пол (мужской/женский), n	5/5	5/5	1
Возраст ($\pm$ SD), годы	64,5 $\pm$ 2,9	62 $\pm$ 2,2	0,51
АГ, %	50	30	0,36
Атеросклероз, %	40	—	—
СД, %	40	30	0,64
Объем поражения мозга (Me), мм ³	5338,55	—	—
Локализация поражения (левое/правое полушарие), n	4/6	—	—
NIHSS (Me), баллы:			
1-е сутки	11,5	—	—
8-е сутки	9,5	—	—

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; Me — медиана.

последующего определения нормированного значения относительной экспрессии. Из 45 представленных мкРНК были выбраны такие, у которых значение C_t во всех образцах не превышало 35 циклов. Для этих мкРНК были рассчитаны значения стабильности с использованием алгоритмов geNorm (ScoregeNorm) [24], Normfinder (ScoreNormfinder) [25], а также алгоритма, основанного на коэффициенте вариации (ScoreCV). Для определения наиболее стабильных мкРНК использовали суммарный коэффициент стабильности (SSS), который вычисляли как квадратный корень из суммы квадратов всех вышеуказанных коэффициентов:

$$SSS = \sqrt{\text{ScoregeNorm}^2 + \text{ScoreNormfinder}^2 + \text{ScoreCV}^2}.$$

Чем меньше значение данного коэффициента, тем более стабильной является мкРНК. В нашем исследовании наиболее стабильной оказалась miR-21-5p мкРНК с SSS равным 2,68. Однако по сравнению с данными F. Marabita и соавт. [23] полученный нами показатель SSS значительно больше, что указывает на недостаточную стабильность данной мкРНК. Кроме того, есть сведения, что miR-21-5p может являться одним из биомаркеров ИИ [26], и это ставит под сомнение ее пригодность для внутреннего контроля. Мы предприняли попытки нормирования результатов, используя подход R. Qureshi и A. Sacan [27], но не получили достоверных результатов. Таким образом, было решено отказаться от использования конкретной мкРНК в качестве эндогенного контроля и анализировать экспрессию мкРНК, опираясь на немодифицированные значения RQ, как рекомендует фирма Qiagen.

Были проанализированы значения экспрессии 45 мкРНК, выделенных из плазмы крови пациентов с ИИ, а также лиц контрольной группы. Установлено, что у больных ИИ как в 1-е, так и на 8-е сутки медиана экспрессии исследуемых мкРНК уменьшалась по сравнению с показателями у лиц контрольной группы (коэффициент изменения, КИ=1,72). В 1-е сутки у всех больных по сравнению с контролем достоверно уменьшалась экспрессия let-7i-3p и miR-

Таблица 2. Изменения экспрессии мкРНК в плазме крови у пациентов в 1-е и на 8-е сутки после ИИ и у лиц контрольной группы

мкРНК	Пациенты с ИИ в 1-е сутки/ лица контрольной группы, КИ	p*	Пациенты с ИИ на 8-е сутки/ лица контрольной группы, КИ	p*	Пациенты с ИИ на 8-е/ 1-е сутки, КИ	p**
let-7i-3p	0,010	0,024	0,423	0,209	40,495	0,018
miR-22-3p	0,141	0,064	0,449	0,528	3,180	0,028
miR-22-5p	0,347	1,000	0,108	0,019	0,311	0,655
miR-23a-3p	0,714	0,016	0,387	0,083	0,541	0,674

Примечание. * — тест Манна–Уитни; ** — тест Уилкоксона. Курсивом обозначены полученные значения относительной экспрессии ($p < 0,05$).

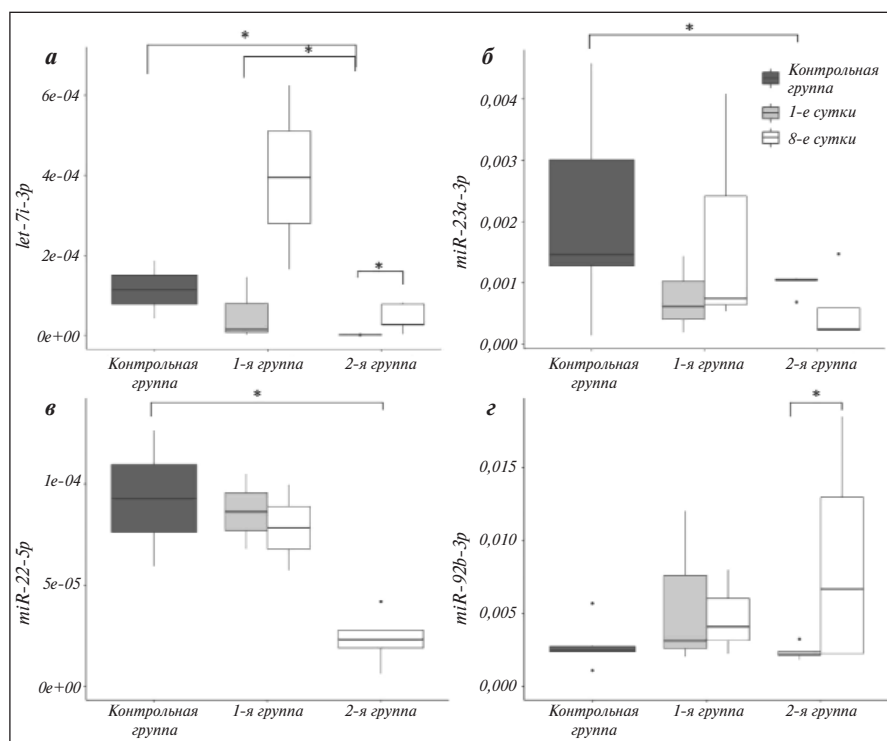


Рис. 1. Уровни нормированной на cel-miR-39 экспрессии мкРНК let-7i-3p (а), miR-23a-3p (б), miR-22-5p (в) и miR-92b-3p (г) у пациентов 1-й группы (с увеличением показателя по шкале NIHSS на 8-е сутки) и 2-й группы (с уменьшением показателя по шкале NIHSS на 8-е сутки) в 1-й и на 8-й день после ИИ и у лиц контрольной группы. Данные представлены в виде медианы и квартилей. Точкой обозначены выбросы — значения, которые больше 3-го квартиля или меньше 1-го на 1,5×ИКР; ИКР — расстояние между 1-м и 3-м квартилями. * — $p < 0,05$ для связанных выборок — по критерию Уилкоксона, для несвязанных выборок — по U-критерию Манна–Уитни

23a-3p, а на 8-е сутки — экспрессия miR-22-5p (табл. 2). Экспрессия let-7i-3p и miR-22-3p также была статистически значимо снижена у пациентов на 8-е сутки после ИИ по сравнению с 1-ми сутками.

Далее мы показали, что экспрессия let-7i-3p была достоверно ниже в 1-е сутки у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы и лицами контрольной группы. Ее экспрессия достоверно увеличивалась более чем в 14 раз во 2-й группе на 8-е сутки по сравнению с 1-ми сутками (рис. 1, а). В то же время достоверных различий на 8-е сутки между пациентами 1-й и 2-й групп не обнаружено

($p = 0,052$). Экспрессия miR-23a-3p у пациентов 2-й группы в 1-е сутки после инсульта также была статистически достоверно в 1,4 раза ниже, чем у лиц контрольной группы (рис. 1, б).

МкРНК miR-22-5p не выявлена ни у одного из пациентов 2-й группы в 1-е сутки, поэтому невозможно формально посчитать статистическую значимость различий в экспрессии данной мкРНК между группами. На 8-е сутки у пациентов 2-й группы экспрессия данной мкРНК увеличилась и ее можно было обнаружить, хотя она была в 13 раз ниже, чем у лиц контрольной группы (рис. 1, в). Экспрессия мкРНК miR-92b-3p достоверно увеличилась более чем в 5 раз во 2-й группе на 8-е сутки по сравнению с 1-ми (рис. 1, г).

Для оценки диагностического значения экспрессии let-7i-3p и miR-23a-3p как потенциальных биомаркеров инсульта был проведен анализ ROC-кривых с последующим вычислением площади под кривой (AUC). Кривые для let-7i-3p (рис. 2, а) и miR-23a-3p (рис. 2, б) отчетливо демонстрируют различие между пациентами с ИИ и лицами контрольной группы, у которых AUC равна 86,7% (95% доверительный интервал, ДИ 64,1–100%) и 79,9% (95% ДИ 57,7–100%) соответственно. Оптимальной точкой отсечения для нормированной экспрессии let-7i-3p было

0,4×10⁴ с чувствительностью 66,7% и специфичностью 100%; для miR-23a-3p — 11,2×10⁴ с чувствительностью 81,2% и специфичностью 88,9%.

Было проведено сравнение экспрессии мкРНК в плазме крови больных ИИ и лиц контрольной группы в зависимости от пола. Обнаружено снижение экспрессии let-7i-3p (рис 3, а) и miR-92b-3p (рис 3, б) в крови у женщин даже в норме по сравнению с мужчинами (в 4 и 3 раза соответственно; $p < 0,05$). Также экспрессия этих мкРНК была ниже (let-7i-3p — в 2,5 раза и miR-92b-3p — в 1,6 раза) у мужчин в 1-е сутки после ИИ по сравнению с лицами контрольной

группы. У женщин с ИИ экспрессия *miR-92b-3p* была выше на 8-е сутки в 4,7 раза по сравнению с лицами контрольной группы.

Обсуждение. На протяжении многих лет белковые биомаркеры, выявленные в сыворотке или плазме при различных заболеваниях, широко используются для оценки их тяжести и прогнозирования. В настоящее время установлено, что циркулирующие нуклеиновые кислоты в образцах периферической крови, в частности циркулирующие мкРНК, могут быть важными звеньями патогенеза и использоваться для диагностики и прогнозирования исходов инсульта [28]. По данным литературы, мкРНК стабильно экспрессируются и циркулируют в крови длительное время, устойчивы к расщеплению нуклеазами [29]. Учитывая это, в настоящей работе были изучены профили экспрессии мкРНК в плазме крови у больных с острой и подострой стадиями ИИ.

Анализ полученных данных показал, что экспрессия большинства из 45 мкРНК уменьшилась у больных по сравнению с лицами контрольной группы. Экспрессия *let-7i-3p* была достоверно снижена в 1-е сутки у пациентов с ИИ в целом и, в частности, у больных 2-й группы. Кроме того, экспрессия мкРНК *let-7i-3p* достоверно увеличивалась у пациентов 2-й группы на 8-е сутки ИИ по сравнению с 1-ми сутками (см. рис. 1, а). В экспериментах на животных с фокальной ишемией мозга мы установили, что экспрессия этой мкРНК возрастает в крови и мозге крыс на 2-е сутки после ИИ [20]. Ранее было показано, что повышение экспрессии *let-7i-3p* мкРНК характерно для болезни Паркинсона [30]. Также установлено, что семейство *let-7* (куда входит *let-7i-3p*) участвует в отрицательной регуляции провоспалительных цитокинов, например фактора некроза опухоли α , ИЛ6, индуцибельной NO-синтазы, каспазы 3 [29]. Вместе с тем антагонист *let-7f* (искусственный блокатор мкРНК) уменьшает объем инфаркта в коре и стриатуме, увеличивает уровень инсулиноподобного фактора роста [29]. Участие *let-7i-3p* в развитии инсульта не установлено. Однако, по данным литературы, экспрессия «направляющей» цепи этой мкРНК (*let-7i-5p*) значимо уменьшается в крови у пациентов после инсульта [31]. Значения экспрессии *let-7i-5p* и *let-7i-3p* сопоставлены и коррелируют друг с другом у пациентов в 1-е сутки после инсульта ($r=0,692$, $p=0,04$). В данном исследовании было показано, что экспрессия *let-7i-5p* статистически значимо различалась у мужчин и женщин как в группе контроля, так и при ИИ (см. рис. 3, а). Статистически достоверных различий в экспрессии данной мкРНК у женщин обнаружить не удалось, тогда как у мужчин она значимо уменьшена в 1-е сутки по

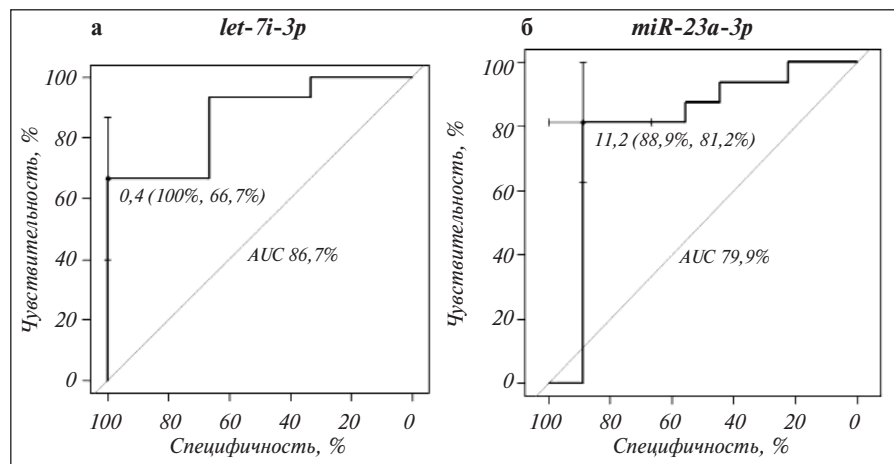


Рис. 2. ROC-кривая для оценки экспрессии *let-7i-3p* (а) и *miR-23a-3p* (б)

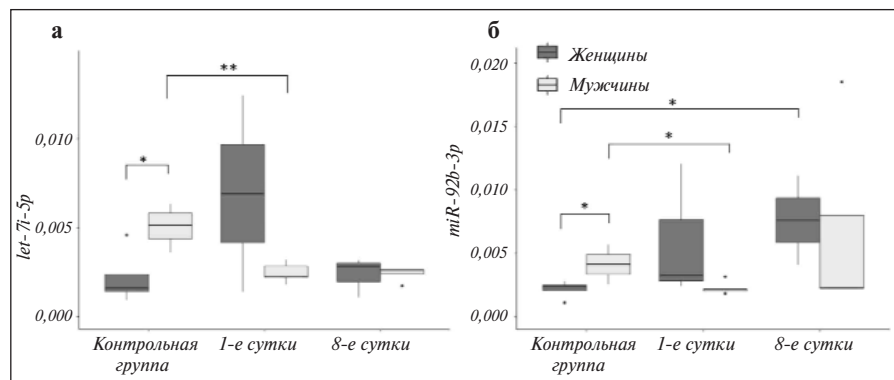


Рис. 3. Уровни нормированной *cel-miR-39* экспрессии мкРНК *let-7i-5p* (а) и *miR-92b-3p* (б) у женщин и мужчин в 1-е и на 8-е сутки после ИИ и у лиц контрольной группы. Данные представлены в виде медианы и квартилей. Точками обозначены выбросы — значения, которые больше 3-го квартиля или меньше 1-го на $1,5 \times \text{ИКР}$. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ для связанных выборок — по критерию Уилкоксона, для несвязанных выборок — по U-критерию Манна–Уитни

сле ИИ по сравнению с мужчинами контрольной группы. Выявленные половые различия в экспрессии *let-7i-5p* в целом соответствуют данным литературы, поскольку есть сведения, что уровень мкРНК семейства *let-7* коррелирует с возрастом и полом [32], а также влияет на продукцию эстрогена [10], который оказывает нейропротективное действие.

Экспрессия *miR-23a-3p* также уменьшена в 1-й день после инсульта, что соответствует данным других авторов [5]. Экспрессия этой мкРНК у пациентов 2-й группы статистически значимо отличалась от таковой у лиц контрольной группы, но все же была выше, чем у пациентов 1-й группы, у которых наблюдалось ухудшение состояния на 8-е сутки после ИИ (см. рис. 1, б). В экспериментах на животных уровень этой мкРНК повышался как в зоне пенумбры [20], так и в очаге некроза в мозге [33]. Предполагается, что *miR-23a-3p* может выполнять антиапоптотическую функцию, а также участвовать в антиоксидантной активности и нейропротекции [33].

Полученные в настоящей работе данные о сниженной экспрессии *let-7i-3p* и *miR-23a-3p* в плазме крови у всех пациентов демонстрируют диагностическое значение этих мкРНК. При анализе ROC-кривых AUC *let-7i-3p* и *miR-*

23а-3р составила соответственно 86,7 и 79,9%, что указывает на возможность использования этого показателя в клинической практике.

Кроме того, по нашим данным, уровень относительной экспрессии miR-22-3р у пациентов 2-й группы в 1-е сутки после ИИ был выше, чем у пациентов 1-й группы; на 8-е сутки у пациентов обеих групп экспрессия этой мкРНК увеличилась в 3 раза по сравнению с 1-ми сутками. Другие авторы не выявили роли miR-22-5р в патогенезе инсульта, однако установили влияние этой мкРНК на развитие инфаркта миокарда: повышение экспрессии miR-22-5р было характерно для больных в острой фазе [34]. Напротив, возрастание экспрессии «ведущей» цепи miR-22-3р проявлялось нейропротекцией в нейродегенеративных моделях *in vitro* [35], а также при ишемии миокарда [36].

На 8-е сутки у наших пациентов также увеличилась экспрессия miR-92b-3р. Во 2-й группе этот показатель статистически значимо повысился в 5,2 раза на 8-е сутки по сравнению с 1-ми (см. рис. 1, з). Также обнаружена разница в экспрессии этой мкРНК у женщин и мужчин как в контрольной группе, так и при ИИ. В целом экспрессия miR-92b-3р была выше у женщин, и наблюдалась ее положительная динамика на 8-е сутки после ИИ. В экспериментальных исследованиях нами были показаны такие же изменения

экспрессии miR-92b-3р в биоптате мозга и в крови крыс [20]. Один из генов, экспрессию которого регулирует miR-92b-3р — *Gabra3* [37] — расположен на длинном плече X хромосомы и отвечает за синтез одной из субъединиц рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Было показано, что плотность этих рецепторов после инсульта значительно уменьшается [38], а снижение ГАМК-ергического ингибирования коррелирует с восстановлением двигательных функций пациентов [39]. Исходя из этого, можно предположить, что увеличение экспрессии этой мкРНК играет нейропротективную роль.

Заключение. Таким образом, в настоящей работе были описаны изменения экспрессии мкРНК в плазме крови у пациентов с ИИ, паттерны которых способствуют пониманию молекулярных патогенетических механизмов развития инсульта. Основываясь на анализе *in-silico*, мы обнаружили, что специфические кластеры мкРНК связаны с особенностями клинических проявлений инсульта. Это может свидетельствовать о том, что у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением ИИ его молекулярная основа может быть различной. Кроме того, необходимо учитывать гендерные различия экспрессии отдельных мкРНК при оценке их значения для патогенеза и прогнозирования инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
2. ICSI. Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke. https://www.icsi.org/guidelines_more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_cardiovascular_guidelines/stroke/
3. ISW Party. National clinical guideline for stroke. [https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-\(1\).aspx](https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-(1).aspx)
4. VanGilder RL, Rosen CL, Barr TL, et al. Targeting the neurovascular unit for treatment of neurological disorders. *Pharmacol Ther.* 2011 Jun;130(3):239-47. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.12.004. Epub 2010 Dec 21.
5. Sepramaniam S, Tan JR, Tan KS, et al. Circulating microRNAs as biomarkers of acute stroke. *Int J Mol Sci.* 2014 Jan 20;15(1):1418-32. doi: 10.3390/ijms15011418.
6. Choi KS, Kim HJ, Chun HJ, et al. Prognostic role of copeptin after stroke: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2015 Jun 29;5:11665. doi: 10.1038/srep11665.
7. Jickling GC, Sharp FR. Blood biomarkers of ischemic stroke. *Neurotherapeutics.* 2011 Jul;8(3):349-60. doi: 10.1007/s13311-011-0050-4.
8. Mick E, Shah R, Tanriverdi K, et al. Stroke and Circulating Extracellular RNAs. *Stroke.* 2017 Apr;48(4):828-834. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015140. Epub 2017 Mar 13.
9. Valinezhad Orang A, Safaralizadeh R, Kazemzadeh-Bavili M. Mechanisms of miRNA-Mediated Gene Regulation from Common Downregulation to mRNA-Specific Upregulation. *Int J Genomics.* 2014;2014:970607. doi: 10.1155/2014/970607. Epub 2014 Aug 10.
10. Dai R, Ahmed SA. Sexual dimorphism of miRNA expression: a new perspective in understanding the sex bias of autoimmune diseases. *Ther Clin Risk Manag.* 2014 Mar 3;10:151-63. doi: 10.2147/TCRM.S33517. eCollection 2014.
11. Pandey AC, Semon JA, Kaushal D, et al. MicroRNA profiling reveals age-dependent differential expression of nuclear factor κB and mitogen-activated protein kinase in adipose and bone marrow-derived human mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2011 Nov 14;2(6):49. doi: 10.1186/scrt90.
12. Ding Y, Yan JL, Fang AN, et al. Circulating miRNAs as novel diagnostic biomarkers in hepatocellular carcinoma detection: a meta-analysis based on 24 articles. *Oncotarget.* 2017 Jul 4;8(39):66402-66413. doi: 10.18632/oncotarget.18949. eCollection 2017 Sep 12.
13. Sempere L, Keto J, Fabbri M. Exosomal MicroRNAs in Breast Cancer towards Diagnostic and Therapeutic Applications. *Cancers (Basel).* 2017 Jun 24;9(7). pii: E71. doi: 10.3390/cancers9070071.
14. Ouyang YB, Lu Y, Yue S, et al. miR-181 regulates GRP78 and influences outcome from cerebral ischemia in vitro and in vivo. *Neurobiol Dis.* 2012 Jan;45(1):555-63. doi: 10.1016/j.nbd.2011.09.012. Epub 2011 Sep 24.
15. Liu C, Zhao L, Han S, et al. Identification and functional analysis of microRNAs in mice following focal cerebral ischemia injury. *Int J Mol Sci.* 2015 Oct 14;16(10):24302-18. doi: 10.3390/ijms161024302.
16. Xu LJ, Ouyang YB, Xiong X, et al. Post-stroke treatment with miR-181 antagomir reduces injury and improves long-term behavioral recovery in mice after focal cerebral ischemia. *Exp Neurol.* 2015 Feb;264:1-7. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.11.007. Epub 2014 Nov 26.
17. Scherrer N, Fays F, Mueller B, et al. MicroRNA 150-5p Improves Risk Classification for Mortality within 90 Days after Acute Ischemic Stroke. *J Stroke.* 2017 Sep;19(3):323-332. doi: 10.5853/jos.2017.00423. Epub 2017 Sep 29.
18. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, et al. Sequence-specific MR Imaging Findings That Are Useful in Dating Ischemic Stroke. *Radiographics.* 2012 Sep-Oct;32(5):1285-97; discussion 1297-9. doi: 10.1148/rg.325115760.
19. NIND. NIH Stroke Scale. https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale.pdf
20. Гусар В, Тимофеева А, Жанин И и др. Оценка временных паттернов экспрессии микроРНК в ткани головного мозга, плазме и лейкоцитах крови крыс. Молекулярная биология. 2017;51(4):683–95. [Gusar V, Timofeeva A, Zhanin I, et al. Evaluation of temporal patterns of MicroRNA expression in brain tissue, plasma and leukocytes of rat blood. *Molekulyarnaya biologiya.* 2017;51(4):683–95. (In Russ.)].
21. Dweep H, Gretz N. miRWalk2.0: a comprehensive atlas of microRNA-target interactions. *Nat Methods.* 2015 Aug;12(8):697. doi: 10.1038/nmeth.3485.
22. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jan;42(Database issue):D68-73.

- doi: 10.1093/nar/gkt1181. Epub 2013 Nov 25.
23. Marabita F, de Candia P, Torri A, et al. Normalization of circulating microRNA expression data obtained by quantitative real-time RT-PCR. *Brief Bioinform.* 2016 Mar;17(2):204-12. doi: 10.1093/bib/bbv056. Epub 2015 Aug 3.
24. Vandesompele J, De Paepe A, Speleman F, et al. Elimination of Primer-Dimer Artifacts and Genomic Coamplification Using a Two-Step SYBR Green I Real-Time RT-PCR. *Anal Biochem.* 2002 Apr 1;303(1):95-8.
25. Andersen CL, Jensen JL, Orntoft TF. Normalization of Real-Time Quantitative Reverse Transcription-PCR Data: A Model-Based Variance Estimation Approach to Identify Genes Suited for Normalization, Applied to Bladder and Colon Cancer Data Sets. *Cancer Res.* 2004 Aug 1;64(15):5245-50.
26. Zhou J, Zhang J. Identification of miRNA-21 and miRNA-24 in plasma as potential early stage markers of acute cerebral infarction. *Mol Med Rep.* 2014 Aug;10(2):971-6. doi: 10.3892/mmr.2014.2245. Epub 2014 May 16.
27. Qureshi R, Sacan A. A novel method for the normalization of microRNA RT-PCR data. *BMC Med Genomics.* 2013;6 Suppl 1:S14. doi: 10.1186/1755-8794-6-S1-S14. Epub 2013 Jan 23.
28. Urbich C, Kuehnbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovasc Res.* 2008 Sep 1;79(4):581-8. doi: 10.1093/cvr/cvn156. Epub 2008 Jun 11.
29. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008 Oct;18(10):997-1006. doi: 10.1038/cr.2008.282.
30. Chen Y, Gao C, Sun Q, et al. MicroRNA-4639 Is a Regulator of DJ-1 Expression and a Potential Early Diagnostic Marker for Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2017 Jul 21;9:232. doi: 10.3389/fnagi.2017.00232. eCollection 2017.
31. Jickling GC, Ander BP, Shroff N, et al. Leukocyte response is regulated by microRNA let7i in patients with acute ischemic stroke. *Neurology.* 2016 Nov 22;87(21):2198-2205. Epub 2016 Oct 26.
32. Rao YS, Mott NN, Wang Y, et al. MicroRNAs in the aging female brain: a putative mechanism for age-specific estrogen effects. *Eur J Neurosci.* 2016 Nov;44(10):2795-2806. doi: 10.1111/ejn.13377. Epub 2016 Sep 14.
33. Zhao H, Tao Z, Wang R, et al. MicroRNA-23a-3p attenuates oxidative stress injury in a mouse model of focal cerebral ischemia-reperfusion. *Brain Res.* 2014 Dec 10;1592:65-72. doi: 10.1016/j.brainres.2014.09.055. Epub 2014 Oct 2.
34. Maciejak A, Kiliszek M, Opolski G, et al. miR-22-5p revealed as a potential biomarker involved in the acute phase of myocardial infarction via profiling of circulating microRNAs. *Mol Med Rep.* 2016 Sep;14(3):2867-75. doi: 10.3892/mmr.2016.5566. Epub 2016 Jul 27.
35. Jovicic A, Zaldivar Jolissaint JF, Moser R, et al. MicroRNA-22 (miR-22) overexpression is neuroprotective via general anti-apoptotic effects and may also target specific Huntington's disease-related mechanisms. *PLoS One.* 2013;8(1):e54222. doi: 10.1371/journal.pone.0054222. Epub 2013 Jan 17.
36. Chen Z, Qi Y, Gao C. Cardiac myocyte-protective effect of microRNA-22 during ischemia and reperfusion through disrupting the caveolin-3/eNOS signaling. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 May 1;8(5):4614-26. eCollection 2015.
37. Long M, Zhan M, Xu S, et al. miR-92b-3p acts as a tumor suppressor by targeting Gabra3 in pancreatic cancer. *Mol Cancer.* 2017 Oct 27;16(1):167. doi: 10.1186/s12943-017-0723-7.
38. Paik NJ, Yang E. Role of GABA plasticity in stroke recovery. *Neural Regen Res.* 2014 Dec 1;9(23):2026-8. doi: 10.4103/1673-5374.147920.
39. Blicher JU, Near J, Næss-Schmidt E, et al. GABA levels are decreased after stroke and GABA changes during rehabilitation correlate with motor improvement. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015 Mar-Apr;29(3):278-86. doi: 10.1177/1545968314543652. Epub 2014 Jul 22.

Поступила 20.08.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Гильвег А.С., Парфенов В.А., Евзиков Г.Ю.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
1119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Ближайшие и отдаленные результаты декомпрессии срединного нерва при синдроме запястного канала

Цель исследования — изучение ближайших и отдаленных результатов хирургической декомпрессии срединного нерва, выполненной с использованием классического и миниинвазивного доступов у пациентов с синдромом запястного канала (СЗК), а также факторов, влияющих на исходы операции.

Пациенты и методы. В исследование включены 70 пациентов (13 мужчин и 57 женщин) в возрасте от 36 до 84 лет (средний возраст $62 \pm 10,8$ года), которым выполнена декомпрессия срединного нерва. 35 пациентам операция проведена классическим способом (1-я группа), остальным 35 — с использованием миниинвазивного доступа (2-я группа). Эффективность лечения определяли с помощью Бостонского опросника по оценке тяжести карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire, BCTQ), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли до, через 1, 3, 6 и 12 мес после операции, а также по удовлетворенности пациентов результатами операции.

Результаты. Осложнений хирургического лечения не выявлено. Выраженное уменьшение боли и других невропатических расстройств отмечено уже через 1 мес после операции, существенное улучшение функционального состояния кисти — через 6 мес. Через 12 мес средние показатели по шкале тяжести симптомов BCTQ в 1-й группе снизились с 2,76 до 1,15 балла ($p \leq 0,01$), по шкале функционального дефицита — с 2,72 до 1,24 балла ($p \leq 0,01$), во 2-й группе — соответственно с 2,86 до 1,14 балла ($p \leq 0,01$) и с 2,95 до 1,24 балла ($p \leq 0,01$). Полное восстановление чувствительных нарушений произошло у 24 (69%) пациентов 1-й группы и 25 (71%) пациентов 2-й группы, частичное — соответственно у 11 (31%) и 10 (29%). Через 1 мес после декомпрессии у пациентов 1-й группы определялся более выраженный болевой синдром, чем у пациентов 2-й группы, через 6 мес эти различия стали статистически незначимыми. Установлена высокая удовлетворенность пациентов хирургическим лечением. Наличие постоянного онемения, субъективной слабости, атрофии мышц тенара, III стадии СЗК, сахарного диабета (СД) были предикторами менее выраженного улучшения показателей BCTQ после хирургического лечения ($p < 0,05$). Представлено клиническое наблюдение, в котором после операции достигнута полная профессиональная и бытовая реабилитация.

Заключение. У пациентов с СЗК выраженное уменьшение боли и других невропатических расстройств отмечено уже через 1 мес после хирургической декомпрессии, существенное улучшение функционального состояния кисти — через 6 мес. Преимущество миниинвазивного доступа заключается в меньшей степени выраженности болевого синдрома через 1 мес после операции. Предикторы менее успешных результатов операции — возраст (чем старше, тем больше вероятность ухудшения результата), наличие постоянного онемения, субъективной слабости кисти, атрофии мышц тенара, СД, III стадия СЗК.

Ключевые слова: синдром запястного канала; компрессионная невропатия срединного нерва; декомпрессия срединного нерва; миниинвазивный доступ; предикторы эффективности.

Контакты: Алиса Станиславовна Гильвег; alisa.gilveg@mail.ru

Для ссылки: Гильвег АС, Парфенов ВА, Евзиков ГЮ. Ближайшие и отдаленные результаты декомпрессии срединного нерва при синдроме запястного канала. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):79–85.

Median nerve decompression in carpal tunnel syndrome: short- and long-term results

Gilveg A.S., Parfenov V.A., Evzikov G. Yu.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Objective: to investigate the short- and long-term results of surgical median nerve decompression via classical and minimally invasive approaches in patients with carpal tunnel syndrome (CTS), as well as factors that influence surgical outcomes.

Patients and methods. The investigation enrolled 70 patients (13 men and 57 women) aged 36 to 84 years (mean age, 62 ± 10.8 years) who had undergone median nerve decompression. Surgery was performed in the classical way in 35 patients (Group 1) and via a minimally invasive access in the remaining 35 patients (Group 2). The efficiency of treatment was evaluated using the Boston Carpal Tunnel Questionnaire (BCTQ) and a visual analog scale for pain before and 1, 3, 6, and 12 months after surgery, as well as from patient satisfaction with surgical outcomes.

Results. No complications of surgical treatment were detected. There was a marked reduction in pain and other neuropathic disorders just 1 month after surgery and a substantial hand functional improvement following 6 months. After 12 months, in Group 1, the mean BCTQ Symptom Severity Scale and Functional Deficit Scale scores decreased from 2.76 to 1.15 ($p \leq 0.01$) and from 2.72 to 1.24 ($p \leq 0.01$), respectively; in Group 2, these dropped from 2.86 to 1.14 ($p \leq 0.01$) and from 2.95 to 1.24 ($p \leq 0.01$), respectively. Complete recovery from sensory problems occurred in 24 (69%) patients in Group 1 and in 25 (71%) patients in Group 2; their partial recovery was observed in 11 (31%) and 10 (29%) patients

in these groups, respectively. One 1 month following decompression, the patients in Group 1 had more severe pain syndrome than those in Group 2; these differences became statistically insignificant after 6 months. The patients were found to be highly satisfied with surgical treatment. Permanent numbness, subjective weakness, thenar muscle atrophy, stage III CTS, and diabetes mellitus (DM) were predictors for less pronounced improvement in BCTQ scores after surgical treatment ($p < 0.05$). The paper describes a clinical case that achieved full postoperative occupational and home rehabilitation.

Conclusion. The patients with CTS were observed to have a marked reduction in pain and other neuropathic disorders just one month after surgical decompression and a substantial hand functional improvement following 6 months. The benefit from a minimally invasive access is less severe pain syndrome at 1 month after surgery. The predictors of less successful results of surgery are age (the older the patient is, the greater likelihood of having a worse result), permanent numbness, subjective hand weakness, thenar muscle atrophy, DM, and stage III CTS.

Keywords: carpal tunnel syndrome; median nerve entrapment; median nerve decompression; minimally invasive access; efficacy predictors.

Contact: Alisa Stanislavovna Gilveg; alisa.gilveg@mail.ru

For reference: Gilveg AS, Parfenov VA, Evzikov GYu. Median nerve decompression in carpal tunnel syndrome: short- and long-term results. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):79–85.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-79-85

Компрессионная невропатия срединного нерва на уровне запястного канала (синдром запястного канала — СЗК) — наиболее распространенная туннельная невропатия верхних конечностей [1] с пиком заболеваемости в возрасте 40–60 лет [2, 3]. В первые 6 мес после появления симптомов заболевания пациентам назначают консервативное лечение: ограничение нагрузки на область лучезапястного сустава, ношение ортеза в ночное время в нейтральном положении кисти и введение глюкокортикоидов (ГК) в запястный канал [4–7]. Пациентам с длительностью симптомов более 6 мес, а также при неэффективности консервативного лечения рекомендована хирургическая декомпрессия срединного нерва. По разным данным, эта операция эффективна приблизительно в 70–90% случаев [8, 9].

Впервые хирургическое лечение при СЗК было описано J. Learmonth в 1933 г. [10]. В настоящее время используются три основных способа декомпрессии срединного нерва: классический открытый доступ, миниинвазивная техника открытого доступа и эндоскопическая операция. У каждого метода есть свои достоинства и недостатки, при этом существует общее мнение, что все три метода одинаково эффективны в плане отдаленных последствий хирургического лечения [11].

В связи с широким распространением заболевания во многих странах проводятся исследования, направленные на оценку ближайших и отдаленных результатов и выявление предикторов эффективности декомпрессии срединного нерва. Эффективность декомпрессивных операций, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания, является предметом обсуждения [12, 13]. Так, после проведения декомпрессии нерва электрофизиологические показатели часто не возвращаются к нормальным значениям, несмотря на регресс клинической симптоматики [14, 15]. В то же время описаны случаи высокой удовлетворенности хирургическим лечением у пациентов с тяжелым течением СЗК, сопровождающимся слабостью кисти, выраженной атрофией мышц тенара, постоянным онемением [16, 17]. Именно поэтому для изучения эффективности хирургического лечения на верхних конечностях во многих странах используются специализированные опросники, в частности Бостонский опросник по оценке тяжести карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire, BCTQ), опросник для оценки результатов нарушения функции руки, плеча, кисти (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand, DASH), оп-

росник Лондонской больницы Мидлсекс (Middlesex Hospital Questionnaire, MHQ) [18, 19].

Цель нашего исследования — оценка ранних и отдаленных результатов декомпрессии срединного нерва при классической и миниинвазивной технике, а также определение факторов, влияющих на исходы операции.

Пациенты и методы. В исследование было включено 70 пациентов (13 мужчин и 57 женщин) с СЗК в возрасте от 36 до 84 лет (средний возраст $62 \pm 10,8$ года), находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Диагноз компрессионной невропатии срединного нерва устанавливали на основании жалоб пациентов, данных клинического осмотра, а также результатов электронейромиографии (ЭНМГ) верхних конечностей и УЗИ срединных нервов на уровне запястья.

Все пациенты ранее получали консервативную терапию, которая оказалась малоэффективной. 35 пациентам проведена декомпрессия срединного нерва классическим способом (1-я группа), другим 35 — миниинвазивным доступом (2-я группа).

Наблюдение за пациентами после декомпрессии срединного нерва длилось 12 мес. Для оценки результатов хирургического лечения был использован BCTQ, состоящий из шкалы тяжести симптомов (Symptom Severity Scale, SSS) и шкалы функциональных нарушений кисти (Functional Severity Scale, FSS). SSS включает 11 вопросов, касающихся выраженности, интенсивности и продолжительности болевых, чувствительных нарушений; FSS — 8 вопросов, позволяющих получить представление о ежедневных видах бытовой физической активности пациента. Каждый вопрос оценивается от 1 до 5 баллов: 1 балл — отсутствие симптомов/затруднений при выполнении действия, 5 баллов — выраженное проявление симптомов/затруднений при выполнении действия. Далее вычисляется среднее значение отдельно по каждой шкале. Средний балл ≥ 2 считали неудовлетворительным результатом, как и в других исследованиях [20, 21]. Динамику интенсивности болевого синдрома измеряли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Боль в области послеоперационного шва оценивали по следующим критериям: нет боли, слабая боль, умеренная боль, сильная боль. Все указанные характеристики определяли через 1, 3, 6 и 12 мес после декомпрессии нерва. Удовлетворенность

Таблица 1. Динамика симптомов заболевания (SSS) и функциональных нарушений кисти (FSS) у пациентов двух групп ($\pm SD$)

Показатель	До операции	После операции			
		через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
1-я группа:					
SSS	2,76 $\pm$ 0,68	1,62 $\pm$ 0,55*	1,33 $\pm$ 0,37*	1,2 $\pm$ 0,36*	1,15 $\pm$ 0,34*
FSS	2,72 $\pm$ 0,72	2,24 $\pm$ 0,72*	1,73 $\pm$ 0,52*	1,37 $\pm$ 0,46*	1,24 $\pm$ 0,45*
2-я группа:					
SSS	2,86 $\pm$ 0,69	1,67 $\pm$ 0,47*	1,36 $\pm$ 0,27*	1,2 $\pm$ 0,27*	1,14 $\pm$ 0,25*
FSS	2,95 $\pm$ 0,81	2,41 $\pm$ 0,64*	1,7 $\pm$ 0,55*	1,39 $\pm$ 0,55*	1,24 $\pm$ 0,52*

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными (здесь и в табл. 2).

Таблица 2. Динамика послеоперационного болевого синдрома по ВАШ у пациентов двух групп

Группа пациентов	До операции	После операции			
		через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
1-я	5,18 $\pm$ 3,76	1,92 $\pm$ 2,05*	1,2 $\pm$ 1,32*	0,84 $\pm$ 1,36*	0,22 $\pm$ 0,96*
2-я	5,51 $\pm$ 3,73	1,15 $\pm$ 1,8*	1,15 $\pm$ 1,53*	0,21 $\pm$ 0,93*	0,18 $\pm$ 0,53*

пациентов хирургическим лечением оценивали по шкале от 1 до 5 баллов: 1 балл — полностью удовлетворен; 2 балла — удовлетворен; 3 балла — затрудняюсь ответить; 4 балла — не удовлетворен; 5 баллов — крайне не удовлетворен.

В качестве прогностических факторов, влияющих на исходы хирургического лечения, были проанализированы: пол, возраст, длительность заболевания, наличие парестезий в ночное время, постоянного онемения, субъективной слабости, атрофии мышц тенара, сахарного диабета (СД), ожирения, гипотиреоза. Все эти факторы, за исключением пола, возраста и длительности заболевания, учитывали как положительные или отрицательные в зависимости от наличия их у пациента в течение месяца, предшествовавшего операции.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica версии 10.0. Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики (минимальное и максимальное значения, среднее, стандартное отклонение, медиана). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, а m — статистическая погрешность. При оценке каждой переменной в качестве прогностического фактора пациентов разделяли на две группы (в зависимости от значения переменной). Изменения показателей ВСТQ (исходных и через 1 год после операции) сравнивали в группах с использованием t -критерия Стьюдента. Переменная считалась прогностической, если группы достоверно различались по изменению показателей ВСТQ. Для анализа различий количественных переменных использовали парный t -тест. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Результаты. Ни в одном случае не отмечено послеоперационных осложнений. Обе группы пациентов были сопоставимы и достоверно не различались по демографическим данным, результатам тестирования по ВСТQ, а также по выраженности болевого синдрома по ВАШ до операции.

Средние показатели по обоим шкалам ВСТQ существенно снизились у всех пациентов ($p < 0,0001$) через 12 мес после хирургического лечения. Динамика показателей по шкалам ВСТQ (SSS, FSS) приведена в табл. 1. Через 12 мес

после операции у пациентов 1-й группы средние показатели по SSS уменьшились с 2,76 до 1,15 балла, по FSS — с 2,72 до 1,24 балла, у пациентов 2-й группы — соответственно с 2,86 до 1,14 балла и с 2,95 до 1,24 балла.

Как видно из данных табл. 1, уменьшение боли и других невропатических симптомов было значительным (на 40%) уже через 1 мес после операции, однако функциональное состояние кисти существенно улучшилось только через 6 мес. Полное восстановление чувствительных нарушений отмечено у 24 (69%) пациентов 1-й группы и у 25 (71%) пациентов 2-й группы, частичное — соответственно у 11 (31%) и 10 (29%).

У пациентов 1-й группы, у которых использовали классический хирургический доступ, через 1 мес после декомпрессии отмечался более выраженный болевой синдром (1,92 $\pm$ 2,05 балла по ВАШ) по сравнению с пациентами 2-й группы, у которых применяли миниинвазивный доступ (1,15 $\pm$ 1,8 балла по ВАШ), однако к 6 мес наблюдения эти различия были статистически незначимыми (табл. 2). Выраженность послеоперационного болевого синдрома у пациентов двух групп представлена на рисунке.

Через 12 мес после операции 9 пациентам была проведена ЭНМГ. Во всех случаях отмечалась положительная динамика электрофизиологических показателей: увеличение амплитуды М- и S-ответов, уменьшение резидуальной латентности, увеличение скорости проведения по моторным и сенсорным волокнам. У 4 пациентов показатели проведения импульса по сенсорным волокнам восстановились до нормативных значений. Полное восстановление показателей проведения как по сенсорным, так и по моторным волокнам было достигнуто лишь у 1 пациентки.

Прогностические факторы и изменение показателей SSS и FSS ВСТQ через 12 мес после декомпрессии суммированы в табл. 3. Достоверно значимые уменьшение тяжести симптомов и улучшение функциональных нарушений кисти выявлены у пациентов, у которых не было жалоб на постоянное чувство онемения и субъективную слабость пораженной кисти ($p < 0,05$). Установлена достоверная связь между наличием СД и менее выраженным улучшением обоих

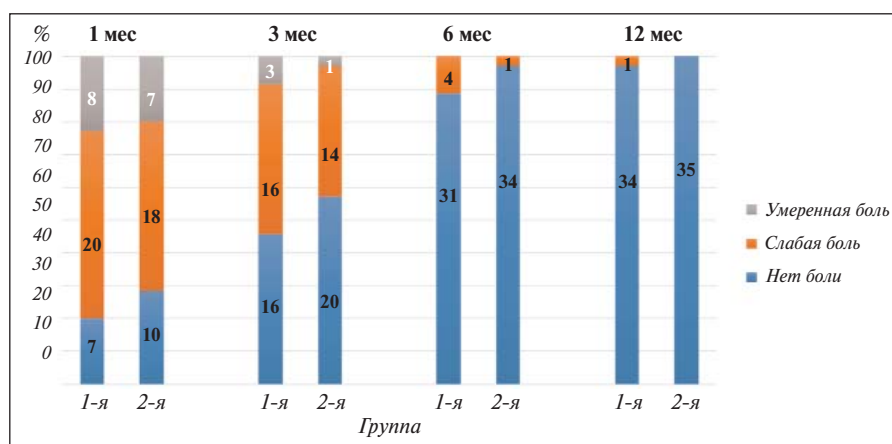
показателей VSTQ ($p<0,05$). При наличии у пациентов ожирения, гипотиреоза, повторяющихся сгибательных движений в лучезапястных суставах не найдено статистически значимых различий в улучшении послеоперационных показателей по SSS и FSS между группами ($p>0,1$). У пациентов с II стадией заболевания по Lundborg улучшение симптомов и функциональных возможностей кисти было более выраженным, чем у пациентов с III стадией заболевания ($p<0,000$).

Гендерные различия и длительность заболевания также не оказывали существенного влияния на результаты хирургического лечения. Наблюдалась слабая корреляция между возрастом пациентов и значениями SSS и FSS через 1 год после операции (с увеличением возраста отмечаются менее выраженный регресс симптомов и улучшение функции кисти).

Через 1 год наблюдения отмечалась высокая удовлетворенность пациентов обеих групп результатами декомпрессии срединного нерва: были полностью удовлетворены исходами лечения 87% обследованных, удовлетворены — 9%, не удовлетворены — 4%.

Таблица 3. Прогностические факторы и их влияние на показатели тяжести симптомов (SSS) и функциональных нарушений кисти (FSS) через 1 год после хирургического лечения ($\pm SD$)

Прогностический фактор	SSS	p	FSS	p
Ночные парестезии: наличие отсутствие	1,22 $\pm$ 0,44 1,31 $\pm$ 0,35	0,38	1,44 $\pm$ 0,55 1,5 $\pm$ 0,63	0,66
Постоянное онемение: наличие отсутствие	1,37 $\pm$ 0,51 1,08 $\pm$ 0,1	0,001	1,61 $\pm$ 0,67 1,25 $\pm$ 0,3	0,004
Субъективная слабость: наличие отсутствие	1,27 $\pm$ 0,43 1,09 $\pm$ 0,22	0,2	1,51 $\pm$ 0,59 1,09 $\pm$ 0,21	0,03
Атрофия тенара: наличие отсутствие	1,39 $\pm$ 0,53 1,1 $\pm$ 0,15	0,001	1,66 $\pm$ 0,67 1,25 $\pm$ 0,34	0,001
СД: наличие отсутствие	1,51 $\pm$ 0,55 1,19 $\pm$ 0,36	0,007	1,75 $\pm$ 0,64 1,4 $\pm$ 0,54	0,03
Ожирение: наличие отсутствие	1,28 $\pm$ 0,47 1,23 $\pm$ 0,39	0,6	1,45 $\pm$ 0,56 1,46 $\pm$ 0,58	0,95
Гипотиреоз: наличие отсутствие	1,22 $\pm$ 0,41 1,25 $\pm$ 0,42	0,83	1,38 $\pm$ 0,56 1,47 $\pm$ 0,57	0,65
Повторяющиеся сгибательные движения: наличие отсутствие	1,18 $\pm$ 0,26 1,33 $\pm$ 0,56	0,12	1,44 $\pm$ 0,54 1,48 $\pm$ 0,62	0,75
Стадия заболевания по Lundborg: II III	1,1 $\pm$ 0,14 1,6 $\pm$ 0,61	0,000	1,25 $\pm$ 0,32 1,97 $\pm$ 0,71	0,000



Выраженность болевого синдрома в области послеоперационного шва у пациентов 1-й и 2-й групп через 1, 3, 6 и 12 мес после декомпрессии срединного нерва

В качестве примера эффективности хирургической декомпрессии срединного нерва приводим следующее наблюдение.

Пациентка Т., 50 лет, предъявляла жалобы на постоянное чувство онемения, жжения, покалывания в области I—III и половине IV пальцев правой кисти, неловкость I—III пальцев правой кисти, простреливающую боль в области запястья и I—III пальцев правой кисти. Впервые преходящее чувство онемения в ночное время появилось в I—III пальцах около 9 мес на-

зад, с течением времени оно усилилось и приобрело постоянный характер. Пациентка обратилась за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства, где ей была выполнена ЭНМГ верхних конечностей и выявлено поражение двигательных и чувствительных волокон правого срединного нерва в области запястного канала. При УЗИ правого срединного нерва обнаружены признаки компрессионной невропатии срединного нерва на уровне запястья. Установлен клинический диагноз: компрессионно-ишемическая невропатия правого срединного нерва. СЗК справа. Назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), витамины группы В, физиотерапевтическое лечение — без положительного эффекта. В связи с нарастанием симптомов пациентке стало трудно выполнять профессиональные обязанности и домашнюю работу.

По поводу указанных симптомов обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, где была осмотрена нейрохирургом. Дополнительно из анамнеза стало известно, что пациентка в течение 10 лет работает продавцом в отделе свежемороженых продуктов, увлекается вязанием и шитьем. При объективном осмотре в неврологическом статусе выявлены: снижение силы правой кисти до 4 баллов, снижение болевой, температурной, тактильной чувствительности в I—III пальцах и половине IV пальца правой кисти, положительный симптом Тинеля и проба Фалена справа. Показатели SSS — 3,45 балла, FSS — 2,37 балла. Интенсивность болевого синдрома в правой кисти пациентка оценивала в 8–9 баллов по ВАШ. В отделении нейрохирургии проведена декомпрессия правого срединного нерва методом миниинвазивного доступа. Через 1 мес после хирургического лечения пациентка отметила полный регресс болевого синдрома, исчезновение парестезий, улучшение чувствительности и мелкой моторики в правой кисти, без существенных ограничений смогла выполнять профессиональные обязанности и повседневную бытовую работу. Через 6 мес после операции показатели SSS составили 1 балл (норма), FSS — 1 балл (норма), болевой синдром (ВАШ) — 0 баллов. При объективном осмотре установлено полное восстановление чувствительности, силы в правой кисти.

Обсуждение. Для удобства оценки эффективности лечения (как консервативного, так и хирургического) существуют различные специализированные анкеты и опросники. При СЗК во многих странах широко используется BCTQ, однако в нашей стране подавляющее большинство специалистов не знают о существовании этой анкеты. Валидация BCTQ в России была выполнена лишь недавно [22]. По данным D.W. Levine и соавт. [23], BCTQ обладает высокой чувствительностью для оценки динамики симптомов после хирургической декомпрессии срединного нерва. Эти авторы определяли чувствительность опросника при помощи оценки изменений по шкалам и удовлетворенности пациентов проведенной декомпрессией срединного нерва. Они выявили, что удовлетворенность операцией больше коррелировала с изменениями по SSS, нежели по FSS. R.E. Gay и соавт. [24] предположили, что BCTQ более чувствителен к изменениям клинических симптомов при компрессионной невропатии срединного нерва, чем данные объективного осмотра, электрофизиологические изменения и другие опросники (DASH, Medical Outcomes Study Short Form, SF 36).

В рандомизированном исследовании A.A. Gerritsen и соавт. [25], включавшем 176 пациентов, показано, что декомпрессия срединного нерва дает достоверно лучшие результаты, чем ношение ортеза. В рандомизированном ис-

следовании A.C. Hui и соавт. [26] было установлено, что хирургическое лечение достоверно эффективнее инъекционного введения ГК в просвет запястного канала. В другом крупном исследовании F.D. Burke и соавт. [27] были выполнены 523 декомпрессии срединного нерва, и во всех случаях отмечались достоверное уменьшение выраженности симптомов СЗК и улучшение функциональных возможностей кисти. Сходные данные были получены в результате серий эндоскопических декомпрессий, проведенных у 72 пациентов, у которых через 6 мес после операции наблюдалось существенное улучшение чувствительности и достоверное уменьшение болевого синдрома [28].

Результаты нашей работы показали, что уже через 1 мес после хирургического лечения определяется достоверное уменьшение боли и других невропатических расстройств, в то время как функциональное улучшение в кисти нарастает в долгосрочной перспективе. Так, снижение средних показателей по SSS через 1 мес после лечения составило 40%, а по FSS — лишь 18%. Однако через 3, 6 и 12 мес после декомпрессии нерва оба показателя (SSS, FSS) снижались в одинаковой степени и отмечалось дальнейшее улучшение состояния. Полученные данные согласуются с результатами других авторов [29].

Декомпрессия срединного нерва не всегда приводит к быстрому и полному разрешению симптомов заболевания. Пациенты с тяжелым течением заболевания, особенно при наличии коморбидных нарушений, например СД, могут не почувствовать заметного улучшения симптомов в первые месяцы после операции [30].

Важно отметить, что особенностью течения раннего послеоперационного периода является наличие болезненности в области послеоперационной раны, которая может длиться несколько месяцев [4]. H.R. Aslani и соавт. [30] сравнивали три техники декомпрессии нерва: классическую, миниинвазивную и эндоскопическую. В группах пациентов с миниинвазивным и эндоскопическим доступами отмечалась меньшая болезненность в области шва в раннем послеоперационном периоде по сравнению с группой пациентов, которым была выполнена классическая декомпрессия нерва. Однако через 4 мес после операции между тремя группами не выявлено достоверных различий. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании: в группе пациентов с миниинвазивным доступом болезненность в области послеоперационной раны в первые 3 мес была выражена меньше, чем у пациентов с классическим доступом. С течением времени болевой синдром в области послеоперационного шва регрессирует практически у всех пациентов, и различия в группах с разными методами декомпрессии нерва становятся менее значимыми.

В отношении восстановления электрофизиологических показателей и их влияния на исходы хирургического лечения существуют спорные мнения. Так, в работе T. Kanatani и соавт. [15] через 12 мес после хирургического лечения у 30 пациентов отмечалось значимое улучшение показателей резидуальной латентности и скорости проведения по сенсорным волокнам срединного нерва. В другом исследовании у 66 из 87 пациентов, у которых амплитуда М-ответа отсутствовала или была низкой, через 6 мес после операции выявлено увеличение данного показателя, при этом улучшение клинических симптомов наблюдалось во всех случаях [14]. В исследовании L. Padua и соавт. [31] через 6 мес после декомпрессии

не обнаружено существенных различий в клинической картине у пациентов с нормализовавшимися электрофизиологическими показателями и у пациентов, у которых эти значения оставались ниже нормы. В нашем исследовании у всех пациентов, которым выполняли ЭНМГ в динамике, выявлено улучшение электрофизиологических показателей, однако их восстановление до нормы отмечалось лишь в 1 случае.

В настоящей работе не оказали существенного влияния на исходы хирургического лечения: пол, длительность заболевания, наличие повышенной массы тела и ожирения, гипотиреоз, профессиональные особенности (труд, связанный с монотонными повторяющимися сгибательными движениями в лучезапястных суставах). D.N. Townshend и соавт. [32] и J.L. Hobby и соавт. [33] изучали влияние возраста пациентов на исходы хирургического лечения. Было показано, что пациенты 60–70 лет имели более тяжелое течение заболевания и менее благоприятные результаты после декомпрессии нерва. Близкие данные были получены и в нашем исследовании: регресс симптомов и восстановление функций кисти с увеличением возраста были менее значимыми, что может быть связано с уменьшением потенциала регенерации нервной ткани. Помимо этого, пожилые пациенты из-за более низкой физической активности имеют более выраженные послеоперационные функциональные нарушения кисти.

Частота СЗК у пациентов с СД составляет около 15–33%, что примерно в 10 раз выше, чем в популяции [34]. Тем не менее результаты хирургического лечения у них недостаточно предсказуемы. Ряд авторов полагает, что СД не имеет отрицательного влияния на исходы декомпрессии срединного нерва [2, 35]. М.М. Al-Qattan и соавт. [36] обнаружили примерно у четверти пациентов с СД менее значимое восстановление чувствительных нарушений после хирургического лечения, чем у пациентов без СД. В нашем исследовании у пациентов с СД отмечалось достоверно менее выраженное восстановление чувствительных и двигательных нарушений после декомпрессии срединного нерва ($p < 0,05$).

В наблюдаемой группе пациентов наличие слабости и атрофии мышц группы тенара ассоциировалось с худшим восстановлением функциональных возможностей кисти после операции ($p < 0,05$). Возможно, при атрофии мышц тенара в совокупности с субъективной слабостью происходит более тяжелое аксональное повреждение моторных волокон срединного нерва. Тем не менее в исследовании М. Mondelli и соавт. [37] было показано, что даже при самом тяжелом течении заболевания можно ожидать благоприятных исходов операции.

Полученные нами результаты демонстрируют, что пациенты с более тяжелым течением заболевания (III стадия по Lundborg) имели достоверно менее значимое восстановление чувствительных и двигательных функций кисти после хирургического лечения по сравнению с пациентами со II стадией ($p < 0,000$). S.C. Kronlage и M.E. Menendez [38] приводят сходные данные: в обеих группах пациентов (с

умеренным и тяжелым течением заболевания) отмечено существенное улучшение клинических симптомов и функциональных возможностей кисти, однако у пациентов с более тяжелым течением заболевания оба показателя BCTQ (SSS и FSS) были достоверно выше, чем у пациентов с умеренным течением.

Представленный клинический случай отражает типичное ведение пациентов с СЗК, которое имело место и у других пациентов, включенных в настоящее исследование, и детально изложено в ранее опубликованной нами работе [39]. Нередко врачи назначают таким пациентам неэффективное консервативное лечение, хотя существуют действенные консервативные методы: ограничение нагрузки на область лучезапястного сустава, ношение ортеза в нейтральном положении кисти и инъекции ГК в просвет запястного канала. Большинство пациентов, как и в описанном наблюдении, обращаются в специализированную клинику по прошествии длительного времени после начала заболевания, когда консервативное лечение уже неэффективно, поэтому в этих случаях рекомендуется хирургическое вмешательство. Наше клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность хирургического лечения. Положительный результат декомпрессии срединного нерва был отмечен уже через 1 мес после операции, а полный регресс симптомов — спустя 6 мес, хирургическое лечение привело к полной профессиональной и трудовой реабилитации пациентки.

Ранее мы отмечали, что часто на амбулаторном этапе не проводится специализированный неврологический осмотр пациентов с СЗК с использованием высокочувствительных и специфичных провокационных проб (Тинеля, Фалена) [39]. Кроме того, большинству пациентов назначали неэффективное консервативное лечение (НПВП, витамины группы В, нейрометаболические препараты). Эффективные методы лечения (ношение ортеза и инъекции ГК в просвет запястного канала) были рекомендованы менее чем четверти пациентов. Все это указывает на недостаточную осведомленность специалистов об имеющихся методах диагностики и эффективных способах лечения компрессионной невропатии срединного нерва [39].

Заключение. Таким образом, хирургическое лечение СЗК обладает высокой эффективностью, о чем свидетельствуют значительное уменьшение выраженности симптомов, вплоть до полного их регресса, в большинстве случаев, отсутствие рецидива заболевания, а также высокий уровень удовлетворенности пациентов результатами операции. Преимущество миниинвазивного доступа состоит в меньшей болезненности в области послеоперационного шва, однако при оценке отдаленных последствий эти различия становятся незначительными. Факторами, влияющими на исходы операции, в нашем исследовании были: более старший возраст пациентов, постоянное онемение, наличие субъективной слабости кисти, атрофия мышц тенара, СД, III стадия СЗК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J.* 2008 Jan;77(1):6–17.
2. Phalen GS. The carpal-tunnel syndrome. Seventeen years' experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands. *J Bone Joint Surg Am.* 1966 Mar;48(2):211–28.
3. Newington L, Harris EC, Walker-Bone K. Carpal tunnel syndrome and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Jun;29(3):440–53. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.026. Epub 2015 May 27.
4. Atroshi I, Flondell M, Hofer M, Ranstam J. Methylprednisolone injections for the Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2013 Sep 3;159(5):309–17. doi: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00004.
5. Scutt N, Rolf CG, Scutt A. Glucocorticoids inhibit tenocyte proliferation and Tendon progenitor cell recruitment. *J Orthop Res.* 2006 Feb;24(2):173–82.

6. Walker WC, Metzler M, Cifu DX, Swartz Z. Neutral wrist splinting in carpal tunnel syndrome: a comparison of night- only versus full-time wear instructions. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Apr;81(4):424-9.
7. Hal B, Lee Hoe C, Fitzgerald H, et al. Investigating the Effectiveness of Full-Time Wrist Splinting and Education in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Occup Ther*. 2013 Jul-Aug;67(4):448-59. doi: 10.5014/ajot.2013.006031.
8. Turner A, Kimble F, Gulyas K, Ball J. Can the outcome of open carpal tunnel release be predicted?: a review of the literature. *ANZ J Surg*. 2010 Jan;80(1-2):50-4. doi: 10.1111/j.1445-2197.2009.05175.x.
9. Bland JD. Treatment of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2007 Aug;36(2):167-71.
10. Learmonth J. The principle of decompression in the treatment of certain diseases of peripheral nerves. *Surg Clin North Am*. 1933; 13:905-13.
11. Atroshi I, Hofer M, Larsson GU, et al. Open compared with 2-portal endoscopic carpal tunnel release: a 5-year follow-up of a randomized controlled trial. *J Hand Surg Am*. 2009 Feb;34(2):266-72. doi: 10.1016/j.jhsa.2008.10.026.
12. Leit ME, Weiser RW, Tomaino MM. Patient-reported outcome after carpal tunnel release for advanced disease: a prospective and longitudinal assessment in patients older than age 70. *J Hand Surg Am*. 2004 May;29(3): 379-83.
13. Tomaino MM, Weiser RW. Carpal tunnel release for advanced disease in patients 70 years and older: does outcome from the patient's perspective justify surgery? *J Hand Surg Br*. 2001 Oct;26(5):481-3.
14. Mondelli M, Reale F, Sicurelli F, Padua L. Relationship between the self-administered Boston questionnaire and electrophysiological findings in follow-up of surgically-treated carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br*. 2000 Apr; 25(2):128-34.
15. Kanatani T, Fujioka H, Kurosaka M, et al. Delayed electrophysiological recovery after carpal tunnel release for advanced carpal tunnel syndrome: a two-year follow-up study. *J Clin Neurophysiol*. 2013 Feb;30(1):95-7. doi: 10.1097/WNP.0b013e31827ed839.
16. Hobby JL, Venkatesh R, Motkur P. The effect of age and gender upon symptoms and surgical outcomes in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br*. 2005 Dec;30(6): 599-604. Epub 2005 Sep 6.
17. Iida J, Hirabayashi H, Nakase H, Sakaki T. Carpal tunnel syndrome: electrophysiological grading and surgical results by minimum incision open carpal tunnel release. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2008 Dec;48(12):554-9.
18. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand) [corrected]. The Upper Extremity Collaborative Group(UECG). *Am J Ind Med*. 1996 Jun;29(6):602-8.
19. Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1993 Nov;75(11):1585-92.
20. Louie DL, Earp BE, Collins JE, et al. Outcomes of open carpal tunnel release at a minimum of ten years. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Jun 19;95(12):1067-73. doi: 10.2106/ JBJS.L.00903.
21. Tang CQY, Lai SWH, Tay SC. Long-term outcome of carpal tunnel release surgery in patients with severe carpal tunnel syndrome. *Bone Joint J*. 2017 Oct;99-B(10):1348-1353. doi: 10.1302/0301-620X.99B10.BJJ-2016-0587.R2.
22. Юсупова ДГ, Супонева НА, Зимин АА и др. Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) в России. Нервно-мышечные болезни. 2018; 8(1):38-45. [Yusupova DG, Suponeva NA, Zimin AA, et al. Validation of the Boston questionnaire on assessment of carpal tunnel syndrome (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2018;8(1): 38-45. (In Russ.)].
23. Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1993 Nov;75(11):1585-92.
24. Gay RE, Amadio PC, Johnson JC. Comparative responsiveness of the disabilities of the arm, shoulder, and hand, the carpal tunnel questionnaire, and the SF-36 to clinical change after carpal tunnel release. *J Hand Surg Am*. 2003 Mar;28(2):250-4.
25. Gerritsen AA, de Krom MC, Struijs MA, et al. Conservative treatment options for carpal tunnel syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2002 Mar; 249(3):272-80.
26. Hui AC, Wong S, Leung CH, et al. A randomized controlled trial of surgery vs steroid injection for carpal tunnel syndrome. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12):2074-8.
27. Burke FD, Wilgis EF, Dubin NH, et al. Relationship Between the Duration and Severity of Symptoms and the Outcome of Carpal Tunnel Surgery. *J Hand Surg Am*. 2006 Nov;31(9):1478-82.
28. Вершинин АВ, Гуша АО, Арестов СО, Низаметдинова ДМ. Метод хирургического лечения карпального туннельного синдрома с применением эндоскопического контроля и электрофизиологического мониторинга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(3):41-6. [Vershinin AV, Gushcha AO, Arestov SO, Nizametdinova DM. Method of surgical treatment of carpal tunnel syndrome using endoscopic control and electrophysiological monitoring. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2017;11(3):41-6. (In Russ.)].
29. Conzen C, Conzen MA, Rübsamen N, Mikolajczyk RT. Predictors of the patient-centered outcomes of surgical carpal tunnel release – a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Apr 27;17:190. doi: 10.1186/s12891-016-1046-3.
30. Aslani HR, Alizadeh K, Eajazi A, et al. Comparison of carpal tunnel release with three different techniques. *Clin Neurol Neurosurg*; 2012 Sep;114(7):965-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.02.017.
31. Padua L, Lo Monaco M, Padua R, et al. Carpal tunnel syndrome: neurophysiological results of surgery based on preoperative electrodiagnostic testing. *J Hand Surg Br*. 1997 Oct; 22(5):599-601.
32. Townshend DN, Taylor P, Gwynne-Jones DP. The outcome of carpal tunnel decompression in elderly patients. *J Hand Surg Am*. 2005 May;30(3):500-5.
33. Hobby JL, Venkatesh R, Motkur P. The effect of age and gender upon symptoms and surgical outcomes in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br*. 2005 Dec;30(6): 599-604. Epub 2005 Sep 6.
34. Celiker R, Basgoze O, Bayraktar M. Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1996 Jan-Feb;36(1):29-35.
35. Choi SJ, Ahn DS. Correlation of clinical history and electrodiagnostic abnormalities with outcome after surgery for carpal tunnel syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Dec;102(7): 2374-80.
36. Al-Qattan MM, Manktelow RT, Bowen CV. Outcome of the carpal tunnel release in diabetic patients. *J Hand Surg Br*. 1994 Oct;19(5):626-9.
37. Mondelli M, Reale F, Padua R, et al. Clinical and neuro-physiological outcome of surgery in extreme carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2001 Jul;112(7):1237-42.
38. Kronlage SC, Menendez ME. The benefit of carpal tunnel release in patients with electrophysiologically moderate and severe disease. *J Hand Surg Am*. 2015 Mar;40(3):438-44.e1. doi: 10.1016/j.jhsa.2014.12.012.
39. Пильвег АС, Парфенов ВА, Евзиков ГЮ. Компрессионная невропатия срединного нерва у пациентов пожилого и старческого возраста: диагноз и ошибки диагностики. *Клиническая геронтология*. 2017;23(7-8): 3-10. [Gil'veg AS, Parfenov VA, Evzikov GYu. Compression neuropathy of the median nerve in elderly and senile patients: diagnosis and diagnostic errors. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2017;23(7-8):3-10. (In Russ.)].

Поступила 20.07.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Кнни К.С., Демин Т.В., Адеева Л.Б.

ГАОУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Россия

420101, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, 12А

Влияние применения мексидола в период «терапевтического окна» ишемического инсульта на эффективность внутривенной тромболитической терапии

Цель исследования — оценка влияния внутривенного введения мексидола в период «терапевтического окна» на эффективность внутривенной тромболитической терапии (ТЛТ).

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование включены 123 пациента с ишемическим инсультом (ИИ), которым была проведена внутривенная ТЛТ в условиях сосудистых центров Республики Татарстан. Для оценки динамики неврологического статуса использовали шкалу тяжести инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). В зависимости от исходной выраженности неврологического дефицита все пациенты были разделены на три подгруппы: с ИИ легкой степени тяжести (ЛИ) и оценкой по NIHSS при поступлении <8 баллов; с ИИ средней степени тяжести (СИ) — с оценкой >8 и <16 баллов; с тяжелым ИИ (ТИ) — с оценкой >16 баллов. Рентгеновскую компьютерную томографию выполняли всем пациентам в момент поступления, через 24 ч после проведения ТЛТ, а также при ухудшении состояния.

Результаты. Применение мексидола на догоспитальном этапе с последующим проведением ТЛТ у пациентов с ИИ положительно влияет на регресс неврологического дефицита независимо от тяжести заболевания. Выявлены достоверные различия в степени регресса неврологического дефицита по NIHSS через 24 ч и 10 сут после поступления у пациентов с ТИ, которым вводили мексидол на догоспитальном этапе и которые этот препарат до выполнения ТЛТ не получали. Применение мексидола до проведения ТЛТ способствует большему регрессу неврологического дефицита. Установлена меньшая частота развития геморрагических трансформаций у пациентов, получавших мексидол на догоспитальном этапе, в сравнении с пациентами, которые этот препарат не применяли.

Заключение. Полученные данные демонстрируют положительное влияние мексидола на эффективность и безопасность ТЛТ у пациентов с ИИ.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат; внутривенная тромболитическая терапия; ишемический инсульт; нейрорепаративная терапия.

Контакты: Кристина Сергеевна Кнни; knnikristina@gmail.com

Для ссылки: Кнни КС, Демин ТВ, Адеева ЛБ. Влияние применения мексидола в период «терапевтического окна» ишемического инсульта на эффективность внутривенной тромболитической терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):86–90.

Effect of mexidol on the efficiency of intravenous thrombolytic therapy for ischemic stroke during the therapeutic window

Knni K.S., Dyomin T.V., Adeeva L.B.

Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia

12A, Karbyshev St., Kazan, Republic of Tatarstan 420101

Objective: to evaluate the effect of intravenous mexidol on the efficiency of intravenous thrombolytic therapy (TLT) during the therapeutic window.

Patients and methods. The retrospective study enrolled 123 patients with ischemic stroke (IS) who had undergone intravenous TLT in the vascular centers of the Republic of Tatarstan. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to assess the time course of changes in their neurological status. According to the baseline severity of a neurological deficit, all the patients were divided into three subgroups: 1) mild IS (<8 NIHSS scores at admission); 2) moderate IS (>8 scores); and 3) severe IS (<16 scores). All the patients underwent X-ray computed tomography at admission, at 24 hours after TLT, and in case of worsening of their health status.

Results. The prehospital use of mexidol followed by TLT in patients with IS had a positive effect on the regression of neurological deficit regardless of the severity of the disease. There were significant differences in the degree of regression of neurological deficit according to NIHSS at 24 hours and 10 days after hospital admission in patients with severe IS, who received intravenous mexidol at the prehospital stage and who did not take this drug before TLT. The pre-TLT use of mexidol contributed to higher regression of neurological deficit. There was a lower frequency of hemorrhagic transformations in the patients who used mexidol at the prehospital stage versus those who did not.

Conclusion. The findings demonstrate the positive effect of mexidol on the efficiency and safety of TLT in patients with IS.

Keywords: ethylmethylhydroxypyridine succinate; intravenous thrombolytic therapy; ischemic stroke; neuroprotective therapy.

Contact: Kristina Sergeevna Knni; knnikristina@gmail.com

For reference: Knni KS, Dyomin TV, Adeeva LB. Effect of mexidol on the efficiency of intravenous thrombolytic therapy for ischemic stroke during the therapeutic window. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3): 86–90.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-86-90

Инсульт занимает 3-е место среди причин смертности и 1-е место среди причин инвалидизации взрослого населения в мире. Заболеваемость инсультом в разных странах составляет от 1 до 4 случаев на 1 тыс. населения в год, из них 70–85% — это пациенты с ишемическим инсультом (ИИ) [1–5].

Формирование зоны ишемического повреждения мозговой ткани проходит несколько стадий. В первые 3 ч после острого нарушения мозгового кровообращения в ишемизированной ткани максимально представлены энергетический дефицит и лактат-ацидоз. На следующем этапе запускаются механизмы глутаматной эксайтотоксичности и нарушения кальциевого гомеостаза. В начале формирования зоны инфаркта в участках «нишей» перфузии (18–20 мл/100 г/мин) нейроны и клетки глии не функционируют, но сохраняют жизнеспособность в течение нескольких часов. Процесс образования зоны необратимых повреждений мозга завершается к концу 1-х суток. Своевременное оказание медицинской помощи, направленной на восстановление перфузии и энергетического баланса в клетках мозга, может в значительной степени уменьшить выраженность неврологических нарушений при ИИ [6].

Наиболее эффективным патогенетическим методом лечения ИИ в течение первых 4,5 ч после его развития является тромболитическая терапия (ТЛТ) [7–11]. Наряду с реперфузией предотвращению необратимых изменений в зоне инфаркта мозга способствует нейропротекция — применение препаратов, поддерживающих выживание клеток нервной ткани в условиях сниженной перфузии, в частности этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол®). Этот отечественный препарат является наиболее эффективным и широко применяемым для мультимодальной нейропротекции, что подтверждено рядом клинических исследований [12–17]. Мексидол нормализует клеточный энергосинтез, нарушенный при ишемии, нейтрализует свободные радикалы, стабилизирует мембрану клеток, подавляя перекисное окисление липидов. Благодаря наличию в его структуре сукцината, препарат улучшает эндогенное дыхание митохондрий, активируя их энергосинтезирующие функции по сукцинатаксидазному пути, увеличивает содержание АТФ в мозге, проявляет свойства энергетического субстрата митохондрий. Таким образом, противоишемическое действие мексидола реализуется за счет его антиоксидантного, антигипоксанта и мембраностабилизирующего эффектов. Препарат оказывает дополнительное ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие, повышает устойчивость организма к стрессу, обладает антиатерогенными и сахароснижающими свойствами, нормализует метаболические процессы.

Сочетание в структуре мексидола двух соединений — 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты — обеспечивает его хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер, высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, что определяет широкий спектр эф-

фектов и высокий терапевтический потенциал препарата. Мексидол характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью, низким риском лекарственных взаимодействий. В ряде исследований показано, что раннее (на догоспитальном этапе) его применение при остром нарушении мозгового кровообращения в дозе 200–400 мг внутривенно позволяет существенно снизить выраженность развивающегося неврологического дефицита и достичь общего улучшения состояния пациента [18].

На основании этих данных нами было сделано предположение, что применение мексидола, оказывающего мультимодальное нейропротективное действие, до проведения ТЛТ повысит ее эффективность у пациентов с ИИ.

Цель исследования — оценка влияния внутривенного введения мексидола в период «терапевтического окна» на эффективность внутривенной ТЛТ.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование были включены 123 пациента с ИИ, которым была проведена внутривенная ТЛТ в условиях сосудистых центров Республики Татарстан. Возраст пациентов составил от 45 до 79 лет (средний возраст $58,7 \pm 12,8$ года). В основную группу вошли 67 пациентов (36/54% женщин и 31/46% мужчины), которым на догоспитальном этапе внутривенно вводили мексидол в дозе 200 мг. Контрольную группу составили 56 пациентов (39/70% женщин и 17/30% мужчин), которые на догоспитальном этапе не получали этот препарат.

ТЛТ проводили в соответствии с «Клиническими рекомендациями по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте (Национальные клинические рекомендации)».

Для оценки динамики неврологического статуса использовали шкалу тяжести инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Неврологический дефицит по NIHSS определяли до проведения ТЛТ, после ее завершения, через 24 ч и 10 сут.

По исходной выраженности неврологического дефицита все пациенты были разделены на три подгруппы: с ИИ легкой степени тяжести (ЛИ) и оценкой по NIHSS при поступлении < 8 баллов; с ИИ средней степени тяжести (СИ) — с оценкой > 8 и < 16 баллов; с тяжелым ИИ (ТИ) — с оценкой > 16 баллов.

Рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) выполняли всем пациентам при поступлении, через 24 ч после выполнения ТЛТ, а также при ухудшении состояния (нарастание неврологического дефицита, общемозговой симптоматики). На основании данных КТ выявляли развитие геморрагических трансформаций.

Статистическую обработку данных осуществляли с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Достоверность различий оценивали при уровне значимости, равном 0,05.

Результаты. До проведения ТЛТ неврологический дефицит по NIHSS у пациентов составлял от 4 до 23 баллов

(11,4±5,3). У пациентов с ЛИ в основной группе средний балл по NIHSS равнялся 5,7±1,2 (n=14), в контрольной группе — 5,4±1,2 (n=17); у пациентов с СИ — соответственно 1,1±4,5 (n=25) и 10,8±5,3 (n=29); у пациентов с ТИ — соответственно 19,3±2,16 (n=28) и 18±0,81 (n=10; рис. 1).

После внутривенной ТЛТ у пациентов с ЛИ в основной и контрольной группах выявлен почти полный регресс неврологического дефицита: балл по NIHSS снизился до 3,35±1,33 и 3,5±1,6 соответственно. Достоверных различий между группами не выявлено (рис. 2).

У пациентов с СИ достоверных различий в регрессе неврологической симптоматики в 1-е сутки после проведения ТЛТ не выявлено: в основной группе среднее значение NIHSS через 24 ч составило 8±4,4 балла, а в контрольной группе — 8,17±5,7 балла. Однако на 10-е сутки после развития ИИ зафиксированы достоверные различия по этому показателю у пациентов основной и контрольной групп: 5,3±3,2 и 7±3,7 балла соответственно (p<0,05; рис. 3).

У пациентов с ТИ зафиксированы достоверные различия в регрессе неврологического дефицита в основной и контрольной группах как через 24 ч, так и через 10 сут после начала заболевания. Среднее значение NIHSS через 24 ч в основной группе составило 14,2±5,47 балла, а в контрольной группе — 16,8±8,9 балла (p<0,05). Спустя 10 сут после ТЛТ этот показатель в основной и контрольной группах достигал соответственно 5,3±1,6 и 4±6,7 балла (p<0,05; рис. 4).

По данным КТ, выполненной после ТЛТ у пациентов с ТИ и СИ, частота ранних геморрагических трансформаций в основной группе составила 7,5% (n=4), в группе сравнения — 17,9% (n=7; рис. 5).

Обсуждение. Результаты нашего исследования показали эффективность и безопасность применения мексидола в период «терапевтического окна» при ИИ с последующей внутривенной ТЛТ. Выявлено также, что у пациентов, получавших этот препарат до ТЛТ, наблюдался больший регресс неврологического дефицита, а также меньшая частота развития геморрагических трансформаций в сравнении с больными, которым такое лечение не назначали.

В настоящее время опыт применения мексидола недостаточен для оценки его влияния на результаты внутри-

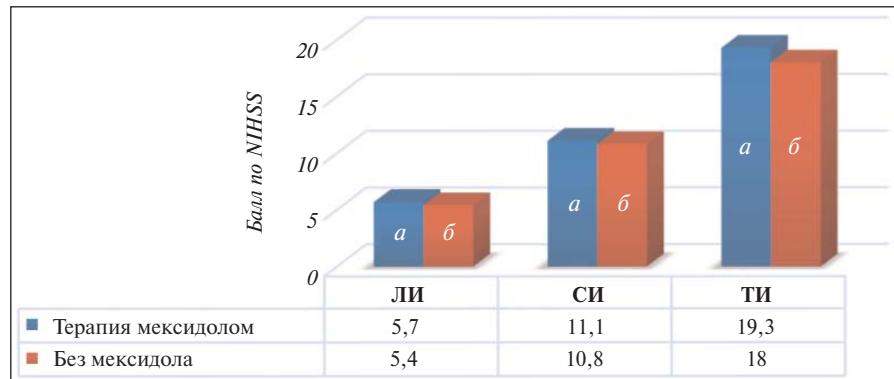


Рис. 1. Средний балл по NIHSS при поступлении у пациентов с ЛИ, СИ и ТИ, получавших внутривенную терапию мексидолом на догоспитальном этапе (а) и не использовавших такую терапию (б)

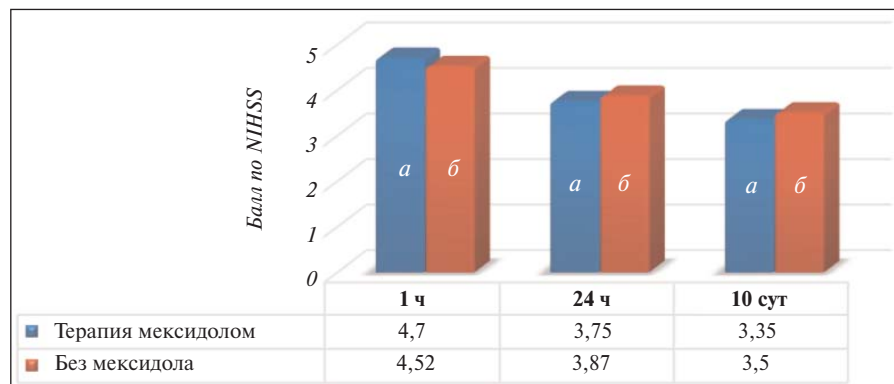


Рис. 2. Средний балл по NIHSS у пациентов с ЛИ, получавших внутривенную терапию мексидолом на догоспитальном этапе (а) и не использовавших такую терапию (б), через 1 ч, 24 ч и 10 сут после проведения внутривенной ТЛТ

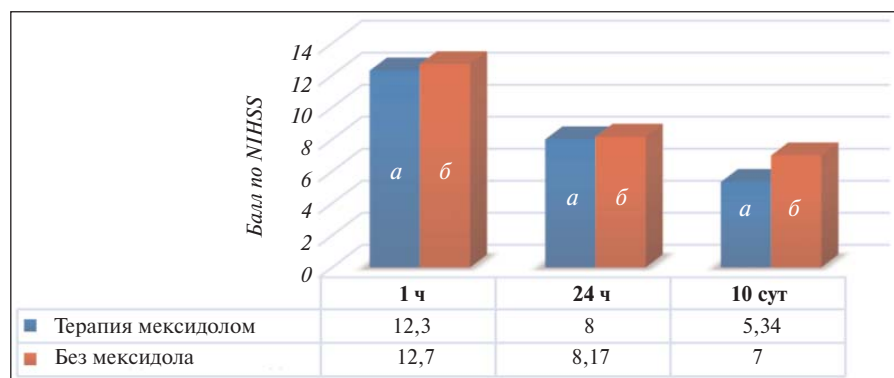


Рис. 3. Средний балл по NIHSS у пациентов с СИ, получавших внутривенную терапию мексидолом на догоспитальном этапе (а) и не использовавших такую терапию (б), через 1 ч, 24 ч и 10 сут после проведения внутривенной ТЛТ

венной ТЛТ. Однако, по данным проведенного в нашей стране крупного рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у 150 пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полужарного ИИ, отмечен положительный эффект препарата в виде уменьшения выраженности неврологического дефицита в сравнении с плацебо [13].

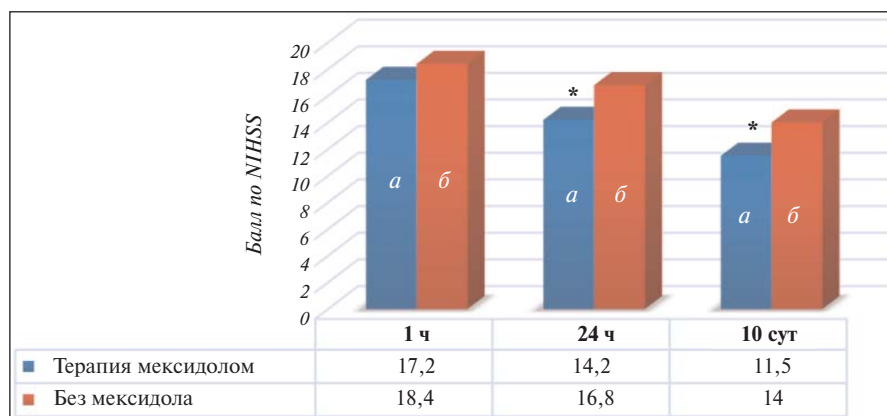


Рис. 4. Средний балл по NIHSS у пациентов с ТИ, получавших внутривенную терапию мексидолом на догоспитальном этапе (а) и не использовавших такую терапию (б), через 1 ч, 24 ч и 10 сут после проведения внутривенной ТЛТ.
* — достоверные различия показателей в группах ($p < 0,05$)

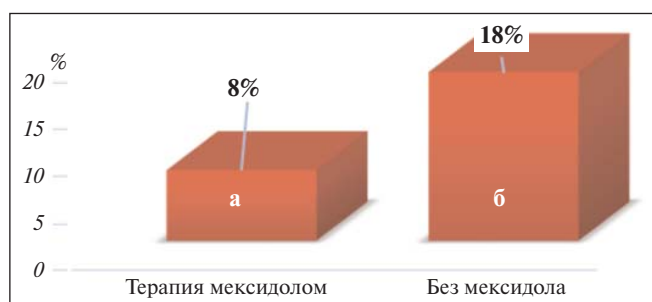


Рис. 5. Количество пациентов с осложнениями внутривенной ТЛТ в виде геморрагической трансформации среди получавших внутривенную терапию мексидолом на догоспитальном этапе (а) и среди не использовавших такую терапию (б)

Несомненно, эффективность мексидола при остром нарушении мозгового кровообращения и последующей внутривенной ТЛТ требует дальнейшего изучения.

Заключение. Таким образом, применение мексидола на догоспитальном этапе с последующим проведением ТЛТ у пациентов с ИИ положительно влияет на динамику неврологического дефицита независимо от тяжести ИИ. Выявлены достоверные различия в степени регресса неврологического дефицита по NIHSS у пациентов с ТИ, которые получали и не получали мексидол на догоспитальном этапе, через 24 ч и 10 сут после поступления. В случаях применения мексидола до ТЛТ выявлен больший регресс неврологического дефицита.

У пациентов с СИ отмечены аналогичные достоверные различия в степени регресса неврологического дефицита на 10-е сутки после развития ИИ. Установлена меньшая частота возникновения геморрагических трансформаций у пациентов, получавших мексидол на догоспитальном этапе, в сравнении с пациентами, которые его не применяли.

Полученные данные демонстрируют положительное влияние Мексидола® на эффективность и безопасность ТЛТ у пациентов с ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Яхно НН, редактор. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2005. Том 1. С. 232—303. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, et al. Circulatory disorders in the brain and spinal cord. In: Yakhno NN, editor. *Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei*. [Diseases of the nervous system. Guide for doctors] Moscow: Meditsina; 2005. Vol. 1. P. 232—303.]
2. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). Москва; 2007. [Healthcare in Russia. Statistical collection of the Federal state statistics service (Rosstat). Moscow; 2007.]
3. Суслина ЗА, Пирадов МА, редакторы. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 288 с. [Suslina ZA, Piradov MA, editors. *Insul't: diagnostika, lechenie i profilaktika* [Stroke: diagnosis, treatment and prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
4. Фейгин В, Виберс Д, Браун Р. Инсульт: клиническое руководство. Москва: Бином; 2005. 608 с. [Feigin V, Vibers D, Braun R. *Insul't: klinicheskoe rukovodstvo* [Stroke: clinical guide]. Moscow: Binom; 2005. 608 p.]
5. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
6. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Атмосфера. Нервные болезни. 2002;(1):3-7. [Gusev EI, Skvortsova VI. Neuroprotective therapy of ischemic stroke. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2002;(1):3-7. (In Russ.)]
7. Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, et al. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit? *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(4):239-44. Epub 2005 Aug 22.
8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoA0804656.
9. Hand P, Kwan J, Lindley R, et al. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The Brain Attack Study. *Stroke*. 2006 Mar;37(3):769-75. Epub 2006 Feb 16.
10. Libman RB, Wirkowski E, Alvir J, et al. Conditions that mimic stroke in the emergency department. Implications for acute stroke trials. *Arch Neurol*. 1995 Nov;52(11):1119-22.
11. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Голосова ЮА, Шестаков ВВ. Опыт проведения тромболитической терапии у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: эффективность, безопасность, предикторы исхода и геморрагической трансформации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;(7):18-24. [Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Golosova YuA, Shestakov VV. Experience in thrombolytic therapy in patients with acute cerebral circulation disorders: efficacy, safety, predictors of outcome and hemorrhagic transformation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;(7):18-24. (In Russ.)]
12. Эрлих АД, Грацианский НА. Изучение доказательной базы использования препа-

ратов, содержащих этилметилгидроксипиридина сукцинат, у пациентов с инсультом и его последствиями. Реальная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(4):448-56.

[Erlikh AD, Gratsianskii NA. Study of the evidence base of the use of drugs containing Ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with stroke and its consequences.

Real'naya farmakoterapiya v kardiologii.

2014;10(4):448-56. (In Russ.)].

13. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Мельникова ЕВ 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 имени С.С.Корсакова. 2017;117(3):55-65. [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Mel'nikova EV, et al. The results of a randomized double-blind multicenter placebo-controlled parallel group study of the efficacy and safety of Mexidol in long-term sequential therapy in patients with acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni*

S.S.Korsakova. 2017;117(3):55-65. (In Russ.)].

14. Куликов АЮ, Зинчук ИЮ. Фармакоэкономический анализ нейропротективных лекарственных средств в лечении острого нарушения мозгового кровообращения. Фармакоэкономика. 2013;6(3):17-21. [Kulikov AYu, Zinchuk IYu. Pharmacoeconomical analysis of neuroprotective drugs in the treatment of acute cerebral circulation disorders. *Farmakoeconomika.* 2013;6(3):17-21. (In Russ.)].

15. Маринич ЛИ, Степанюк ГИ, Черноиван НГ, Воскобойник АЮ. Влияние соединения мт-279 и мексидола на течение метаболических процессов при экспериментальной ишемии головного мозга. Тихоокеанский медицинский журнал. 2013;(2):21-4. [Marinich LI, Stepanyuk GI, Chernoiivan NG, Voskoboynik AYu. Effect of MT-279 and Mexidol on metabolic processes in experimental cerebral ischemia. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal.* 2013;(2):21-4. (In Russ.)].

16. Китаева ЭА, Сайхунов МВ, Хафизьянова РХ, Хасанова ДР. Нейропротективная терапия у больных с полушарным ишемическим инсультом. Казанский медицинский журнал. 2009;90(5):671-5. [Kitaeva EA, Saikhunov MV, Khafiz'yanova RKh, Khasanova DR. Neuroprotective therapy in patients with hemispheric ischemic stroke. *Kazanskii med-*

itsinskii zhurnal. 2009;90(5):671-5. (In Russ.)].

17. Киселева ОС, Фархутдинов РР. Исследование влияния препаратов, используемых в терапии ишемического инсульта, на генерацию активных форм кислорода и процессы перекисного окисления липидов в модельных системах. Медицинский вестник Башкортостана. 2011;6(3):124-6. [Kiseleva OS, Farkhutdinov RR. Study of the influence of drugs used in the treatment of ischemic stroke on the generation of reactive oxygen species and lipid peroxidation processes in model systems. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana.* 2011;6(3):124-6. (In Russ.)].

18. Солнцева ГА. Опыт применения препарата «Мексидол» выездными бригадами станции скорой медицинской помощи Великого Новгорода. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005;(Прил 1):201-4. [Solntseva GA. Opyt primeneniya preparata Meksidol vyezdnyimi brigadami stantsii skoroi meditsinskoi pomoshchi Velikogo Novgoroda. Experience in the use of the drug Mexidol visiting teams ambulance station of Veliky Novgorod. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2005;(Suppl 1):201-4. (In Russ.)].

Поступила 18.09.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Векторфарм». 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.

Менделевич Е.Г., Нуруллина Ч.С.

Кафедра неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»,
Казань, Республика Татарстан, Россия
420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

Доброкачественный вариант сирингомиелии с abortивным типом течения

Сирингомиелия — хроническое заболевание с прогрессирующим развитием полости и клинической картиной поражения спинного мозга. Представлены клинические наблюдения редкого доброкачественного варианта течения сирингомиелии со спонтанным спадением полости. Особенностью описанных клинических наблюдений является начало заболевания в детском возрасте, отсутствие прогрессирования и/или развития миелопатических симптомов, признаки спадения сирингомиелической полости по данным магнитно-резонансной томографии. Подобный вариант течения болезни с началом в детском возрасте обозначен нами как abortивный. Склонность к спадению полости у данных пациентов может быть обусловлена единым патогенетическим механизмом, что представляет интерес для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: сирингомиелия; мальформация Киари; спонтанный коллапс; магнитно-резонансная терапия; задняя черепная ямка.

Контакты: Чулпан Салимовна Нуруллина; chulpan_nurullina@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г., Нуруллина Ч.С. Доброкачественный вариант сирингомиелии с abortивным типом течения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):91–96.

Benign syringomyelia with the abortive type of the course
Mendelevich E.G., Nurullina Ch.S.

Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia
49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan 420012

Syringomyelia is a chronic disease with progressive cavitation and clinical presentations of spinal cord injury. The paper describes clinical cases of a rare benign variant of syringomyelia with spontaneous cavity collapse. The peculiarity of the described clinical cases is childhood-onset of the disease, lack of progression and/or development of myelopathic symptoms, and signs of syringomyelia cavity collapse according to magnetic resonance imaging findings. The authors designate this childhood-onset variant of the disease as abortive. The tendency towards collapse in the cavity in these patients may be due to a single pathogenetic mechanism, which is of interest for a further investigation.

Keywords: syringomyelia; Chiari malformation; spontaneous collapse; magnetic resonance imaging; posterior cranial fossa.

Contact: Chulpan Salimovna Nurullina; chulpan_nurullina@mail.ru

For reference: Mendelevich EG, Nurullina ChS. Benign syringomyelia with the abortive type of the course. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):91–96.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-91-96>

Сирингомиелия — заболевание, характеризующееся образованием содержащих жидкость прогрессирующих полостей в спинном мозге. Появление нейровизуализирующих методов исследования открыло возможности для получения новых данных об этом заболевании. Показано, что преимущественное прогрессирование полости происходит в первые 5–10 лет заболевания [1]. С увеличением его длительности в большинстве случаев нарастание симптомов замедляется, что связывают с той или иной степенью уменьшения размеров полости вследствие ее самопроизвольного спадения [2]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) картина полости на протяжении болезни может меняться: от округло-овальной формы полости на аксиальном срезе на ранних этапах до ее спадения при большой давности болезни, что характеризуется феноменом сплющивания полости в переднезаднем направлении различной степени (вплоть до нитевидной) с сопутствующими признаками атрофии спинного мозга [1–3]. Длительное наблюдение не-

оперированных больных продемонстрировало, что у 25,8% из них со временем происходило значительное уменьшение размеров полости [1]. Данный феномен, характеризующийся по данным МРТ развернутыми клиническими проявлениями миелопатии и спавшейся полостью, был определен как этап длительного течения сирингомиелии и обозначен как «post-syrinx»-синдром [3].

Кроме описанного типичного развития заболевания, в литературе последних лет представлены варианты, которые отличаются доброкачественным течением и отсутствием прогрессирования спинальных симптомов. К таким вариантам можно отнести *бессимптомную сирингомиелию*. Она характеризуется наличием полости в спинном мозге, которая выявляется случайно при МРТ-исследовании по поводу других заболеваний и не имеет клинических проявлений, характерных для длительно существующей сирингомиелии. Отсутствие симптомов у данных пациентов не связано и с размерами полости [4]. По данным Т.Н. Milhorat и соавт. [5],

к бессимптомному течению склонны симметричные центрально расположенные полости.

Мы наблюдали вариант течения сирингомиелии, при котором отмечается спонтанное спадение полости на ранних этапах ее развития, что может приводить к регрессу или остановке прогрессирования начальных клинических симптомов. В литературе имеются единичные описания таких случаев [6]. Мы же предполагаем, что они встречаются чаще и плохо диагностируются. Выявление подобных случаев и их анализ позволяют уточнить механизмы обратного развития сирингомиелии с началом в детском возрасте.

Приводим четыре собственных клинических наблюдения. Первое из них имеет полную доказательную базу динамики клинических и МРТ-данных, другие демонстрируют схожее течение болезни.

1. **Больной С., 9 лет**, обратился к неврологу с жалобами на ноющую боль в спине. Черепно-мозговые нервы (ЧМН) без патологии. Активные и пассивные движения в руках и ногах в полном объеме. Мышечный тонус нормальный. Сила в конечностях достаточная. Сухожильные рефлексы равные, живые. Патологических знаков нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Выявляется кифосколиотическая деформация позвоночника.

При МРТ в шейно-грудном отделе позвоночника обнаружена сирингомиелическая киста диаметром до 0,8 см на уровне СП и ниже, кистозный индекс (КИ) — 0,5 (рис. 1, а). При оценке задней черепной ямки (ЗЧЯ) выявлены мальформация Киари — МК (на 2,2 см ниже линии большого затылочного отверстия — БЗО), признаки «тесной» ЗЧЯ, патология костных показателей — увеличение угла Богарта до 144° (рис. 1, б).

Учитывая отсутствие клинических проявлений, кроме сколиоза, родители пациента решили отказаться от нейрохирургического лечения. Пациент выпал из-под наблюдения на 10 лет.

Через 10 лет больной жаловался на боли скелетно-мышечного характера в межлопаточной области. Сохранялась кифосколиотическая деформация позвоночника, отмечалась задержка роста. В неврологическом статусе патологии ЧМН, атрофии мышц, нарушения рефлексов и чувствительности не выявлено.

При МРТ шейного отдела позвоночника определялось практически полное спадение сирингомиелической полости (рис. 2, а), спинной мозг был значительно атрофирован, на ак-

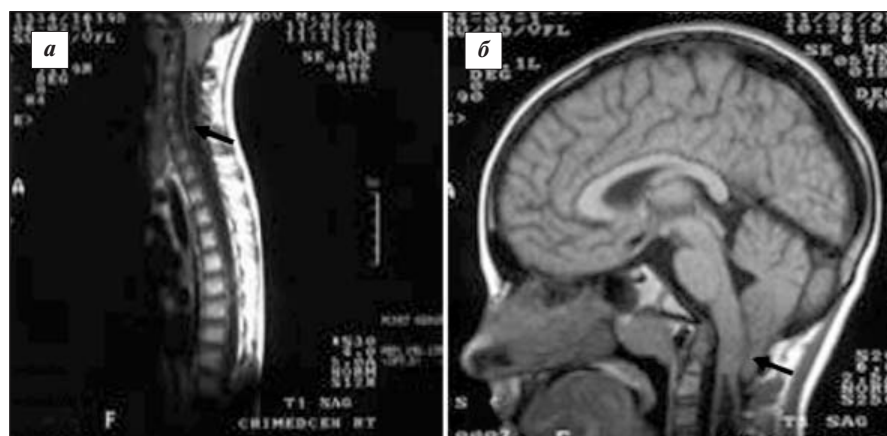


Рис. 1. МРТ больного С., 9 лет, на начальных этапах заболевания. T1-взвешенные изображения: а — на сагитальном срезе шейно-грудного отдела спинного мозга определяется сирингомиелическая полость шейно-грудного отдела спинного мозга (стрелка); б — на сагитальном срезе головного мозга видна эктопия миндалин мозжечка — МК (стрелка)

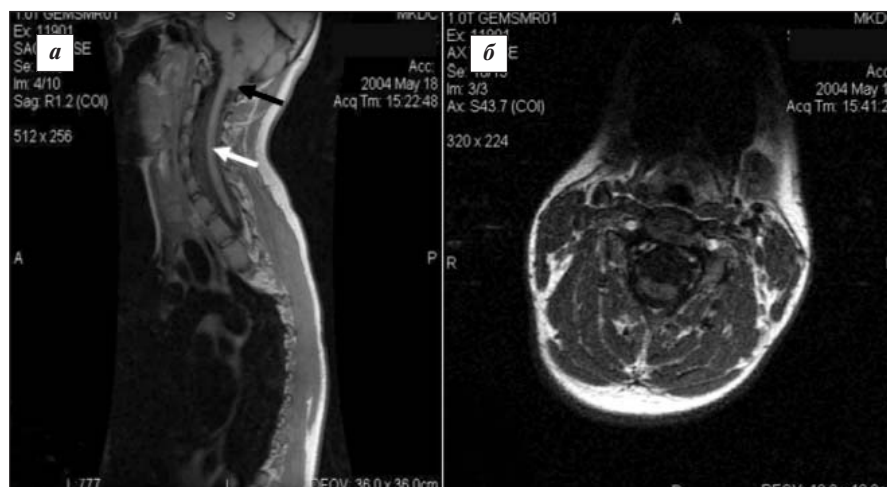


Рис. 2. МРТ больного С., 19 лет. T1-взвешенные изображения: а — на сагитальном срезе шейно-грудного отдела позвоночника и краниовертебрального перехода (КВП) видны эктопия миндалин мозжечка (черная стрелка), коллапс полости на шейно-грудном уровне спинного мозга (белая стрелка), выраженная атрофия спинного мозга; б — на аксиальном срезе на уровне шейного отдела спинного мозга определяются минимальные признаки спаившейся полости, атрофия спинного мозга с изменением формы в виде сплющивания в переднезаднем направлении

сиальном срезе имел сплюснутую в переднезаднем направлении форму (рис. 2, б). При исследовании ЗЧЯ установлено, что степень эктопии миндалин мозжечка уменьшилась до 0,9 см ниже линии БЗО, сохранялись сужение заднего субарахноидального пространства на уровне БЗО и увеличение угла Богарта до 147° . Остальные параметры ЗЧЯ оставались в пределах нормы (см. рис. 2, а).

2. **Больная К., 40 лет**. Обратилась к неврологу по поводу головной боли. Выполнена МРТ, выявлена сирингомиелия. Пациентка вспомнила, что в возрасте 3–4 лет отмечались боль и нарушение чувствительности в левой руке, плохое заживление ран в этой области. Эти симптомы регрессировали в течение 1–3 лет. В дошкольном возрасте возникли сколиотическая деформация позвоночника, кривошея, которые в дальнейшем сохранялись без изменений.

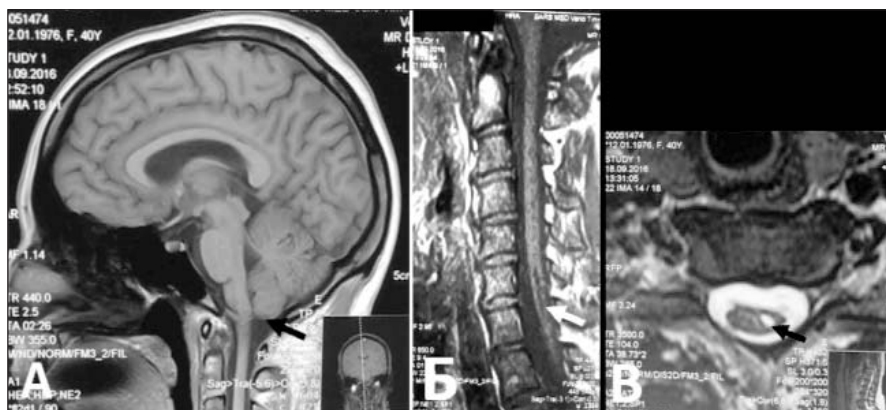


Рис. 3. МРТ больной К., 40 лет: а — на T1-взвешенных изображениях на сагиттальном срезе головного мозга видно физиологическое положение мозжечка (стрелка); на сагиттальном срезе шейного отдела позвоночника — узкая сирингомиелическая полость (стрелка); в — на T2-взвешенных изображениях на аксиальном срезе спинного мозга на уровне шейного отдела визуализируется эксцентрично расположенная полость неправильной формы (стрелка)



Рис. 4. МРТ больной М., 69 лет: а — на T1-взвешенных изображениях на сагиттальном срезе шейного отдела позвоночника с захватом КВП видны миндалины мозжечка, расположенные на 3 мм ниже уровня БЗО (черная стрелка) и узкая полость на уровне шейного отдела спинного мозга (белая стрелка), атрофия спинного мозга; б — на T2-взвешенных изображениях на аксиальном срезе спинного мозга на уровне шейного отдела выявляется спавшаяся полость (стрелка), спинной мозг имеет сплюснутую форму в переднезаднем направлении

ЧМН без патологии. Активные и пассивные движения в руках и ногах в полном объеме. Мышечный тонус нормальный. Сила в конечностях достаточная — 5 баллов по всем группам мышц. Рефлексы с верхних конечностей $S < D$ обычной живости, с нижних конечностей высокие $S < D$, с расширением зон. Патологических знаков нет. Снижена болевая и температурная чувствительность в дерматомах C1–T_х слева. Глубокая чувствительность сохранена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. На кожных покровах левой руки определяются небольшие следы от ожогов и ран, S-образная сколиотическая деформация позвоночника с формированием негрубого лопаточного горба слева и викарной кривошеи вправо, парциаль-

ная негрубая акромегалия левой верхней конечности.

МРТ-картина ЗЧЯ: расположение миндалин мозжечка на уровне линии БЗО. Костные показатели без патологии: длина ската — 42 мм, затылочной кости — 39 мм, индекс Клауса — 39 мм. Угол Богарта — 123°, угол Велькера — 118° (рис. 3, а). При МРТ шейно-грудного отдела позвоночника выявлена сирингомиелическая полость неправильной формы диаметром до 2–3 мм на уровне сегментов СII–Т_х, расположенная на аксиальных срезах парацентрально со смещением влево, КИ — 0,4, спинной мозг имел сплюснутую форму, растянутую в стороны (рис. 3, б, в).

3. Больная М., 69 лет, страдает сколиотической деформацией позвоночника с 14 лет. Для коррекции данного нарушения использовала жесткий корсет, лечебную физкультуру, дальнейшего прогрессирования симптомов не отмечалось. Впервые обратилась за неврологической помощью в возрасте 69 лет, в связи с появлением боли в шее, которая носила скелетно-мышечный характер.

ЧМН без патологии. Активные и пассивные движения в руках и ногах в полном объеме. Мышечный тонус нормальный. Сила в конечностях достаточная. Сухожильные рефлексы равные, живые. Патологических знаков нет. Чувствительных нарушений не отмечено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Болезненность и напряженность при пальпации паравертебральной группы мышц шеи. Сколиотическая деформация позвоночника вправо, с формированием легкого лопаточного горба справа.

Впервые проведенная МРТ в возрасте 69 лет показала, что миндалины мозжечка опущены на 3 мм ниже линии БЗО, края их округлой формы, нарушения циркуляции цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на уровне БЗО нет. Имеются признаки уменьшения глубины ЗЧЯ (индекс Клауса снижен до 34 мм) и укорочения затылочной кости до 37 мм (норма 39–47 мм). Длина ската, угол Богарта, угол Велькера — в пределах нормы (рис 4, а). На сагиттальном срезе шейного отдела позвоночника выявлена сирингомиелическая полость с переднезадним размером до 2 мм, на уровне СII и ниже, КИ — 0,3, атрофия спинного мозга (рис. 4, а, б). На аксиальном срезе — признаки атрофии спинного мозга и коллапсированной, вытянутой (нитевидной в переднезаднем направлении) полости.

4. Больная П., 54 лет, к неврологу обратилась впервые, беспокоят эпизоды интенсивной головной боли в затылочной области распирающего характера, сопровождающиеся нару-

шением равновесия, шаткостью при ходьбе, которые наблюдаются с детского возраста. Других жалоб не предъявляла. МРТ выполнена впервые, выявлена сирингомиелическая полость.

ЧМН без патологии. Активные и пассивные движения в руках и ногах в полном объеме. Мышечный тонус нормальный. Сила в конечностях — 5 баллов по всем группам мышц. Сухожильные рефлексы с минимальной асимметрией ($S < D$), живые. Патологических знаков нет. Легкое мозаичное снижение болевой чувствительности в дерматомах $C_{IV}-T_{III}$ справа. Температурная, глубокая чувствительность сохранены. Координационные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива.

При МРТ головного мозга и шейно-грудного отдела позвоночника определялись выраженная эктопия миндалин мозжечка на 1,7 см ниже БЗО, сужение переднего и заднего субарахноидальных пространств на уровне БЗО, расширение III желудочка до 1,0 см, отсутствие нижнецеребеллярной цистерны. Костные показатели КВП не изменены (рис. 5, а). В шейно-грудном отделе позвоночника визуализируется центральная сирингомиелическая полость на уровне $C_{IV}-T_{VII}$ диаметром 2 мм, легкая атрофия спинного мозга (рис. 5, б, в); на аксиальном срезе — признаки коллапса полости с наличием нитевидной, сплюсненной формы атрофии спинного мозга (рис. 5, г); КИ — 0,4.

Обсуждение. Анализ представленных случаев показал в наблюдении № 1 практически полный регресс полости с атрофией спинного мозга на сагиттальных и аксиальных срезах. Атрофия спинного мозга является исходом сдавления мозговой ткани полостью значительных размеров и соединением оставшегося объема паренхимы после регресса (полного или частичного) полости. Клиническая и МРТ-динамика в наблюдении № 1 характеризовалась наличием широкой полости на начальных этапах заболевания в сочетании с наиболее частым дебютным симптомом сирингомиелии у детей — сколиозом. На отдаленном этапе болезни спадение полости и подъем миндалин мозжечка не сопровождалось появлением новых симптомов. Подобный вариант прерывания дальнейшего развития сирингомиелии обозначен нами как *абортивная форма* заболевания.

Три остальных случая сходны и представляют, по нашему мнению, также абортивный вариант болезни. У всех этих пациентов заболевание началось в детском возрасте с симптомов сколиоза у больных № 2 и № 3 и симптомами МК у пациента № 4. Клинические проявления поражения спинного мозга были минимальны в случаях № 2 и № 3 и не прогрессировали или отсутствовали в наблюдении № 4. У пациентов № 2–4 полости выявлены в зрелом или пожилом возрасте при обследовании по другим поводам. При МРТ у всех больных определялись узкие полости (2 мм), имевшие признаки спадения на аксиальных срезах (расплюснутая, нитевидная полость), а также признаки атрофии спинного мозга на сагиттальных и аксиальных срезах. Все эти данные позволяют предполагать прерывание развития болезни на ранней стадии (в детском возрасте), что связано с самопроизвольным спадением полости. Значимым фактором является спадение полости на ранних этапах заболевания, до развития необратимых повреждений спинного мозга и появления тяжелых миелопатических симптомов, в связи с длительным давлением полости на паренхиму спинного мозга. Влияние длительного существования полости на течение сирингомиелии подтверждается результатами хирур-



Рис. 5. МРТ больной П., 54 лет: а — на T1-взвешенных изображениях на сагиттальном срезе головного мозга видна выраженная эктопия миндалин мозжечка (стрелка); б, в — на T2-взвешенных изображениях (б) и T1-взвешенных изображениях (в) на сагиттальном срезе шейного отдела позвоночника определяются узкая сирингомиелическая полость (стрелки), признаки атрофии спинного мозга; г — на T2-взвешенных изображениях на аксиальном срезе спинного мозга на уровне шейного отдела выявляются признаки спадения полости в виде сплюсненной в переднезаднем направлении (нитевидной) полости и атрофии спинного мозга (изменение формы спинного мозга со сплюсыванием в переднезаднем направлении)

гического вмешательства у таких пациентов на ранних и поздних этапах заболевания. Известно, что при длительном существовании сирингомиелии возможность значительного неврологического регресса после операции минимальна [7].

К настоящему времени описано несколько десятков наблюдений, в которых сделана попытка объяснить механизм спонтанного коллапса полости при сирингомиелии [6]. Наиболее часто коллапс полости был верифицирован в детском возрасте и сопровождался подъемом миндалин мозжечка [8–12]. Предполагается, что это связано с ростом скелета у детей, увеличением объема ЗЧЯ и, как следствие, с поднятием миндалин, восстановлением нормальной циркуляции ЦСЖ в области БЗО и последующим исчезновением сирингомиелической полости [8]. В отличие от детей у взрослых пациентов спонтанный коллапс полости сопровождался подъемом миндалин мозжечка лишь в трети случаев, что указывает на различные механизмы разрешения полости у взрослых и детей. В 1991 г. С.Р. Jack и соавт. [13] объяснили спадение полости без регресса степени МК у взрослого пациента увеличением внутримозгового давления и разрывом ткани спинного мозга, что привело к образованию дренажа между сирингомиелической полостью и спинальным субарахноидальным пространством и излитию содержимого полости. Спонтанный кол-

лапс полости, сопровождающийся подъемом миндалин мозжечка у взрослых, не мог возникнуть из-за роста ЗЧЯ. В связи с этим J. Klekamp и соавт. [14] предположили наличие на уровне БЗО и отверстия Мажанди арахноидальных спаек, которые могли стать причиной обструкции субарахноидальных пространств и разрыв которых приводил к восстановлению оттока ликвора. Случаи спонтанного регресса изолированной МК у взрослых пытались связать с изменением соотношения между объемом ЗЧЯ и мозжечком вследствие атрофии последнего из-за возрастных изменений [15]. Данная теория применима к пожилым пациентам с сирингомиелией, ассоциированной с МК. В 1998 г. T. Fukutake и T. Hattori [16] опубликовали наблюдение, которое свидетельствовало о том, что исключение физических нагрузок и других вальсальва-подобных маневров, приводящих к усилению поршневого движения миндалин мозжечка [17], может способствовать регрессу сирингомиелии, ассоциированной с МК.

Основываясь на данных литературы, можно условно выделить две ведущие группы теорий спонтанного спадения полости: 1) восстановление потока ЦСЖ через БЗО (подъем миндалин мозжечка в связи с ростом ЗЧЯ [8–12]; разрыв арахноидальных спаек на уровне БЗО [14, 18]; устранение вальсальва-подобных маневров [16, 19–21]; подъем миндалин мозжечка вследствие атрофии мозга [15]); 2) образование дренажа между полостью и спинальным субарахноидальным пространством [13, 22, 23].

Важно отметить, что у детей спонтанный коллапс полости не всегда возникает из-за подъема миндалин мозжечка в результате роста ЗЧЯ. Как и у взрослых, у них возможно спадение сирингомиелической полости вследствие дренирования в спинальное субарахноидальное пространство, а также исключения вальсальва-подобных маневров, провоцирующих развитие сирингомиелии при наличии патологических условий на уровне БЗО [24, 25].

Мы предполагаем, что основной спонтанного коллапса, описанного в наблюдениях № 1–3, является подъем миндалин мозжечка с устранением блока циркуляции ЦСЖ по мере роста пациентов и расширения ЗЧЯ, что подтверждается наличием малых размеров ЗЧЯ при проведении МРТ у пациента № 1 в возрасте 9 лет, а также сохранением минимальных признаков малой глубины ЗЧЯ в наблюдении № 3. Подъем миндалин мозжечка был верифицирован у первого пациента. В наблюдениях № 2 и № 3 на момент осмотра мозжечок находился уже в физиологичном положении, что предполагает возможность подъема миндалин мозжечка в детском возрасте. В наблюдении № 4 миндалины мозжечка имели выраженную эктопию с сохранением блока циркуляции ЦСЖ на уровне КВП, поэтому наиболее вероятным механизмом коллапса полости в данном случае является образование спонтанного дренажа между полостью и спинальным субарахноидальным пространством.

Естественное течение сирингомиелии пока плохо изучено, что затрудняет выбор дальнейшей тактики ведения пациентов детского возраста, особенно с бессимптомным течением или минимальными проявлениями заболевания. Случаи спонтанного разрешения сирингомиелии в детском возрасте заставляют думать о неоднозначности вопроса о хирургическом вмешательстве у пациентов с минимальной симптоматикой и полостью малых и средних размеров по данным МРТ. Для выбора консервативной тактики необходимы тщательный неврологический осмотр и проведение МРТ не реже 1 раза в 6 мес, что позволит контролировать прогрессирование неврологической симптоматики и МРТ-показатели до окончания роста скелета и ЗЧЯ.

Несмотря на наличие многочисленных гипотез, конкретный механизм, приводящий к спонтанному разрешению сирингомиелии, неизвестен. Нужны дальнейшие его исследования и разработка на этой основе новых направлений лечения сирингомиелии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менделевич ЕГ, Давлетшина РИ, Валиева ЛК. Клинические и нейровизуальные варианты течения сирингомиелии, манифестировавшей в различные возрастные периоды. Неврологический вестник. 2012;(4): 45–50. [Mendelevich EG, Davletshina RI, Valieva LK. Clinical and neurovisual variants of the course of syringomyelia manifested in different age periods. *Neurologicheskii vestnik*. 2012;(4):45–50. (In Russ.)].
2. Bogdanov EI, Mendelevich EG. Syrinx size and duration of symptoms predict the pace of progressive myelopathy: retrospective analysis of 103 unoperated cases with cranio-cervical junction malformations and syringomyelia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002 May;104(2):90–7.
3. Bogdanov EI, Heiss JD, Mendelevich EG. The post-syrinx syndrome: stable central myelopathy and collapsed or absent syrinx. *J Neurol*. 2006 Jun;253(6):707–13. Epub 2006 Mar 6.
4. Nishizawa S, Yokoyama T, Yokota N, et al. Incidentally identified syringomyelia associated with Chiari I malformations: is early intervention surgery necessary? *Neurosurgery*. 2001 Sep;49(3):637–40; discussion 640–1.
5. Milhorat TH, Johnson RV, Milhorat RN, et al. Clinicopathological correlations in syringomyelia using axial magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*. 1995 Aug;37(2):206–13.
6. Менделевич ЕГ, Нуруллина ЧС. Спонтанный регресс сирингомиелии – редкий вариант течения заболевания: анализ клинико-нейровизуальных описаний. Неврологический вестник. 2018;(1):54–60. [Mendelevich EG, Nurullina ChS. Spontaneous regression of syringomyelia is a rare variant of the disease course: analysis of clinical and neuroimaging descriptions. *Neurologicheskii vestnik*. 2018;(1): 54–60. (In Russ.)].
7. Alfieri A, Pinna G. Long-term results after posterior fossa decompression in syringomyelia with adult Chiari type I malformation. *J Neurosurg Spine*. 2012 Nov;17(5):381–7. doi: 10.3171/2012.7.SPINE12272. Epub 2012 Aug 31.
8. Sudo K, Doi S, Maruo Y, et al. Syringomyelia with spontaneous resolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 May;53(5):437–8.
9. Tokunaga M, Minami S, Isobe K, et al. Natural history of scoliosis in children with syringomyelia. *J Bone Joint Surg Br*. 2001 Apr; 83(3):371–6.
10. Mallinger B, Marson F, Sevely A, et al. Spontaneous resolution of syringomyelia in a child with Chiari I malformation: a case report. *J Radiol*. 2004 Nov;85(11):1943–6.
11. Mazumder AK, Das S, Krishnan P. Spontaneous resolution of Chiari malformation and associated syringomyelia. *Neurol India*. 2016 Nov-Dec;64(6):1335–1336. doi: 10.4103/0028-3886.193819.
12. Ramnarayan R, Ganesh CVS, Kumar R. Spontaneous Resolution of Chiari I-Associated Syringomyelia: A Report of Two Cases. *Pediatr Neurol*. 2018;53(4):238–242. doi: 10.1159/000488461. Epub 2018 May 7.
13. Jack CR, Kokmen E, Onofrio B. Resonance imaging findings. *J Neurosurg*. 1991 Feb; 74(2):283–6.
14. Klekamp J, Iaconetta G, Samii M. Spontaneous resolution of Chiari I malformation and syringomyelia: case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 2001 Mar;48(3): 664–7.
15. Castillo M, Wilson JD. Spontaneous resolution of a Chiari I malformation: MR demon-

- stration. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995 May;16(5): 1158-60.
16. Fukutake T, Hattori T. Reversible hydromyelia in a synchronised swimmer with recurrent girdle pains. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Oct;65(4):606.
17. Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH, et al. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils: Implications for diagnosis and treatment. *J Neurosurg*. 1994 Jan;80(1):3-15.
18. Muthukumar N, Christopher J. Spontaneous resolution of Chiari I malformation and associated syringomyelia following parturition. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 May;155(5): 817-8. doi: 10.1007/s00701-013-1620-5. Epub 2013 Jan 26.
19. Khanna AR, Coumans JV. Spontaneous Improvement of Chiari I Malformation and Syringomyelia in a Patient with Cystic Fibrosis: Case Report. *Neurosurgery*. 2016 Feb;78(2): E305-8. doi: 10.1227/NEU.0000000000000980.
20. Kyoshima K, Bogdanov EI. Spontaneous resolution of syringomyelia: report of two cases and review of the literature. *Neurosurgery*. 2003 Sep;53(3):762-8; discussion 768-9.
21. Perrini P. Spontaneous resolution of syringomyelia in an adult patient with tight cisterna magna. *Neurol Sci*. 2012 Dec;33(6): 1463-7. doi: 10.1007/s10072-012-0946-8. Epub 2012 Jan 19.
22. Sung WS, Chen YY, Dubey A, Hunn A. Spontaneous regression of syringomyelia — review of the current aetiological theories and implications for surgery. *J Clin Neurosci*. 2008 Oct;15(10):1185-8. doi: 10.1016/j.jocn.2007.08.017. Epub 2008 Aug 16.
23. Vaquero JS, Ferreira E, Parajon A. Spontaneous resolution of syrinx: report of two cases in adults with Chiari malformation. *Neurol Sci*. 2012 Apr;33(2):339-41. doi: 10.1007/s10072-011-0670-9. Epub 2011 Jun 28.
24. Coloma-Valverde G. Spontaneous resolution of the syrinx. A case report and survey of the literature. *Rev Neurol*. 2003 Jun 16-30; 36(12):1156-8.
25. Rafia S, Pascual-Castroviejo I. Syringohydromyelia: Report of a case, which resolved spontaneously. *Rev Neurol*. 2001 Apr 1-15;32(7):635-7.

Поступила 10.09.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Литвиненко И.В., Бисага Г.Н., Чирский В.С., Гимадудинов Р.Ф., Дынин П.С., Голохвастов С.Ю., Лобзин В.Ю.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Концентрический склероз Бало (клинический случай)

В статье представлен случай концентрического склероза Бало — редкой формы демиелинизирующих заболеваний ЦНС. В настоящее время эту форму относят к рассеянному склерозу. В последние годы отмечается более благоприятное клиническое течение склероза Бало. Значительный полиморфизм клинических проявлений, нейровизуализационной картины и лабораторных тестов вызывает трудности диагностики данной патологии. Особую сложность представляет ее дифференциация с новообразованиями ЦНС. Так произошло и в описанном клиническом случае, когда по результатам компьютерной томографии были выявлены признаки объемного образования, гистологическая картина биоптата концентрического очага указывала на наличие протоплазматической астроцитомы. Однако иммуногистохимическое исследование биоптата, иммунологическое исследование ликвора в сочетании с характерными для склероза Бало изменениями по данным магнитно-резонансной томографии позволили предположить демиелинизирующий характер патологического процесса. В статье показано важное диагностическое значение иммуногистохимических методов исследования биоптата головного мозга и иммунологических методов исследования крови и спинномозговой жидкости.

Ключевые слова: концентрический склероз; болезнь Бало; демиелинизирующее заболевание; рассеянный склероз; нейрогистология; иммуногистохимия.

Контакты: Владимир Юрьевич Лобзин; vladimirlobzin@mail.ru

Для ссылки: Литвиненко ИВ, Бисага ГН, Чирский ВС и др. Концентрический склероз Бало (клинический случай). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):97–102.

Balo's concentric sclerosis: a clinical case

Litvinenko I.V., Bisaga G.N., Chirsky V.S., Gimadudinov R.F., Dynin P.S., Golokhvastov S.Yu., Lobzin V.Yu.
S.M. Kirov Saint Petersburg Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044

This paper describes a case of Balo's concentric sclerosis, a rare demyelinating disease of the central nervous system (CNS), which is currently classified as multiple sclerosis. In recent years, there has been a more favorable clinical course of Balo's sclerosis. The significant polymorphism of clinical manifestations of the disease, its neuroimaging pattern, and laboratory tests cause difficulties diagnosing this pathology. Its differentiation with CNS tumors presents a particular challenge. So it also happens in the described clinical case, when computed tomography revealed the signs of space-occupying lesion, the histological pattern of concentric focus biopsy specimen indicated the presence of protoplasmic astrocytoma. However, immunohistochemical analyses of the biopsy specimen, immunological examination of cerebrospinal fluid, as well as the typical magnetic resonance imaging changes of Balo's sclerosis could suggest the demyelinating nature of the pathological process. The article shows that immunohistochemical techniques for examining a brain biopsy specimen and immunological assays of blood and cerebrospinal fluid are of great diagnostic value.

Keywords: concentric sclerosis; Balo's disease; demyelinating disease; multiple sclerosis; neurohistology; immune histochemistry.

Contact: Vladimir Yuryevich Lobzin; vladimirlobzin@mail.ru

For reference: Litvinenko IV, Bisaga GN, Chirsky VS, et al. Balo's concentric sclerosis: a clinical case. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):97–102.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-97-102

Впервые демиелинизирующее заболевание ЦНС, характеризующееся возникновением зон разрушения белого вещества участков головного мозга концентрической формы, было описано в 1928 г. венгерским патоморфологом Жозефом Бало [1]. Автор наблюдал у молодого человека такие симптомы, как ухудшение почерка, невозможность написания определенных букв, замедленность речи, нарушение мелкой моторики и пространственного восприятия (трудности при использовании вилки и ножа и восприятия их расположения на столе). При объективном обследовании выявлялись незначительное повышение температуры тела до 37,3 °С, правосторонний прозопапарез, отсутствие глоточного рефлекса и поверхностных брюшных рефлексов справа. В анализе цереброспиналь-

ной жидкости (ЦСЖ) обращала на себя внимание положительная реакция Панди (+). Спустя 6 дней пациент был выписан для амбулаторного лечения препаратами йода. Однако через 3 дня после выписки у него развился правосторонний гемипарез, прогрессирующий в течение 3 последующих дней до уровня плегии, присоединились головная боль, тошнота, рвота. Были проведены вентрикулярная пункция с последующим кровооттоком, электрофизиологическая стимуляция и светотерапия с использованием кварцевой лампы. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде появления движений в парализованных конечностях. Спустя 10 дней состояние пациента вновь резко ухудшилось, появились нарушения мочеиспускания, тризм, тонические сокращения мышц правых конечностей, выра-

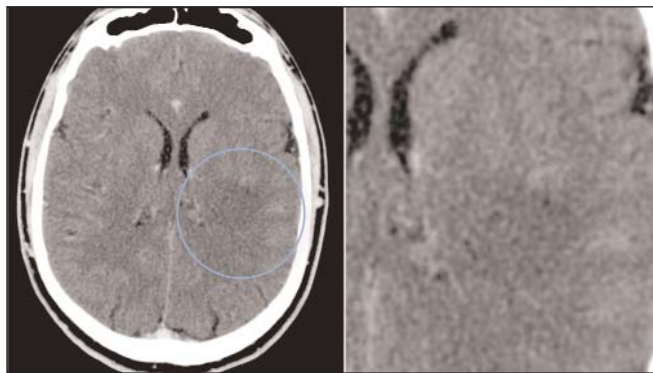


Рис. 1. КТ пациента Ч., 29 лет, при поступлении в региональный сосудистый центр

женная слабость. При повторном осмотре был выявлен субфебрилитет до 37,5 °С. Отмечалось недержание мочи и кала. В неврологическом статусе определялись парез лицевого нерва справа центрального генеза, оживление коленных и ахилловых рефлексов, гиперрефлексия правых конечностей (с повышением ахиллова рефлекса до клонуса), исчезновение брюшных рефлексов, повышение мышечного тонуса по центральному типу в правых конечностях. Выявлялся патологический рефлекс Бабинского справа; патологические симптомы Кернига, Труссо. Наблюдалась тотальная афазия. При осмотре глазного дна определялся двусторонний неврит зрительного нерва. При повторном анализе ликвора реакция Панди была отрицательной. С учетом наличия грубой очаговой симптоматики было заподозрено объемное образование лобной доли с вовлечением зоны центра Брока. В последующие 3 дня состояние непрерывно ухудшалось, наступил летальный исход. При аутопсии был определен четко ограниченный концентрический фокус демиелинизации в белом веществе левого полушария.

Позже были описаны еще около 100 случаев подобных морфологических проявлений, выявленных как при аутопсии, так и при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. При этом не было обнаружено каких-либо значимых изменений в клиническом и биохимическом анализе ЦСЖ. Особенностью данной патологии признана не только своеобразная геометрическая форма участков демиелинизации, но и специфическая патоморфологическая картина с формированием зон ремиелинизации концентрической формы без повреждения осевых цилиндров.

Впоследствии выдвигались различные гипотезы патогенеза концентрического склероза Бало (КСБ): теории концентрической ремиелинизации, дистальной олигодендропатии, астроцитопатии и коллоидная теория [2]. Ни одна из них на сегодняшний день не является полностью доказанной, однако само заболевание относят к атипичной форме рассеянного склероза (РС), что предполагал и сам Ж. Бало, в отличие от начального представления о данном патологическом процессе как о периаксиальном лейкоэнцефалите [3]. Рассматриваемый нестандартный клинический вариант РС имеет некоторые особенности течения. В отдельных клинических случаях описана высокая летальность пациентов, в других — доброкачественный вариант течения [3, 4].

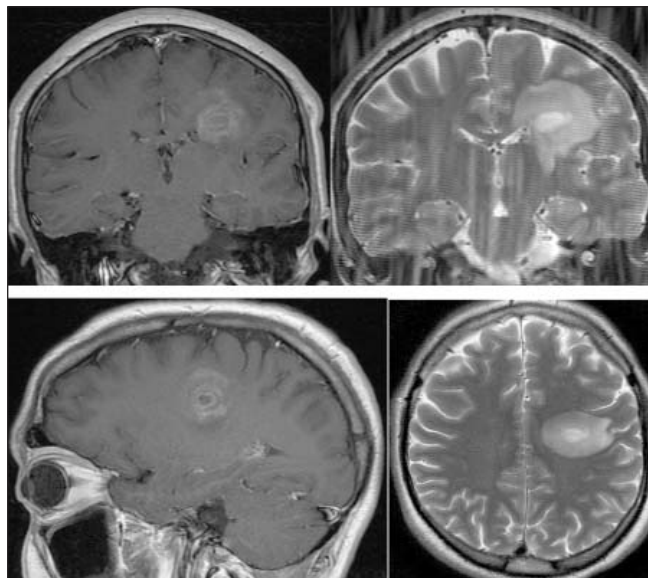


Рис. 2. МРТ головного мозга больного Ч., 29 лет, выполненная 05.07.2017 г. Концентрический очаг поражения вещества головного мозга с ограниченной зоной отека

Представляем наблюдение доброкачественного варианта КСБ у пациента, проходившего лечение в Клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2017 г.

Больной Ч., 29 лет, частный предприниматель, хроническими или наследственными заболеваниями не страдает, анамнез неотягощен. На фоне полного благополучия 28 июня 2017 г., около 2 ч ночи, работая за компьютером, отметил появление онемения в правой половине тела, слабости и нарушения координации в правых конечностях. После пробуждения около 8 ч утра слабость и онемение в правых конечностях сохранились. Родственники пациента указали на изменение у него речи по типу «каши во рту». Срочно доставлен в региональный сосудистый центр, где при обследовании по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявлен гиподенсный очаг в левой теменной доле (рис. 1). При КТ-ангиографии сосудов головного мозга патологии, свидетельствующей об актуальном сосудистом заболевании, не выявлено. Пациент госпитализирован в нейрохирургическое отделение с подозрением на объемный процесс.

В последующие 3 сут отмечены нарастание слабости в правых конечностях до уровня плегии и появления гипестезии в правых конечностях, не мог самостоятельно передвигаться. Проведена терапия дексаметазоном в дозе 12 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе в течение 10 дней. Достигнуты положительные изменения в виде нарастания мышечной силы и улучшения чувствительности.

05.07.2017 г. выполнена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (рис. 2). Обнаружен единичный крупный гиперинтенсивный T2-очаг в левой теменной области, неравномерно накапливающий контрастное вещество, что позволило отвергнуть острое нарушение мозгового кровообращения. При исследовании ЦСЖ выявлен цитоз 18 клеток в 1 мкл, реакция Панди (+), белок 0,33 г/л, опухолевых клеток не найдено. С целью исключения объемного образования выполнена стереотаксическая биопсия головного мозга в зоне гиперин-

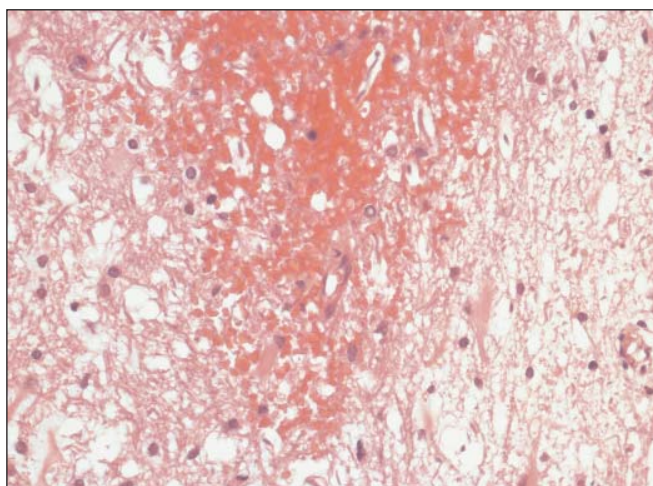


Рис. 3. Множественные мелкие кисты и очаг кровоизлияния, участок некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40

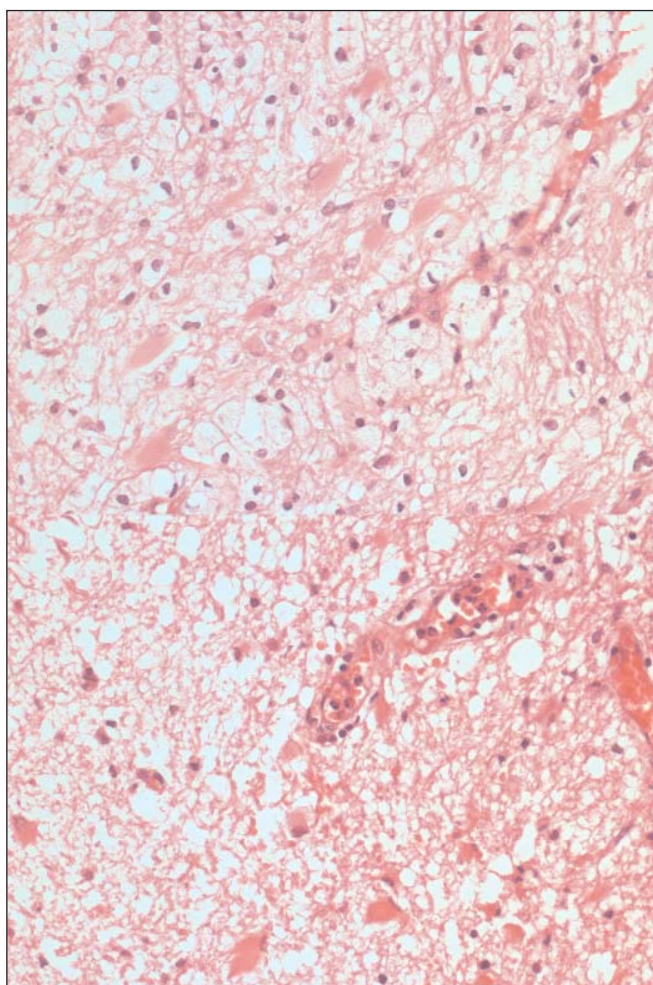


Рис. 4. Кровеносный сосуд, содержащий нейтрофилы, дренажные астроциты, участок некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40

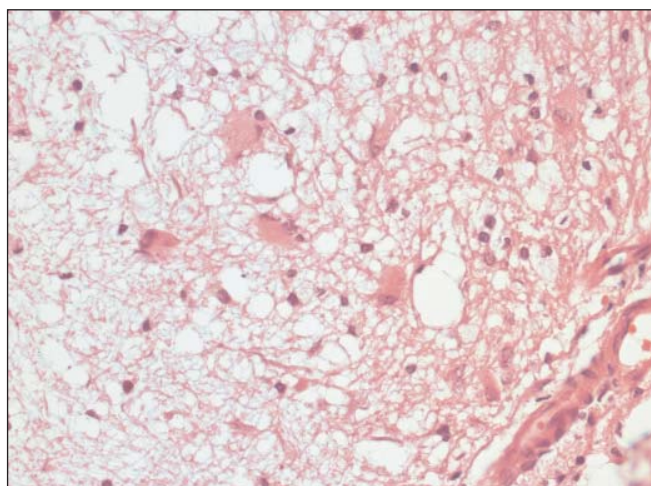


Рис. 5. Многоядерные астроциты, умеренно выраженная демиелинизация в участке elective некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40

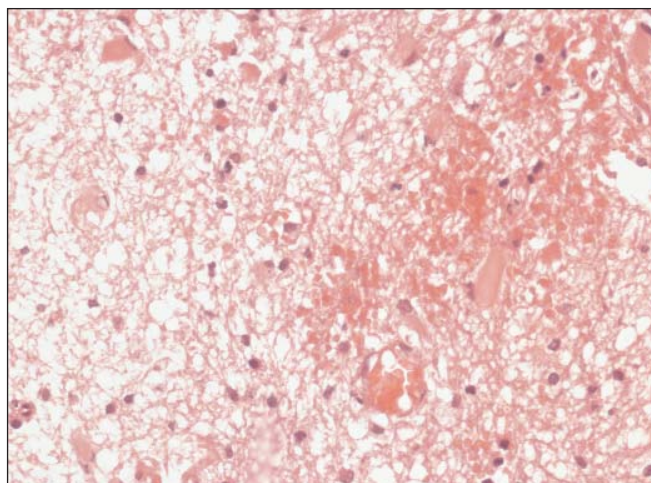


Рис. 6. Участок некроза и очаг кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40

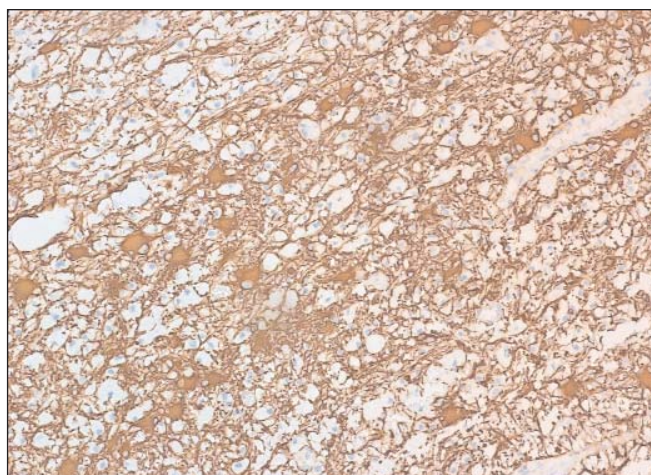


Рис. 7. Экспрессия глиального кислого белка в реактивных астроцитах. Ув. 40

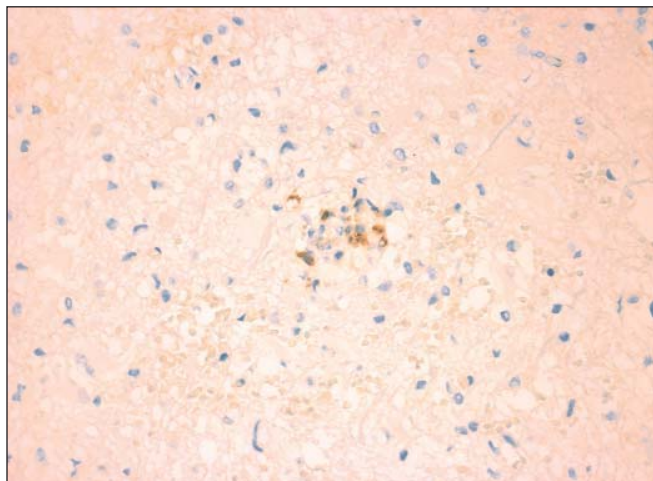


Рис. 8. Диффузная экспрессия CD-45. Ув. 40

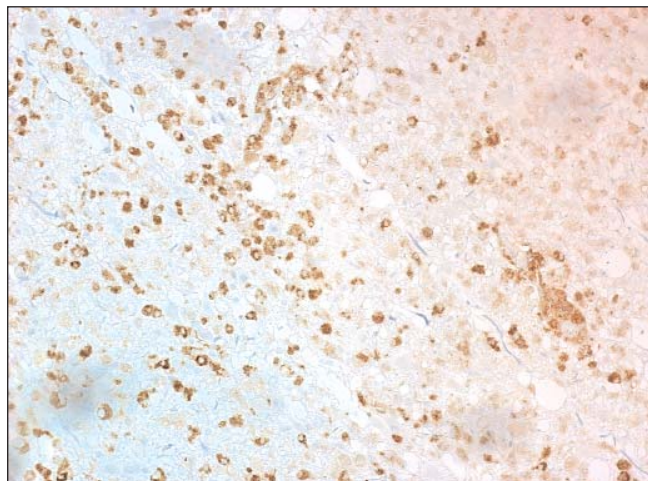


Рис. 9. Тотальная экспрессия CD-68 в макрофагах. Ув. 20

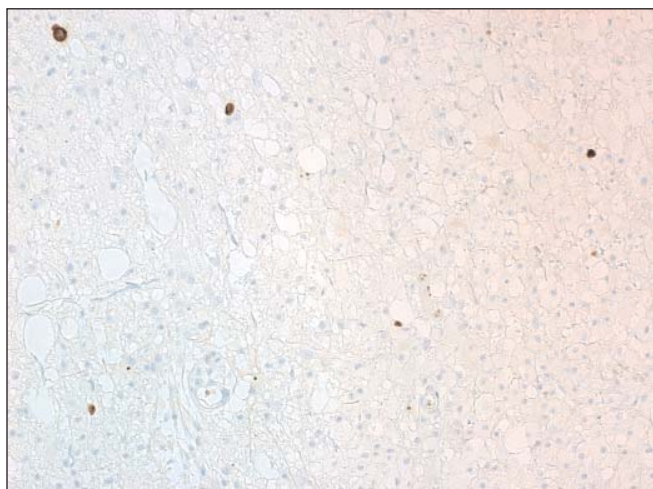


Рис. 10. Индекс Ki-67 не превышает 2%. Ув. 20

тенсивного T2-очага с последующим гистологическим анализом (рис. 3, 4).

Описание микроскопического препарата: в веществе мозга опухоль представлена скоплением мономорфных астроцитов с широкой светлой цитоплазмой и оттесненным к периферии светлым ядром. Множественные мелкие кисты. Мелкие очаги кровоизлияний. Заключение: протоплазматическая астроцитома.

Таким образом, в результате обследования получены противоречивые сведения о характере патологического процесса. После проведения биопсии в связи с сохраняющимся положительным эффектом консервативной терапии и отсутствием убедительных клинических данных, подтверждающих наличие новообразования головного мозга, пациент был выписан из нейрохирургического стационара под динамическое наблюдение с диагнозом «внутричерепное объемное образование левой лобно-теменной локализации».

В декабре 2017 г. на фоне сохраняющихся жалоб и неврологического дефицита в виде незначительной слабости в правых конечностях, легкого нарушения речи (не мог выговаривать отдельные звуки), тремора в правой кисти пациент был госпитализирован в клинику нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова для установления окончательного диагноза.

При осмотре соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе обращали на себя внимание мелко-размашистый горизонтальный нистагм при взгляде в стороны, речь с элементами моторной афазии. Мышечная сила в конечностях удовлетворительная, D<S. Отмечалось повышение мышечного тонуса в правых конечностях по центральному типу. Поверхностные брюшные рефлексы низкие, симметричные. Глубокие рефлексы с конечностей живые, D>S, клонус стопы справа. Положительный патологический пирамидный кистевой рефлекс Россолимо справа, без патологических пирамидных стопных рефлексов. Координационные пробы (пальце-носовая, пальце-молоточковая, пяточно-коленная) выполнялись с интенционным дрожанием и миопопаданием справа. Отмечалось нарушение функции тазовых органов по центральному типу в виде императивных позывов на мочеиспускание. На представленных пациентом магнитно-резонансных томограммах выявлен крупный T2-гиперинтенсивный очаг в левой теменной доле, имеющий концентрическую структуру, в связи с чем установлен предварительный диагноз «концентрический склероз Бало» (см. рис. 2).

Для верификации диагноза выполнена люмбальная пункция: получен прозрачный, бесцветный ликвор, ликворное давление — 105 мм вод. ст., ликворопроводящие пути проходимы, цитоз 6,0×10⁶/л — лимфоциты, белок — 0,484 г/л, глюкоза — 3,59 ммоль/л. Комплексный тест диагностики РС выявил в ликворе повышенный уровень свободных легких цепей иммуноглобулинов >2,5 (норма 0–0,5 мг/мл), свободных легких лямбда-цепи иммуноглобулинов 0,03 (норма 0–0,1 мг/мл), олигоклональный IgG в ликворе (OCB+) и поликлональный IgG в сыворотке крови (2-й тип синтеза). При исследовании зрительных вызванных потенциалов наблюдались признаки выраженного нарушения зрительной афферентации справа с вовлечением в патологический процесс макулярных и периферических отделов в равной степени. Проведена повторная, более детальная оценка биопсийного материала (рис. 5, 6).

При выполнении иммуногистохимического исследования биоптата выявлена положительная экспрессия глиального кислого белка в реактивных астроцитах (рис. 7). Отрицательная экспрессия IDH1 R132H (изоцитратдегидрогеназа). Экспрессия CD-45 диффузная, в немногочисленных клетках (рис. 8). Тотальная экспрессия CD-68 в макрофагах (рис. 9). Индекс Ki-67 до 2% (рис. 10). Заключение: убедительных данных, под-

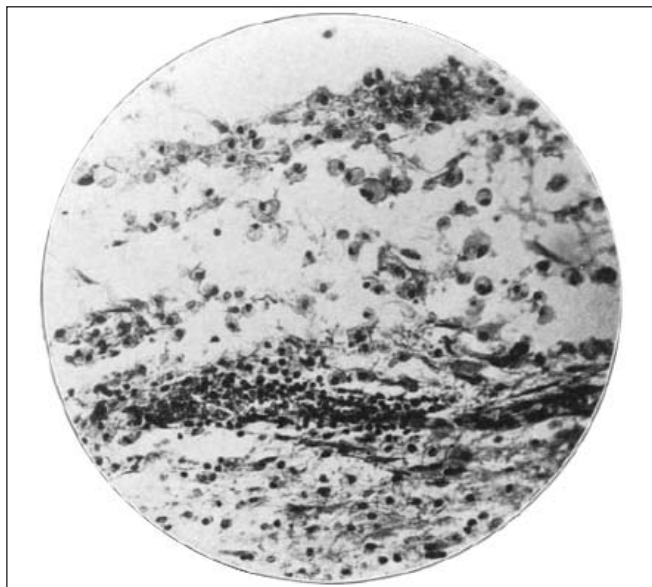


Рис. 11. Гистологический материал, полученный Ж. Бало: чередование участков воспаления, некроза, демиелинизации, кровоизлияния с относительно сохранной тканью головного мозга

тверждающих опухолевый процесс, не выявлено, морфологическая картина и иммунофенотип в большей степени могут соответствовать демиелинизирующему процессу.

Таким образом, анализ обнаруженных нейроморфологических изменений очага поражения показал отсутствие каких-либо признаков тумор-ассоциированного повреждения вещества головного мозга [5, 6]. Выявлено чередование участков некроза, воспаления, уменьшения объема нейрона, а также демиелинизации с участками относительно сохранного вещества головного мозга. Иммуногистохимическое исследование подтвердило отсутствие признаков новообразования ЦНС. Полученная гистологическая картина световой микроскопии согласуется с данными, опубликованными Ж. Бало в 1927 г. (рис. 11).

В декабре 2017 г. МРТ выполнена повторно (рис. 12). Наблюдалась зона структурных нарушений в веществе головного мозга на границе левых лобной и теменной долей (с наличием постбиопсийных изменений в центральных отделах), локального очага глиоза в левой лобной доле. С учетом данных биопсии, наиболее вероятны проявления демиелинизирующего процесса. Признаки структурных изменений по ходу левого кортико-спинального тракта, более соответствующие фор-

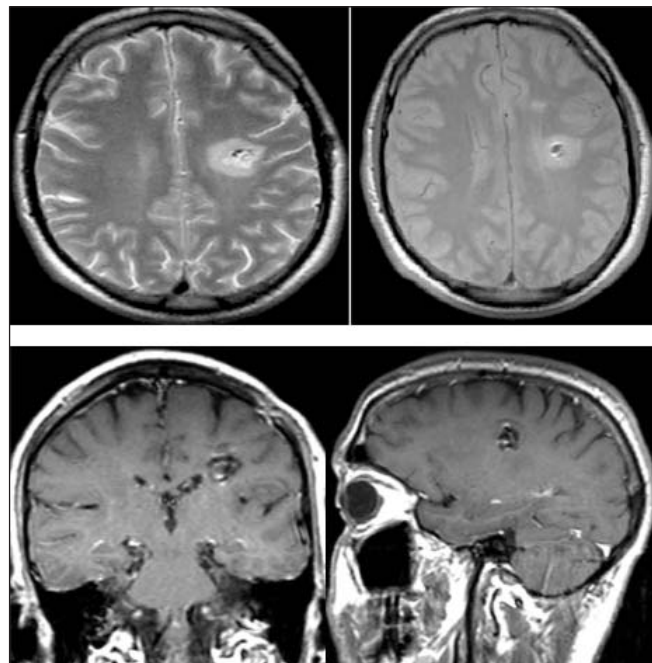


Рис. 12. МРТ головного мозга больного Ч., 29 лет, выполненная 06.12.2017 г. Структурные нарушения в веществе головного мозга, постбиопсийные изменения

мированию валлеровской дегенерации. В сравнении с данными от 05.07.2017 г. отмечается небольшое уменьшение зоны глиоза на границе левых лобной и теменной долей.

Таким образом, данный клинический пример показывает, что, несмотря на значительный прогресс методов нейровизуализации, иммунологической диагностики и функциональных методов исследования, дифференциальная диагностика с опухолями некоторых редких демиелинизирующих заболеваний, все еще представляет значительную сложность для специалистов [7]. Стандартная гистологическая диагностика также не всегда позволяет установить окончательный диагноз, что определяет необходимость применения наиболее чувствительных иммуногистохимических методов исследования.

Анализируя описанные наблюдения КСБ, мы обратили внимание на тенденцию к более благоприятному (доброкачественному) течению заболевания и уменьшению летальных исходов в последние годы. Подобная динамика может быть связана с изменениями иммунологической реактивности популяции, а также с более частым и более активным применением глюкокортикоидной терапии, что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Balo J. Encephalitis periaxialis concentrica. *Arch Neurol Psychiatry*. 1928;19:242-264.
2. Макаров НС. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и других воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (лекция). *Неврологический журнал*. 2015;20(6):4-9. [Makarov NS. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the Central nervous system (lecture). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;20(6):4-9. (In Russ.)].
3. Воробьева АА, Коновалов РН, Кротенкова МВ и др. Склероз Бало и балопоподобные синдромы: диагностика и лечение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(1):37-40. [Vorob'eva AA, Kononov RN, Krotchenkova MV, et al. Balo Sclerosis and Balo-similar syndromes: diagnosis and treatment. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2015;9(1):37-40. (In Russ.)].
4. Лорина ЛВ, Буршинов АО. Концентрический склероз Бало: клинический случай ремиссии. *Клиницист*. 2016-2017;10-11(4-1):71-5. [Lorina LV, Burshinov AO. Balo concentric sclerosis: clinical case of remission. *Klinitsist*. 2016-2017;10-11(4-1):71-5. (In Russ.)].
5. Гайкова ОН. Диагностика нарушений водно-электролитного обмена на секцион-

ном материале. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 1985. С. 4–16. [Gaikova ON. Diagnosis of violations of water-electrolyte metabolism on sectional material. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1985. P. 4–16.]

6. Checler F, Alves da Costa C. P53 in neurodegenerative diseases and brain cancers.

Pharmacol Ther. 2014 Apr;142(1):99–113. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.009.

Epub 2013 Nov 25.

7. Парфенов ВЕ, Свистов ДВ, Мартынов БВ. Опухоли головного мозга. В кн.: Парфенов ВЕ, Свистов ДВ, редакторы. Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохи-

рургии. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2008. С. 3–28. [Parfenov VE, Svistov DV, Martynov BV. Brain tumors. In: Parfenov VE, Svistov DV, editors. *Sbornik lektzii po aktual'nykh voprosam neirokhirurgii* [A collection of lectures on topical issues of neurosurgery]. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2008. P. 3–28].

Поступила 29.03.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Давыдова Т.К.¹, Таппахов А.А.^{1,2}, Попова Т.Е.¹, Конникова Э.Э.¹, Алексеева А.Д.², Попов Д.А.²

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Министерства образования и науки России, Якутск, Россия; ²ГБУ Республики Саха (Якутия) республиканская больница № 2, Центр экстренной медицинской помощи Минздрава России, Якутск, Россия

¹677000, Якутск, ул. Белинского, 58; ²677005, Якутск, ул. П. Алексеева, 83а

Семейное нейродегенеративное заболевание с синдромом паркинсонизма и бокового амиотрофического склероза

Сочетание бокового амиотрофического склероза (БАС) с синдромом паркинсонизма и деменцией описано как Гуам-тип БАС, при котором до 70% пациентов имеют положительный семейный анамнез.

Комбинация паркинсонизма с другими неврологическими расстройствами, такими как вегетативная недостаточность, деменция, мозжечковая атаксия, зрительные нарушения, пирамидный синдром, характерна для некоторых нейродегенеративных заболеваний, например для мультисистемной атрофии, деменции с тельцами Леви, прогрессирующего надъядерного паралича, корково-базальной дегенерации. Данные заболевания часто встречаются в практике невролога, имеют подробное описание и четкие диагностические критерии.

Изолированное сочетание паркинсонизма и БАС (без других неврологических расстройств) наблюдается крайне редко и носит название болезни Брайта—Фана—Шварца в честь ученых, впервые сообщивших о данном перекрестном синдроме.

В литературе описания случаев семейного нейродегенеративного заболевания с паркинсонизмом и БАС нами не обнаружено. В настоящей статье представлено собственное наблюдение авторов двух сибсов, у одного из которых имелся паркинсонизм с синдромом БАС, а у другого — болезнь Паркинсона.

Ключевые слова: паркинсонизм; болезнь Паркинсона; Гуам-тип бокового амиотрофического склероза; электромиография; транскраниальная магнитная стимуляция; болезнь Брайта—Фана—Шварца.

Контакты: Татьяна Кимовна Давыдова; tanya.davydova.56@inbox.ru

Для ссылки: Давыдова ТК, Таппахов АА, Попова ТЕ и др. Семейное нейродегенеративное заболевание с синдромом паркинсонизма и бокового амиотрофического склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):103–107.

Familial neurodegenerative disease with parkinsonism syndrome and amyotrophic lateral sclerosis

Davydova T.K.¹, Tappakhov A.A.^{1,2}, Popova T.E.¹, Konnikova E.E.¹, Alekseeva A.D.², Popov D.A.²

¹M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Ministry of Education and Science of Russia, Yakutsk, Russia; ²Emergency Medical Care Center, Republican Hospital Two, Ministry of Health of Russia, Yakutsk, Russia

¹58, Belinsky St., Yakutsk 677000; ²83a, P. Alekseev St., Yakutsk 677005

The concurrence of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with parkinsonism syndrome and dementia is described as Guam ALS, in which up to 70% of patients have a positive family history.

The concurrence of parkinsonism with other neurological disorders, such as autonomic failure, dementia, cerebellar ataxia, visual disturbances, and pyramidal syndrome, is characteristic of some neurodegenerative diseases, for example, multiple system atrophy, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. These diseases are common in the practice of a neurologist, have a detailed description and clear diagnostic criteria.

The isolated concurrence of parkinsonism and ALS without other neurological disorders is extremely rare. This disorder is known as Brait—Fahn—Schwartz disease and is named after the scientists who first described this overlap syndrome.

No cases of familial neurodegenerative disease concurrent with parkinsonism and ALS have been found in the literature. This paper presents the authors' own case of two siblings, one of whom is observed to have parkinsonism with ALS syndrome; and the other had Parkinson's disease.

Keywords: parkinsonism; Parkinson's disease; Guam amyotrophic lateral sclerosis; electromyography; transcranial magnetic stimulation; Brait—Fahn—Schwartz disease.

Contact: Tatyana Kimovna Davydova; tanya.davydova.56@inbox.ru

For reference: Davydova TK, Tappakhov AA, Popova TE, et al. Familial neurodegenerative disease with parkinsonism syndrome and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):103–107.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-103-107

Мы наблюдали двух родных сестер без отягощенной наследственности по нейродегенеративным заболеваниям. Однако их бабушка по материнской линии в пожилом возрасте страдала прогрессирующей слабостью нижних конечностей, умерла в 76 лет, причина смерти неизвестна (рис. 1).

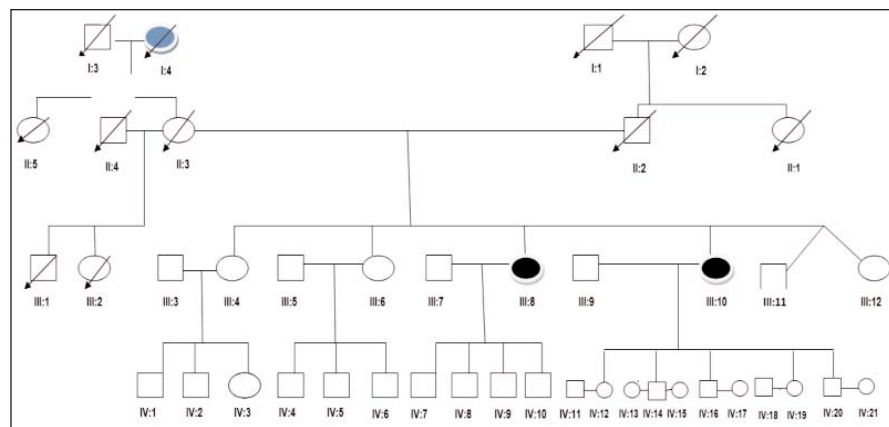


Рис. 1. Родословная семьи М. и Г. I:4 — бабушка по материнской линии, предположительно страдала нейродегенеративным заболеванием; III:8 — пациентка М. с синдромом паркинсонизма и боковым амиотрофическим склерозом (БАС); III:10 — пациентка Г. с болезнью Паркинсона

Приводим описание этого клинического случая.

Пациентка М., 62 лет, впервые поступила в неврологическое отделение Республиканской больницы Якутии в августе 2016 г. с жалобами на дрожание обеих ног в состоянии покоя, усиливающееся при волнении, после физической нагрузки и исчезающее при движении и во сне; скованность в конечностях; замедленность движений; шаркающую походку и похудание мышц рук и ног. В январе 2016 г. стала замечать слабость в руках, в апреле того же года присоединился тремор покоя левой ноги, который быстро распространился на противоположную сторону. Постепенно присоединились скованность и замедленность при движениях в конечностях, шарканье при ходьбе. При неврологическом осмотре выявлены умеренно выраженная олигобрадикинезия, мышечная ригидность (больше справа), среднеразмашистый тремор покоя в ногах (больше справа); ахейрокинез, шаркающая походка, опора на узкой базе, легкая согбенность позы; оживление сухожильных и периостальных рефлексов с анизорефлексией справа, двусторонний симптом Бабинского; гипотрофия мышц предплечья, кистей с обеих сторон (больше слева); гипотрофия перонеальной группы мышц; редкие фасцикуляции в мышцах спины.

В стационаре начато лечение агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом (с титрацией дозы). На фоне терапии улучшилась походка, несколько снизилась выраженность тремора. При выписке рекомендована дальнейшая титрация дозы препарата до 3 мг/сут.

Пациентка повторно осмотрена через 1,5 года. Ухудшения самочувствия на фоне приема прамипексолола не отмечала, полностью себя обслуживала, передвигалась самостоятельно.

В неврологическом статусе отмечалось нарастание симптоматики в виде гипотрофии грудино-ключично-сосцевидной мышцы слева, учащения фасцикуляций в мышцах спины, верхнего плечевого пояса, развития тетрапареза (в верхних конечностях сила снижена проксимально в отводящих и приводящих мышцах плеча до 4 баллов, в мышцах

нижних конечностей проксимально — до 3 баллов, дистально — до 4 баллов, появления других патологических знаков (Шеффера, Гордона), постурально-кинетического тремора рук, увеличения амплитуды тремора покоя в нижних конечностях (рис. 2).



Рис. 2. Пациентка М., 62 лет

При оценке когнитивного статуса отмечены умеренные когнитивные расстройства по дизрегуляторному типу.

Электронеуромиография периферических нервов без патологии. При игольчатой электромиографии (ЭМГ) обнаружены признаки денервации и реиннервации на шейном и пояснично-крестцовом уровнях, которые указывали на вовлечение в патологический процесс периферических мотонейронов (рис. 3, а–в).

При транскраниальной магнитной стимуляции выявлены признаки вовлечения центрального мотонейрона в виде повышения порога моторного ответа и снижения его амплитуды (рис. 4).

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с прицельным исследованием среднего мозга в режиме SWI выявлено размытие границ зоны nigrosome 1, что свидетельствует о поражении черной субстанции (рис. 5).

Таким образом, учитывая прогрессирующее течение заболевания, наличие паркинсонического синдрома с положительным ответом на дофаминергическую терапию, признаков поражения как центрального, так и периферического мотонейронов, отсутствие других клинически значимых неврологических симптомов и деменции, у пациентки установлен диагноз: нейродегенеративное заболевание с синдромами паркинсонизма, БАС и умеренными когнитивными нарушениями по дизрегуляторному типу.

Пациентка Г., 61 года, младшая сестра больной М., впервые поступила в неврологическое отделение в 2016 г. с жалобами на выраженную скованность в руках и ногах, замедленность движений, дрожание левой руки в состоянии покоя и шаркающую походку.

Заболела в 2011 г., когда появилась скованность в левых конечностях, которая через 2 года распространилась на правые конечности, а в левой руке присоединился тремор покоя. Диагностирована болезнь Паркинсона. Назначена леводопы/карбидопы в дозе 750/75 мг/сут. На фоне самостоятельной отмены препарата усилились скованность и замедленность движений, появились застывания при передвижении.

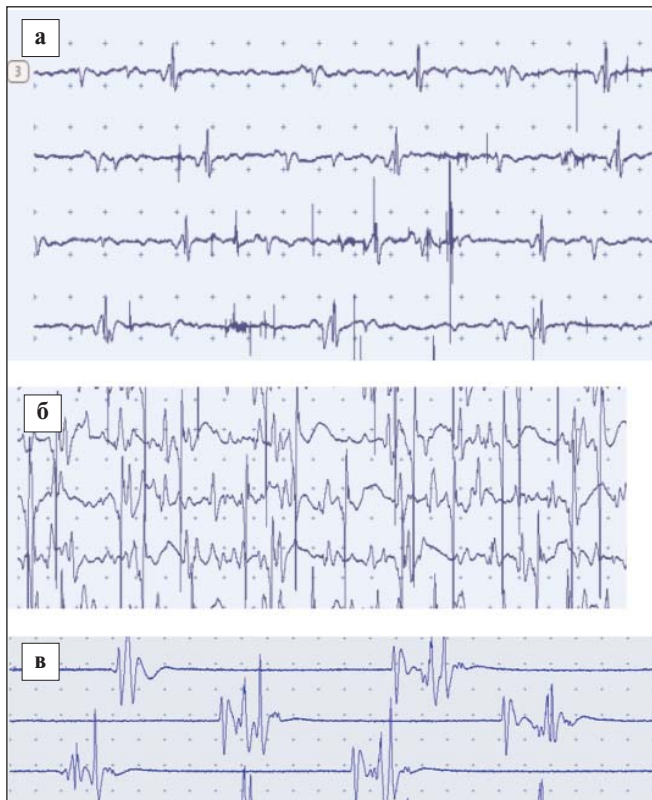


Рис. 3. Спонтанная активность в исследованных мышцах: а — *m. deltoideus dextra*: множественные потенциалы фибрилляций; б — *m. extensor digitorum dextra*: множественные потенциалы фасцикуляций, фибрилляций; в — *m. tibialis anterior sinistra*: множественные потенциалы фасцикуляций

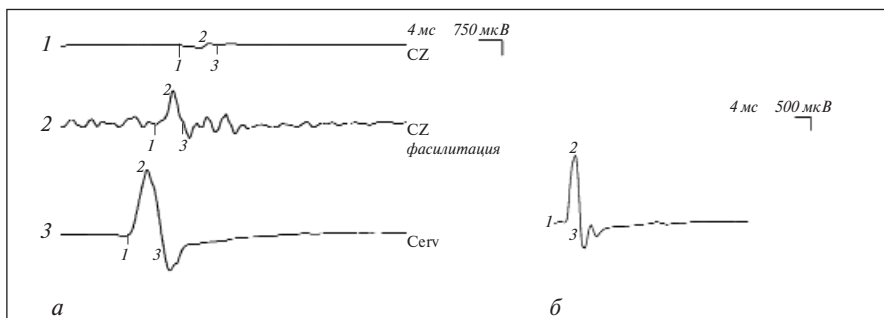


Рис. 4. Результаты транскраниальной магнитной стимуляции, мишень — *m. abductor pollicis brevis dextra*: а — корковый вызванный моторный ответ (ВМО), зарегистрированный в расслабленной мышце (1); ВМО при фасциликации (напряжении мышцы-мишени; 2); сегментарный ВМО с шейного уровня, зарегистрированный в расслабленной мышце (3). Обращают на себя внимание значительное уменьшение ВМО в расслабленной мышце (0,076 мВ) и возобновление ответа при фасциликации (3,38 мВ). Время центрального моторного проведения увеличено до 9,18 мс (норма $7,7 \pm 1,1$ мс), корешковая задержка в пределах нормы — 0,8 мс. Амплитудный коэффициент (амплитуда ВМО/амплитуда М-ответа) значительно снижен — 2,9% (норма 25–50%); б — результаты регистрации М-ответа от *m. abductor pollicis brevis dextra* с уровня запястного канала: амплитуда М-ответа — 2,6 мВ (норма 3,5 мВ), резидуальная латентность — 2,8 мс

В неврологическом статусе выявлены гипомимия, бради-
лалия, выраженная олигобрадикинезия (больше слева), крупно-
размашистый тремор покоя левой руки по типу «катания пи-

лель», диффузная мышечная ригидность (феномен «свинцовой
трубки», больше слева), шаркающая, семенящая походка. Мы-
шечная гипотрофия, признаки поражения пирамидных путей,
фасцикуляции не определялись.

При МРТ головного мозга в режиме SWI отмечались
признаки поражения черной субстанции (больше справа) в ви-
де размытия границ зоны nigrosome 1 [1].

При транскраниальной магнитной стимуляции и иголь-
чатой ЭМГ патологии не обнаружено.

На фоне титрации дозы леводопы/карбидопы и прами-
пексола снижались мышечная ригидность, тремор, улучшилась
походка.

С учетом типичной картины и прогрессирующего тече-
ния заболевания установлен диагноз: болезнь Паркинсона, сме-
шанная форма, с преимущественным поражением левых ко-
нечностей, III стадия по Хен—Яру, умеренный тип прогресси-
рования.

Обсуждение. В 1973 г. K. Brait, S. Fahn и G. Schwarz [2]
впервые описали пациентов, у которых на фоне паркинсо-
низма развились симптомы БАС. В одном случае авторы
наблюдали быстрое прогрессирование заболевания, завер-
шившееся через 2 года летальным исходом, в остальных
двух случаях болезнь протекала менее агрессивно, отмечен
положительный эффект терапии препаратами леводопы.

В 2015 г. А.М. Erol и соавт. [3] опубликовали подро-
бное описание пациента с болезнью Брайта—Фана—Шварца,
у которого также наблюдался положительный эффект после
лечения препаратами леводопы; были представлены ре-
зультаты параклинических методов исследования. Так, бы-
ли обнаружены ЭМГ-признаки поражения мотонейронов,
а при магнитно-резонансной спектроскопии — увеличение
уровня N-ацетиласпарата и холина, что характерно для де-
генерации пирамидного тракта. Также был проведен гене-

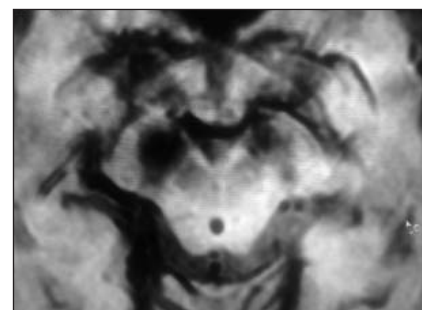


Рис. 5. МРТ головного мозга
в режиме SWI: видно размытие границ
зоны nigrosome 1 черной субстанции

тический анализ (гены *SOD1*, *C9orf72*
и *UBQLN2*), результаты его оказались
отрицательными.

Можно ли с современных пози-
ций рассматривать болезнь Брай-
та—Фана—Шварца как самостоя-
тельную нозологическую форму? Несом-
ненно, она относится к группе ней-
родегенеративных заболеваний с не-
уточненными этиологией и патогенезом. Крайне редкие
случаи и отсутствие морфологических данных не позволя-
ют расценивать ее как самостоятельную форму. Но в меж-

дународной клинической практике применяется термин «болезнь Брайта—Фана—Шварца», который можно считать приемлемым, так как представленные в литературе описания этого заболевания имеют характерную клиническую картину. Кроме того, у этих пациентов отмечался леводопатозный вариант болезни, что отличает ее от БАС-плюс с экстрапирамидными симптомами. Такого же мнения придерживаются А.М. Erol [3] и С. Manno и соавт. [4], предположившие, что комплекс болезни Паркинсона и БАС — это самостоятельная нозология, которую следует отделять от экстрапирамидных признаков и симптомов, характерных для БАС.

В 1996 и 2006 гг. на полуострове Кии японские ученые обследовали 37 пациентов с БАС в сочетании с комплексом паркинсонизм — деменция. При этом они разделили больных по клиническим признакам на пять групп: 1) классический БАС; 2) БАС с деменцией; 3) комплекс паркинсонизм — деменция с преобладанием симптомов паркинсонизма; 4) комплекс паркинсонизм — деменция с преобладанием деменции; 5) комплекс паркинсонизм — деменция с симптомами БАС. Как видно, больных с БАС-паркинсонизмом *без деменции* в этом исследовании не было [5]. Данные исследования также могут указывать на болезнь Брайта—Фана—Шварца как на самостоятельное заболевание с несколько иными механизмами патогенеза, которые не ведут к развитию деменции.

Вероятность сочетания у пациентки М. болезни Паркинсона и БАС как двух самостоятельных нейродегенеративных заболеваний представляется сомнительной, так как и у нее, и у ее младшей сестры наблюдалась типичная картина леводопатозного паркинсонизма, а у пациентки М. имелись умеренные клинические симптомы БАС без выраженного прогрессивного течения. В литературе описаны случаи различных нейродегенеративных заболеваний в одной семье [6]. Но в представленном нами случае у старшей сестры превалирование симптомов паркинсонизма над признаками мотонейронального поражения снижает вероятность коморбидного состояния. Это позволяет предположить, что сестры страдают одним нейродегенеративным заболеванием, несмотря на различие в клинической картине. Возможно, в будущем у младшей сестры разовьются признаки поражения мотонейронов. При диагностике в обоих случаях мы учитывали критерии Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [7] и Эль-Эскориальские критерии достоверности БАС [8]. В пользу наследственного фактора в описанном нами случае, кроме кровного родства женщин, свидетельствует и упоминание о бабушке, которая страдала заболеванием ног и передвигалась на инвалидной коляске. R.M. Wolf Gilbert и соавт. [9] среди 7 зафиксированных случаев БАС-паркин-

сонизма описали один семейный случай как болезнь Брайта—Фана—Шварца. Средний возраст пациентов в этой группе составил 65 лет. В нашем наблюдении возраст начала болезни равнялся 62 и 56 годам. S. Kuzuhara [10] предположил, что позднее возникновение наследственного БАС с комплексом паркинсонизм — деменция можно объяснить воздействием некоторых неизвестных факторов окружающей среды, модулирующих процесс генетически запрограммированного заболевания, а различие в клинической картине — фенотипически разными проявлениями [11]. Возможно, эти предположения применимы и к нашему клиническому наблюдению.

Можем ли мы рассматривать описанный нами семейный случай в рамках Гуам-типа БАС (БАС с комплексом паркинсонизм — деменция), обнаруженного в эндемичных очагах Восточно-Тихоокеанского региона в начале 1960-х гг. (Марианские острова, полуостров Кии, Новая Гвинея)? Больше всего случаев БАС с комплексом паркинсонизм — деменция наблюдали на западе Новой Гвинеи, где заболеваемость была особенно высока и составляла 147 случаев на 100 тыс. населения. В последующие 40 лет заболеваемость БАС в Восточно-Тихоокеанском регионе снизилась в 5–10 раз [12]. С.С. Plato и соавт. [13], проводившие исследование этой болезни на острове Гуам в течение 60 лет (до 1999 г.), считали, что резкое снижение заболеваемости связано не с генетическими факторами, а скорее со стремительной вестернизацией Гуама. Надо отметить, что среди заболевших и в других эндемичных очагах Восточно-Тихоокеанского региона не было случаев БАС с синдромом паркинсонизма *без деменции*. Учитывая локальность заболевания с резким ее спадом в эндемичных очагах, все-таки невозможно исключить влияние факторов окружающей среды, которые должны были вызвать высокую заболеваемость с похожими симптомами в регионе проживания обеих женщин. Но в этом регионе подобных случаев не обнаружено. Отсутствие случаев Гуам-типа БАС *без деменции* в эндемичных очагах также не позволяет отнести данное нейродегенеративное заболевание к Гуам-типу БАС. Однако мы не исключаем возможности развития деменции у наших пациенток в будущем, как и появления синдрома БАС у младшей сестры.

Заключение. Таким образом, из-за некоторых различий в клинической картине у сибсов мы не можем утверждать, что описанный нами семейный случай можно отнести к болезни Брайта—Фана—Шварца, но схожесть основных симптомов и развитие паркинсонизма и БАС внутри одной семьи указывают на единство механизмов патологического процесса. Следующим этапом наших исследований станет проведение генетического исследования (полногеномного секвенирования) для выявления возможных причинных мутаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, et al. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS ONE*. 2014 Apr 7;9(4):93814. doi: 10.1371/journal.pone.0093814. eCollection 2014.
2. Brait K, Fahn S, Schwarz GA. Sporadic and

- familial parkinsonism and motor neuron disease. *Neurol*. 1973;23(9):990-1002.
3. Erol AM, Kilic AK, Celik A, et al. Brait — Fahn — Schwarz disease: Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis complex. *Acta Neurol Belg*. 2016 Sep;116(3):401-3.
4. Manno C, Lipari A, Bono V, et al. Sporadic Parkinson disease and amyotrophic

- lateral sclerosis complex (Brait — Fahn — Schwarz disease). *Neurol Sci*. 2013 Mar 15; 326(1-2):104-6.
5. Kokubo Y. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. *Brain Nerve*. 2015 Jul;67(7):961-6. doi: 10.11477/mf.1416200238.

6. Андерсен ПМ. Генетика бокового амиотрофического склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;(3): 54-60. [Andersen PM. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;(3):54-60. (In Russ.)].
7. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):745-52.
8. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000 Dec;1(5):293-9.
9. Wolf Gilbert RM, Fahn S, Mitsumoto H, et al. Parkinsonism and Motor Neuron Diseases: Twenty-Seven Patients with Diverse Overlap Syndromes. *Mov Disord*. 2010 Sep 15; 25(12):1868-75. doi: 10.1002/mds.23200.
10. Kuzuhara S. Muro disease: Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in Kii Peninsula of Japan. *Brain Nerve*. 2011 Feb;63(2):119-29.
11. Kuzuhara S. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii Peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol*. 2001 Apr;49(4):501-11.
12. Левицкий ГН Боковой амиотрофический склероз: лечение и теоретические вопросы. Москва: Практическая медицина; 2010. 562 с. [Levitskiy GN. *Bokovoy amiotroficheskiy skleroz: lecheniye i teoreticheskiye voprosy* [Amyotrophic lateral sclerosis: treatment and theoretical issues]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2010. 562 p.]
13. Plato CC, Garruto RM, Galasko D, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: Changing incidence rates during the past 60 years. *Am J Epidemiol*. 2003 Jan 15;157(2):149-57.

Поступила 16.05.2018

Статья подготовлена в рамках госзадания 17.6344.2017/БЧ «Клинико-генетические аспекты заболеваний, характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях».

Авторы отрицают возникновение конфликта в ходе исследования.

Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
1119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Плацебо-аналгезия

Плацебо — это лекарства, устройства или другие виды лечения, которые физически и фармакологически инертны. Эффекты плацебо представляют собой терапевтические ответы на контекст лечебного процесса. Они опосредуются такими факторами, как обучение пациента, его ожидания, связанные с лечением, социальные условия, особенности когнитивного функционирования и др., и могут влиять на клинические и физиологические реакции, обусловленные состоянием здоровья. Анальгетические эффекты плацебо при различных формах болевых синдромов достигают 25–80%. В формировании плацебо-аналгезии участвуют мозговые структуры, которые относятся к «болевым матрице» и задействованы в базовых процессах перцепции, механизмах модуляции боли и ряде других когнитивных и аффективных процессов, а также эмоциональных реакций, не вызванных болью. Углубленные представления о механизмах действия плацебо-аналгезии позволяют оптимизировать стратегии современной терапии боли.

Ключевые слова: боль; плацебо; ноцебо; аналгезия.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР. Плацебо-аналгезия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):108–115.

Placebo analgesia

Tabeeva G.R.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Placebos are drugs, devices, or other treatments that are physically and pharmacologically inert. The placebo effects are therapeutic responses to the context of the treatment process. They are mediated by factors, such as training of a patient, his/her expectations associated with treatment, as well as social conditions, the features of cognitive functioning, etc. and can affect the clinical and physiological responses caused by the health status. The analgesic effects of placebo in different types of pain syndromes reach 25–80%. The formation of placebo analgesia involves the brain structures that belong to the pain matrix and are implicated in the basic processes of perception, in the mechanisms of pain modulation, and in a number of other cognitive and affective processes, as well as in the emotional reactions not caused by pain. A deeper understanding of the mechanisms of action of placebo analgesia can optimize the strategy of current pain therapy.

Keywords: pain; placebo; nocebo; analgesia.

Contact: Gyuzel Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR. Placebo analgesia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):108–115.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-108-115

Плацебо — это лекарства, устройства или другие виды лечения, которые физически и фармакологически инертны. Эффекты плацебо представляют собой терапевтические ответы на лечебный процесс, которые реализуются посредством механизмов, не связанных со специфическим действием метода лечения. Они опосредуются различными факторами, включая обучение, ожидания пациента, социальные условия, особенности когнитивного функционирования и могут влиять на различные клинические и физиологические реакции, обусловленные состоянием здоровья. Плацебо-вмешательства не должны оказывать прямого терапевтического воздействия на организм. Тем не менее хорошо известно, что практически любой метод лечения обладает информационной нагрузкой (психические, социальные и физические сигналы), формирующей основу контекста, связанного с терапевтическим воздействием. Этот контекст активно интерпретируется и формирует у пациента определенные ожидания, воспоминания и эмоции, которые, в

свою очередь, могут влиять на связанные со здоровьем психические и физиологические ответы. Таким образом, эффекты плацебо — сложная реакция мозговых систем на контекстную информацию, которая способствует улучшению состояния здоровья [1]. Между тем возможна и иная интерпретация контекстной информации, относящейся к тому или иному методу лечения, в виде ухудшения состояния здоровья. Эти эффекты обозначают как *ноцебо*.

Понимание эффектов плацебо и ноцебо чрезвычайно важно и для нейробиологии, и для клинической медицины. Клиническое значение плацебо существенно при различных заболеваниях [1], а в некоторых случаях обуславливает наличие объективной патологии [2] и показатели выживаемости пациентов [3]. В целом значительная часть терапевтических эффектов наркотиков, хирургических манипуляций, психотерапии и других методов лечения может быть вызвана контекстом лечения и, следовательно, влиянием плацебо, а не собственно лечения [4].

В экспериментальной медицине анализ эффектов плацебо позволяет понять, каким образом мозговые системы, обрабатывающие текстовую информацию, действуют на физиологию и клинически значимые результаты терапии. У человека существуют уникальные возможности формирования определенного контекста, который помогает адаптировать наши реакции к потребностям и условиям конкретной ситуации [5]. В клинической медицине контекст содержит разнообразные психологические элементы, включающие узнаваемые ассоциации между сигналами (например, белый халат врача) и прошлыми положительными и отрицательными переживаниями, концептуальными представлениями. Они формируются в виде характерных «подсказок», которые вызывают определенные ожидания от лечения и клинических ситуаций (например, характер взаимоотношений с врачом). Эффекты плацебо имеют много закономерностей, общих с информационным контекстом, формирующимся в процессе зрительного восприятия, памяти, принятия решений, физического и когнитивного функционирования [4]. Нейробиология плацебо-эффектов — новое, быстро развивающееся направление, которое объединяет разнообразные области нейробиологии человека и животных: поведенческие, эмоциональные реакции, физиологические закономерности, нейровизуализационные маркеры и др.

История вопроса

Термин «плацебо» (от лат. *placebo* — буду угоден, понравлюсь) упоминается в переводе греческого варианта Ветхого Завета и впервые встречается в медицинских текстах в XVIII в. для описания неэффективного лечения [6]. Однако первое определение плацебо дал Р. Ноорег в 1811 г. в «Медицинском лексиконе»: «...свойство любого средства оказывать не столько лечебный эффект, сколько нравиться пациенту» [6]. Начало систематических исследований эффектов плацебо относится ко времени Второй мировой войны, когда анестезиолог Н.К. Beecher отметил, что тяжелораненым в зоне военных действий намного реже требовались анальгетики по сравнению с пациентами с аналогичными травмами в гражданских госпиталях (25% против 80%). В 1955 г. Н.К. Beecher и К. Henry [7] на основе своих наблюдений опубликовали статью «The Powerful Placebo», которая положила начало систематическим исследованиям плацебо. Уже тогда Н.К. Beecher высказывал предположение, что плацебо может давать клинически значимые эффекты, однако в последующем это утверждение было поставлено под сомнение из-за того, что не существовало доказательств клинической эффективности плацебо, за исключением некоторого влияния на тревогу, болевые реакции и другие незначительные проявления. Плацебо стало рассматриваться как синоним слова «пустышка» и использоваться для сравнения эффектов лекарственных средств (ЛС) в клинических исследованиях. С этого времени многочисленные работы в различных областях медицины продемонстрировали сложный характер эффектов плацебо, сопровождающихся широким кругом психофизиологических ответов. Высокая клиническая эффективность плацебо зарегистрирована при ряде состояний [8, 9], при этом наиболее изученной является плацебо-аналгезия.

Биологические механизмы плацебо-аналгезии впервые зарегистрированы в 1978 г., на основании наблюде-

ний, в которых анальгетические эффекты плацебо подавлялись опиоидным антагонистом налоксоном, что указывало на активацию эндогенной опиоидной системы индуцированными плацебо-ожиданиями обезболивания [10]. Уже тогда J.D. Levine и соавт. [10] показали, что метод введения ЛС может влиять на анальгетический ответ и эффект плацебо может быть устранен с помощью скрытой процедуры лечения и, наоборот, усилен при использовании открытой процедуры. При этом плацебо обладает такой же мощной анальгетической способностью, как скрытая инъекция 8 мг морфина. В дальнейшем исследования разных типов болевых синдромов с использованием плацебо систематически демонстрировали, что ожидания потенциального эффекта обезболивания имеют реальные физиологические последствия. Примечательно, что при применении плацебо можно получить как положительный, так и отрицательный эффект (ноцебо).

Термин «ноцебо» (от лат. *nocebo* — причиню вред) предложен в 1961 г. W. Kennedy [11] для обозначения ухудшения симптомов заболевания при использовании активного ЛС или индифферентного воздействия. Это самостоятельный феномен, который не является ятрогенным действием лекарств и не связан с истинными фармакологическими побочными эффектами. Соответственно, применительно к исследованиям этих процессов у пациентов с болевыми синдромами используют термины «плацебо-аналгезия» и «ноцебо-гипералгезия». В результате в клинической практике ноцебо стало рассматриваться как проявление негативного влияния на пациента активных веществ. Понятие «ноцебо» применимо, в частности, к случаям, когда пациент начинает принимать лекарство и отмечает «побочные эффекты», которые традиционно не упоминаются в литературе и нехарактерны для этого препарата. Важность этой концепции в том, что такие «побочные эффекты» предполагают потенциальное прекращение лечения и, следовательно, искажают информацию о реальной эффективности препарата [12].

Эффекты плацебо использовались на протяжении всей истории медицины, чтобы успокоить пациента, уменьшить тревогу. По широко распространенному мнению, плацебо может заставить больного «чувствовать себя лучше», и наличие эффекта плацебо предполагает, что симптомы не вызваны реальной или органической болезнью. Однако клинические исследования, напротив, демонстрируют значимое объективное действие плацебо при самых разных состояниях. При этом влияние плацебо на здоровье осуществляется при посредстве разнообразных реакций — поведенческих, вегетативных, эндокринных и иммунных [4]. Эти наблюдения показывают клиническую реальность и воспроизводимость эффектов плацебо.

Изучение плацебо важно еще и потому, что в большинстве клинических исследований не предусмотрен контроль с включением группы пациентов с естественным течением заболевания. Единичные исследования с таким дизайном позволяют выявить объективное влияние плацебо на ключевые клинические параметры при многих заболеваниях. При этом эффекты плацебо могут быть такими же выраженными, как и эффекты активного ЛС [13], или даже превосходить их [14], могут снизить уровень инвалидизации и улучшить качество жизни пациента на месяцы или более. В некоторых случаях, особенно при сердечно-сосу-

дистых заболеваниях, приверженность плацебо-препаратам связана с уменьшением смертности. Наиболее изученными эти закономерности являются при различных формах хронической боли.

Клинические исследования плацебо-аналгезии

Плацебо используют в клинических исследованиях с открытым (open-label) и закрытым (слепым) дизайном. В открытом исследовании как исследователи, так и другие участники знают, какое лечение проводится. В закрытом (слепом) исследовании пациенты (одиночное слепое) или все участники (двойное слепое) не проинформированы о том, какое лечение применяется. В клинической практике и клинических исследованиях плацебо часто используют открыто. Значение открытого использования плацебо хорошо демонстрирует работа L. Colloca и соавт. [9], которые установили, что у пациентов с болевыми синдромами, которых включали в обучающие информационные программы, длительное применение разных доз плацебо приводило к появлению поведенческих и биологических ответов, аналогичных таковым активных ЛС. Клинические наблюдения показывают, что использование плацебо после многократного применения активного лечения (например, морфина) сопровождается эффектом, подобным действию активного ЛС. Терапевтический эффект в этих случаях выше, чем при использовании только плацебо [8]. J.E.G. Charlesworth и соавт. [15] провели систематический обзор нескольких исследований открытого применения плацебо и пришли к выводу, что использование плацебо в клинической практике может быть экономически выгодным для облегчения умеренной боли и депрессии. Преднамеренное использование эффектов плацебо практикуется врачами повсеместно. Так, масштабный опрос клиницистов из 12 разных стран показал, что от 17 до 80% врачей применяют в качестве плацебо сахарные таблетки, инъекции физиологического раствора и др. [16].

Изучение эффектов плацебо при болевых синдромах сопряжено с рядом трудностей. Поскольку уровни боли подвержены закономерным колебаниям, бывает сложно провести границу между эффектами естественного течения заболевания и плацебо-ответом и плацебо-эффектом. Несмотря на несколько попыток достижения консенсуса в отношении дефиниций, термины «плацебо-ответ» и «плацебо-эффект» используются в литературе как взаимозаменяемые. В клинических исследованиях, в которых плацебо служит контролем действия активного ЛС, плацебо-ответ расценивается как изменение симптома после введения инертного агента (плацебо). Плацебо-ответ, как правило, не сравнивается с аналогичными показателями контрольной группы без лечения, и поэтому он не может быть отделен от влияния факторов, определяющих естественное течение заболевания.

С момента проведения первых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в прошлом веке и по сегодняшний день механизмы плацебо вызывают оживленные дискуссии. В настоящее время известно, что при некоторых формах патологии плацебо демонстрирует крайне высокий эффект, сопоставимый с действием ЛС. Например, наименьший эффект плацебо выявляется в исследованиях с такими конечными точка-

ми, как случаи инсульта, смерти и инфаркта миокарда. А в неврологической практике наиболее значимые эффекты плацебо наблюдаются в исследованиях болевых синдромов, особенно при невропатической боли и первичной головной боли.

При оценке роли плацебо-аналгезии у пациентов с различными цефалгическими синдромами, помимо психологических и физиологических механизмов, обсуждается и ряд других проблем. Во-первых, исходно многие типы головной боли (мигрень и головная боль напряжения) протекают в виде приступов, которые проходят самостоятельно. Во-вторых, течение этих заболеваний характеризуется спонтанными ремиссиями, что может неправильно интерпретироваться как влияние плацебо. В исследованиях эффективности аспирина и метоклопрамида эффект плацебо составляет в среднем 25% и мало отличается от эффективности действующего ЛС. А в клинических исследованиях триптанов эффект плацебо при купировании острого приступа мигрени достигает 30% [17].

Еще более удивительны эффекты плацебо, наблюдаемые в исследованиях невропатической боли. Например, в систематическом обзоре W. Häuser и соавт. [18] показано, что в группах с применением активного ЛС анальгетическое действие было обусловлено плацебо у 45% пациентов с диабетической невропатией и у 62% — с фибромиалгией [18]. Исходя из этих данных, логичнее было бы сопоставлять эффекты исследуемого препарата с анальгетическим действием известного ЛС, а не плацебо. Это и многие другие исследования наглядно демонстрируют, что применение плацебо для контроля лечения невропатической боли не оптимально.

По сравнению с действием плацебо об эффектах ноцебо известно гораздо меньше, потому что моделирование реакций ноцебо является стрессовой процедурой и сопровождается очевидными негативными последствиями, что с этической точки зрения является существенным ограничением для исследования. Однако, несмотря на отсутствие специальных исследований, в клинических испытаниях проводится эпидемиологический анализ этих эффектов. При этом общепринятая практика медицинской отчетности такова, что вся информация о неблагоприятных событиях, наблюдавшихся в ходе данной активной медикаментозной терапии и ранее не упоминавшихся в литературе, регистрируется и подвергается анализу.

Знание нейробиологии и психологии плацебо- и ноцебо-эффектов важно как для фундаментальных и клинических исследований, так и для клинической практики. В клинических испытаниях, в которых активное лечение сравнивается с плацебо, наряду с изучением механизмов этих эффектов можно более точно оценить их и попытаться свести к минимуму, изменив дизайн исследований. Кроме того, лучшее понимание этих эффектов может повлиять на выбор приоритетных стратегий лечения в клинической практике. Сегодня стоит задача изучения нейробиологических эффектов плацебо и ноцебо для целостного понимания всех процессов, связанных с лечением больных.

Нейробиология плацебо-аналгезии

Клинико-экспериментальные данные показывают, что среди эффектов плацебо стабильно регистрируются

разнообразные реакции вегетативной и нейроэндокринной систем. Примером является исследование дозозависимых эффектов плацебо, в котором оценивались уровни боли, автономные реакции (кожное сопротивление, зрачковые реакции и др.) и электрофизиологические параметры [19]. Его участники получали три идентичных инертных крема, которые в соответствии с инструкцией различались по выраженности противоболевого действия. Применяя различные по интенсивности болевые стимулы, авторы продемонстрировали четкие противоболевые эффекты с характерными вегетативными реакциями пропорционально дозе плацебо. Эта парадигма, называемая обучением реагирования, позволяет манипулировать процессами ассоциативного обучения и когнитивного ожидания и является классической моделью изучения эффектов плацебо в экспериментальных условиях. Вместе с тем применение плацебо может сопровождаться и гормональными реакциями, которые опосредуются активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Более того, показано, что реакции усиления боли (ноцебо-эффект) при применении инертных агентов могут сопровождаться увеличением уровня периферического кортизола, что блокируется бензодиазепиновыми анксиолитиками [20]. Известно, что применение агониста серотониновых рецепторов суматриптана сопровождается повышением уровня кортизола и гормона роста. У экспериментальных животных после повторных инъекций суматриптана введение физиологического раствора само по себе вызывало увеличение уровня обоих гормонов [21]. В клинических условиях эти эффекты также воспроизводились, даже в случаях с использованием инструкций, предполагающих противоположные ожидания [22]. Эффекты плацебо могут вызывать активацию и других гормональных систем, в том числе регулирующих пищевое поведение [22].

Наиболее убедительные эффекты плацебо продемонстрированы в исследованиях с применением модели фармакологического кондиционирования, например при использовании вкусовых раздражителей (ароматизированный напиток) одновременно с иммунодепрессантами (циклоспорин). Как у человека, так и у грызунов последующее воздействие только на вкусовые рецепторы подавляло периферические иммунные ответы, в том числе пролиферацию Т-лимфоцитов, высвобождение интерлейкина 2 и интерферона из периферических лимфоцитов [23]. Манипуляции с плацебо могут влиять на воспалительные реакции. Например, ознакомление с рекламной информацией о ЛС и последующее введение плацебо в качестве антигистаминного препарата сопровождалось уменьшением размера кожной реакции на специфический аллерген [24]. В экспериментах с вербальными манипуляциями вероятности появления головной боли в ответ на физические стимулы показано повышение уровня простагландина, который подавлялся введением плацебо [25]. Примечательно, что этот эффект наблюдался у всех участников исследования, хотя информация была предоставлена лишь одному из них и передана через социальные сети другим, что демонстрирует значение психологического контекста в осуществлении физиологических реакций плацебо.

Современные методы нейровизуализации, включая функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ), молекулярную визуализацию глюкозы, дофамина

и опиоидной активности с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), электроэнцефалографию и магнитоэнцефалографию, позволили получить много новых данных о нейробиологии эффектов плацебо. За последние 12 лет почти 40 ПЭТ- и фМРТ-исследований влияния плацебо на болевые проявления способствовали углубленному пониманию функционирования систем, которые участвуют в плацебо-аналгезии и ноцебо-гипералгезии. Основные системы болевого процессинга могут служить мишенями для изучения механизмов плацебо-индуцированной анальгезии. В качестве таких мишеней могут рассматриваться структуры медиального таламуса, первичная и вторичная (S2) соматосенсорная кора, а также дорзальные (dpINS), срединные и передние (aINS) отделы инсулярной извилины и дорзальные отделы передней угловой извилины (dACC). Применение плацебо может подавлять индуцированную болевой стимуляцией активность всех этих областей, причем наиболее заметны эти эффекты в dACC, таламусе и aINS [26]. Во многих исследованиях получена прямая зависимость между выраженностью плацебо-аналгезии и степенью снижения активации этих зон в ответ на повреждающий стимул [26].

Боль — это комплексный сенсорный процесс, который включает в себя также когнитивный и эмоционально-аффективный домены, при этом неясно, на какие аспекты процесса формирования и оценки боли влияют разные виды плацебо. Многие мозговые структуры, которые относятся к «болевым матрицам» и участвуют в формировании плацебо-аналгезии, обеспечивают ряд других когнитивных и аффективных процессов, в том числе базовые процессы перцепции и принятия решений [27], а также эмоциональные реакции, не вызванные болью [28]. Областями, наиболее тесно связанными с ноцицептивной обработкой и наиболее специфичными для формирования боли, являются dpINS и S2, которые также осуществляют эффекты плацебо-аналгезии [26]. Нейровизуализационные исследования демонстрируют, что в плацебо-аналгезии задействованы эндогенные механизмы модуляции боли с участием разнообразных систем на нескольких уровнях нейроматрикса — от спинного мозга до префронтальной коры (PFC) [29]. Ключевым звеном здесь являются нисходящие системы модуляции боли, включающие в себя проекции от ствола мозга к спинному мозгу, которые могут облегчать или редуцировать ноцицептивные ответы. Эти системы содержат множество нейрохимических структур, среди которых особая роль отводится центральным опиоидергическим путям, проходящим от околводопроводного серого вещества (PAG) через рострорентральный продолговатый мозг (RVM) к спинному мозгу. PAG получает прямые проекции от вентромедиальной, вентролатеральной PFC, миндалевидного комплекса, прилежащего ядра (NAc) и гипоталамуса [30], что обеспечивает контроль со стороны PFC и лимбической системы как над ноцицептивной афферентацией, так и над центральным контуром болевого процесса [28].

J.D. Levine и соавт. [10], а затем в многочисленных исследованиях было показано, что плацебо-аналгезия может блокироваться опиоидным антагонистом налоксоном. Специальные исследования фМРТ-активности опиоид-содержащих структур, особенно PAG и RVM, обнаружили индуцированное плацебо увеличение активности μ -опиоидной системы в PAG [31]. Последовательное плацебо-индуциро-

ванное повышение уровня оксигенации в PAG наблюдается не только в ответ на плацебо, но и в условиях ожидания его применения и коррелирует с выраженностью анальгезии [32]. Важно отметить, что эффект плацебо в отношении активации структур PAG и RVM, а также связанной с болью активности мозга подавляется налоксоном [31]. Активация эндогенной опиоидной системы может угнетать трансмиссию ноцицептивных сигналов в заднем роге спинного мозга, а применение плацебо — подавлять спинальные реакции на болевые стимулы [32] и эффект вторичной гипералгезии в пределах зоны болевой стимуляции [33]. В то же время плацебо-гипералгезия может усиливать спинальные ноцицептивные рефлексы и нивелировать эффекты обезболивающих процедур [33].

В плацебо-аналгезии участвуют системы модуляции боли. В условиях применения болевой стимуляции наиболее значимые активационные сдвиги наблюдаются в дорсолатеральных и вентромедиальных отделах PFC, поясной извилины и орбитофронтальной коре. Увеличение активности в этих областях, как правило, коррелирует со степенью субъективно ощущаемой анальгезии. Одновременно отмечается увеличение активности многих из этих регионов в условиях ожидания болевого стимула, которое может быть предиктором индивидуальных различий в плацебо-аналгезии [34]. Особое значение в механизмах плацебо-аналгезии придается рассмотрению состояния функциональных связей в пределах болевого нейроматрикса. Вызванная применением плацебо активация дорсолатеральной PFC ассоциируется с повышенной активностью в PAG, и специфические методы фМРТ позволяют установить, что высокий уровень плацебо-ответов зависит от плотности коммуникативных волокон трактов, связывающих разные отделы PFC с PAG [35]. Изучение с помощью фМРТ функциональных связей между PFC и NAc показывает предиктивную роль этих структур в развитии хронической боли в спине [32], что предполагает их участие в эффектах долговременного болевого поведения. NAc может также иметь важное значение для прогнозирования индивидуальных различий плацебо-эффектов и для выявления плацебо-респондентов. Выраженность плацебо-анальгетических реакций определяется структурными и функциональными характеристиками NAc, в том числе активностью опиоидергических систем [31]. Объем серого вещества NAc и плацебо-реакции также положительно коррелируют с индивидуальными характеристиками, такими как оптимизм, высокая мотивированность в поиске вознаграждения и др. [31]. Поэтому межличностные различия в структуре и функции NAc могут расширить представления о том, почему некоторые люди являются плацебо-респондентами, а другие — нет.

Нейропсихология плацебо-аналгезии

В последние десятилетия психологические аспекты формирования плацебо-аналгезии активно изучаются. Облегчение симптомов заболевания возможно благодаря особенностям восприятия и убеждений пациента относительно лечения и зависит от любых факторов, связанных с процессом терапии. Механизмы эффектов плацебо, скорее всего, не являются специфичными только для плацебо и сопровождают практически любой тип лечения. Стандартный открытый процесс терапии осуществляется двумя путями: за счет специфического действия ЛС, с одной стороны, и за

счет эффектов контекста лечения — с другой [36]. В некоторых случаях эффект контекста лечения может быть эквивалентным, а в некоторых — и более высоким, чем собственно эффект ЛС. Исследования механизмов плацебо направлены на выделение этих эффектов контекста и, соответственно, на оценку закономерности обеспечения процессов эндогенной саморегуляции и самоконтроля.

Когда сравниваются индифферентное и действующее вещества, предполагается, что эффекты последнего обусловлены непосредственно свойствами ЛС. Эффекты плацебо связаны непосредственно с участием исследования или пациентом, проходящим лечение. В стандартных условиях, при открытом способе лечения, пациент получает информацию о проводимом лечении. Таким образом, терапевтический эффект данного метода складывается из действия собственно ЛС и ответа пациента на лечение (эффекты контекста) [37]. Поэтому улучшение симптомов, возникающее в результате лечения при многих расстройствах, частично объясняется эффектами плацебо. Изменение любых условий окружающей среды может усилить или уменьшить клиническую эффективность лечения. Поскольку эффекты плацебо — неотъемлемая часть открытого введения ЛС, они являются важным компонентом лечения, которым можно манипулировать для достижения желаемых результатов. Эффект плацебо в этих случаях рассматривается уже не просто как контроль действия ЛС, а скорее как полезный инструмент улучшения стандартных схем лечения. Даже при использовании открытого введения плацебо вместо ЛС ознакомление пациентов с эффектами плацебо может способствовать достижению лучшего результата лечения, чем у пациентов, не обладающих такой информацией [38]. Понимание того, как и почему возникают плацебо-эффекты, может позволить клиницистам и исследователям использовать эти эффекты для улучшения реакции пациентов на лечение при широком спектре клинических расстройств.

Контекст лечения весьма разнообразен и включает в себя множество факторов, которые могут влиять на эффекты плацебо: ожидание облегчения симптомов, общение с врачом, атрибуты скрытой и открытой процедуры лечения и предшествующий опыт терапии в целом [39]. В совокупности эти и другие факторы запускают «активные» составляющие, которые и вызывают эффект плацебо. Любая целенаправленная или случайная манипуляция этими факторами может повлиять на терапевтический результат. Чтобы успешно использовать эти составляющие контекста лечения, необходимо исследовать их механизмы.

Адаптивная роль ЦНС состоит, в частности, в формировании оптимальных форм поведения в меняющихся условиях внешней среды. Одним из важных способов этой адаптации является использование контекстной информации для оптимизации процесса восприятия, высокого уровня селективного внимания. Например, функция ганглиозных клеток сетчатки заключается не столько в реагировании на стимуляцию, сколько в поддержании тонически активированного состояния в ожидании движущегося стимула [40], который позволяет воспринимать движущиеся объекты. Подобное «предиктивное поведение» наблюдается при активации нейронов в разных областях мозга, а теории «предиктивного кодирования» предполагают, что этот механизм является универсальным для нервной системы человека [40]. В соответствии с этой концепцией по-

веденческая реакция на потенциально угрожающие стимулы может варьироваться в зависимости от окружающего контекста. Сами поведенческие ответы, таким образом, определяются не столько восприятием, сколько его прогностическими процессами и зависят от контекста события, и каждый из них вызывает разные реакции в зависимости от особенностей контекста. Вполне вероятно, что эффекты плацебо представляют собой специфические механизмы процессов адаптации, которые подготавливают организм к реакции на ожидаемые стимулы и события на основе контекстных сигналов.

Боль носит адаптивный характер, поскольку она выполняет защитную функцию и увеличивает выживаемость в опасных для жизни ситуациях. Однако боль не является достоверным проявлением истинного повреждения ткани или прямым эффектом восходящей ноцицептивной афферентации [37]. Скорее она является изменчивой формой адаптации, которая, как и другие адаптивные ответы, формируется под влиянием ожидаемых результатов на основе контекстной информации [41]. Этот контекст может включать факторы окружающей среды, внутреннее состояние и когнитивно-ориентированные цели [42]. Гибкость связи между болевым опытом и функциональным соматическим состоянием обеспечивает возможность для адаптации, чтобы наделить индивида соответствующим объемом информации для достижения текущих мотивационных целей.

В экспериментальных условиях для выявления эффектов плацебо-аналгезии часто используются манипуляции с процессами ожидания. В экспериментах, направленных на снижение уровня предполагаемого болевого ответа при применении плацебо, как правило, наблюдается уменьшение болевых ощущений и, наоборот, формирование негативных ожиданий вызывает снижение аналгетических эффектов плацебо [42]. Эти закономерные ответы наиболее ярко проявляются у индивидов, наделенных такими чертами, как открытость, оптимистичность и отзывчивость. Между тем, если ожидания облегчения боли подвергаются воздействию каких-либо стимулов или информации о снижении эффективности предполагаемого лечения, то последующий обезболивающий эффект снижается. Даже при манипуляциях с кондиционированием (воздействие болевых стимулов разной интенсивности), когда испытуемым сообщают, что плацебо уменьшит боль, и демонстрируют, как интенсивность боли снижается после введения плацебо, лица, имеющие более низкий уровень ожиданий обезболивания, не сообщают об уменьшении боли при использовании плацебо [43]. При комбинированном моделировании, т. е. манипуляциях с кондиционированием и ожиданиями, достигается более выраженный эффект плацебо-аналгезии. Хотя включение манипуляций с кондиционированием значимо усиливает эффект аналгезии, он может быть полностью нивелирован негативными ожиданиями. Так, предварительное применение болевой стимуляции высокой интенсивности, несмотря на последующее кондиционирование различными стимулами, подавляет эффект плацебо-аналгезии и в последующем препятствует его выработке.

Эффекты формирования ожиданий чрезвычайно важны для модуляции болевого ощущения не только с помощью стандартных парадигм плацебо, но и другими способами. Так, в одном исследовании испытуемым предъявляли условные сигналы, которые были сопряжены с визуальными

представлениями об интенсивности стимула (фотографии термометра), а не с фактическими ощущениями боли [44]. В этой парадигме «символического кондиционирования» участники наблюдали ассоциации между визуальными сигналами и интенсивностью боли, не испытывая реальной физической боли, т. е. при отсутствии какого-либо первичного подкрепления. В другом экспериментальном исследовании применяли визуальные сигналы, которые свидетельствовали о переживаниях боли другими пациентами и были представлены непосредственно перед тем, как участникам предъявлялись болевые стимулы [45]. Интенсивность боли и связанные с ней вегетативные реакции напрямую зависели от полученной визуальной информации. Эта парадигма с «символическим кондиционированием» демонстрирует ассоциацию болевого переживания с формированием процессов ожидания и его ключевую роль в модуляции боли. Таким образом, информационная ценность сигналов является критическим компонентом кондиционирования, которое во многом предопределяет эффект плацебо-аналгезии.

Заключение

В последние годы отмечается существенный прогресс в изучении феномена плацебо-аналгезии. Многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения демонстрируют, что плацебо-аналгезия реально существует и сопровождается клинически значимыми эффектами. Боль является оптимальной моделью для исследования эффектов плацебо по нескольким причинам. Системы, которые индуцируют и модулируют боль, хорошо изучены, установлена связь плацебо-аналгезии и других форм поведенчески вызванного обезболивания с активацией механизмов контроля боли [26]. Кроме того, показаны схожие эффекты плацебо-индуцированного обезболивания как у здоровых лиц, так и в популяциях больных [42]. Наконец, многочисленные исследования нейробиологических механизмов, лежащих в основе других форм модуляции боли, включая влияние эмоциональных факторов, сенсорной стимуляции, эмоционального подкрепления и отвлечения внимания, демонстрируют обширное перекрытие их с механизмами, связанными с плацебо-аналгезией [38, 42].

Концепции плацебо- и ноцебо-эффектов в лечении болевых синдромов вызывают все больший интерес и с практической точки зрения. Эффекты плацебо могут использоваться в клинической практике с соблюдением определенных этических требований к процедуре лечебного воздействия. В то же время плацебо-эффекты крайне затрудняют оценку реального действия изучаемых ЛС, что представляет большую проблему для клинических исследований, которая пока далека от решения. Феномен ноцебо между тем, несомненно, несет значительный негативный потенциал и может препятствовать соблюдению режима приема ЛС, приводить к отказу от лечения, негативно влиять на оценку реальных эффектов ЛС.

Современные представления о механизмах действия плацебо позволяют поднять на более высокий уровень проблему взаимоотношений врача и пациента. Медицинское общение является как вербальным, так и невербальным, причем невербальное общение гораздо эффективнее и способно превратить процесс лечения в плацебо или ноцебо. Таким образом, феномен плацебо-аналгезии дает реальную возможность управлять болью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benedetti F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*. 2014 Nov 5;84(3):623-37. doi: 10.1016/j.neuron.2014.10.023. Epub 2014 Nov 5.
2. Meissner K. The placebo effect and the autonomic nervous system: evidence for an intimate relationship. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 Jun 27;366(1572):1808-17. doi: 10.1098/rstb.2010.0403.
3. Pressman A, Avins AL, Neuhaus J, et al. Adherence to placebo and mortality in the Beta Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *Contemp Clin Trials*. 2012 May;33(3):492-8. doi: 10.1016/j.cct.2011.12.003. Epub 2012 Jan 12.
4. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Jul;16(7):403-18. doi: 10.1038/nrn3976.
5. Buchel C, Geuter S, Sprenger C, Eippert F. Placebo analgesia: a predictive coding perspective. *Neuron*. 2014 Mar 19;81(6):1223-1239. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.042.
6. Hooper R. Quincy's Lexicon-Medicum. A New Medical Dictionary. London; 1811.
7. Beecher HK, Henry K. The Powerful Placebo. *J Am Med Assoc*. 1955 Dec 24;159(17):1602-6.
8. Manchikanti L, Boswell MV, Kaye AD, et al. Therapeutic Role of Placebo: Evolution of a New Paradigm in Understanding Research and Clinical Practice. *Pain Physician*. 2017 Jul;20(5):363-386.
9. Colloca L, Enck P, DeGrazia D. Relieving pain using dose-extending placebos: A scoping review. *Pain*. 2016 Aug;157(8):1590-8. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000566.
10. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978 Sep 23;2(8091):654-7.
11. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World*. 1961 Sep;95:203-5.
12. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*. 2008 Jul 31;59(2):195-206. doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.030.
13. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, et al. Altered placebo and drug labelling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med*. 2014 Jan 8;6(218):218ra5. doi: 10.1126/scitranslmed.3006175.
14. Leuchter AF, Hunter AM, Tarter M, Cook I. A. Role of pill-taking, expectation and therapeutic alliance in the placebo response in clinical trials for major depression. *Br J Psychiatry*. 2014 Dec;205(6):443-9. doi: 10.1192/bjp.bp.113.140343. Epub 2014 Sep 11.
15. Charlesworth JEG, Petkovic G, Kelley JM, et al. Effects of placebos without deception compared with no treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2017 May;10(2):97-107. doi: 10.1111/jebm.12251.
16. Conrad R. The hardest thing to see is what is in front of your eyes - quo vadis placebo analgesia? *J Pain Res*. 2016 Oct 14;9:819-823. eCollection 2016.
17. Diener HC, Schorn CF, Bingel U, Dodick DW. The importance of placebo in headache search. *Cephalalgia*. 2008 Oct;28(10):1003-11. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01660.x. Epub 2008 Aug 22.
18. Häuser W, Bartram-Wunn E, Bartram C, et al. Systematic review: placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy- magnitude and patient-related predictors. *Pain*. 2011 Aug;152(8):1709-17. doi: 10.1016/j.pain.2011.01.050. Epub 2011 Mar 22.
19. Nakamura Y, Donaldson GW, Kuhn R, et al. Investigating dose-dependent effects of placebo analgesia: a psychophysiological approach. *Pain*. 2012 Jan;153(1):227-37. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.024. Epub 2011 Nov 21.
20. Johansen O, Brox J, Flaten MA. Placebo and nocebo responses, cortisol, and circulating β -endorphin. *Psychosom Med*. 2003 Sep-Oct;65(5):786-90.
21. Guo JY, Yuan XY, Sui F, et al. Placebo analgesia affects the behavioral despair tests and hormonal secretions in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Sep;217(1):83-90. doi: 10.1007/s00213-011-2259-7. Epub 2011 Mar 30.
22. Benedetti F, Lopiano L, Lanotte M, et al. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*. 2003 May 15;23(10):4315-23.
23. Schedlowski M, Pacheco-Lopez G. The learned immune response: Pavlov and beyond. *Brain Behav Immun*. 2010 Feb;24(2):176-85. doi: 10.1016/j.bbi.2009.08.007. Epub 2009 Aug 19.
24. Kamenica E, Naclerio R, Malani A. Advertisements impact the physiological efficacy of a branded drug. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 6;110(32):12931-5. doi: 10.1073/pnas.1012818110. Epub 2013 Jul 22.
25. Benedetti F, Durando J, Vighetti S. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain*. 2014 May;155(5):921-8. doi: 10.1016/j.pain.2014.01.016. Epub 2014 Jan 21.
26. Geuter S, Eippert F, Attar CH, Büchel C. Cortical and subcortical responses to high and low effective placebo treatments. *Neuroimage*. 2013 Feb 15;67:227-36. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.029. Epub 2012 Nov 28.
27. Yarkoni T, Poldrack RA, Nichols TE, et al. Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nat Methods*. 2011 Jun 26;8(8):665-70. doi: 10.1038/nmeth.1635.
28. Lindquist KA, Wager TD, Kober H, Bliss-Moreau E, Barrett LF. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behav Brain Sci*. 2012 Jun;35(3):121-43. doi: 10.1017/S0140525X11000446.
29. Heinricher M, Fields H, Basbaum A. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, editors. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. Elsevier Health Sciences; 2013. P. 129-42.
30. Barbas H, Saha S, Rempel-Clower N, Ghashghaei T. Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neurosci*. 2003 Oct 10;4:25.
31. Wager T, Scott D. Placebo effects on human-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jun 26;104(26):11056-61. Epub 2007 Jun 19.
32. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*. 2009 Aug 27;63(4):533-43. doi: 10.1016/j.neuron.2009.07.014.
33. Matre D, Casey KL, Knardahl S. Placebo-induced changes in spinal cord pain processing. *J Neurosci*. 2006 Jan 11;26(2):559-63.
34. Wager TD, Atlas LY, Leotti LA, Rilling JK. Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *J Neurosci*. 2011 Jan 12;31(2):439-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3420-10.2011.
35. Stein N, Sprenger C, Scholz J, et al. White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia. *Pain*. 2012 Nov;153(11):2210-7. doi: 10.1016/j.pain.2012.07.010. Epub 2012 Sep 5.
36. Geuter S, Koban L, Wager TD. The cognitive neuroscience of placebo effects: concepts predictions, and physiology. *Annu Rev Neurosci*. 2017 Jul 25;40:167-188. doi: 10.1146/annurev-neuro-072116-031132. Epub 2017 Apr 7.
37. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron*. 2015 Aug 5;87(3):474-91. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.005.
38. Kisaalita N, Staud R, Hurley R, Robinson M. Placebo use in pain management: the role of medical context treatment efficacy, and deception in determining placebo acceptability. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2638-45. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.029. Epub 2014 Sep 28.
39. Лапин ИП. Плацебо и терапия. Санкт-Петербург: Лань; 2000. 224 с. [Lapin IP. *Placebo i terapiya* [Placebo and therapy]. Saint-Petersburg: Lan'; 2000. 224 p.]
40. Barrett LF, Simmons WK. Interoceptive predictions in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Jul;16(7):419-29. doi: 10.1038/nrn3950. Epub 2015 May 28.
41. Geuter S, Boll S, Eippert F, Büchel C. Functional dissociation of stimulus intensity encoding and predictive coding of pain in the insula. *Elife*. 2017 May 19;6. pii: e24770. doi: 10.7554/eLife.24770.
42. Schafer SM, Geuter S, Wager TD. Mechanisms of placebo analgesia: A dual-

process model informed by insights from cross-species comparisons. *Prog Neurobiol.* 2018 Jan;160:101-122. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.008. Epub 2017 Nov 3.
43. Watson A, El-Deredy W, Bentley DE, et al. Categories of placebo response in the absence of

site-specific expectation of analgesia. *Pain.* 2006 Dec 15;126(1-3):115-22. Epub 2006 Aug 4.
44. Jepma M, Wager TD. Conceptual conditioning: mechanisms mediating conditioning effects on pain. *Psychol Sci.* 2015 Nov;26(11):1728-39. doi:

10.1177/0956797615597658. Epub 2015 Sep 17.
45. Koban L, Wager TD. Beyond conformity: social influences on pain reports and physiology. *Emotion.* 2016 Feb;16(1):24-32. doi: 10.1037/emo0000087. Epub 2015 Aug 31.

Поступила 1.09.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Янишевский С.Н.

Кафедра нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»,
Санкт-Петербург, Россия
195027, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Современные стратегии повышения эффективности и безопасности профилактики и лечения эмболического инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий. Возможности нейтрализующей терапии

Представлен обзор современных данных, касающихся состояния неврологической помощи и проведения тромболиза у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), получающих оральные антикоагулянты. Показано, что в настоящее время существенно расширяются возможности оказания эффективной и относительно безопасной неотложной помощи пациентам с ИИ, в том числе получающим новые оральные антикоагулянты. Поскольку для проведения реканализирующей терапии необходимо блокировать эффект антикоагулянта, в качестве базовой терапии с целью профилактики инсульта должен быть назначен антикоагулянт, имеющий специфический антагонист.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; оральные антикоагулянты; тромболитическая терапия; новые оральные антикоагулянты; специфический антагонист; идаруцизумаб; дабигатран.

Контакты: Станислав Николаевич Янишевский; stasya71@yandex.ru

Для ссылки: Янишевский С.Н. Современные стратегии повышения эффективности и безопасности профилактики и лечения эмболического инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий. Возможности нейтрализующей терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):116–120.

Current strategies to improve the efficiency and safety of prevention and treatment of embolic stroke in non-valvular atrial fibrillation: possibilities of neutralizing therapy

Yanishevsky S.N.

M.I. Astvatsaturov Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 195027

The paper reviews an update on the status of neurological care and thrombolysis in patients with ischemic stroke (IS) who take oral anticoagulants. The possibilities of providing effective and relatively safe emergency care to patients with IS, including those receiving new oral anticoagulants, are shown to be substantially expanded now. Since it is necessary for recanalization therapy to block the effect of an anticoagulant, the latter that has a specific antagonist should be prescribed as a basic therapy to prevent stroke.

Keywords: atrial fibrillation; oral anticoagulants; thrombolytic therapy; new oral anticoagulants; specific antagonist; idarucizumab; dabigatran.

Contact: Stanislav Nikolaevich Yanishevsky; stasya71@yandex.ru

For reference: Yanishevsky S.N. 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):116–120.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-116-120

Проблемы оказания неотложной неврологической помощи пациентам с фибрилляцией предсердий. Особенности проведения тромболитической терапии (ТЛТ) у пациента, регулярно принимающего новые оральные антикоагулянты (НОАК)

Инсульт по-прежнему занимает лидирующие позиции среди всех заболеваний, приводящих к инвалидизации или смерти. Среди основных факторов риска развития инсульта выделяют артериальную гипертензию, стенозирующий атеросклероз, фибрилляцию предсердий, сахарный диабет 2-го типа, тромбофилию. Применение усовершенствованных

технологий контроля сердечного ритма демонстрирует постоянно увеличивающуюся долю пациентов с фибрилляцией предсердий, у которых риск инсульта может быть очень высоким [1]. У пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском возникновения инсульта безальтернативным способом профилактики является применение оральных антикоагулянтов. Использование антагонистов витамина К (АВК) значительно уменьшило риск развития ИИ в сравнении с применением антиагрегантов. Препятствием для длительного назначения АВК являются нестабильность значений международного нормализованного отношения (МНО) у пациента и, как следствие, не всегда удовлетвори-

тельный контроль рисков развития ИИ и геморрагических осложнений. Появление не витамин-К-зависимых антикоагулянтов (НОАК) значительно упростило систему контроля, связанную в первую очередь с безопасностью длительного использования препаратов: метаанализы рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) четко указывают на достоверное снижение частоты развития геморрагических осложнений при использовании НОАК в сравнении с АВК [2–4]. При этом, по данным РКИ RE-LY, только один НОАК — дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день — был статистически достоверно эффективнее варфарина (АВК) в отношении профилактики ИИ, для остальных НОАК в РКИ установлена схожая с варфарином эффективность. При этом риск внутричерепных кровотечений (ВЧК) был на 72% ниже, чем при использовании варфарина (в соответствии с европейской инструкцией), и данный результат не зависел от уровня креатинина (при клиренсе креатинина >30 мл/мин) [5]. Но, несмотря на эффективность современной профилактической медицины, ежегодно у 1–2% пациентов, принимающих НОАК, развивается ИИ [6]. Это может быть связано с гетерогенностью причин, приводящих к возникновению инсульта, недостаточной приверженностью пациентов терапии (нерегулярный прием или самостоятельная отмена препарата), а также не абсолютным (хотя и значительным) снижением риска развития инсульта. Самым эффективным способом помощи пациентам с ИИ является немедленное применение реканализирующих методов терапии, в частности рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA). Существующие рекомендации по лечению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий накладывают существенные ограничения на использование rtPA у больных, получающих НОАК. Фактически, если пациент привержен терапии НОАК, регулярно принимает лекарства, то шансы на проведение ТЛТ в случае развития ИИ ничтожны из-за высокого риска появления геморрагических осложнений. Рекомендации различных медицинских сообществ, касающиеся отбора пациентов с НОАК для проведения ТЛТ, совпадают: внутривенный тромболизис рассматривают как возможный в случае, если чувствительные лабораторные тесты, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), МНО, число тромбоцитов, а также тромбиновое время (ТВ) и экариновый тест свертывания (Ecarin clotting time, ЕСТ; для дабигатрана) или активность X фактора (для ривароксабана или апиксабана) при прямом исследовании, имеют нормальные значения или пациент достоверно не принимал НОАК в течение последних 48 ч (при нормальной функции почек) [7–9]. Обобщенные рекомендации получены на основании ряда клинических исследований. Так, I. Rybinnik и соавт. [10] показали, что существуют разные варианты решений относительно проведения тромболизиса при оценке показателей АЧТВ и времени последнего приема дабигатрана. Вскоре M. Kate и соавт. [11] была откалибрована шкала соотношений активности дабигатрана и значений АЧТВ и ТВ, а также сформирован протокол принятия решения о выполнении тромболизиса у пациентов, получающих дабигатран (ТВ<38 с, АЧТВ<37 с). Пациенты, которых в дальнейшем отбирали для ТЛТ в соответствии с разработанным протоколом, не имели геморрагических осложнений.

Клинических данных об использовании внутривенного тромболизиса вне международных рекомендаций немно-

го. Так, в исследование D.J. Seiffge и соавт. [12] было включено 78 пациентов, у которых развился ИИ на фоне приема НОАК (последний прием менее чем за 48 ч), 448 пациентов, использовавших АВК, и 8938 пациентов, не получавших антикоагулянтной терапии, из 55 клинических центров. У 51 пациента, принимавшего НОАК, и 390 пациентов, леченных АВК, проведена ТЛТ. Был предпринят сравнительный анализ трех групп пациентов по признаку антикоагулянтной терапии (НОАК, АВК, отсутствие терапии). Учитывая различия между группами по возрасту, тяжести инсульта, факторам риска, уровню артериального давления, для их стандартизации применяли статистический метод квазирандомизации Propensity Score matching. В результате не выявлено различий между тремя группами в частоте внутричерепных гематом и отдаленных исходах по модифицированной шкале Рэнкина. Обнадеживающие данные этого исследования о безопасности ТЛТ имеют некоторые ограничения из-за небольшой выборки пациентов, получавших НОАК (в частности, было включено только 2 пациента, принимавших апиксабан), и существенных различий основных характеристик сравниваемых групп.

Исследование S. Shahjouei и соавт. [13] также было небольшим и ретроспективным и включало 26 пациентов, принимавших НОАК менее чем за 48 ч до ТЛТ. Встречаемость фатальных гематом после ТЛТ составила 6,5%, что расценивалось авторами как хороший показатель. Но общее число наблюдений не позволило сделать далеко идущие выводы.

В относительно крупное исследование, основанное на данных американского национального регистра пациентов с ИИ, вошел 251 больной, получавший НОАК, 1500 пациентов, принимавших варфарин и имевших МНО <1,7, в сравнении с пациентами, не использовавшими антикоагулянтной терапии [14]. В этом исследовании также не выявлено статистически достоверных различий в отношении развития ВЧК, как и любых других кровотечений или иных осложнений ТЛТ. Авторы указывают, что результаты исследования нужно рассматривать как предварительные, поскольку в нем не учитывались время, прошедшее с момента последнего приема НОАК, дополнительные коагуляционные параметры (ЕСТ, ТВ, активность X фактора), а также возможность использования реверсивных агентов.

Таким образом, сегодня стратегии, основанные на данных некоторых клинических исследований, а также на рекомендациях по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих НОАК, не дают полной уверенности в безопасности ТЛТ в случае регулярного приема любого НОАК и проведения рутинных методов обследования при поступлении пациента с признаками инсульта в сосудистый центр. У пациентов, находящихся на терапии дабигатраном, оценка АЧТВ является ориентировочным методом, исследование ТВ более надежно для определения безопасности выполнения ТЛТ. Если используются прямые ингибиторы X фактора, необходимо исследование активности X фактора, что зачастую невозможно в большинстве сосудистых центров.

Современные способы повышения безопасности ТЛТ

В крупном исследовании Y. Xian и соавт. [14] одной из статистических проблем было то, что не учитывалась возможность использования перед ТЛТ реверсирующих агентов. В настоящее время в мире зарегистрирован специфический

препарат, ингибирующий действие дабигатрана в плазме пациента, — идаруцизумаб. Препарат является гуманизированным моноклональным антителом к дабигатрану и может быстро, в течение нескольких минут, подавлять активность антикоагулянта. Область применения препарата — неотложные состояния, оказание помощи при которых может откладываться вследствие риска развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии (неотложные операции, ТЛТ и т. д.), а также жизнеугрожающие кровотечения [15]. Одна из серьезных этических проблем современной медицины — сомнения врача при решении вопроса о проведении вмешательства у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений, находящихся на антикоагулянтной терапии. Эта проблема получила решение в случае использования в качестве НОАК именно дабигатрана. В проспективном РКИ RE-VERSE AD было показано, что внутривенное болюсное использование 2 × 2,5 г идаруцизумаба полностью нейтрализует активность дабигатрана в плазме в течение нескольких минут, что было подтверждено тестами на ТВ и ЕСТ. Данное обстоятельство позволило выполнять неотложные хирургические вмешательства пациентам независимо от времени последнего приема дабигатрана, а также значительно сократило время травматических и спонтанных кровотечений.

Возможность использования идаруцизумаба у пациентов с признаками острого ИИ, получающих дабигатран, обнадеживает, так как в этом случае принятие решения о проведении ТЛТ уже не зависит от времени последнего приема антикоагулянта. Важными вопросами, требующими изучения, являются оценка эффективности тРА после инактивации дабигатрана, потенциальное развитие прокоагулянтных эффектов, риски внутримозговых и системных кровотечений [16]. Прокоагулянтный эффект реверсирующей терапии обсуждается различными врачебными сообществами. В исследовании REVERSE-AD при первичном анализе ранних данных выявлено, что у 5 из 90 пациентов развились тромботические осложнения, в основном позднее, через 72 ч после введения идаруцизумаба, никто из этих пациентов в момент возникновения осложнений не получал антитромботическую терапию. Это еще раз подчеркивает необходимость своевременного возобновления приема антикоагулянтов после разрешения неотложной ситуации, приведшей к их отмене.

Использование ингибитора дабигатрана идаруцизумаба у пациентов с ИИ с целью проведения ТЛТ

В ретроспективном исследовании S. Pikijsa и соавт. [17] проанализированы параметры 16 пациентов, которые соответствовали критериям включения (возраст старше 18 лет, острый инсульт, использование дабигатрана 110 или 150 мг 2 раза в день и идаруцизумаба перед введением тРА). Данные были получены из баз Scopus, Medline, Web of Science до 12.07.2017 г. Также в анализ вошли данные 5 собственных пациентов авторов, удовлетворявших критериям включения. Средний возраст пациентов составил 76 лет (интерквартильный интервал — InterQuartilerange, IQR 70–84). Средний балл по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) — 10 (IQR 5–11). Треть пациентов (n=7) принимали дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, 1 больной — 150 мг 1 раз в день, остальные — 100 мг 2 раза в день. Время послед-

него приема дабигатрана было точно известно у 14 (71%) пациентов и варьировало от 45 мин до 17 ч. Концентрация дабигатрана (медиана) в плазме пациентов составила 74 нг/мл (IQR 43–172,2), что не позволяло проводить ТЛТ в рутинном варианте (без идаруцизумаба). 18 пациентам был введен тРА в среднем через 155 мин (IQR 122–214) после появления симптомов инсульта. Стандартными исследуемыми показателями были АЧТВ (n=14) и ТВ (n=8). У всех пациентов, у которых исследовали ТВ, оно было повышено (>20 с), тогда как АЧТВ оказалось увеличено (>34 с) только у 1 из 14 пациентов. После применения тРА балл по NIHSS уменьшился в среднем на 7 пунктов у 13 (72%) пациентов, не изменился у 3 (16%), увеличился у 2 и 1 пациент умер на 4-й день вследствие ВЧК. При повторных нейровизуализационных исследованиях у 6 (38%) пациентов не обнаружено гиподенсивной зоны в пострадавшем полушарии. ВЧК развилось у 1 (5,4%) пациента, что указывает на высокую безопасность препарата. При анализе других нежелательных явлений не наблюдалось ни одного случая гиперчувствительности к идаруцизумабу, а также тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Большинство пациентов вернулись к приему НОАК, 7 возобновили прием дабигатрана через 1–2 дня. У 1 пациента диагностирован стеноз сонной артерии высокой степени, после использования тРА он получал низкомолекулярный гепарин и через 3 дня был прооперирован. Итогом исследования можно считать следующий вывод: у пациента, регулярно принимавшего дабигатран, в случае ИИ средней степени тяжести использование идаруцизумаба делает возможным относительно безопасное применение тРА в стандартной дозе для реканализирующей терапии. После введения реверсирующего агента эффективность тРА высокая (снижение среднего балла по NIHSS на 7 пунктов), частота тромботических осложнений при соблюдении рекомендаций по лечению пациентов с ИИ не увеличивается. Важным и интересным моментом этой работы явилось определение концентрации дабигатрана в плазме крови. В работе M. Kate и соавт. [11] был установлен безопасный уровень дабигатрана в отношении геморрагических событий — 10 нг/мл. Средний показатель у пациентов в описанном исследовании был значительно выше, поэтому рутинное использование тРА без предварительного введения идаруцизумаба было очень сомнительным. Параллельно изучались коагуляционные показатели (ТВ и АЧТВ). Если опираться на алгоритм отбора пациентов для ТЛТ M. Kate и соавт. [11] — ТВ <38 с, АЧТВ <37 с, — то, по данным авторов исследования, только 1 включенному пациенту можно было бы выполнить внутривенный тромболизис с тРА. В то же время у 5 пациентов с нормальными значениями АЧТВ концентрация дабигатрана в плазме была >90 нг/мл, и проведение тромболизиса было бы чревато геморрагическими осложнениями. Таким образом, применение идаруцизумаба позволило расширить «диапазон принятия решения» в пользу ТЛТ у пациентов, получающих дабигатран, у которых развились ИИ.

Еще одним важным результатом исследования было изменение времени возобновления антикоагулянтной терапии. В случае применения текущего «правила Динера» большинство пациентов должны были бы вернуться к приему дабигатрана через 3–6 дней (в зависимости от балла по NIHSS). После использования идаруцизумаба и тРА у значительной доли пациентов средний балл снизился на 7 пунктов, что позволило возобновить терапию антикоагулянтом

уже на 2-е сутки. Теоретически это должно предупредить возможные тромботические осложнения, что и было подтверждено в исследовании.

В работе Р. Кертег и соавт. [18], основанной на данных немецких сосудистых центров, были получены похожие результаты у 19 пациентов, находившихся на терапии дабигатраном, у которых затем развился инсульт. Эти пациенты были несколько старше (средний возраст 78 лет), а тяжесть инсульта у них была меньше, средний балл по NIHSS равнялся 7. В результате последовательного использования идаруцизумаба и rtPA средний балл по NIHSS снизился на 5 пунктов, у 2 пациентов улучшения не произошло, 1 умер (пневмония, тромбоз глубоких вен, двусторонняя эмболия легочной артерии). В обоих представленных исследованиях у большинства пациентов наблюдался значительный регресс неврологической симптоматики, но была и небольшая группа больных, которым эта терапия не помогла. После ТЛТ пациенты возобновили прием дабигатрана (сроки начала приема препарата зависели от тяжести инсульта).

В 2018 г. опубликованы первые результаты использования идаруцизумаба в реальной клинической практике в Чехии [19]. Исследование было ретроспективным, данные поступали из всех сосудистых центров страны, включали пациентов, у которых на фоне регулярного приема дабигатрана развился ИИ, пациенты были доставлены в стационар в период «терапевтического окна» для ТЛТ. Всего было 13 пациентов. Среднее время появления симптомов ИИ после последнего приема дабигатрана составило 291 ± 235 мин. Пациентам выполняли нейровизуализацию, исследование АЧТВ и ТВ до и сразу после введения идаруцизумаба. Контрольную нейровизуализацию проводили через 24 ч после ТЛТ. Под ВЧК понимали любые геморрагические события в головном мозге, а к симптомным внутричерепным гематомам (сВЧГ) относили паренхиматозную мозговую гематому (тип 2) или субарахноидальное кровоизлияние, которые ассоциировались с увеличением показателя NIHSS на 4 балла. Средний балл по NIHSS при поступлении составил 7 (3–23). У 8 (61,5%) пациентов до ИИ доза дабигатрана была 150 мг 2 раза в день. Среднее время назначения идаруцизумаба после последнего приема дабигатрана равнялось 427 ± 235 мин. Все пациенты получили $2 \times 2,5$ г идаруцизумаба, а затем (в среднем через 22 ± 18 мин) — полную дозу rtPA. Механическая тромбэкстракция была осуществлена в 1 случае. У пациентов наблюдались ВЧК, причем у 1 — сВЧГ. У 2 (15,4%) пациентов возник рецидив инсульта. У одного пациента повторный ИИ развился через 21 ч после окончания ТЛТ, при нейровизуализации диагностирована окклюзия основной и позвоночных артерий. Экстракция тромботических масс успеха не принесла, и пациент умер через 24 ч. У другого пациента рецидив инсульта отмечен через 25 ч после ТЛТ, при нейровизуализации не обнаружено новых очагов, было продолжено лечение ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг/сут, через 48 ч назначен низкомолекулярный гепарин, впоследствии пациент выписан с положительным исходом. Авторы не указывают, на сколько в среднем изменился балл по NIHSS, что не позволяет сравнить результаты этой работы и предыдущих исследований. 10 пациентов были живы через 90 дней и, как указывают авторы, имели хорошие результаты восстановления нарушенных функций, хотя средний балл в статье не представлен. Умерли 3 пациента: один — от повторного инсульта, окклюзии ос-

новной и позвоночных артерий, второй — от симптомной внутримозговой гематомы и третий — от сердечной недостаточности (авторы указывают на кардиогенный шок). Использование низкомолекулярных гепаринов начинали в среднем через $1,3 \pm 1,6$ дня, а возврат к пероральным антикоагулянтам происходил через 17 ± 33 дня. Чем обусловлен такой длительный период, в статье не указано, более того, сами авторы отмечают необходимость максимально раннего возобновления приема НОАК, в том числе из-за высокой вероятности развития повторных инсультов при отмене эффективной профилактики. Что касается коагуляционных тестов, то средние показатели АЧТВ ($38,1 \pm 27,8$ с) были «на грани» принятия решения, а значения ТВ ($72,2 \pm 56,1$ с) не позволяли рутинно использовать rtPA. Под влиянием идаруцизумаба в большей степени изменилось ТВ, которое снизилось до $16,5 \pm 9,1$ с, а показатели АЧТВ составили $29,5 \pm 3,2$ с. При анализе безопасности авторы указывают, что у пациента с сВЧГ при поступлении показатели клиренса креатинина и коагуляционные тесты были в пределах нормы, поэтому развитие гематомы не было напрямую связано с предыдущим использованием дабигатрана. Развитие рецидивирующих инсультов авторы объясняют наличием фибрилляции предсердий, высоким риском повторных эмболических событий, но не использованием идаруцизумаба, что подтверждается отсутствием у него прокоагуляционных свойств.

Баланс эффективности и безопасности использования НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Профилактика ИИ при фибрилляции предсердий подразумевает длительное постоянное применение оральных антикоагулянтов. Эффективность оральных антикоагулянтов значительно выше, чем любых антиагрегантов, что связано с особенностями механизмов образования эмболических масс. Не витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты имеют лучший профиль безопасности в сравнении с АВК, особенно при ВЧК. По данным РКИ, только дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки превзошел варфарин в отношении профилактики ИИ. При этом во время терапии НОАК сохраняется риск развития ИИ, который составляет 2–3% в год. Применение rtPA у пациентов, принимающих НОАК, возможно, если достоверно известно, что с момента последнего приема антикоагулянта прошло >48 ч. Проведение внутривенного тромболизиса в течение этих 48 ч ограничено из соображений безопасности. Много споров вокруг возможности использования коагуляционных показателей для принятия решения о ТЛТ, но часть из этих показателей являются ориентировочными, а часть просто не выполнимы в большинстве сосудистых центров. Элегантным решением этой проблемы стала возможность быстро и эффективно нейтрализовать действие антикоагулянта в плазме крови. Идаруцизумаб представляет собой антитело, которое связано с дабигатраном в 350 раз сильнее, чем дабигатран связан с тромбином, что позволяет в считанные минуты резко снизить уровень активных молекул антикоагулянта в крови. Это делает возможным раннее и полноценное оказание любых видов помощи без оглядки на время последнего приема дабигатрана, в частности проводить внутривенную ТЛТ максимально быстро после поступления пациента в стационар. Данные реальной клинической практики указывают на то, что частота ВЧК после ТЛТ не различает-

ся в группах пациентов, получавших дабигатран (после реверсирующей терапии идаруцизумабом) и не получавших антикоагулянтной терапии. Эффективность тРА также не уменьшается, и, что важно, нет данных о необходимости изменения дозы тРА. Таким образом, внутривенный тромболизис может проводиться в штатном порядке, но только после использования реверсивной терапии. Важными преимуществами идаруцизумаба являются скорость эффекта и быстрота введения — болюсное вливание $2 \times 2,5$ г с 5-минутным интервалом позволяет спустя короткое время проводить ТЛТ (в среднем через 22 мин, по данным D. Sanak и соавт. [19]). Частота развития тромболических осложнений также невелика, в некоторых исследованиях они связаны с отсутствием антитромботической терапии, в других — с сопутствующей патологией (пневмония) и, по мнению всех авторов, не могут служить препятствием к использованию идаруцизумаба.

Эти результаты нашли отражение в рекомендациях Европейской ассоциации нарушений ритма сердца (European Heart Rhythm Association, EHRA) 2018 г., в которых сказано,

что алгоритм принятия решения о проведении ТЛТ должен основываться на знании времени последнего приема НОАК, оценке функции почек и возможности использования нейтрализующего агента (в настоящее время в рутинной практике применяется только один такой агент — идаруцизумаб). В случае, когда возможно нейтрализовать действие НОАК, рассматривается вопрос о проведении ТЛТ.

Заключение

Таким образом, в настоящее время существенно расширяются возможности сосудистой неврологической службы по оказанию эффективной и относительно безопасной неотложной помощи пациентам с инсультом, в том числе получающим НОАК. Однако для блокирования эффекта антикоагулянта при проведении реканализирующей терапии необходимо, чтобы в качестве базовой терапии с целью профилактики инсульта был назначен антикоагулянт, имеющий специфический антагонист. Сегодня в рутинной практике имеется возможность немедленной нейтрализации только у дабигатрана.

ЛИТЕРАТУРА

- Otite FO, Khandelwal P, Chaturvedi S, et al. Increasing atrial fibrillation prevalence in acute ischemic stroke and TIA. *Neurology*. 2016 Nov 8; 87(19):2034-2042. Epub 2016 Oct 12.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
- Lip GY, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost*. 2014 May 5;111(5):933-42. doi: 10.1160/TH13-09-0734. Epub 2013 Dec 11.
- Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, et al. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation*. 2015 Sep 29;132(13):1261-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015484. Epub 2015 Jul 31.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
- 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. *European Heart Journal* (2018) 39, 1330–1393 doi:10.1093/eurheartj/ehy136
- Steiner T, Böhm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with new direct oral anticoagulants (DOAC) Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban. *Clin Res Cardiol*. 2013 Jun;102(6):399-412. doi: 10.1007/s00392-013-0560-7. Epub 2013 May 14.
- Rybinnik I, Mullen MT, Messe S, et al. Treatment of acute stroke in patients on dabigatran: a survey of US stroke specialists. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Nov;22(8):1312-6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.12.005. Epub 2013 Jan 10.
- Kate M, Szkotak A, Witt A, et al. Proposed approach to thrombolysis in dabigatran-treated patients presenting with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Jul;23(6):1351-5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.013. Epub 2014 Jan 7.
- Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, et al; NOACIPS Study Group. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation*. 2015 Sep 29;132(13):1261-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015484. Epub 2015 Jul 31.
- Shahjouei S, Tsigoulis G, Bavarsad Shahripour R, et al. Safety of intravenous thrombolysis among stroke patients taking new oral anticoagulants — case series and systematic review of reported cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Dec;24(12):2685-93. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.021. Epub 2015 Nov 2.
- Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, et al. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation*. 2017 Mar 14;135(11):1024-1035. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023940. Epub 2017 Jan 24.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22.
- Pfeilschifter W, Farahmand D, Niemann D, et al. Estimating the quantitative demand of NOAC antidote doses on stroke units. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(5-6):415-420. Epub 2016 Jul 21.
- Pikija S, Sztriha L, Mutzenbach S, et al. Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Alteplase: A Systematic Review of the Available Evidence. *CNS Drugs*. 2017 Sep;31(9):747-757. doi: 10.1007/s40263-017-0460-x.
- Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany: a national case collection. *Int J Stroke*. 2017 Jun;12(4):383-391. doi: 10.1177/1747493017701944. Epub 2017 Mar 24.
- Sanak D, Jakubicek S, Cernik D, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Sep;27(9):2479-2483. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.004. Epub 2018 May 25.

Поступила 20.09.2017

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Алексеева Т.М., Портник О.А., Топузова М.П.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов после кардиохирургических вмешательств: этиологические, патогенетические и клинические аспекты (обзор литературы)

Постгипоксическая энцефалопатия — поражение головного мозга, проявляющееся неврологическими, нейропсихологическими и психическими нарушениями, обусловленное редукцией мозгового кровотока и возникающее в результате воздействия эпизода гипоксии различной этиологии и длительности. Данное осложнение наиболее характерно для пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, ввиду большой распространенности и выраженности клинических проявлений, ухудшения качества жизни, увеличения сроков пребывания в стационаре, затрат на лечение и реабилитацию. Для определения индивидуальной тактики ведения таких пациентов, совмещающей в себе успешное хирургическое лечение с уменьшением периоперационного стресса и профилактики церебральных осложнений, необходимо проанализировать закономерности их развития. Рассмотрена роль патофизиологических факторов риска постгипоксической энцефалопатии, в том числе дооперационных, периоперационных и послеоперационных. Дооперационные факторы риска включают в себя возраст, пол, сопутствующие заболевания, уровень образования и когнитивные функции до операции, морфофункциональные изменения сердца, депрессивные расстройства. Приведены связанные с операцией (тип и длительность анестезии, температурный режим операции, гипергликемия), а также послеоперационные (болевого синдром после вмешательства, нарушения сна, окружающая обстановка) факторы. Обращено внимание на технические особенности операций, проводимых в условиях искусственного кровообращения, среди которых церебральная гипоперфузия, микроэмболия, непulsулирующий характер кровотока, длительность искусственного кровообращения. Представлены классификации церебральных осложнений. Проанализированы различные варианты мозговой дисфункции с оценкой их встречаемости, клинических особенностей, динамики в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: постгипоксическая энцефалопатия; неврологические осложнения в кардиохирургии; послеоперационная когнитивная дисфункция.

Контакты: Ольга Александровна Портник; olgaportnik@gmail.com

Для ссылки: Алексеева ТМ, Портник ОА, Топузова МП. Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов после кардиохирургических вмешательств: этиологические, патогенетические и клинические аспекты (обзор литературы). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):121–128.

Posthypoxic encephalopathy in patients after cardiac surgery: etiological, pathogenetic, and clinical aspects (a literature review)

Alekseeva T.M., Portik O.A., Topuzova M.P.

*V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341*

Post-hypoxic encephalopathy is a brain damage manifested by neurological, neuropsychiatric, and mental disorders, which is caused by a reduction in cerebral blood flow and by a resultant effect of an episode of hypoxia of various etiology and duration. This complication is most characteristic of patients who have undergone cardiac surgery in view of the high prevalence and severity of clinical manifestations, worse quality of life, the longer length of hospital stay, and the higher cost of treatment and rehabilitation. To determine the individual management tactics for such patients, combining both successful surgical treatment, by reducing perioperative stress, and prevention of cerebral complications, it is necessary to analyze the patterns of their development. The role of pathophysiological risk factors, including preoperative, perioperative and postoperative ones, for posthypoxic encephalopathy, is considered. Its preoperative risk factors include age, gender, concomitant diseases, education level, and cognitive functions before surgery, cardiac morphofunctional changes, and depressive disorders. There are surgery-related (type and duration of anesthesia, operating-suite temperatures, and hyperglycemia) and postoperative (pain syndrome after surgical intervention, sleep disorders, and the environment) risk factors. Emphasis is placed on the technical characteristics of on-pump operations, among which there are cerebral hypoperfusion, microembolism, non-pulsatile flow, and duration of extracorporeal circulation. Classifications of cerebral complications are presented. Different types of brain dysfunction are analyzed to assess their incidence rates, clinical features, and dynamics in the postoperative period.

Keywords: *posthypoxic encephalopathy; neurological complications in cardiac surgery; postoperative cognitive dysfunction.*

Contact: *Olga Aleksandrovna Portik; olgaportik@gmail.com*

For reference: *Alekseeva TM, Portik OA, Topuzova MP. Posthypoxic encephalopathy in patients after cardiac surgery: etiological, pathogenetic, and clinical aspects (a literature review). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):121–128.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2018-3-121-128*

Постгипоксическая энцефалопатия — поражение головного мозга, возникающее после воздействия гипоксии различной длительности и выраженности и проявляющееся симптомокомплексом неврологических, нейропсихологических и психических нарушений, обусловленных расстройствами легочной вентиляции, кровообращения, тканевого обмена, эндогенной интоксикацией и др. [1]

Гипоксические механизмы запускаются и реализуются при многих патологических состояниях различного генеза — острой сердечной и легочной недостаточности различной этиологии, тяжелых травмах, термических и токсических поражениях мозга, нарушениях метаболизма. Актуальность постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургического вмешательства обусловлена сохраняющейся высокой частотой церебральных осложнений, возрастным снижением способности противостоять операционному стрессу, недостаточностью комплексных практических рекомендаций по профилактике поражения головного мозга и др.

Факторы, влияющие на вероятность развития неврологических осложнений, можно разделить на дооперационные, связанные с операцией и послеоперационные.

Дооперационные факторы риска

Возраст. Этот фактор риска отмечен исследователями как один из наиболее значимых для развития церебральных осложнений, он ассоциирован с более высокой частотой инсульта и послеоперационной когнитивной дисфункцией [2]. Повышение уровня риска церебральных осложнений у пожилых пациентов объясняют в основном наличием сопутствующих заболеваний, изменениями фармакокинетических характеристик применяемых в этом возрасте лекарственных препаратов и их взаимодействием с препаратами для общей анестезии [3].

Пол. Несмотря на разнообразие защитных стратегий, используемых во время операций аортокоронарного шунтирования, более высокий риск инсульта и летального исхода в раннем послеоперационном периоде отмечается именно у женщин по сравнению с мужчинами [4]. Возможно, это определяется относительно более высокой частотой хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета, а также тем, что женщины нуждаются в кардиохирургическом вмешательстве в более старшем возрасте, чем мужчины, когда протекторная функция женских половых гормонов снижена. Как показывают исследования, у женщин, при наличии анатомических особенностей коронарных артерий и шунтирующей вены, в частности истонченности и рыхлости сосудистой стенки, чаще возникает необходимость экстренного хирургического вмешательства, что также влияет на частоту развития неврологических осложнений [5]. У мужчин повышен риск возникновения послеоперационного делирия, в связи с зависимостью от приема алкоголя и психотропных веществ [6].

Сопутствующие заболевания. В 1999 г. исследователями из Papworth Hospital (Cambridge, UK) была предложена шкала EuroScore для оценки риска при кардиохирургических вмешательствах (тип вмешательства и сопутствующие заболевания) [7]. Каждый фактор, связанный с увеличением смертности при операциях на сердце, оценивается в баллах, а их сумма составляет показатель риска EuroScore. Учитываются следующие показатели: возраст, женский пол, соматические заболевания (хронические заболевания легких, септический эндокардит, легочная гипертензия), лабораторные показатели (повышенный уровень сывороточного креатинина), дополнительные особенности показаний к операции (неотложная операция, критическое состояние больного перед вмешательством, манипуляция на грудном отделе аорты), характеристики функциональных резервов миокарда (кардиохирургические вмешательства и перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, дисфункция левого желудочка, нестабильная стенокардия, постинфарктный разрыв межжелудочковой перегородки). Также принимают во внимание наличие или отсутствие поражений экстракардиальных артерий, признаки предшествующего поражения головного мозга с грубым неврологическим дефицитом. Дополнительно можно оценить вероятность летального исхода на основании логистического анализа. Показана особенно сильная связь частоты развития церебральных осложнений с результатом EuroScore у пациентов, перенесших операцию в условиях искусственного кровообращения [8].

Уровень образования и когнитивные функции до операции. Высокий уровень образования в большинстве случаев служит фактором, снижающим вероятность развития послеоперационной когнитивной дисфункции. Это можно объяснить с помощью концепции «когнитивного резерва» — интеллектуальные нагрузки в течение жизни, характер трудовой деятельности и вид досуга влияют на врожденные структурно-функциональные особенности головного мозга, увеличивая число синаптических контактов и формируя буферную функцию, тем самым повышая способность противостоять повреждающим воздействиям [9]. У пациентов с исходно низким уровнем когнитивных функций, как и у пациентов более старшего возраста, достоверно чаще наблюдалось развитие послеоперационной когнитивной дисфункции, что сопровождалось выявлением ишемических очагов по данным нейровизуализационного обследования [10].

Атеросклеротическое поражение аорты. Эта патология сопряжена с более высоким риском развития инсульта. Поскольку во время кардиохирургического вмешательства необходима канюляция аорты и возможно повреждение атеросклеротической бляшки с последующим эпизодом эмболии, риск церебрального осложнения возрастает. Таким образом, для профилактики эпизодов эмболии проводят поиск наименее пораженного участка аорты с помощью дополнительных методов обследования. Наиболее чувствительным является интраоперационное ультразвуковое эписканирование аорты [11].

Морфофункциональные изменения сердца. Фракция выброса левого желудочка <50%, высокая степень дилатации и ремоделирования полости желудочков являются предикторами развития сердечно-сосудистых и церебральных осложнений. Действительно, снижение уровня кровоснабжения головного мозга вследствие кардиальной дисфункции приводит к низкой устойчивости к стрессовым воздействиям в условиях гипоксии [12].

Депрессивные расстройства. Тревожные и депрессивные расстройства наблюдаются примерно у 20% пациентов до аортокоронарного шунтирования, усиливают астенизацию, негативно влияя на качество жизни, эффективность реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде, а также повышают риск долговременного снижения когнитивных нарушений [13].

Факторы, связанные с операцией

Тип и длительность анестезии. До сих пор нет однозначного ответа на вопрос, является ли общая анестезия пусковым фактором усугубления имеющихся когнитивных нарушений или имеет самостоятельное значение [14]. Важную роль в развитии церебральных осложнений операций на сердце играют наблюдаемые при общей анестезии угнетение холинергической передачи и высвобождение провоспалительных цитокинов, повышение проницаемости мембран митохондрий и их дисфункция, усиление токсичного действия глутамата и окислительный стресс, истощение энергетического запаса коры и подкорковых образований, активация апоптоза нервных клеток. Дополнительно выделяют дисфункцию стенок мелких церебральных сосудов, нарушение обмена внутриклеточного кальция и ассоциативных процессов между нейронами [15].

Технические моменты операции. Основными патофизиологическими факторами, влияющими на вероятность развития неврологических осложнений при кардиохирургических вмешательствах, являются гипоперфузия, микроэмболия, непальсирующий характер и нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, артериовенозный дисбаланс, механизм реперфузии, системный воспалительный ответ, повреждение гематоэнцефалического барьера [16].

Церебральная гипоперфузия. Она может развиваться еще до операции вследствие хронической сердечной недостаточности, низкой фракции выброса левого желудочка и усугубиться во время применения аппарата искусственного кровообращения (АИК), пережатия аорты, при низком артериальном давлении во время вмешательства [17].

Основой интраоперационных эпизодов эмболии могут быть микроагрегаты клеток крови, образовавшиеся вследствие контакта форменных элементов с материалами АИК (так называемой контактной активации свертывания крови), а также капли жира, пузырьки газа, денатурированный белок, частицы пластического материала. Попадание эмболов в кровеносное русло происходит при канюляции аорты, наложении на нее зажимов, подключении аппарата искусственного кровообращения. Артериальная макроэмболия вызывает развитие острого нарушения мозгового кровообращения и рассматривается как причина послеоперационной когнитивной дисфункции. Таким образом, эмболическая нагрузка, характеризующаяся количеством эмболов или эпизодов эмболии, а также степень когнитивного снижения должны быть неразрывно связаны. Однако исследования

данной гипотезы зачастую не подтверждают данной закономерности, приводят к противоречивым результатам [18, 19].

Непульсирующий характер кровотока. Позволяет поддерживать на необходимом уровне показатели кислородного и кислотно-основного баланса, лактата крови. Однако подобная перфузия провоцирует процессы эндотелиальной дисфункции и системной вазоконстрикции как во время операции, так и в раннем послеоперационном периоде, усугубляя когнитивные нарушения [20].

В условиях искусственного кровообращения питание головного мозга зависит в большей степени не от артериального давления, а от объемной скорости перфузии, подверженной многочисленным влияниям, что приводит к ограничению и нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, активации механизмов гипоксии [21].

Длительность искусственного кровообращения. Если она >120–180 мин, то может рассматриваться как клиническая модель острой глобальной ишемии головного мозга [22]. Выявлена корреляция между длительностью использования АИК и временем появления первых признаков сознания после операции, а также выраженностью дисфункции стволовых структур и мозжечка, степенью когнитивной дисфункции по результатам нейропсихологического тестирования [23].

Температурный режим операции. Известно, что протективное действие гипотермии реализуется с помощью замедления метаболизма, уменьшения потребности в кислороде, снижения высвобождения возбуждающих нейромедиаторов, факторов воспаления и продуктов перекисного окисления липидов. Однако нежелательными эффектами оказываются нарушение электролитного баланса, гиповолемия, иммуносупрессия и изменение фармакокинетических параметров используемых лекарственных средств [24].

Гипергликемия. Часто наблюдается интраоперационно как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него. Механизм этого явления связывают с преходящей резистентностью к инсулину в условиях операционного стресса. Гипергликемия рассматривается как фактор риска неврологических осложнений из-за активации процессов анаэробного метаболизма, эксайтотоксичности, образования активных форм кислорода. Доказано, что интраоперационное повышение уровня глюкозы в крови >9,0 ммоль/л является предиктором гиперагрегации эритроцитов [25].

Послеоперационные факторы

Послеоперационный болевой синдром и нарушения сна. Препараты опиоидной группы нашли широкое распространение при купировании послеоперационной боли, однако их использование — это грубое вмешательство в структуру цикла «сон — бодрствование». Нарушение сна снижает порог чувствительности к боли, что, в свою очередь, усиливает нарушение сна, повышая потребность в назначении опиоидных анальгетиков и формируя тем самым порочный круг. Дополнительное нежелательное действие опиатов проявляется в повышении уровня ацетилхолина в крови, развитии эксайтотоксичности и вызывает снижение когнитивных функций, что подтверждается результатами нейропсихологического тестирования [26].

Факторы, связанные с пребыванием в лечебном учреждении. Смена привычной обстановки, шум аппаратов для мониторинга показателей, по данным немногочисленных

исследований, неблагоприятно влияют на сон и когнитивные функции. [27].

Послеоперационная фибрилляция предсердий. Это одно из наиболее частых осложнений кардиохирургических вмешательств, встречается в 5–40% случаев. У пациентов, перенесших фибрилляцию предсердий в послеоперационном периоде, выявляются ослабление внимания и замедление скорости сенсомоторных процессов в сравнении с пациентами без нарушений сердечного ритма [28].

Варианты мозговой дисфункции

Существует несколько классификаций осложнений со стороны ЦНС, возникающих после кардиохирургических вмешательств.

I. Классификация, предложенная P.J. Shaw (1986) [29]: 1) осложнения со стороны ЦНС: фатальное повреждение мозга, нефатальная диффузная энцефалопатия (снижение уровня сознания, интеллектуальная дисфункция, изменение поведения), припадки, офтальмологические нарушения, инсульт, повреждение спинного мозга; 2) осложнения со стороны периферической нервной системы: повреждение плечевого сплетения, периферические невральные нарушения.

II. Систематизация, разработанная L.R. Wolman и соавт. (1999) [30]: I тип осложнений: смерть вследствие инсульта или гипоксической энцефалопатии, нелетальный инсульт, транзиторная ишемическая атака, ступор или кома; II тип осложнений: ухудшение интеллектуальной функции, спутанность сознания, возбуждение, дезориентация, нарушение памяти, неметаболические судорожные припадки без признаков фокального поражения головного мозга.

III. Классификация неблагоприятных церебральных исходов, предложенная Американской ассоциацией заболеваний сердца по операциям коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (2011) [31]: 1) инсульт; 2) послеоперационный делирий; 3) послеоперационные когнитивные нарушения. Данный вариант систематизации получил наиболее широкое распространение в клинической и научной практике благодаря удобству применения.

Периоперационный инсульт

Инсульт — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), характеризующееся внезапным (в течение нескольких минут, часов) появлением очаговой и/или общей мозговой неврологической симптоматики, которая сохраняется свыше 24 ч или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии [32].

ОНМК, диагностируемые у пациентов после кардиохирургического вмешательства, занимают лидирующее положение в структуре внутрибольничных инсультов. Среди пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, частота этого церебрального осложнения составляет около 5%, оно является одной из важных причин ухудшения качества жизни и летальности в послеоперационном периоде [33].

При исследовании этиопатогенетических особенностей инсульта в кардиохирургии на основании ретроспективного анализа историй болезни были получены следующие результаты [34]. В 93,1% случаев наблюдался ишемический инсульт, 6,9% — транзиторная ишемическая атака.

У большей части пациентов был определен кардиоэмболический подтип инсульта (74,1%), реже встречались атеротромботический (9,3%), лакунарный (1,9%), криптогенный (1,9%) подтипы, на другие причины приходилось 12,96%, в том числе на гемодинамический подтип — 1,9%. С высокой долей уверенности можно утверждать, что преобладание кардиоэмболического подтипа инсульта является отражением неблагоприятного воздействия интраоперационных факторов, в частности микроэмболии, а также тяжести кардиохирургической патологии. Развитие инсульта в большинстве случаев наблюдается в течение первых 3 сут после операции. Особо выделяют такие факторы риска развития послеоперационного инсульта, как возраст старше 70 лет, ОНМК в анамнезе и почечная недостаточность [35].

Интересно, что у пациентов с 2 и более факторами риска кардиохирургическое вмешательство на работающем сердце сопровождалось меньшей частотой развития инсульта, чем при использовании АИК [36]. Однако другие авторы утверждают, что риск церебральных осложнений связан с любым видом операций на сердце или аорте, а операция с применением АИК необязательно ведет к высокой вероятности развития инсульта [37]. Обсуждается вопрос, зависит ли риск инсульта в большей степени от типа вмешательства или от длительности использования АИК. Показано, что длительность искусственного кровообращения более 120 мин может рассматриваться как независимый фактор риска ОНМК [38].

В исследовании, посвященном атеросклеротическому поражению сосудов у пациентов, перенесших инсульт после кардиохирургического вмешательства, было показано, что оценка морфологического состояния только сонных артерий не дает исчерпывающей информации о риске инсульта. Был сделан вывод, что в предоперационном периоде для своевременного начала профилактических мероприятий сведения о состоянии сосудов шеи должны дополняться исследованием интракраниальных артерий, а магнитно-резонансная ангиография обладает большей диагностической ценностью, чем дуплексное сканирование [39].

Таким образом, к особенностям инсульта после кардиохирургического вмешательства относят преимущественно кардиоэмболический подтип, повышенный риск нестабильности системной гемодинамики. Имеют значение поздняя клиническая диагностика, возможные ограничения нейровизуализации (например, металлические скобы для скрепления грудины), частота субкомпенсированных сопутствующих заболеваний, противопоказания к проведению тромболитической терапии [16].

Послеоперационный делирий

Послеоперационный делирий — острое психотическое состояние, продолжающееся короткое время после операции, проявляющееся спутанностью и не связанное с существующим или развивающимся нейрокогнитивным нарушением (деменция или инсульт) [40]. Его основными характеристиками являются качественное расстройство сознания, галлюцинации, психомоторное возбуждение, нарушение цикла сон–бодрствование.

Делирий в кардиохирургической практике встречается примерно у 30% пациентов (это наиболее высокий показатель по сравнению с другими видами операций) [41], как правило, развивается в раннем послеоперацион-

ном периоде (в первые 3 дня). Хотя подобное осложнение является преходящим, оно ассоциировано с высоким риском развития госпитальной инфекции, отдаленных когнитивных нарушений, смерти, увеличивает сроки пребывания в стационаре [42].

В зависимости от особенностей клинических проявлений выделяют три подвида делирия: гиперактивный, гипоактивный, смешанный. Гиперактивный тип отличается выраженной психомоторной активностью, повышенной возбудимостью, беспокойством, настойчивой и громкой речью. Для гипоактивного типа характерны нарушение внимания, отрешенность, апатия, снижение двигательной активности, тихая монотонная речь. При смешанном типе уровень активности пациента может меняться. Считается, что делириозное психомоторное возбуждение с сопутствующей продуктивной симптоматикой отражает начальную стадию патологических нарушений в макро- и микроструктурах ЦНС, приводит к повышению риска необратимых дистрофических процессов в структурах головного мозга. У пациентов, перенесших делирий в послеоперационном периоде, в 3 раза повышен риск развития долговременных когнитивных нарушений в течение 12 мес после операции и в 10 раз — в последующие несколько лет. По сравнению с пациентами, у которых делирий не наблюдался, они чаще зависят от помощи окружающих [43].

Выявлены наиболее чувствительные предикторы развития делирия после кардиохирургических вмешательств: возраст старше 70 лет, исходный когнитивный дефицит, атеросклеротическое поражение восходящей аорты, инсульт и фибрилляция предсердий в анамнезе, риск операции по EuroSCORE >5%, фракция выброса левого желудочка <40%, наличие сахарного диабета и депрессивных расстройств [44].

Согласно результатам многочисленных исследований, вероятность появления делирия не коррелирует с выраженностью послеоперационной когнитивной дисфункции [45]. Имеются противоречивые данные о связи делирия с длительностью использования АИК [46]. Показана корреляция риска развития делирия с длительностью пережатия аорты во время операции [47].

Послеоперационная когнитивная дисфункция

Послеоперационная когнитивная дисфункция — это изменение функционального и морфологического состояния головного мозга преимущественно сосудистого генеза, наблюдаемое в послеоперационном периоде и характеризующееся снижением памяти, трудностью концентрации внимания, нарушением речи и других высших корковых функций [48].

Послеоперационная когнитивная дисфункция нередко носит стойкий характер, снижает приверженность пациентов назначенному лечению, ухудшает качество жизни, социальную и бытовую адаптацию [49].

Распространенность когнитивных нарушений после аортокоронарного шунтирования высока: они развиваются у 50–80% пациентов в раннем периоде после операции, у 20–50% через 2 мес и у 10–30% через 6 мес [50].

Структура когнитивных нарушений в послеоперационном периоде отражена в многочисленных публикациях. Наиболее часто наблюдаются нарушение внимания, речи,

счета, памяти, тенденция к замедлению мышления, затруднение пространственно-временной организации и абстрактного мышления. Когнитивная функция в домене внимания повреждается чаще, чем память. Из расстройств памяти у трети пациентов выявляются нарушение отсроченного воспроизведения, реже — узнавания. По мнению Л.А. Бокерия и соавт. [50], нарушение кратковременной памяти — наиболее характерное проявление послеоперационной когнитивной дисфункции. В дополнение, после операций на открытом сердце оказываются наиболее выраженными расстройства невербальной памяти и зрительно-пространственного конструирования.

Несколько противоречивые данные получены при исследовании восстановления нарушенных функций. Ряд авторов утверждает, что явления когнитивного снижения в послеоперационном периоде постепенно (в течение нескольких месяцев) регрессируют [51]. Другие авторы отмечают сохраняющуюся когнитивную дисфункцию на протяжении нескольких месяцев и даже лет, а нарушение слухоречевой памяти рассматривают как ее предиктор [52]. Некоторые исследователи выявляют усугубление когнитивных нарушений и их более быструю трансформацию в стойкие нарушения. Так, у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, через 7,5 года после операции распространенность деменции оказалась значительно выше, чем в общей популяции [53]. Авторы считают, что такой результат в большой степени обусловлен исходно низкими показателями нейропсихологических тестов и существующим цереброваскулярным заболеванием. Другими предикторами долговременного и стойкого когнитивного снижения могут служить такие факторы, как возраст старше 70 лет, длительность пережатия аорты и использования АИК [54].

Заключение

Анализ данных литературы, посвященной изучению этиологических факторов, патогенетических механизмов и клинических особенностей постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических вмешательств, показывает разнообразие факторов, способствующих возникновению церебральных осложнений. Наряду с факторами самой операции заслуживают внимания и факторы, характеризующие адаптационные возможности пациентов (возраст, пол, сопутствующие заболевания, уровень образования и др.), а также особенности обстановки, в которой находится больной. Отдельное место занимают технические условия операций с использованием АИК. С одной стороны, они позволяют эффективно проводить реваскуляризацию миокарда, а с другой — гипоперфузия, эмболия и другие факторы могут стать причиной различных вариантов мозговой дисфункции.

Существующие классификации церебральных осложнений хирургического лечения сердечной патологии, а также неослабевающий интерес исследователей к данной проблеме указывают на ее актуальность.

Послеоперационный инсульт является наиболее грозным осложнением кардиохирургических вмешательств и отличается высокой распространенностью. Такие его особенности, как преимущественно кардиоэмболический подтип и противопоказания к проведению тромболитической терапии, указывают на необходимость проведения своевременных профилактических мероприя-

тий, в том числе воздействия на возможные факторы риска, особенно интраоперационные.

Таким образом, проблема послеоперационных когнитивных нарушений не теряет своего значения ввиду ухудшения качества жизни пациента, уменьшения приверженности лечению. После операции, когда проявления ишемиче-

ской болезни сердца становятся менее выраженными, именно когнитивная дисфункция определяет ухудшение уровня повседневной активности пациента. Дальнейшее изучение причин и механизмов периоперационного поражения структур ЦНС позволит оптимизировать способы хирургического вмешательства, сделать его более щадящим.

ЛИТЕРАТУРА

- Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ и др. Возможности медикаментозной коррекции функциональных нарушений при постгипоксической энцефалопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):83-8. [Odinak MM, Emelin AY, Lobzin VY, et al. Capacities for the drug correction of functional disorders in posthypoxic encephalopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):83-8. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2012-390.
- Altarabsheh SE, Deo SV, Rababa'h AM, et al. Off-pump coronary artery bypass reduces early stroke in octogenarians: a meta-analysis of 18,000 patients. *Ann Thorac Surg*. 2015 Mar; 99(5):1568-1575. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2014.12.057.
- Соленькова АВ, Бондаренко АА, Лубнин АЮ и др. Послеоперационные когнитивные изменения у больных пожилого и старческого возраста. *Анестезиология и реаниматология*. 2012;4(4):13-8. [Solentkova AV, Bondarenko AA, Lubnin AU, et al. Postoperative cognitive changes in elderly and senile patients. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2012;4(4):13-8. (In Russ.)].
- Бокерия ЛА, Жалилов АК, Мерзляков ВЮ и др. Результаты хирургической реваскуляризации миокарда с использованием искусственного кровообращения и на работающем сердце у женщин. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2014;15(3):39-46. [Bokeriya LA, Zhalilov AK, Merzlyakov VYu, et al. Results of off-pump and on-pump surgical revascularization of the myocardium in women. *Byulleten' NCSKH Im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2014;15(3):39-46. (In Russ.)].
- Bolooki H. The controversy in clinical results among men and women after coronary bypass operation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar;49(14):1559-1560. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.053
- Шепелюк АН, Клыпа ТВ, Никифоров ЮВ. Факторы риска послеоперационных энцефалопатий в кардиохирургии. *Общая реаниматология*. 2012;8(5):47-55. [Shepelyuk AN, Klypa TV, Nikiforov YuV. Risk factors for postoperative encephalopathy in cardiac surgery. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012;8(5):47-55. (In Russ.)].
- Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Jun;15(6):816-822.
- Шонбин АН, Быстров ДО, Заволожин АС и др. Современный подход к стратификации риска кардиохирургических операций по шкалам EuroScore и EuroScore II. *Экология человека*. 2012;3(3):28-31. [Shonbin AN, Bystrov DO, Zavolozhin AS, et al. Modern approach to risk stratification of cardiosurgery operations on the EuroScore and EuroScore scales II. *Ecologiya cheloveka*. 2012;3(3):28-31. (In Russ.)].
- Дайникова ЕИ, Пизова НВ. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2S):62-8. [Dainikova EI, Pizova NV. Cognitive reserve and cognitive impairment: medicinal and non-drug correction methods. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2S):62-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68
- Maekawa K, Goto T, Baba T, et al. Impaired cognition preceding cardiac surgery is related to cerebral ischemic lesions. *J Anesth*. 2011 Mar; 25:330-336. doi: 10.1007/s00540-011-1108-5.
- Суханов СГ, Марченко АВ, Мялюк ПА и др. Предикторы цереброваскулярных нарушений у пациентов после операции коронарного шунтирования. *Пермский медицинский журнал*. 2015;32(3):34-40. [Sukhanov SG, Marchenko AV, Myalyuk PA, et al. Precursors of cerebrovascular disorders in patients after coronary artery bypass surgery. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2015;32(3):34-40. (In Russ.)].
- Гелис ЛГ. Прогностическая оценка операционного риска у кардиохирургических пациентов с острым коронарным синдромом. *Лечебное дело*. 2014;37(3):53-9. [Gelits LG. Predictive assessment of operational risk in cardiosurgical patients with acute coronary syndrome. *Lechebnoe delo*. 2014;37(3):53-9. (In Russ.)].
- Горулева МВ, Ганенко ОС, Ковальцова РС и др. Качество жизни и психокогнитивный статус больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Российский кардиологический журнал*. 2014;113(9):68-71. [Goruleva MV, Ganenko OS, Koval'tsova RS, et al. Quality of life and psycho-cognitive status of patients underwent aortocoronary bypass surgery. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2014;113(9):68-71. (In Russ.)].
- Овезов АМ, Пантелеева МВ, Князев АВ и др. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):101-5. [Ovezov AM, Panteleeva MV, Knyazev AV, et al. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):101-5. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105
- Новицкая-Усенко ЛВ. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. *Медицина неотложных состояний*. 2017;83(4):9-15. [Novitskaya-Usenko LV. Postoperative cognitive dysfunction in the practice of an anesthesiologist. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2017;83(4):9-15. (In Russ.)].
- Цыган НВ, Одинак ММ, Хубулава ГГ и др. Послеоперационная мозговая дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):34-39. [Tsygan NV, Odinak MM, Khubulava GG, et al. Postoperative cerebral dysfunction. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):34-39. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20171171434-39
- Кудашев ИФ, Сигаев ИЮ. Предикторы неврологических осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, направляемых на операцию реваскуляризации миокарда. *Клиническая физиология кровообращения*. 2016;13(4):192-6. [Kudashev IF, Sigaev IYu. Predictors of neurological complications in patients with ischemic heart disease in combination with atherosclerotic lesions of brachiocephalic arteries directed to the operation of myocardial revascularization. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2016;13(4):192-6. (In Russ.)].
- Luchowski P, Wojczal J, Buraczynska K, et al. Predictors of intracranial cerebral artery stenosis in patients before cardiac surgery and its impact on perioperative and long-term stroke risk. *Neurol Neurochir Pol*. 2015 Sep; 49(6):395-400. doi:10.1016/j.pjnns.2015.09.006.
- Patel N, Minhas JS, Chung EM. Intraoperative embolization and cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Jan;20(3):225-231. doi: 10.1177/1089253215626728.
- Цыган НВ, Андреев ПВ, Пелешок АС и др. Послеоперационная мозговая дисфункция при хирургических операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения. *Вестник Российской во-*

- енно-медицинской академии. 2015;50(2): 198–203. [Tsygan NV, Andreev RV, Peleshok AS, et al. Postoperative cerebral dysfunction in heart valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2015;50(2):198–203. (In Russ.)].
21. Андреев АВ, Никифоров ВА. Вспомогательное кровообращение при операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце (обзор литературы). *Здравоохранение Чувашии*. 2013;36(4):47–52. [Andreev AV, Nikiforov VA. Blood circulation during off-pump coronary artery bypass surgery (literature review). *Zdravookhranenie Chuvashii*. 2013;36(4):47–52. (In Russ.)].
22. Постнов ВГ, Сидельников СГ, Агеева МВ. Церебральные функции у больных, перенесших искусственное кровообращение длительно более 180 минут. Материалы V съезда РосЭКТ. 2006;(1):47–8. [Postnov VG, Sidelnikov SG, Ageeva MV. Cerebral function in patients underwent artificial circulation lasting more than 180 minutes. *Materialy V s"ezda RosEKT*. 2006;(1):47–8. (In Russ.)].
23. Цирятёва СБ, Архипов АА. Влияние искусственного кровообращения на развитие послеоперационной когнитивной дисфункции. *Медицинский альманах*. 2013;28(4):17–20. [Tsiryat'eva SB, Arkhipov AA. The effect of artificial circulation on the development of postoperative cognitive dysfunction. *Meditsinskii al'manakh*. 2013;28(4):17–20. (In Russ.)].
24. Левин ЕА, Постнов ВГ, Васяткина АГ и др. Послеоперационные когнитивные дисфункции в кардиохирургии: патогенез, морфофункциональные корреляты, диагностика. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2013;33(4):90–106. [Levin EA, Postnov VG, Vasyatkina AG, et al. Postoperative cognitive dysfunctions in cardiosurgery: pathogenesis, morphofunctional correlates, diagnostics. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2013;33(4):90–106. (In Russ.)].
25. Zhang X, Yan X, Gorman J, et al. Perioperative hyperglycemia is associated with postoperative neurocognitive disorders after cardiac surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Feb;10:361–370. doi:10.2147/NDT.S57761
26. Nelson AM, Battersby AS, Baghdoyan HA, et al. Opioid-induced decreases in rat brain adenosine levels are reversed by inhibiting adenosine deaminase. *Anesthesiology*. 2009 Dec;111:1327–1333. doi:10.1097/ALN.0b013e3181bdf894.
27. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 Sep;54(8):951–956. doi:10.1111/j.1399-6576.2010.02268.x.
28. Шумков КВ, Лефтерова НП, Пак НЛ и др. Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце: сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов и послеоперационных осложнений (нарушения ритма сердца, когнитивные и неврологические расстройства, реологические особенности и состояние системы гемостаза). *Креативная кардиология*. 2009;(1):28–50. [Shumkov KV, Lefterova NP, Pak NL, et al. On-pump and off-pump coronary artery bypass surgery: a comparative analysis of immediate and long-term results and postoperative complications (heart rhythm disorders, cognitive and neurological disorders, rheological features and the state of the hemostasis system). *Kreativnaya kardiologiya*. 2009;(1):28–50. (In Russ.)].
29. Shaw PJ. Neurological complications of cardiovascular surgery. *International Anesthesiology Clinics*. 1986;24(4):159–200.
30. Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, et al. Cerebral injury after cardiac surgery – identification of a group at extraordinary risk. *Stroke*. 1999 Mar;30(3):514–22.
31. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American college of cardiology foundation / American heart association task force on practice guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jan;143(1):4–34. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.10.015.
32. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–2089. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca.
33. Hamon M, Baron JC, Viader F, et al. Periprocedural stroke and cardiac catheterization. *Circulation*. 2008;118:678–683. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.
34. Филимонова ПА, Волкова ЛИ, Алашеев АМ и др. Внутрибольничный инсульт у пациентов кардиохирургического профиля. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(1):28–33. [Filimonova PA, Volkova LI, Alashev AM, et al. Intra-hospital insult in cardiosurgical patients. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2017;11(1):28–33. (In Russ.)].
35. Merie C, Kober L, Olsen PS, et al. Risk of stroke after coronary artery bypass grafting: effect of age and comorbidities. *Stroke*. 2012 Jan;43(1):38–43. doi:10.1161/STROKEAHA.111.620880. Epub 2011 Oct 27.
36. Hornero F, Martin E, Rodriguez R, et al. Off-pump surgery in preventing perioperative stroke after coronary artery bypass grafting: a retrospective multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Oct;44(4):725–731. doi:10.1093/ejcts/ezt067.
37. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2012 Jan;366:250–257. doi:10.1056/NEJMra1100109
38. Filsoufi F, Rahmian PB, Castillo JG, et al. Incidence, imaging analysis, and early and late outcomes of stroke after cardiac valve operation. *Am J Cardiol*. 2008 May 15;101(10):1472–8. doi:10.1016/j.amjcard.2008.01.029. Epub 2008 Mar 17.
39. Lee EJ, Choi KH, Ryu JS, et al. Stroke risk after coronary bypass graft surgery and extent of cerebral artery atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 3;57(18):1811–8. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.026.
40. Humphreys JM, Denson LA, Baker RA, et al. The importance of depression and alcohol use in coronary artery bypass graft surgery patients: risk factors for delirium and poorer quality of life. *J Geriatr Cardiol*. 2016 Jan;13(1):51–87. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.010
41. McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, et al. Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):405–13. doi:10.1097/CCM.0b013e31826ab49b.
42. Brown CH, Faigle R, Klinker L, et al. The association of brain MRI characteristics and postoperative delirium in cardiac surgery patients. *Clin Ther*. 2015 Dec;37(12):2686–2699. doi:10.1016/j.clinthera.2015.10.021
43. Полунина АГ, Бегачев АВ, Шапочкина ФИ и др. Делирии и расстройства сознания у пожилых людей, часть I: диагностика, эпидемиология, диагностика и обследование больных. *Пожилый пациент*. 2009;(1):14–9. [Polunina AG, Begachev AV, Shapochkina FI, et al. Delirium and disorders of consciousness in elderly patients, part I: diagnosis, epidemiology, diagnosis and examination of patients. *Pozhiloi patsient*. 2009;(1):14–9. (In Russ.)].
44. Cropsey C, Kennedy J, Han J, et al. Cognitive dysfunction, delirium, and stroke in cardiac surgery patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Dec;19(4):309–317. doi:10.1177/1089253215570062.
45. Franck M, Nerlich K, Neuner B, et al. No convincing association between post-operative delirium and post-operative cognitive dysfunction: a secondary analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016 Nov;60(10):1404–1414. doi:10.1111/aas.12779.
46. Indja B, Seco M, Seamark R, et al. Neurocognitive and psychiatric issues post cardiac surgery. *Heart Lung Circ*. 2017 Aug;26(8):779–785. doi:10.1016/j.hlc.2016.12.010.
47. Шишневая ЕВ, Лебедева ЕВ. Послеоперационный делирий у кардиохирургических пациентов: частота и предикторы развития. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;(3):82–3. [Shishneva EV, Lebedeva EV. Postoperative delirium in cardiosurgical patients: frequency and predictors of development. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii*. 2013;(3):82–3. (In Russ.)].
48. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2014. 256 с. [Levin OS. *Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike* [Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice]. Moscow: MEDpress-inform; 2014. 256 p.]
49. Помешкина СА, Боровик ИВ, Крупяноко ЕВ и др. Приверженность к медикаментозной терапии больных ишемической бо-

лезью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. Сибирский медицинский журнал. 2013;28(4):71–6. [Pomekshina SA, Borovik IV, Krupyanko EV, et al. Adherence to drug therapy for patients with coronary heart disease who underwent coronary bypass surgery. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2013;28(4):71–6. (In Russ.)].

50. Бокерия ЛА, Голухова ЕЗ, Полунина АГ и др. Когнитивные функции после операций с искусственным кровообращением в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Креативная кардиология. 2011;(1):71-88. [Bokeriya LA, Golukhova EZ, Polunina AG, et al. Conductive functions after

operations with artificial circulation in the early and distant postoperative period. *Kreativnaya kardiologiya*. 2011;(1):71-88. (In Russ.)].

51. Левин ЕА, Постнов ВГ, Васяткина АГ и др. Послеоперационные когнитивные дисфункции в кардиохирургии: патогенез, морфофункциональные корреляты, диагностика. Сибирский научный медицинский журнал. 2013;33(4):90-105. [Levin EA, Postnov VG, Vasyatkina AG, et al. Postoperative cognitive dysfunction in cardiosurgery: pathogenesis, morphofunctional correlates, diagnostics. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2013;33(4):90-105. (In Russ.)].

52. Knipp SC, Weimar C, Schlamann M, et al.

Early and long-term cognitive outcome after conventional cardiac valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Apr 1;24(4):534-540. doi: 10.1093/icvts/ivw421.

53. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, et al. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*. 2016 Jul;125(1):62-71. doi: 10.1097/ALN.0000000000001143.

54. Gerriets T, Schwarz N, Bachmann G, et al. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010 Apr;105(8):1095-1101. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.009.

Поступила 29.05.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Менделевич Е.Г.

Кафедра неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»,
Казань, Республика Татарстан, Россия
420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологические подходы к коррекции психоневрологических расстройств

Сегодня отсутствует надежная фармакологическая коррекция деменции, несмотря на ее высокую распространенность во всем мире. Клиническая картина болезни Альцгеймера (БА) на той или иной стадии сопровождается присоединением к когнитивному дефекту нейropsychических нарушений (НПН). Выраженность и спектр НПН различны. Продемонстрированы возможности лекарственной терапии при НПН. Отмечена роль акатинола мемантина в коррекции ряда психолого-поведенческих расстройств. Среди факторов, способствующих формированию НПН или провоцирующих их, выделяют биологические, психологические, социальные и экологические. Знание триггеров психических расстройств позволяет избегать и тем самым уменьшить или устранить НПН. Особое внимание уделяется взаимоотношениям больного и ухаживающего лица.

В последние годы в лечении НПН все чаще используются нефармакологические средства, считающиеся приоритетной линией их коррекции. Приводятся данные об основных методах нефармакологической коррекции и эффективности их применения.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция; нейropsychические нарушения; фармакологическая и нефармакологическая коррекция; акатинол мемантин.

Контакты: Елена Геннадьевна Менделевич; emendel@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г. Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологические подходы к коррекции психоневрологических расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):129–134.

Alzheimer's disease: some pharmacological and non-pharmacological approaches to correcting neuropsychiatric disorders Mendelevich E.G.

Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia
49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan 420012

Today, there is no reliable pharmacological correction of dementia, despite its high prevalence worldwide. The clinical presentation of Alzheimer's disease at one or another stage is accompanied by neuropsychiatric disorders (NPDs) in addition to cognitive defect. The intensity and range of NPDs are different. The possibilities of drug therapy for NPDs are demonstrated. The role of akatinol memantine in correcting a number of psychological and behavioral disorders is highlighted.

Biological, psychological, social, and environmental factors are identified among those that contribute to or provoke the development of NPDs. Knowledge of the triggers of mental disorders makes it possible to prevent and thereby reduce or eliminate NPDs. Special emphasis is laid on the patient-caregiver relationship.

In recent years, non-pharmacological interventions have been increasingly used as priority-line therapy for NPDs. There are data on main methods for non-pharmacological correction and on the efficiency of their application.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; neuropsychiatric disorders; pharmacological and non-pharmacological correction; akatinol memantine.

Contact: Elena Gennadyevna Mendelevich; emendel@mail.ru

For reference: Mendelevich EG. Alzheimer's disease: some pharmacological and non-pharmacological approaches to correcting neuropsychiatric disorders. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):129–134.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-129-134

Болезнь Альцгеймера (БА) — хроническое нейродегенеративное заболевание, наиболее распространенный тип деменции. БА сопряжена с широким кругом трудноразрешимых медицинских и социальных проблем [1, 2]. Многолетние исследования БА во всем мире не привели к глобальному пониманию ее патогенеза и эффективных методов лечения [3]. Отсутствует консенсус во взглядах на механизмы развития БА, что определяется многими составляющими данного процесса. Вероятно, вариативность

клинических проявлений БА обусловлена степенью участия тех или иных звеньев ее патогенеза. Предполагают, что в основе БА лежат четыре патологических процесса: 1) сосудистая гипоперфузия головного мозга, ассоциированная с дисфункцией митохондрий; 2) патологическое отложение амилоида — внеклеточных сенильных бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных клубочков; 3) неконтролируемый окислительный стресс; 4) провоспалительные иммунные процессы [4].

Нейрорадиологические исследования последних лет указывают на особое значение сосудистой гипоперфузии головного мозга в формировании БА и прогностическую ценность недостаточности мозгового кровотока в оценке возможного перехода умеренных когнитивных нарушений (УКН) в БА. Использование церебральной гипоперфузии в качестве доклинического предиктора БА является важным фактором стратификации пациентов с низким и высоким риском прогрессирования когнитивных расстройств и эффективности терапии [3].

Когнитивные и некогнитивные симптомы

В клинической картине БА выделяют собственно когнитивный дефект — деменцию, а также некогнитивные симптомы. Под последними понимают комплекс нейропсихических нарушений — НПН (психолого-поведенческие нарушения), неизбежно сопровождающих БА на той или иной стадии [5–7]. НПН наблюдаются почти у 98% больных БА [8]. Принято считать, что они типичны для поздних стадий БА и связаны с нарастанием когнитивного дефекта и развитием психолого-поведенческих симптомов во многом «заместительного» характера. Однако показано, что НПН могут возникать на любой стадии БА, а иногда и предваряют развитие деменции, появляясь уже на стадии УКН [9] и выступая на первый план в виде диагностируемого «психоорганического» синдрома [10]. При различной тяжести когнитивного дефекта НПН выявлены у 92,5% пациентов, имевших 11–20 баллов по краткой шкале оценки психического статуса, и у 84% пациентов с оценкой 21–30 баллов [11].

Поведенческие и психические симптомы деменции (ППСД) включают в себя гетерогенную группу некогнитивных проявлений: нарушения поведения и ажитацию, беспокойство, раздражительность, депрессию, апатию, растормаживание, заблуждения, галлюцинации, расстройства сна и аппетита [12]. У 90–97% пациентов с деменцией присутствует по крайней мере один ППСД, чаще наблюдаются апатия, депрессия, раздражительность, ажитация и беспокойство [13]. У 70% пациентов с деменцией отмечается наиболее тяжелый симптом — ажитация [14]. Ажитация — неадекватное словесное или вокальное возбуждение и/или двигательная активность, не дающая ясной информации и не связанная с потребностями пациента. Ажитация может проявляться в агрессивной и неагрессивной формах [15].

Диагностика ажитации во многом опирается на словесное описание ухаживающего за больным лица, поэтому ее сложно интерпретировать. Неагрессивные симптомы ажитации характеризуются общим беспокойством, нарушением сна, блужданием вдали от дома, бесцельным поведением, неуместными видами деятельности и их возможным сочетанием с расторможенностью. Агрессивные симптомы ажитации проявляются психомоторным возбуждением с дракой, кусанием, царапаньем, плевками. Для словесной ажитации типичны многословие, крики, многократное повторение одних и тех же вопросов и предложений, словесный негативизм, проклятия и другая словесная агрессия.

Причины НПН обычно многообразны и включают биологические, психологические, социальные и экологические факторы [10, 16]. Для коррекции некогнитивных симптомов у больных деменцией чрезвычайно важна характеристика социальной и физической среды, которая вызывает или усугубляет поведенческие и психические симптомы

[5, 6–8]. Ухаживающие за больным должны понимать, что НПН — проявление деменции, а не «нарочитого поведения» с целью, как им кажется, «поиздеваться», «покапризничать», «попритворяться», «делать нарочно» и т. д. Поэтому неверный стиль общения с больным, неадекватная оценка его способностей и возможностей (переоценка или недооценка) могут усугублять НПН [6]. В то же время хорошо известно, что у самих ухаживающих лиц развиваются стресс и депрессия, которые усугубляют неадекватное взаимодействие с больным, а также ППСД.

Таким образом, понимание причин психических расстройств позволяет избежать их и способствует уменьшению или устранению НПН. Среди наиболее частых триггеров НПН могут быть инфекции (включая зубные), боль и обезвоживание [16], ограничения функционирования, плохая гигиена сна, сенсорные изменения и скука. Психологические факторы (чувство неадекватности, беспомощности и страх «быть бременем» для семьи) также способны играть определенную роль в развитии и обострении НПН [17].

Поведенческие нарушения при деменции рассматриваются как попытка больного сообщить о неудовлетворенной потребности [18]. Варианты такого сообщения могут проявляться легкими симптомами в виде апатии, дискомфорта или значительно более тяжелыми — физической агрессией, которая может сохраняться и прогрессировать. Например, блуждания у пациента с деменцией можно объяснить необходимостью «оставить» ситуацию, которая вызывает у него легкую тревогу. Сложная связь наблюдается между такими проявлениями, как ажитация и неудовлетворенные потребности, из-за нарушения возможности адекватно справиться с экологическим стимулом и сообщать об этих потребностях [19]. Предполагается, что индивидуальные экологические агенты у больных с прогрессирующей деменцией приводят к изменению порога восприятия и устойчивости к нагрузкам, что вызывает стресс и ответную поведенческую реакцию [20]. Это может проявляться повышенным волнением больного в ответ на шум и постоянные разговоры, реакцией «боли» и ответной агрессией на принятие ванны или дискомфорт при чистке зубов, одевании, боли в суставах при движении.

Лекарственная терапия

Для комплексного лечения когнитивных и некогнитивных симптомов используется ряд препаратов: противодементные средства — ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) и антагонист NMDA-рецепторов мемантин, антипсихотики, стабилизаторы настроения, антидепрессанты. Однако доказательная база их эффективности в отношении комплекса или отдельных симптомов противоречива. Другой проблемой является недостаточное следование врачей рекомендациям и рекомендациям по лечению БА [21].

В настоящее время базисная терапия деменции включает две группы препаратов: ИХЭ и антагонист NMDA-глутаматных рецепторов в ЦНС (акатинол мемантин), а также их комбинации. По механизму действия акатинол мемантин отличается от ИХЭ. По данным ряда исследований, их совместное применение повышает эффективность терапии когнитивных расстройств и НПН. Акатинол мемантин обладает также нейропротективным эффектом, предотвращая дальнейшее эксайтотоксическое повреждение нейронов, что способствует сдерживанию прогрессирования БА [22].

Акатинол мемантин, являясь неконкурентоспособным низкоаффинным блокатором с открытым каналом (неконкурентоспособный антагонист экstrasинаптического NMDAR), предпочтительно входит в связанный с рецептором ионный канал, когда он чрезмерно открыт, и, следовательно, не препятствует нормальной синаптической передаче. Появились новые данные о том, что ингибиторы NMDA-рецепторов предотвращают снижение функции молекулярного нейротрофического фактора (BDNF), провоцируемое бета-амилоидом [23]. BDNF играет существенную роль в выживании нейронов, что значимо при БА [23].

В большой серии международных рандомизированных исследований акатинола мемантина с применением двойного слепого метода убедительно доказана его эффективность в отношении когнитивных функций, нормализации поведения пациентов с БА различной степени выраженности, повышения их самостоятельности в повседневной жизни, уменьшения нагрузки, связанной с уходом [24]. Акатинол мемантин отличается хорошей переносимостью при стандартной схеме назначения с титрацией дозы от 5 мг/сут и постепенным ее увеличением на 4-й неделе до целевого значения 20 мг/сут. Позитивный профиль безопасности и хорошая переносимость препарата особенно важны при лечении пожилых больных, поскольку обеспечивают более высокую приверженность длительной терапии, что продемонстрировано в ряде работ.

Акатинол мемантин обычно рекомендуется для лечения более тяжелых стадий заболевания, чем ИХЭ, и часто добавляется к ИХЭ на этапе прогрессирования болезни [20]. Так, в Великобритании к 2015 г. увеличилась доля пациентов с вероятной БА, получающих первый рецепт на антагонист NMDA-рецепторов [21].

В рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 23 707 пациентов с БА показано, что при легкой — умеренной стадии болезни монотерапия донепезилом или мемантином более эффективно улучшала поведенческие симптомы по сравнению с плацебо [25]. Проведенный метаанализ позволил установить значительно более высокий эффект мемантина в сочетании с донепезилом при лечении НПН по сравнению с монотерапией донепезилом [26]. Имеются данные о том, что комбинированная терапия ИХЭ и мемантином не имела преимуществ перед монотерапией. Мемантин характеризовался большей эффективностью при таких психических симптомах, как ажитация, бредовые идеи, галлюцинации и агрессивность [27]. В то же время ИХЭ и мемантин не могут полностью обеспечивать коррекцию НПН на определенных стадиях.

Несмотря на отсутствие рекомендаций по применению нейролептиков при НПН, нельзя отрицать их эффективность в отношении уменьшения этих расстройств, по некоторым данным, не всегда однозначную [10, 28, 29]. Неблагоприятное действие седативных и антипсихотических препаратов хорошо изучено: это и ухудшение когнитивной функции, и более выраженные цереброваскулярные нарушения, и увеличение периода госпитализации, и повышение смертности.

Нефармакологические методы

В последние годы при лечении НПН в качестве альтернативы психотропным препаратам все чаще рассматриваются нефармакологические методы, которые считаются при-

оритетной линией коррекции ППСД [30]. Нефармакологические вмешательства эффективны и безопасны у пациентов с поведенческими и психическими симптомами деменции, их использование рекомендовано Американским обществом гериатрии, Американским психиатрическим обществом, Американской ассоциацией гериатрической психиатрии и др. в качестве предпочтительного подхода первой линии терапии НПН [31–33]. При этом психотропные средства применимы в крайних случаях — при опасных ситуациях [1, 6, 7]. Психиатры и неврологи плохо осведомлены о нефармакологических методах [34]. Так, исследование, проведенное в 53 клиниках Израиля, показало, что 92,5% врачей назначали для лечения ажитации психотропные препараты. При этом оценка знаний врачей о нефармакологических методах продемонстрировала низкие результаты [34].

В практических рекомендациях по уходу за больными (Practice Recommendations for Care of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, 2018) [31, 32, 34] указано на необходимость внедрения нефармакологических методов, «ориентированных на человека», учитывающих тяжесть клинической картины и выполнимых в условиях ухода за больным. К ним относятся сенсорные методы, психосоциальные практики и протоколы структурированного ухода. Методы смягчения НПН у пациентов с деменцией могут варьироваться, как и само течение деменции.

Общие принципы воздействия на когнитивную составляющую облегчают и НПН. Практические рекомендации включают упрощение задач с помощью деления их на простые шаги с использованием вербальных и/или тактильных подсказок; четкое и спокойное общение и предоставление пациенту достаточного времени для ответа; взаимодействие с больным в комфортной среде, без отвлекающих факторов, с использованием визуальных подсказок для ориентации [6, 35].

Данные об эффективности того или иного метода нефармакологической терапии противоречивы. Среди наиболее крупных систематических обзоров, метаанализов и рандомизированных исследований последних лет, посвященных нефармакологическим методам терапии НПН, нужно отметить работы E. Ijaoro (проанализирован период 2005–2017 гг.) [7], A. Staedtler и D. Nunez (2009–2014 гг.) [28], K. Scales и соавт. (2010–2017 гг.) [31], а также J. Millan-Calenti и соавт. (1996–2015 гг.) [36].

На основании анализа 197 статей о нефармакологических методах лечения некогнитивных симптомов деменции были выделены три главных направления такой терапии: сенсорные методы (ароматерапия, массаж, мультисенсорная стимуляция и терапия ярким светом); психосоциальные практики (валидационная терапия, реминисцентная терапия, музыкальная терапия, терапия с использованием домашних животных); структурированный уход (купание и уход за полостью рта) [31].

Сенсорные методы. Известно, что в пожилом возрасте те или иные сенсорные нарушения и когнитивные расстройства часто сочетаются, хотя характер и степень их возможного взаимовлияния неясны [37]. Сенсорный дефицит ухудшает возможность адекватного взаимодействия с внешней средой, интерпретацию внешних сигналов, что приводит к беспокойству или волнению. Сенсорные методы основаны на коррекции сенсорного дисбаланса с целью уменьшения беспокойства и возбуждения [38],

улучшения ориентации, адаптации к экологическим воздействиям. Среди сенсорных методов наиболее известны: ароматерапия, массаж, мультисенсорная стимуляция и терапия ярким светом. При их проведении рекомендуется использовать базовые средства ухода (слуховые аппараты и очки и др.) [37].

Метод ароматерапии основан на применении ароматических масел (лаванды, мяты). В ряде исследований была проверена эффективность использования ароматических веществ (распыление в помещении, использование саше, пластырей или крема для кожи) для уменьшения ажитации и агрессии при деменции. Исследовались различные дозы ароматических веществ при воздействии от 3 мин до 24 ч в течение 2–360 дней [39]. В недавно опубликованных обзорах представлены умеренные доказательства эффективности ароматерапии при деменции и ее неоднозначные результаты [38, 39]. Так, не получено явного преимущества лавандового масла перед другими средствами, а также доказательств того, что оно снижает ажитацию у пациентов с деменцией [40]. Многие авторы полагают, что социальный и физический контакт может быть ключевым элементом при ароматерапии с использованием крема для рук. Низкие затраты времени и стоимость позволяют признать этот метод полезным [31].

Массаж как средство коммуникации может помочь компенсировать социальную изоляцию и связанные с ней нарушения поведения [37]. Значительная сенсорная стимуляция способна противодействовать когнитивному снижению [41]. Можно применять массаж различных частей тела, используя разные техники или акупунктуру [41]. Имеются данные, подтверждающие краткосрочные положительные результаты массажа: его позитивное восприятие пациентом, уменьшение ажитации, агрессии, стресса, тревоги, депрессии и разрушительных вокализаций [38, 41, 42]. Этот метод легко выполним, не требует больших финансовых затрат и также оценивается положительно [31].

Среди наиболее распространенных подходов нефармакологической коррекции — *мультисенсорная стимуляция*. Это сочетание световых эффектов, успокаивающих звуков, запахов и/или тактильной стимуляции. Занятия могут быть ежедневными и продолжаться в среднем 30 мин [43]. Объем сенсорных воздействий может быть значительным, что требует существенных материальных и временных ресурсов. В крупном анализе эффективности мультисенсорных воздействий продемонстрированы доказательства их краткосрочного позитивного влияния на тревогу, ажитацию и апатию [43]. Систематический обзор 160 исследований, включавших пациентов с адинамией при деменции, у которых использовали мультисенсорное воздействие, показал возможность быстрого, но непродолжительного уменьшения возбуждения до легкой или умеренной степени [39]. В других случаях при сильной ажитации также отмечено быстрое улучшение, но продолжавшееся до 6 мес [39].

Терапия ярким светом предназначена для синхронизации циркадных ритмов [37]. Используются следующие методики: световые коробки, козырьки, естественный свет, различные концентрации световых лучей или волн определенной длины. Доказательная база светотерапии умеренная, результаты ее неоднозначны. По одним данным, не получено доказательств пользы световой терапии (30–60 мин ежедневного воздействия яркого света) для уменьшения возбу-

ждения [39], по другим — обнаружено ее положительное влияние на ажитацию и сон [44], при депрессии результаты были противоречивые.

Психосоциальные практики. Это стратегии, направленные на создание адекватного взаимодействия больного с окружающей средой, благоприятной атмосферы для уменьшения НПН [15, 45]. Наиболее известные методы включают в себя валидационную, реминисцентную, музыкальную терапию, использование домашних животных.

Валидационная терапия — смягчение негативных и усиление позитивных чувств больного с помощью методов коммуникации (слов, не вызывающих угрозы, нежного голоса, зрительного контакта, атмосферы понимания и др.). Доказательная база эффективности валидационной терапии невелика. Однако, учитывая простоту и доступность метода, его использование оценивается скорее позитивно.

Реминисцентная терапия основана на воссоздании воспоминаний о жизненных событиях, просмотривании фотографий, прослушивании знакомой музыки, беседах с целью получения удовольствия и когнитивной стимуляции [44]. Реминисцентная терапия тестировалась в 30–60-минутных сеансах 1–2 раза в неделю в течение 3–8 нед [45]. Данные о ее эффективности в отношении улучшения настроения, уменьшения депрессии, ажитации неоднозначны — от сильных доказательств [45, 46] до умеренных.

Музыкальная терапия применяется для облегчения НПН при деменции. В ее основе — стимуляция музыкальной памяти (и улучшение на этом фоне других видов памяти), общей активизации, а также уменьшение уровня стресса и изоляции [46]. Проводятся как индивидуальные, так и групповые занятия. По данным метаанализа, музыкальная терапия оптимальна для снижения разрушительного поведения, тревоги и депрессии при индивидуальных занятиях раз в неделю и групповых занятиях несколько раз в неделю [47]. Отмечена ее большая эффективность при интерактивном сопровождении в виде хлопанья, пения, сопровождающих движений. Установлено значительное уменьшение многих психических симптомов (параноидальные и бредовые идеи, повышенная активность, агрессивность, аффективные нарушения, тревога и фобии) при регулярной интерактивной музыкальной терапии [48].

Терапия деменции с помощью домашних животных — чаще всего используют собак, реже кошек, частота сеансов может быть различной, их длительность — от 30 до 90 мин. В небольших исследованиях под влиянием такой терапии уменьшались ажитация и разрушительное поведение, пассивность, увеличивалось социальное и вербальное взаимодействие [38].

Структурированный уход. Протоколы структурированного лечения включают ряд приемов, которые позволяют обеспечивать нормальную жизнедеятельность пациента. К таким приемам относится и поддержание гигиены, столь важное условие улучшения качества жизни пациента. Адаптированное к потребностям больного выполнение ряда гигиенических мероприятий (купание, чистка зубов) способствует смягчению негативных чувств (страха, боли, переживаний и пр.). Поэтому использование методик, включающих особые стратегии общения и технические навыки выполнения процедур, дает положительные результаты в виде уменьшения ажитации, агрессивности, раздражительности и тревоги, а также физического дискомфорта [40].

Заключение

В большинстве исследований показано, что нефармакологическая терапия безопасна и преимущественно эффективна. Она продемонстрировала положительную тенденцию к уменьшению возбуждения у пациента без каких-либо побочных эффектов. Не подтвержден приоритет того или иного метода в отношении ажитации или других НПР. По некоторым данным, музыкальная терапия является единственным эффективным нефармакологическим сенсорным вмешательством, которое уменьшает ажитацию [49]. Сообщается об эффективности таких методов регуляции НПР, как обучение персонала навыкам общения с больными, психологическая работа с семейными опекунами [49]. Не установлено положительного влияния на поведенческие и психологические симптомы у пациентов с деменцией таких методов, как физические упражнения и терапия с использованием домашних животных [49]. Однако имеются и противоположные мнения.

Таким образом, эффективность нефармакологических методов оценивается различно, что связано с их индивидуальным восприятием каждым пациентом, тяжестью заболевания, методикой и др. Доступность и выбор этих методов зависят от временных, финансовых затрат, трудоемкости и т. д. В целом нефармакологические методы лечения НПН позволяют создать благоприятные для больного условия, наладить с ним контакт, поддерживать у него чувство собственного достоинства и препятствовать утрате индивидуальности [32].

Нефармакологические методы могут дополнять медикаментозную терапию (акатинол мемантин, ИХЭ), служить альтернативой антипсихотикам. В случаях же далеко зашедшего процесса и бесперспективности применения препаратов патогенетического спектра нефармакологические методы остаются единственной возможностью для улучшения качества жизни больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsi: rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia: a guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.].
2. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p.].
3. De la Torre J. The Vascular Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Key to Preclinical Prediction of Dementia Using Neuroimaging. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(1):35-52. doi: 10.3233/JAD-180004.
4. Weinstein J. A new direction for Alzheimer's research. *Neural Regen Res.* 2018 Feb; 13(2):190-193. doi: 10.4103/1673-5374.226381.
5. Парфенов ВА, Кабаева АР. Ведение пациентов с болезнью Альцгеймера. Медицинский совет. 2018;(1):6-12. [Parfenov VA, Kabaeva AR. Management of patients with Alzheimer's disease. *Meditsinskii sovet.* 2018; (1):6-12. (In Russ.)].
6. Kales H, Gitlin L, Lyketsos C. Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia. *JAMA.* 2012 Nov 21;308(19): 2020-9. doi: 10.1001/jama.2012.36918.
7. Ijaopo E. Dementia-related agitation: a review of non-pharmacological interventions and analysis of risks and benefits of pharmacotherapy. *Transl Psychiatry.* 2017 Oct 31; 7(10):e1250. doi: 10.1038/tp.2017.199.
8. Lyketsos C, Carrillo M, Ryan J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 Sep;7(5):532-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.05.2410.
9. Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, et al. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2009;18(1):11-30. doi: 10.3233/JAD-2009-1120.
10. Менделевич ЕГ. Когнитивные и некогнитивные нейропсихические расстройства при деменции и методы их коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):65-70. [Mendelevich EG. Cognitive and non-cognitive neuropsychiatric disorders in dementia and methods of their correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(2):65-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-65-70
11. Benoit M, Staccini P, Brocker P, et al. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: results of the REAL FR study. *Rev Med Interne.* 2003 Oct;24 Suppl 3: 319s-324s.
12. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska E. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Front Neurol.* 2012 May 7;3:73. doi: 10.3389/fneur.2012.00073. eCollection 2012.
13. Steinberg M, Shao H, Zandi P, et al; Cache County Investigators. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: The Cache County study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008 Feb;23(2):170-7.
14. Acharya D, Harper D, Achtyes E, et al. Safety and utility of acute electroconvulsive therapy for agitation and aggression in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015 Mar;30(3): 265-73. doi: 10.1002/gps.4137. Epub 2014 May 16.
15. Cohen-Mansfield J, Marx M, Dakheel-Ali M, et al. Can agitated behavior of nursing home residents with dementia be prevented with the use of standardized stimuli? *J Am Geriatr Soc.* 2010 Aug;58(8):1459-64. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02951.x. Epub 2010 Jun 23.
16. Masopust J, Protopopova D, Valis M, et al. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 May 9;14:1211-1220. doi: 10.2147/NDTS.163842. eCollection 2018.
17. Spector A, Orrell M, Goyder J. A systematic review of staff training interventions to reduce the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ageing Res Rev.* 2013 Jan;12(1): 354-64. doi: 10.1016/j.arr.2012.06.005. Epub 2012 Jul 20.
18. Algate D, Beck C, Kolanowski A, et al. Need-driven dementia-compromised behavior: An alternative view of disruptive behavior. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias.* 1996 Jan;11(6):10-9. doi: 10.1177/153331759601100603
19. Cohen-Mansfield J, Dakheel-Ali M, Marx M, et al. Which unmet needs contribute to behavior problems in persons with advanced dementia? *Psychiatry Res.* 2015 Jul 30;228(1): 59-64. doi: 10.1016/j.psychres.2015.03.043. Epub 2015 Apr 14.
20. Hall, G, Buckwalter K. Progressively lowered stress threshold: A conceptual model for care of adults with Alzheimer's disease. *Arch Psychiatr Nurs.* 1987 Dec;1(6):399-406.
21. Walker V, Davies N, Kehoe P, et al. What is the impact of regulatory guidance and expiry of drug patents on dementia drug prescriptions in England? A trend analysis in the Clinical Practice Research Datalink. *Alzheimers Res Ther.* 2018 May 29;10(1):51. doi: 10.1186/s13195-018-0379-6.
22. Гаврилова СИ. Мемантин в лечении болезни Альцгеймера: 20 лет клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6):10-8. [Gavrilova SI. Memantine in the treatment of Alzheimer's disease: 20 years of clinical use. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(6):10-8. (In Russ.)].
23. Tanqueiro S, Ramalho R, Rodrigues M, et al. Inhibition of NMDA Receptors Prevents the Loss of BDNF Function Induced by Amyloid β . *Front Pharmacol.* 2018 Apr 11;9:237. doi: 10.3389/fphar.2018.00237. eCollection 2018.
24. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD003154.
25. Tsoi K, Chan J. Monotherapy Is Good

- Enough for Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 May 1. doi: 10.1002/cpt.1104. [Epub ahead of print].
26. Chen R, Chan P, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Aug 21;12(8):e0183586. doi: 10.1371/journal.pone.0183586. eCollection 2017.
27. Taylor D, Paton C, Kapur S. Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th ed. UK: John Wiley & Sons; 2015. 760 p.
28. Staedtler A, Nunez D. Nonpharmacological therapy for the management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease: Linking evidence to practice. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2015 Apr;12(2):108-15. doi: 10.1111/wvn.12086. Epub 2015 Mar 21.
29. Sink K, Holden K, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *JAMA.* 2005 Feb 2;293(5):596-608.
30. Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, et al. Progresses in treating agitation: a major clinical challenge in Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(17):2581-8. doi: 10.1517/14656566.2015.1092520. Epub 2015 Sep 21.
31. Scales K, Zimmerman S, Miller S. Evidence-Based Nonpharmacological Practices to Address Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Gerontologist.* 2018 Jan 18;58(suppl_1):S88-S102. doi: 10.1093/geront/gnx167.
32. Fazio S, Pace D, Flinner J, et al. The fundamentals of person-centered care for individuals with dementia. *Gerontologist.* 2018 Jan 18;58(suppl_1):S10-S19. doi: 10.1093/geront/gnx122.
33. Molinari V, Chiriboga D, Branch L, et al. Provision of psychopharmacological services in nursing homes. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2010 Jan;65B(1):57-60. doi: 10.1093/geronb/gbp080. Epub 2009 Oct 21.
34. Cohen-Mansfield J, Juravel-Jaffe A, Cohen A, et al. Physicians' practice and familiarity with treatment for agitation associated with dementia in Israeli nursing homes. *Int Psychogeriatr.* 2013 Feb;25(2):236-44. doi: 10.1017/S104161021200172X. Epub 2012 Oct 30.
35. Austrom M, Boustani M, LaMantia M. Ongoing Medical Management to Maximize Health and Well-being for Persons Living With Dementia. (Practice Recommendations for Medical Management). *Gerontologist.* 2018 Jan 18;58(suppl_1):S48-S57. doi: 10.1093/geront/gnx147.
36. Millan-Calenti J, Lorenzo-Lopez L, Alonso-Bua B, et al. Optimal nonpharmacological management of agitation in Alzheimer's disease: challenges and solutions. *Clin Interv Aging.* 2016 Feb 22;11:175-84. doi: 10.2147/CIA.S69484. eCollection 2016.
37. Behrman S, Choularas L, Ebmeier K. Considering the senses in the diagnosis and management of dementia. *Maturitas.* 2014 Apr;77(4):305-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.01.003. Epub 2014 Jan 18.
38. Strom B, Ytrehus S, Grov E. Sensory stimulation for persons with dementia: A review of the literature. *J Clin Nurs.* 2016 Jul;25(13-14):1805-34. doi: 10.1111/jocn.13169. Epub 2016 Mar 31.
39. Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2014 Dec;205(6):436-42. doi: 10.1192/bjp.bp.113.141119.
40. O'Connor D, Eppingstall B, Taffe J, et al. A randomized, controlled cross-over trial of dermally-applied lavender (*Lavandula angustifolia*) oil as a treatment of agitated behaviour in dementia. *BMC Complement Altern Med.* 2013 Nov 13;13:315. doi: 10.1186/1472-6882-13-315.
41. Hansen N, Jorgensen T, Ortenblad L. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD004989.
42. Randall E, Clissett P. What are the relative merits of interventions used to reduce the occurrences of disruptive vocalisation in persons with dementia? A systematic review. *Int J Older People Nurs.* 2016 Mar;11(1):4-17. doi: 10.1111/opn.12083. Epub 2015 Jun 29.
43. Sanchez A, Millan-Calenti J, Lorenzo-Lopez L, et al. Multisensory stimulation for people with dementia: A review of the literature. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2013 Feb;28(1):7-14. doi: 10.1177/1533317512466693. Epub 2012 Dec 7.
44. Cabrera E, Sutcliffe C, Verbeek H, et al; RightTimePlaceCare Consortium. Nonpharmacological interventions as a best practice strategy in people with dementia living in nursing homes: A systematic review. *European Geriatric Medicine.* 2015;(6):134-50.
45. Testad I, Corbett A, Aarsland D, et al. The value of personalized psychosocial interventions to address behavioral and psychological symptoms in people with dementia living in care home settings: A systematic review. *Int Psychogeriatr.* 2014 Jul;26(7):1083-98. doi: 10.1017/S1041610214000131. Epub 2014 Feb 24.
46. Cammisuli D, Danti S, Bosinelli F, et al. Non-pharmacological interventions for people with Alzheimer's disease: A critical review of the scientific literature from the last ten years. *European Geriatric Medicine.* 2016;(7):57-64.
47. Chang Y, Chu H, Yang C. The efficacy of music therapy for people with dementia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs.* 2015 Dec;24(23-24):3425-40. doi: 10.1111/jocn.12976. Epub 2015 Aug 24.
48. Sakamoto M, Ando H, Tsutou A. Comparing the effects of different individualized music interventions for elderly individuals with severe dementia. *Int Psychogeriatr.* 2013 May;25(5):775-84. doi: 10.1017/S1041610212002256. Epub 2013 Jan 8.
49. Abrahams I, Rimland J, Trotta F, et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR- OnTop series. *BMJ Open.* 2017 Mar 16;7(3):e012759. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012759.

Поступила 30.07.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Мерц Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Толмачева В.А.¹, Нодель М.Р.¹⁻³, Салоухина Н.И.⁴

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, ²Научно-исследовательский отдел неврологии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ³Российский научно-клинический геронтологический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», Орел, Россия

^{1,2}119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³129226, Москва, 1-я ул. Леонова, 16; ⁴302028, Орёл, бульвар Победы, 10

Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии

Инъекционная терапия препаратами ботулотоксина составляет основу ведения пациентов с двигательными проявлениями дистонии. У таких пациентов важно выявить возможные когнитивные и психические нарушения, расстройства сна и восприятия (недвигательные нарушения). Коррекция этих расстройств позволит оптимизировать лечение, улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: цервикальная дистония; недвигательные симптомы; ботулинотерапия; качество жизни.

Контакты: Виолетта Александровна Толмачева; vtolmacheva@yandex.ru

Для ссылки: Толмачева ВА, Нодель МР, Салоухина НИ. Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):135–140.

Non-motor disorders in cervical dystonia

Tolmacheva V.A.¹, Nodel M.R.¹⁻³, Saloukhina N.I.⁴

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, ²Research Department of Neurology, Science and Technology Park for Biomedicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³Russian Research and Clinical Center for Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Orel Regional Clinical Hospital, Orel, Russia

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ³16, First Leonov St., Moscow 129226; ⁴10, Pobedy Boulevard, Orel 302028

Botulinum toxin injection therapy is the mainstay for managing patients with motor manifestations of dystonia. It is important to identify possible cognitive and mental disorders, sleep and perceptual disorders (non-motor disorders) in these patients. Correction of these disorders will be able to optimize treatment and to improve quality of life of patients.

Keywords: cervical dystonia; non-motor symptoms; botulinum toxin therapy; quality of life.

Contact: Violetta Aleksandrovna Tolmacheva; vtolmacheva@yandex.ru

For reference: Tolmacheva VA, Nodel MR, Saloukhina NI. Non-motor disorders in cervical dystonia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(3):135–140.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-135-140

Актуальность проблемы

Дистония характеризуется постоянными или прерывистыми мышечными сокращениями, вызывающими ненормальные, часто повторяющиеся движения, позы или и то, и другое; обычно с выписыванием узоров, скручиванием или тремором; часто иницируется или ухудшается в результате произвольных движений и связана с чрезмерной мышечной активностью [1]. Дистония значительно ухудшает качество жизни пациентов, приводя к инвалидизации. В настоящее время для дифференцирования дистоний используется классификация International Consensus Committee (2012), основанная на клинических характеристиках (возраст возникновения, локализация в определенной части тела, временной паттерн и ассоциированные нарушения) и этиологии (в результате патологии нервной системы, наследственная, приобретенная или идиопатическая формы) заболевания. По локализации выделяют фокальную, сегментарную, мультифокальную дистонию, гемидистонию и генерализованную дистонию [1].

В начале XX в. Н. Oppenheim впервые описал четырех пациентов с деформирующей мышечной дистонией и обра-

тил внимание на двигательный феномен и нейроанатомический субстрат этого загадочного заболевания. Автор предположил, что в основе патофизиологии измененной моторики лежат различные «сетевые» связи между корой головного мозга, полосатым телом, зрительным бугром и мозжечком, а также изменения пластичности синаптических связей. В соответствии с уровнем научных знаний и диагностики того времени в качестве лечения предлагалось устранение двигательных нарушений.

Сегодня широкое внедрение в клиническую практику инъекционной ботулинотерапии позволяет устранять патологическую моторику и значительно улучшать состояние пациентов с цервикальной дистонией (ЦД). Использование ботулотоксина в нашей стране началось в 1994 г., и сейчас в нашем распоряжении имеется препарат уже второго поколения incobotulinumtoxinum (ксеомин), выгодно отличающийся от других представителей этой группы высокой степенью очистки от вспомогательных белков и, соответственно, низкой иммуногенностью. Это позволяет использовать гибкие интервалы между инъекциями и достигать удовле-

творительного результата, не опасаясь развития нечувствительности или гипериммунного ответа на повторное введение. Препарат выпускается в удобных дозах (50 и 100 ЕД) и не требует специальных температурных условий при хранении. Его эффективность в отношении устранения моторных симптомов у пациентов с ЦД подтверждена многочисленными исследованиями с высочайшим уровнем доказательности (IA) [2].

Однако, несмотря на купирование двигательных симптомов заболевания, многочисленные наблюдения свидетельствуют о том, что качество жизни пациентов остается неудовлетворительным. В чем же причина этого? Все ли усилия приложены для улучшения качества жизни таких больных? Не упущено ли что-то важное в картине заболевания? В современной литературе есть ответы на эти вопросы. В последнее время появляется все больше свидетельств того, что у пациентов с ЦД отмечаются не только патологические движения и/или позы, но и ряд симптомов, не связанных с нарушением моторики [3–9]. Имеются данные о выявлении у больных с дистонией когнитивных нарушений, изменений настроения, сна и болевого восприятия, различных расстройств поведения, вплоть до суицидального, дисфункций автономной нервной системы. Все эти клинические проявления можно обозначить как «недвигательные симптомы» (НДС) [3–9].

НДС могут превосходить по влиянию на качество жизни моторную симптоматику [3–9]. Такие выводы о весомости НДС были сделаны в течение текущего десятилетия на основании данных контролируемых исследований [10–12]. В настоящее время неуклонно растет интерес к изучению патофизиологических и нейроанатомических основ развития НДН с целью оптимизировать лечение пациентов с дистониями. В нашей работе рассмотрены НДН при ЦД.

ЦД характеризуется произвольными сокращениями мышц, вызывающими аномальные позы и/или вращательные движения головы и шеи [13]. ЦД представляет собой наиболее распространенную форму первичной фокальной дистонии у взрослых, ее частота достигает 28–183 на 1 млн населения [14, 15]. Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. Имеются разноречивые данные о распространенности тех или иных НДС у пациентов с ЦД. Определенную роль в этом играет метод диагностики.

Наиболее распространенные НДС

L. Klingelhoef и соавт. [10] использовали специальный опросник для пациентов с болезнью Паркинсона в качестве инструмента для скрининга НДС. Пациенты самостоятельно заполняли анкеты. Были получены данные о распространенности НДС у 102 пациентов с ЦД, получавших инъекционную терапию ботулотоксином в одной клинике. Почти все (95%) пациенты сообщили о наличии у них НДС. 36% больных имели по меньшей мере семь симптомов. Наиболее распространенными были: утрата уверенности в себе (61,8%), затруднение при засыпании и прерывистый ночной сон (60%), усталость (51%) [10].

Снижение уверенности в себе и самооценки отметили и большинство из 79 пациентов с ЦД, описанных I. Papathanasiou и соавт. [16]; при количественной оценке больные указали на максимально возможную степень этих изменений.

S. Lehericy и соавт. [14] установили, что снижение самооценки, развивающееся вследствие потери уверенности в себе на фоне ЦД, выступает наиболее важным предиктором депрессии при данном заболевании.

Нарушения сна — НДС, встречающийся, по данным разных авторов, у 44–70% пациентов с ЦД [6, 10–12]. Оценка качества сна имеет первостепенное значение, поскольку его нарушения влияют на общее состояние здоровья. L. Avanzino и соавт. [12] детально исследовали расстройства сна у пациентов с ЦД с помощью питтсбургского показателя качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI): зарегистрировано объективное ухудшение качества сна у больных по сравнению с таковым у лиц контрольной группы, сопоставимых по полу и возрасту.

Наиболее частыми нарушениями сна при ЦД являются затруднение засыпания и прерывистый ночной сон, которые встречаются практически у 60% больных, а также недосыпание и нехватка сна — у 40% пациентов [17]. В проспективном исследовании S.R. Eichensteer и соавт. [6], в котором участвовали пациенты с ЦД, этот параметр также оценивался по PSQI — 65% обследованных набрали общий балл >5, что указывает на ухудшение этого показателя. У пациентов с ЦД отмечались значительное ухудшение качества сна, недостаточная его эффективность, более выраженная дневная дисфункция, чем у здоровых испытуемых. При сравнении групп сопоставимого пола и возраста в этом исследовании было выявлено, что наличие ЦД сопровождается практически двукратным увеличением числа случаев нарушения качества сна, и это негативное различие не уменьшалось даже после инъекционной терапии ботулотоксином [6].

Логично предположить, что ухудшение качества сна у пациентов с ЦД должно негативно повлиять на дневной образ жизни. В то же время имеющиеся данные об относительно чрезмерной дневной сонливости и ее связи с ЦД противоречивы. Для оценки этой связи F. Lobbezoo и соавт. [18] использовали шкалу дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS). У части пациентов с ЦД объективно была зарегистрирована чрезмерная дневная сонливость, диагностируемая при оценке >11 баллов. И таких больных при ЦД было достоверно больше, чем при других фокальных видах дистонии или в сопоставимой по возрасту группе контроля. Однако при применении другой оценочной шкалы — Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) или ее модификации — какой-либо корреляции между чрезмерной дневной сонливостью и ЦД не прослеживалось [18]. L. Avanzino и соавт. [12] с помощью ESS не выявили какого-либо различия по этому показателю между пациентами с ЦД и лицами контрольной группы. Таким образом, вопрос, является ли повышенная дневная сонливость одним из НДС при ЦД, остается открытым.

S.R. Eichensteer и соавт. [6], детально изучавшие структуру сна у пациентов с ЦД, указали на уменьшение у них фазы быстрого сна. При этом прослеживалась взаимосвязь данного изменения с показателем эффективности сна и тяжестью двигательных симптомов заболевания [19].

Установленные нарушения сна позволяют расширить терапевтические возможности у пациентов с ЦД. У этих больных важно оценивать состояние ночного сна и проводить терапию обнаруженных нарушений. Это должно стать обязательным компонентом ведения пациентов с ЦД [12].

Боль и сенсорные нарушения

Боль является одной из наиболее распространенных и тяжелых жалоб при дистонии, она наблюдается у 67–75% пациентов с ЦД [20–22]. В то же время в исследовании L. Klingelhoef и соавт. [10] зарегистрирована значительно более низкая распространенность боли у таких пациентов — только 43%. Тем не менее это не делает данный НДС менее значимым. Наиболее часто в болевой процесс вовлекаются трапециевидная и грудино-ключично-сосцевидная мышцы в области шеи, возможна также боль в верхней конечности на стороне, в которую поворачивается голова [18, 23].

Причинами возникновения боли при ЦД могут быть изменения болевого порога и восприятия боли. M. Tinazzi и соавт. [24], исследовавшие болевую рецепцию у этих больных, показали, что болевой порог у них был практически в 2 раза ниже, чем у здоровых испытуемых без дистонии (контрольная группа), сопоставимых по возрасту и полу. Более того, снижение болевого порога прослеживалось у этих пациентов и в других группах мышц, в которых не отмечалось нарушения моторики.

Отдельно можно выделить достаточно разнородную группу симптомов, которые объединяет общая причина — в основе их развития лежат нарушения в сенсорной системе. В ряде исследований получены данные, свидетельствующие об изменении двигательной, вестибулярной, слуховой, зрительной и тактильной рецепции [10, 25]. Симптомы, обусловленные нарушением сенсорной чувствительности у пациентов с ЦД, могут проявиться как до манифестации дистонии, так и на фоне развившихся двигательных нарушений [25]. Практически 30% пациентов с ЦД указывают на наличие парестезий в виде ощущения покалывания, жжения, ползания мурашек [10]. Афферентная рецепция сенсорных раздражителей при ЦД изучалась в ряде исследований. Так, D. Bradley и соавт. [26] для объективизации оценки использовали два показателя: порог пространственной чувствительности (минимальное расстояние, при котором два раздражителя, воздействующие на одну и ту же часть тела, расцениваются как отдельные) и порог временной чувствительности (минимальный интервал между стимулами, при котором испытуемые ощущают пару тактильных стимулов как отдельные). Оба эти показателя у пациентов с дистонией были патологически повышены по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы без двигательных нарушений. Обращает на себя внимание то, что выявленные D. Bradley и соавт. [26] сенсорные нарушения затрагивают как вовлеченные в дистонию зоны, так и не задействованные в этом патологическом процессе части тела. Кроме того, изменения чувствительности отмечаются не только у больных дистонией, но и у их родственников первого колена, не имеющих этого заболевания [27–33]. Исследователи предположили, что изменение порога временной чувствительности обусловлено нарушением обработки сенсорной информации базальными ганглиями как у пациентов с дистонией, так и у их здоровых родственников [30–33].

Принято считать, что определенную роль в изменении сенсорной системы при дистонии играет пластичность синаптических связей кортикальной сенсомоторной зоны. Нарушение торможения между нейронами и сенсорно-моторной интеграции было документировано с помощью транскраниальной магнитной стимуляции [34, 35]. Протокол исследования основывался на парной ассоциативной

стимуляции, которая сочетала в себе сенсорный стимул с активацией первичной двигательной коры. Полученные результаты позволили D. Belvisi и соавт. [34] выявить повышенные индуцированные потенциалы как в целевых, так и в нецелевых мышцах.

Практически у половины пациентов с ЦД отмечается нарушение восприятия движения и положения собственного тела или его отдельных частей [10]. Патологическое изменение пространственного представления может быть обусловлено расстройством координированной работы совершенно разных рецепторов и сенсорных систем. S. Rome и R. Grünewald [36], изучая вибрационно-индуцированную иллюзию движения у пациентов с дистонией, сделали вывод о нарушении у них сенсорно-моторной интеграции.

Психические нарушения

У пациентов с ЦД зарегистрирована более высокая степень психической патологии, чем в общей популяции и у пациентов с другими видами дистонии [37–40]. Этот показатель достигает 90%! При ЦД частота депрессии на 15–53%, а тревожных расстройств на 26–83% выше, чем в общей популяции [25, 35, 39–45].

Имеются наблюдения, которые наглядно демонстрируют появление депрессивного расстройства до манифестации двигательной симптоматики. Такая последовательность прослеживалась более чем у половины пациентов с ЦД [46]. Эти данные стали вызовом традиционному мнению о том, что психические нарушения вторичны по отношению к мышечной дистонии. В настоящее время патогенез депрессивных и тревожных расстройств при ЦД не до конца изучен. Однако результаты нейрофизиологических исследований позволяют сделать выводы об интересной взаимосвязи: изменения кортико-стриато-таламо-коркового пути задействованы в развитии не только двигательных нарушений, но и психической симптоматики [47, 48]. Вместе с этим данные нейровизуализации у пациентов с дистонией указывают на структурные отклонения в участках мозга (поясная извилина, предклинье, префронтальная область, зрительный бугор), которые участвуют в регуляции эмоций [49, 50]. Эти результаты подтверждают взаимосвязь патогенетических механизмов развития двигательных и эмоциональных симптомов у пациентов с ЦД.

В то же время корреляция степени тяжести дистонии с тревожными и депрессивными расстройствами неясна, так как имеющиеся данные достаточно противоречивы [43, 51].

J. Muller и соавт. [52] оценивали динамику депрессивного расстройства у пациентов с ЦД на фоне инъекционной терапии ботулотоксином и обнаружили, что у некоторых больных тяжесть психических нарушений не снижалась, несмотря на значительное облегчение двигательного и болевого синдромов. Таким образом, в данном исследовании не выявлено достоверной корреляции между психической патологией и моторными нарушениями.

J. Jankovic и соавт. [53] и M. Jahanshahi и C.D. Marsden [54] отметили, что у более молодых пациентов наблюдались значительно более выраженные психические нарушения, чем у пожилых. Это свидетельствует о наличии обратной корреляции между возрастом больных и их восприятием видимых проявлений ЦД и связанных с этим эмоциональных расстройств.

На фоне ЦД могут развиваться и другие личностные расстройства. Для более точной их диагностики E.C. Lauterbach и соавт. [42] использовали пятифакторный опросник лич-

ности (Five Factor Personality Inventory): распространенность обсессивно-компульсивных нарушений у этой категории пациентов составила 22,1%, замкнутость и неконтактность — 16,3%.

В литературе имеются данные о том, что частота случаев социофобии, агорафобии и панических расстройств при ЦД повышена в 4,5 раза по сравнению с таковыми в общей популяции [47].

Применение другими исследователями шкал социофобии (Social Phobia) и тревоги при социальных взаимодействиях (Social Interaction Anxiety Scale) продемонстрировало схожие результаты: выявлено наличие социофобии в течение жизни у 71% пациентов с ЦД, что в 10 раз превышает распространенность данного расстройства личности в общей популяции [51]. Развитие социофобии у пациентов с ЦД, по данным исследования, коррелировало с измененным восприятием собственного тела и «неадекватным отношением» к болезни. При этом с объективной тяжестью двигательных проявлений дистонии четкой связи не прослеживалось.

Т. Wenzel и соавт. [46] исследовали частоту злоупотребления алкоголем у больных ЦД: этот показатель был статистически значимо выше, чем у здоровых пациентов контрольной группы. Появление этого «психического проявления» часто предшествовало началу двигательных расстройств [55].

Длительное наблюдение за пациентами с ЦД показало, что даже при снижении тяжести двигательных нарушений на фоне лечения различные психические симптомы сохранялись [56].

Когнитивные нарушения

Имеются данные о развитии когнитивных нарушений у пациентов с ЦД. R. Romano и соавт. [57] использовали n-Back — тест, который позволил выявить дефицит рабочей памяти у пациентов с ЦД. Применение шкалы памяти Векслера (Wechsler Memory Scale) дало возможность объективно зарегистрировать нарушение умственного контроля и визуального воспроизведения. Снижение скорости обработки информации у пациентов с ЦД проявилось в тесте на зрительно-моторную координацию (Trail Making Test). Авторы выдвинули предположение, что зафиксированные ими когнитивные нарушения у пациентов с ЦД не зависят от клинического проявления дистонии и могут отражать кортикальные и подкорковые изменения, обнаруженные с помощью функциональных исследований и воксель-базированной морфометрии у пациентов с различными формами дистонии.

Т. Loetscher и соавт. [58] провели сравнительную оценку рабочей памяти и исполнительных функций у пациентов с ЦД и здоровых испытуемых с помощью генерации случайных чисел и показали, что при ЦД имеются повышенная стереотипность реагирования и трудности при подавлении привычных ответов. Для исследования взаимосвязи тяжести двигательного расстройства и когнитивных нарушений

мышечную симптоматику у всех больных оценили по TWSTRS. Какой-либо корреляции между изучаемыми параметрами заболевания не выявлено. У больных с ЦД определялись умеренные субклинические изменения некоторых показателей вариабельности сердечного ритма и чувствительности барорецепторов, которые диагностировались уже до начала инъекционной терапии ботулотоксином.

Сегодня отсутствуют публикации, посвященные нарушению эректильной функции, работы мочеполовой системы или кишечника у пациентов с ЦД [51].

L. Avanzino и соавт. [12] проследили возможную связь между различными НДС у больных с ЦД. Для этого они оценивали тяжесть депрессивной симптоматики с помощью опросника депрессии Бека (The Beck Depression Inventory), а индекс качества сна — с помощью PSQI. Продemonстрирована корреляция между степенью выраженности этих не двигательных компонентов ЦД.

Выявленная связь между различными НДС позволила предположить наличие общих механизмов их развития. И действительно, было установлено, что в основе таких групп симптомов, как сенсорные, эмоциональные, вегетативные, когнитивные, а также связанные с регуляцией циклов сна и бодрствования, лежат изменения в кортико-стриато-таламо-кортикальном и кортико-мозжечковом путях [59].

Ухудшение качества жизни

НДС являются одной из составляющих качества жизни пациентов с ЦД. Многочисленные исследования в этой области позволяют утверждать, что именно группа психических симптомов является наиболее важным предиктором ухудшения качества жизни у таких больных [9, 60, 61]. Крупное ретроспективное исследование, проведенное у пациентов с дистонией, продемонстрировало значимую корреляцию между развитием депрессивных и тревожных расстройств и показателями качества жизни, причем как физическими, так и психическими [54, 62].

Появлению депрессии и ухудшению качества жизни у пациентов с ЦД способствуют и такие факторы, как многолетняя инвалидизация, болевой синдром, деформация личности и изменения образа жизни. По значимости все перечисленные выше НДС превосходят двигательные нарушения у этих больных [63].

До настоящего времени остается неопределенной возможность восстановления исходного уровня или улучшения качества жизни на фоне лечения пациентов с ЦД [52, 64, 65].

Заключение

Таким образом, накоплен большой объем данных о проявлениях НДС при ЦД. Однако требуют дальнейшего изучения взаимосвязь клинических проявлений дистонии и не двигательной симптоматики и терапевтические подходы при этих разноплановых нарушениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord.* 2013 Jun 15; 28(7):863-73. doi: 10.1002/mds.25475. Epub 2013 May 6.
2. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A.

- Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008 May 6; 70(19):1699-706.

- doi: 10.1212/01.wnl.0000311389.26145.95.
3. Findley L, Eichhorn T, Janca A, et al. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: Results from an international survey. *Mov Disord.* 2002 Jan; 17(1):60-7. doi: 10.1002/mds.10010.

4. Löhle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: Non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009 Nov;116(11):1483-92. doi: 10.1007/s00702-009-0274-1. Epub 2009 Aug 14.
5. Wolters EC. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 3:S6-12. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70770-9.
6. Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Apr;20(4):405-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.004. Epub 2014 Jan 15.
7. Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 May;72(5):608-14.
8. Page D, Butler A, Jahanshahi M. Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia. *Mov Disord*. 2007 Feb 15;22(3):341-7.
9. Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Feb;111(2):161-4. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.023. Epub 2008 Nov 7.
10. Klingelhofer L, Martino D, Martinez-Martin P, et al. Nonmotor symptoms and focal cervical dystonia: observations from 102 patients. *Basal Ganglia*. 2014 Dec;4(3-4):117-20. Doi: 10.1016/j.baga.2014.10.002
11. Paus S, Gross J, Moll-Müller M, et al. Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: A controlled study. *J Neurol*. 2011 Oct;258(10):1835-40. doi: 10.1007/s00415-011-6029-6. Epub 2011 Apr 16.
12. Avanzino L, Martino D, Marchese R, et al. Quality of sleep in primary focal dystonia: A case-control study. *Eur J Neurol*. 2010 Apr;17(4):576-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02884.x. Epub 2009 Dec 18.
13. Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013 Nov 4;3. pii: tre-03-193-4374-2. doi: 10.7916/D80C4TGJ. eCollection 2013.
14. Lehericy S, Tijssen MAJ, Vidailhet M, et al. The anatomical basis of dystonia: Current view using neuroimaging. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):944-57. doi: 10.1002/mds.25527.
15. Steeves TD, Day L, Dykeman J, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012 Dec;27(14):1789-96. doi: 10.1002/mds.25244. Epub 2012 Oct 31.
16. Papathanasiou I, MacDonald L, Whurr R, Jahanshahi M. Perceived stigma in spasmodic torticollis. *Mov Disord*. 2001 Mar;16(2):280-5.
17. Trotti LM, Esper CD, Feustel PJ, et al. Excessive daytime sleepiness in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15(10):784-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.04.007. Epub 2009 May 15.
18. Lobbezoo F, Thu Thon M, Remillard G, et al. Relationship between sleep, neck muscle activity, and pain in cervical dystonia. *Can J Neurol Sci*. 1996 Nov;23(4):285-90.
19. Sforza E, Montagna P, Defazio G, Lugaresi E. Sleep and cranial dystonia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Sep;79(3):166-9.
20. Duane DD. Spasmodic torticollis. *Adv Neurol*. 1988;49:135-50.
21. Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T. Pain in spasmodic torticollis. *Pain*. 1997 Feb;69(3):279-86.
22. Lowenstein DH, Aminoff MJ. The clinical course of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1988 Apr;38(4):530-2.
23. Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G, et al. Possible risk factors for primary adult onset dystonia: a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jan;64(1):25-32.
24. Tinazzi M, Rosso T, Fiaschi A. Role of the somatosensory system in primary dystonia. *Mov Disord*. 2003 Jun;18(6):605-22.
25. Conte A, Berardelli I, Ferrazzano G, et al. Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: Sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1:S111-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.001. Epub 2015 Sep 3.
26. Bradley D, Whelan R, Walsh R, et al. Temporal discrimination threshold: VBM evidence for an endophenotype in adult onset primary torsion dystonia. *Brain*. 2009 Sep;132 (Pt 9):2327-35. doi: 10.1093/brain/awp156. Epub 2009 Jun 12.
27. Firma N, Nasir J, Grünwald RA. Abnormal vibration-induced illusion of movement in idiopathic focal dystonia: An endophenotypic marker? *Mov Disord*. 2008 Feb 15;23(3):373-7.
28. Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, et al. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain*. 2003 Oct;126(Pt 10):2175-82. Epub 2003 Jun 23.
29. Putzki N, Stude P, Konczak J, et al. Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Mov Disord*. 2006 Jun;21(6):754-60.
30. Bradley D, Whelan R, Kimmich O, et al. Temporal discrimination thresholds in adult-onset primary torsion dystonia: An analysis by task type and by dystonia phenotype. *J Neurol*. 2012 Jan;259(1):77-82. doi: 10.1007/s00415-011-6125-7. Epub 2011 Jun 8.
31. Conte A, Rocchi L, Ferrazzano G, et al. Primary somatosensory cortical plasticity and tactile temporal discrimination in focal hand dystonia. *Clin Neurophysiol*. 2014 Mar;125(3):537-43. doi: 10.1016/j.clinph.2013.08.006. Epub 2013 Sep 6.
32. Tamura Y, Matsushashi M, Lin P, et al. Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Mov Disord*. 2008 Mar 15;23(4):558-65.
33. Walsh RA, Whelan R, O'Dwyer J, et al. Striatal morphology correlates with sensory abnormalities in unaffected relatives of cervical dystonia patients. *J Neurol*. 2009 Aug;256(8):1307-13. doi: 10.1007/s00415-009-5119-1. Epub 2009 Apr 8.
34. Belvisi D, Suppa A, Marsili L, et al. Abnormal experimentally- and behaviorally-induced LTP-like plasticity in focal hand dystonia. *Exp Neurol*. 2013 Feb;240:64-74. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.11.003. Epub 2012 Nov 8.
35. Gündel H, Wolf A, Xidara V, et al. High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: A controlled study. *J Nerv Ment Dis*. 2003 Jul;191(7):465-73.
36. Rome S, Grünwald R. Abnormal perception of vibration-induced illusion of movement in dystonia. *Neurology*. 1999 Nov 10;53(8):1794-800.
37. Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, et al. Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers. *Neurology*. 2004 Aug 24;63(4):631-7.
38. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: Clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*. 1991 Jul;41(7):1088-91.
39. Kuypers DJ, Parra V, Aerts S, et al. The non-motor manifestations of dystonia: A systematic review. *Mov Disord*. 2011 Jun;26(7):1206-17. doi: 10.1002/mds.23709. Epub 2011 Apr 11.
40. Орлова ОР. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма. Дис. докт. мед. наук. Москва; 2000. С. 13. [Orlova OR. Focal dystonia: clinical features, pathogenesis, treatment using botulinum toxin. Diss. doct. med. sci. Moscow; 2000. P. 13.]
41. Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: A case-control study. *Mov Disord*. 2010 Mar 15;25(4):459-65. doi: 10.1002/mds.22983.
42. Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence profiles in dystonia and Parkinson's disease. *The J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Winter;16(1):29-36.
43. Lencer R, Steinlechner S, Stahlberg J, et al. Primary focal dystonia: Evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Oct;80(10):1176-9. doi: 10.1136/jnnp.2008.170191. Epub 2009 May 21.
44. Gündel H, Wolf A, Xidara V, et al. Social phobia in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Oct;71(4):499-504.
45. Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, et al. Depression symptoms in movement disorders: Comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord*. 2007 Apr 15;22(5):666-72.
46. Wenzel T, Schnider P, Wimmer A, et al. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic torticollis. *J Psychosom Res*. 1998 Jun;44(6):687-90.
47. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: Clinical and pathophysiological implications. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1668-81. doi: 10.1093/brain/awr224. Epub 2011 Sep 20.

48. Vuilleumier P, Chicherio C, Assal F, et al. Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss. *Brain*. 2001 Jun; 124(Pt 6):1077-90.
49. Gong Q, He Y. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview. *Biol Psychiatry*. 2015 Feb 1;77(3):223-235. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.009. Epub 2014 Aug 23.
50. Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Feb; 21(2):184-95. doi: 10.1016/j.jagp.2012.10.019. Epub 2013 Jan 22.
51. Lewis L, Butler A, Jahanshahi M. Depression in focal, segmental and generalized dystonia. *J Neurol*. 2008 Nov;255(11):1750-5. doi: 10.1007/s00415-008-0020-x. Epub 2008 Nov 13.
52. Muller J, Kemmler G, Wissel J, et al. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. *J Neurol*. 2002 Jul;249(7):842-6.
53. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: Clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*. 1991 Jul; 41(7):1088-91.
54. Jahanshahi M, Marsden CD. A longitudinal follow-up study of depression, disability, and body concept in torticollis. *Behav Neurol*. 1990;3(4):233-46. doi: 10.3233/BEN-1990-3403.
55. Moraru E, Schnider P, Wimmer A, et al. Relation between depression and anxiety in dystonic patients: Implications for clinical management. *Depress Anxiety*. 2002;16(3): 100-3.
56. Tiple D, Strano S, Colosimo C, et al. Autonomic cardiovascular function and baroreflex sensitivity in patients with cervical dystonia receiving treatment with botulinum toxin type a. *J Neurol*. 2008 Jun;255(6):843-7. doi: 10.1007/s00415-008-0753-6. Epub 2008 May 7.
57. Romano R, Bertolino A, Gigante A, et al. Impaired cognitive functions in adult-onset primary cranial cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Feb;20(2):162-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.10.008. Epub 2013 Oct 17.
58. Loetscher T, McDonnell M, Bradnam L. Impaired cognitive functioning in cervical dystonia. *Front. Hum. Neurosci. Conference Abstract: XII International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON-XII)*. 2015; 271. doi: 10.3389/conf.fnhum.2015.217.00271.
59. Jahanshahi M. Psychosocial factors and depression in torticollis. *J Psychosom Res*. 1991;35(4-5):493-507.
60. Slawek J, Friedman A, Potulska A, et al. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin type A injections. *Funct Neurol*. 2007 Apr-Jun;22(2):95-100.
61. Soeder A, Kluger BM, Okun MS, et al. Mood and energy determinants of quality of life in dystonia. *J Neurol*. 2009 Jun;256(6):996-1001. doi: 10.1007/s00415-009-5060-3. Epub 2009 Mar 10.
62. Jahanshahi M, Marsden CD. Body concept, disability, and depression in patients with spasmodic torticollis. *Behav Neurol*. 1990;3(4): 233-46. doi: 10.3233/BEN-1990-3403.
63. Smit M, Kuiper A, Han V, et al. Psychiatric co-morbidity is highly prevalent in idiopathic cervical dystonia and significantly influences health-related quality of life: Results of a controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Sep; 30:7-12. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.06.004. Epub 2016 Jun 8.
64. Cano SJ, Warner TT, Linacre JM, et al. Capturing the true burden of dystonia on patients: The cervical dystonia impact profile (CDIP-58). *Neurology*. 2004 Nov 9;63(9): 1629-33.
65. Whurr R, Nye C, Lorch M. Meta-analysis of botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: A review of 22 studies. *Int. J. Lang Commun Disord*. 1998;33 Suppl:327-9.

Поступила 15.08.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Мерц Фарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Головачева В.А., Пожидаев К.А., Головачева А.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения

У пациентов с мигренью распространены когнитивные нарушения (КН), при этом их причины и патогенез продолжают обсуждаться. Одни авторы считают, что собственно мигрень не приводит к снижению когнитивных функций, нейровизуализационные изменения белого вещества головного мозга при мигрени бессимптомны, а КН у пациентов с мигренью вызваны коморбидными расстройствами (депрессия, тревожное расстройство) и/или сочетанными цереброваскулярными, нейродегенеративными заболеваниями. Другие авторы сообщают о патогенетической роли мигрени в развитии КН, о значимости частоты приступов головной боли и нейровизуализационных изменений вещества головного мозга при мигрени. Представлен обзор клинических исследований, посвященных оценке распространенности, причин и патогенеза КН у пациентов с мигренью. Изложены современные принципы предупреждения и лечения КН у пациентов с мигренью.

Ключевые слова: мигрень; когнитивные функции; когнитивные нарушения; деменция; нейропсихологическое исследование; память; внимание; магнитно-резонансная томография; лечение; профилактика.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Пожидаев КА, Головачева АА. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):141–149.

Cognitive impairment in patients with migraine: causes, principles of effective prevention and treatment

Golovacheva V.A., Pozhidaev K.A., Golovacheva A.A.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021*

Cognitive impairment (CI) is common in patients with migraine; its causes and pathogenesis continue to be discussed. Some authors consider that migraine proper does not lead to decreased cognitive functions, neuroimaging changes in the brain white matter are asymptomatic in migraine; and CI in patients with this condition is caused by comorbidities (depression, anxiety disorder) and/or concurrent cerebrovascular and neurodegenerative diseases. Other authors report the pathogenetic role of migraine in the development of CI and the importance of the frequency of headache attacks and neuroimaging changes in the brain matter in migraine. The paper reviews clinical trials dealing with the prevalence, causes, and pathogenesis of CI in patients with migraine. It sets forth the current principles of prevention and treatment of CI in patients with this condition.

Keywords: migraine; cognitive functions; cognitive impairment; dementia; neuropsychological examination; memory; attention; magnetic resonance imaging; treatment; prevention.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Pozhidaev KA, Golovacheva AA. Cognitive impairment in patients with migraine: causes, principles of effective prevention and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):141–149.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-141-149

Мигрень – вторая по распространенности форма головной боли, которой страдает 11–15% взрослого населения [1, 2]. Распространенность мигрени во взрослой популяции в Европе составляет 14% [3], в Китае – 9,3% [4], в США – 20,2% [5], в России – 20,3% [6]. Мигрень значительно снижает трудоспособность и качество жизни пациентов [7]. Отмечено, что пациенты с мигренью достоверно чаще, чем в общей популяции, предъявляют жалобы на снижение памяти [8]. Многие исследователи указывают на объективное ухудшение когнитивных функций у пациентов с мигренью. Другие авторы, напротив, сообщают об отсутствии объективного нарушения когнитивных

функций при мигрени. При этом за последнее десятилетие получены клинические данные о том, что у пациентов с мигренью повышен риск развития инсульта, чаще встречаются артериальная гипертензия и сахарный диабет [9–11]. Интересно, что мигрень, как и ишемический инсульт, деменция, чаще наблюдаются у женщин [12–14]. У части пациентов с мигренью при магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляются участки повреждения белого и в меньшей степени серого вещества головного мозга [15–17]. Клиническое значение этих повреждений обсуждается, неясно их влияние на когнитивные функции.

Высокая распространенность мигрени в общей популяции, особенно у женщин [12], данные о том, что женский пол является фактором риска развития инсульта, деменции [13, 14], а мигрень — фактором риска развития сердечно-сосудистых событий и инсульта [9–11], влияние цереброваскулярных заболеваний на развитие КН [14, 18], обнаружение при МРТ повреждений вещества головного мозга у пациентов с мигренью [15–17], возраст как фактор риска возникновения КН на фоне увеличения продолжительности жизни в современном мире [14] — все это делает необходимым определение роли мигрени в снижении когнитивных функций, а также условий, при которых у пациентов с мигренью повышается риск развития КН. Понимание природы КН при мигрени позволит разработать оптимальные принципы их лечения и предупреждения.

Распространенность и виды КН при мигрени

A. Costa и соавт. [19] представили систематический обзор 23 контролируемых исследований, посвященных состоянию когнитивных функций у пациентов с мигренью. В 17 (73,9%) исследованиях участвовали взрослые пациенты, в 6 (26,1%) — дети и подростки. Большинство (n=15; 65,3%) исследований проводилось в неврологических учреждениях, остальные (n=8; 34,4%) были общепопуляционными. Результаты 15 (65,3%) из 23 исследований продемонстрировали нарушение когнитивных функций по данным нейропсихологических тестов, особенно памяти, внимания и скорости обработки информации. В 10 исследованиях подтверждено снижение памяти, в 8 — зарегистрирован дефицит внимания, в 6 — снижение скорости обработки информации у пациентов с мигренью.

Отмечено, что КН при мигрени чаще выявлялись у пациентов неврологических учреждений [19], причем в этих учреждениях проведены 11 из 17 исследований, и в большинстве из них (n=9; 82%) были выявлены КН при мигрени. Наиболее часто результаты нейропсихологических тестов демонстрировали снижение зрительной и слуховой памяти (в 78% исследований), дефицит внимания (в 56% исследований), ухудшение исполнительных функций (в трети исследований). При этом в общепопуляционных исследованиях редко выявлялись КН при мигрени. Только в 1 из 6 таких исследований обнаружено снижение когнитивных функций у взрослых с мигренью. Среди КН, как и в ранее проведенных клинических исследованиях, определялись снижение памяти (нарушение немедленного и отсроченного запоминания), ухудшение внимания, замедление скорости обработки информации. В исследованиях с участием детей, страдающих мигренью, наблюдались такие же феномены: КН чаще выявлялись в клинических исследованиях, проводимых в неврологических учреждениях, чем в общепопуляционных; среди КН преобладали снижение памяти, внимания и скорости обработки информации. Вероятно, в неврологических учреждениях КН при мигрени обнаруживали чаще, чем в общепопуляционных исследованиях, по нескольким причинам: 1) использование более чувствительных нейропсихологических тестов; 2) более тяжелое течение мигрени у пациентов неврологических учреждений; 3) более высокая распространенность среди таких пациентов сочетанных заболеваний, ухудшающих когни-

тивные функции (депрессия, тревога, цереброваскулярные, нейродегенеративные расстройства).

Причины и вероятный патогенез КН при мигрени

Известно, что в общей популяции у лиц пожилого и старческого возраста самые распространенные причины легких и умеренных КН — нейродегенеративные и сосудистые повреждения головного мозга [20]. В молодом и среднем возрасте снижение памяти и концентрации внимания чаще всего связано с эмоциональными расстройствами (депрессия, тревога), реже — с органическим поражением головного мозга (рассеянный склероз, перенесенный инсульт, инфекционный менингоэнцефалит, нейросифилис, посттравматическая энцефалопатия и др.) [20].

Мигрень — одна из самых распространенных форм головной боли у пациентов как молодого, так и пожилого возраста. Природа КН у пациентов с мигренью продолжает активно обсуждаться. Изучаются факторы, которые могут провоцировать снижение когнитивных функций при мигрени. По данным МРТ, при мигрени могут возникать очаги повреждения головного мозга, их влияние на когнитивные функции обсуждается [19]. Мигрень ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии, ишемического инсульта, геморрагического инсульта, которые ухудшают когнитивные функции [9, 10, 21, 22]. Обсуждается взаимосвязь хронического болевого синдрома и КН. У пациентов с мигренью распространены депрессия, тревога, которые также могут негативно сказаться на когнитивных функциях [23]. Сегодня рассматривается несколько причин и патогенетических механизмов развития КН при мигрени: 1) патофизиологические механизмы мигрени; 2) патофизиологические механизмы собственно болевого синдрома; 3) эмоциональные расстройства (депрессия, тревога); 4) сочетанные цереброваскулярные и/или нейродегенеративные заболевания.

Роль мигрени в развитии КН

Влияние мигрень-ассоциированных повреждений вещества головного мозга на развитие КН. Мигрень — независимый фактор риска поражения белого вещества головного мозга. У пациентов с мигренью чаще, чем в общей популяции, обнаруживаются клинически «немые» участки повреждения вещества головного мозга, что не связано с возрастом [16, 24–26]. В общей популяции клинически «немые» очаги повреждения головного мозга ассоциированы с риском развития КН и деменции [18]. Соответственно, возникло предположение, что мигрень — заболевание с прогрессирующим повреждением головного мозга, приводящее к КН [27]. Состоятельность данного предположения изучалась с помощью сопоставления данных МРТ головного мозга и результатов нейропсихологического исследования пациентов с мигренью.

При мигрени обнаружено уменьшение объема серого вещества головного мозга, особенно в лобной и теменной долях [15, 28]. При МРТ гиперинтенсивные участки повреждения часто наблюдаются в белом веществе в глубоких отделах лобной и теменной долей, которые кровоснабжаются передней мозговой артерией [27]. Эти очаги

напоминают таковые при ишемическом поражении белого вещества. Объем повреждения белого вещества головного мозга не коррелирует с частотой приступов, интенсивностью и продолжительностью мигрени, приемом препаратов эрготамина [29]. В ряде случаев у пациентов с мигренью выявлялись бессимптомные инфарктоподобные повреждения белого вещества головного мозга, преимущественно инфратенториальной локализации [15, 16]. Наличие мигрень-ассоциированных повреждений вещества головного мозга не связано с возрастом [16, 24–26]. При мигрени с аурой участки повреждения вещества головного мозга по данным МРТ обнаруживаются чаще, чем при мигрени без ауры. В одних исследованиях выявляли связь между повреждениями вещества головного мозга при мигрени и КН [29], в других такая связь не подтверждена [16]. Итак, клиническое значение повреждений вещества головного мозга в развитии КН при мигрени остается неясным и требует дальнейшего изучения. Целесообразно отдельное исследование влияния гиперинтенсивных очагов и инфарктоподобных очагов головного мозга на риск развития КН у пациентов неврологических учреждений.

Влияние продолжительности мигрени на риск развития КН. Учитывая связь мигрени с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, формированием выявляемых при МРТ гиперинтенсивных очагов повреждения головного мозга, интересен вопрос о влиянии продолжительности мигрени на риск развития КН. В трех исследованиях — MAAS (Maastricht Aging Study), ECA (Epidemiologic Catchment Area Study), EVA (Epidemiology of Vascular Aging Study) — изучалось влияние мигрени на когнитивные функции пациентов с течением времени [8]. Была сформулирована гипотеза, что повторное возникновение приступов мигрени, особенно с аурой, может приводить к инфарктоподобному повреждению вещества головного мозга и снижению в дальнейшем когнитивных функций. В исследовании MAAS было включено 99 пациентов с мигренью и 1724 здоровых добровольца, период наблюдения составил 6 лет [30]. Результаты краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), теста на немедленное и отсроченное воспроизведение не выявили снижения когнитивных функций у пациентов с мигренью в течение 6 лет. Исследование ECA (204 участника с мигренью и 1244 без мигрени) продолжалось 12 лет [31]. Оценка когнитивных функций также проводилась по КШОПС и тесту на немедленное и отсроченное воспроизведение. Исходно пациенты с мигренью хуже выполняли тесты на немедленное и отсроченное воспроизведение. Через 12 лет наблюдения у пациентов с мигренью не отмечалось более быстрого снижения когнитивных функций. Однако следует отметить, что КШОПС — скрининговая шкала и обладает слабой чувствительностью к выявлению легких КН. В крупном исследовании EVA было предпринято углубленное нейропсихологическое исследование 1170 участников, которые были разделены на три группы: 1) с мигренью; 2) с другой первичной формой головной боли; 3) без головной боли [32]. Период наблюдения составил 4–5 лет, использовали 9 различных когнитивных тестов, выполняли контрольное МРТ-исследование головного мозга. Группа пациентов с мигренью отличалась от лиц других групп тем, что среди них не было курильщиков и они редко употребляли алко-

голь. У пациентов с мигренью и другими видами головной боли чаще выявлялись эмоциональные расстройства в сравнении с лицами без головной боли. Авторы сделали вывод, что наличие мигрени не ассоциировано с риском снижения когнитивных функций с возрастом, профилактическая терапия (антидепрессанты, антиконвульсанты) также не приводит к ухудшению когнитивных функций, в течение 4–5 лет не увеличивается и количество инфарктоподобных, гиперинтенсивных очагов по данным МРТ головного мозга. Эти три исследования были общепопуляционными, а, как свидетельствуют результаты систематического обзора T. Kurth и соавт. [9], в общепопуляционных исследованиях реже, чем в клинических, выявляются КН при мигрени. Вероятно, целесообразно проведение клинического (в условиях неврологического учреждения) исследования динамики когнитивных функций у пациентов с мигренью с длительным периодом наблюдения (не менее 5 лет) и учетом тяжести течения мигрени и сочетанных заболеваний.

Влияние мигренозной ауры на риск развития КН. Известно, что мигрень с аурой в большей степени, чем мигрень без ауры, ассоциирована с риском развития инсульта [10, 11]. Исходя из этого, выдвинуто предположение, что мигрень с аурой связана с риском развития КН, и проведены соответствующие исследования. Когнитивные функции при мигрени с аурой оценивались в трех исследованиях, но только в двух из них количество пациентов было достаточным для анализа данных и формулирования выводов [31–33]. В крупном исследовании WHS (Women's Health Study), включавшем 853 женщины с анамнезом мигрени и 5496 женщин без анамнеза мигрени (контрольная группа), изучали риск развития КН при мигрени с аурой, мигрени без ауры и при наличии мигрени в прошлом [33]. Все участницы были 65 лет и старше. Исходно когнитивные функции у женщин с мигренью или анамнезом мигрени не были хуже когнитивных функций у женщин без мигрени. Нейропсихологическое исследование проводилось каждые 2 года в течение 6 лет. Не получено убедительных данных о том, что наличие мигрени в настоящем или в прошлом повышает риск развития КН. Также не представлено убедительных доказательств того, что мигрень с аурой ассоциирована с риском развития КН. Однако одна достоверная связь была обнаружена: у пациенток с мигренью с аурой и сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе отмечалось более быстрое ухудшение когнитивных функций по результатам теста на категориальные ассоциации.

В упомянутом выше 12-летнем исследовании ECA наблюдался интересный феномен: у пациентов с мигренью с аурой старше 50 лет выявлено меньшее снижение когнитивных функций, чем у лиц без мигрени [31]. У пациентов с мигренью с аурой моложе 50 лет динамика снижения когнитивных функций не отличалась от таковой в контрольной группе. Данное наблюдение опровергает ранее существовавшую гипотезу о том, что повторяющиеся ауры при мигрени повышают вероятность ишемического повреждения вещества головного мозга и риск развития КН.

Как отмечают авторы приведенных исследований, участники с мигренью с аурой употребляют меньше алкоголя и более физически активны, чем участники с мигренью

без ауры и без головной боли [31, 33], что гипотетически может снижать риск развития КН.

Влияние пола на риск развития КН при мигрени. Известно, что женский пол ассоциирован с риском развития КН, деменции, а мигрень чаще встречается у женщин. Исходя из этого, предполагалось, что риск развития КН при мигрени может быть выше у женщин, чем у мужчин. Влияние пола на риск возникновения КН при мигрени изучалось в исследованиях ECA и EVA [31, 32]. Авторы заключили, что женский пол не является фактором риска развития КН при мигрени.

Влияние возраста на риск развития КН при мигрени. Возраст — фактор риска развития КН и сердечно-сосудистых событий. Авторы трех крупных общепопуляционных исследований (ECA, EVA, WHS) изучали влияние возраста пациентов с мигренью на динамику снижения когнитивных функций в течение 4–12 лет [31–33]. Результаты исследования EVA, в котором сравнивали пациентов моложе и старше 60 лет, не подтвердили влияния возраста на повышение риска развития мигрень-ассоциированных КН [32]. В исследовании WHS проводилось сравнение когнитивных функций у пациентов моложе и старше 75 лет с наличием мигрени с аурой, мигрени без ауры, анамнеза мигрени в прошлом и отсутствием головной боли [33]. Авторы заключили, что два показателя — КН и снижение когнитивных функций в течение 12 лет — встречались достоверно чаще в группе пациентов старше 75 лет с мигренью в прошлом при сравнении с пациентами, которые также имели анамнез мигрени, но были моложе 75 лет. Других достоверных связей между мигренью, возрастом и когнитивными функциями не установлено.

В другом крупном общепопуляционном исследовании ECA, в котором проводилось сравнение пациентов с мигренью моложе и старше 50 лет, не обнаружено влияния возраста на вероятность развития мигрень-ассоциированных КН [31]. Однако к недостатку данного исследования относится использование скрининговых шкал, которые обладают слабой чувствительностью при выявлении легких КН.

Влияние других факторов на риск развития КН при мигрени. Низкий уровень образования — фактор риска развития КН. В исследованиях ECA и WHS при низком уровне образования риск развития КН у пациентов с мигренью и у лиц контрольной группы был схожим [31, 33].

Известно, что ген *ApoE ε4* ассоциирован с риском развития болезни Альцгеймера [34], ген *MTHFR* — с риском возникновения мигрени [35]. Наличие этих генов у пациентов с мигренью не повышает риск развития КН [31, 32].

Среди препаратов для специфической лекарственной терапии мигрени [36] только топирамат может приводить к когнитивной дисфункции и замедлению мышления [37].

Мигрень с аурой ассоциирована с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, стенокардия) [9–11]. Ишемический инсульт — фактор риска развития КН, деменции. Авторы исследования WHS предположили, что сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и мигрени может приводить к повышенному риску развития КН [33]. Наблюдение за пациентами с мигренью в течение 6 лет показало, что у пациентов с мигренью с аурой и сочетанными сердечно-сосуди-

стыми заболеваниями наблюдается более интенсивное снижение когнитивных функций в сравнении с пациентами с мигренью с аурой и без сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний.

Эпизоды системного головокружения, ассоциированные с головной болью, встречаются примерно у 25% пациентов с мигренью [38]. По данным недавнего контролируемого исследования, включавшего 120 участников 28–56 лет (средний возраст $42,7 \pm 13,3$ года), у пациентов, страдающих мигрень-ассоциированным головокружением, КН встречаются чаще, чем у пациентов с мигренью без головокружения и у лиц без мигрени [39]. Результаты когнитивных тестов (КШОПС, бостонский тест, тест вербальных ассоциаций, тест запоминания 10 слов) были достоверно хуже у пациентов с мигрень-ассоциированным головокружением, чем у пациентов с мигренью без головокружения и у лиц без мигрени. Функциональная активность была достоверно ниже у пациентов с мигрень-ассоциированными головокружениями в анамнезе. Также у этих пациентов достоверно чаще встречались повреждения белого вещества головного мозга по данным МРТ. Авторы заключили, что для понимания природы представленных феноменов необходимы дальнейшие исследования.

Роль эмоциональных расстройств в развитии КН

Депрессивные и тревожные расстройства достоверно чаще встречаются у пациентов с мигренью в сравнении с общей популяцией. При этом эмоциональные расстройства распространены в большей степени при хронической мигрени, чем при эпизодической [40–46]. Как показали результаты крупного эпидемиологического исследования NADAS, у пациентов с первичной головной болью наблюдаются такие формы тревожного расстройства, как генерализованное и паническое [47]. Мигрень в 18,4% случаев сопровождается генерализованное тревожное расстройство и в 12,7% — паническое. По нашим данным, у пациентов с хронической мигренью и хронической головной болью напряжения паническое расстройство диагностировано в 20% случаев, генерализованное — в 3,3% [48]. У многих пациентов с мигренью наличие панического или генерализованного тревожного расстройства повышает риск развития депрессии [47, 49]. У пациентов с мигренью часто отмечается сочетание симптомов депрессии и тревоги [40]. Депрессивное расстройство встречается у 59,9% пациентов с мигренью [47]. При мигрени с аурой депрессия выявляется достоверно чаще, чем при мигрени без ауры [50]. Предполагается, что развитие депрессии связано в большей степени с эмоциональным переживанием тяжелого приступа мигрени с аурой, чем с патофизиологическими особенностями мигрени [50, 51]. Наличие депрессии повышает риск возникновения новых случаев мигрени в 3,4 раза; риск появления новых случаев депрессии значительно выше (в 5,8 раза) у пациентов с уже существующей мигренью [51, 52].

Симптомы тревоги и депрессии увеличивают частоту приступов мигрени [40, 53]. Депрессия и тревога способствуют развитию лекарственно-индуцированной головной боли, приводя к хронизации мигрени [54]. Получены данные о том, что тревога ухудшает течение мигрени в боль-

шей степени, чем депрессия [53]. Очевидно, что эмоциональные нарушения влияют на клиническую картину мигрени, терапевтический ответ, прогноз мигрени, качество жизни и трудоспособность пациента [53]. По мнению многих исследователей, эмоциональные расстройства (депрессия, тревога) — ведущая причина снижения когнитивных функций при мигрени.

Эмоциональные расстройства (тревога, депрессия) — 3-я по частоте (5%) причина умеренных КН после цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний [55]. Нидерландские исследователи заключили, что снижение когнитивных функций, утомляемость и расстройства сна выражены не только во время эпизода депрессии (85–94% случаев), но и в период ремиссии (39–44%) [56]. Несмотря на нормализацию эмоционального состояния во время ремиссии депрессии, многие пациенты продолжают испытывать когнитивные проблемы и связанные с этим трудности в повседневном функционировании. Данное положение подчеркивает важную роль не только психических, но и биологических (нейрохимических, морфологических) факторов в развитии и поддержании КН при депрессии.

Психическое состояние влияет на рациональность распределения внимания, восприятие, анализ и запоминание новой информации, а также на мотивации [57]. Пациенты с депрессией поглощены негативными мыслями, суждениями. Наблюдаются руминации — мысленная жвачка, повторяющиеся угнетающие мысли о событиях, которые вызвали эмоциональные переживания. Руминации не приводят к продуктивному решению проблемы, а лишь ухудшают состояние пациента. При этом нарушаются восприятие, анализ и запоминание информации, которая не относится к эмоциональным переживаниям пациента. При депрессии наблюдаются снижение концентрации внимания, а также его патологическая избирательность — акцентирование внимания на негативной информации, которая поддерживает угнетенное состояние, и игнорирование позитивной информации об окружающем мире и своем состоянии. Для пациентов с депрессией характерно снижение мотивации, что тормозит активность познавательных процессов и в дальнейшем вызывает трудности при решении когнитивных задач.

У пациентов с депрессией снижен синтез церебральных нейротрансмиттеров (серотонин, норадреналин, дофамин), что приводит не только к эмоциональным расстройствам, но и к КН [57]. Так, дофаминергические системы головного мозга (мезокортикальный, дофаминергический пути) участвуют в распределении и переключении внимания, когнитивном контроле за выполнением запланированной программы действий. Норадренергическая система играет важную роль в запоминании информации, поступающей от органов чувств. Серотонинергическая система участвует в формировании мотиваций, необходимых для осуществления познавательной деятельности. Соответственно, недостаток серотонина, норадреналина и дофамина при депрессии — биологическая основа для развития КН.

Также при депрессии наблюдается повышенная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и стероидных гормонов, что замедляет процессы нейропластичности и нейрогенеза и способствует более актив-

ному развитию атрофического процесса в головном мозге с возрастом [57, 58]. В нескольких исследованиях было показано, что у пациентов с депрессией выявляются более выраженные атрофические изменения в медиальной височной области и гиппокампе [59]. У пациентов с депрессией и сочетанным снижением когнитивных функций установлены метаболические изменения в лобно-подкорковых функциональных системах [60–63]. Так, по данным позитронно-эмиссионной томографии и функциональной МРТ отмечается снижение метаболической активности в орбитальных и дорзолатеральных отделах лобной доли, полосатом теле, миндалевидных ядрах.

Наблюдается тесная патофизиологическая связь между хронической мигренью, тревожным расстройством и депрессией, так как в формировании всех трех состояний участвуют схожие нейромедиаторные механизмы: снижение уровня серотонина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты, увеличение уровня эксайтотоксического глутамата [64]. Кортикотропин-рилизинг-гормон, который синтезируется гипофизом при тревоге, оказывает анксиогенное, депрессиогенное действие, а также усиливает восприятие боли [65]. Как показали нейровизуализационные исследования головного мозга, при тревоге и хронической боли активны одни и те же структуры лимбической системы [66].

Роль сосудистых и нейродегенеративных заболеваний в развитии КН при мигрени

В общей популяции наиболее часто встречаются деменция, связанная с болезнью Альцгеймера, хроническим цереброваскулярным заболеванием (сосудистая деменция), и смешанная деменция, развивающаяся при сочетании нейродегенеративного и сосудистого процессов [55]. По данным эпидемиологических исследований, не выявлено достоверных различий в частоте деменции и КН у пациентов с мигренью и лиц без мигрени [7, 67]. Соответственно, при сохранении мигрени в пожилом возрасте КН могут быть связаны с хроническим цереброваскулярным заболеванием или нейродегенеративным процессом [55].

Определение мигрени как фактора риска ишемического инсульта весьма спорно. Считается, что при наличии приступов мигрени с аурой риск развития ишемического инсульта выше, чем при мигрени без ауры [68]. Но мигренозный инсульт встречается весьма редко — в 0,5–1,5% всех случаев ишемических инсультов [69].

Профилактика и лечение КН при мигрени

Как свидетельствуют представленные выше данные, наиболее часто снижение когнитивных функций у пациентов с мигренью связано с эмоциональными нарушениями (во всех возрастных группах) и/или с сочетанными нейродегенеративными/сосудистыми заболеваниями головного мозга (в пожилом возрасте) [55]. Эмоциональные расстройства достоверно чаще встречаются у пациентов с мигренью, чем в общей популяции, а при хронической мигрени их распространенность значительно выше, чем при эпизодической [47]. Таким образом, к основным методам профилактики и лечения КН у пациентов с мигренью относятся:

- 1) уменьшение частоты приступов мигрени;
- 2) коррекция эмоционального состояния (при наличии эмоциональных нарушений);

3) коррекция сердечно-сосудистых факторов риска — артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, гиперлипидемии, атеросклероза, сахарного диабета, малоподвижного образа жизни, курения, избыточной массы тела (при их наличии) [70];

4) когнитивный тренинг (при наличии уже развившихся КН сосудистого или/и нейродегенеративного генеза) [70].

Для уменьшения частоты приступов мигрени назначают профилактическое лечение, которое включает лекарственные и нелекарственные методы [71]. Показаниями для профилактической фармакотерапии мигрени служат значимое влияние приступов мигрени на качество жизни, частые приступы, хроническая форма мигрени, неэффективность предшествующей фармакотерапии для купирования приступа, частые, длительные и дискомфортные ауры [71]. Выбор лекарственного средства осуществляется с учетом коморбидных расстройств (тревожное расстройство, депрессия, инсомния), сопутствующей патологии (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и т. д.), возможных побочных эффектов, совместимости с другими препаратами, которые принимает пациент по медицинским показаниям, а также предшествующего опыта фармакотерапии мигрени.

Критерий эффективности профилактического лечения мигрени — уменьшение количества дней головной боли на $\geq 50\%$ [71]. Препарат считается эффективным, если количество дней головной боли уменьшилось на $\geq 50\%$ к 3-му месяцу терапии. Если указанный эффект не достигнут, необходимо выбрать другой препарат. Для объективной оценки эффективности терапии рекомендуется ведение дневника головной боли, в котором указываются количество дней с мигренью, ее клинические характеристики и прием обезболивающих препаратов. Уменьшение количества обезболивающих препаратов, применяемых для купирования мигрени, также относится к критериям эффективности лечения.

На основании результатов контролируемых рандомизированных исследований были составлены рекомендации по профилактической фармакотерапии мигрени [71]. К препаратам первого выбора для профилактического лечения мигрени относятся: 1) бета-блокаторы — метопролол 50–200 мг/сут, пропранолол 40–240 мг/сут; 2) блокатор кальциевых каналов флунаризин 5–10 мг/сут; 3) антиконвульсанты — топирамат 25–100 мг/сут, вальпроат 500–1800 мг/сут. Препараты второго выбора для профилактического лечения мигрени — амитриптилин (50–150 мг/сут), венлафаксин (75–150 мг/сут). Используются также флуоксетин, дулоксетин, прегабалин, габапентин, верапамил.

Для повышения эффективности лечения мигрени, сохранения терапевтического результата, предупреждения рецидива хронической боли большое значение имеют нелекарственные методы лечения: образовательные беседы (индивидуальные или «школы» для пациентов с мигренью), когнитивно-поведенческая терапия, биологическая обратная связь, метод релаксации, майндфулнесс (терапия осознанности, или просветления) [71, 72]. Эти нелекарственные методы лечения мигрени по эффективности не уступают стандартной лекарственной терапии и могут применяться в качестве монотерапии. Важно, что они по-

могают и при коморбидных эмоциональных нарушениях (тревога, депрессия).

Когнитивно-поведенческая терапия позволяет снизить катастрофизацию боли, изменить болевое поведение, нормализовать образ жизни пациента и обучить его эффективным способам предупреждения головной боли [73].

Для лечения мигрени также применяется температурная и электромиографическая, реже — электроэнцефалографическая биологическая обратная связь [72]. В основе метода лежат техники релаксации, он направлен на снижение физического и эмоционального напряжения, обучение пациента управлять некоторыми реакциями своего организма. Регулярные упражнения с использованием метода релаксации могут купировать или значительно уменьшить приступ уже развившейся мигрени. Комбинация биологической обратной связи и метода релаксации повышает эффективность лечения [72].

Майндфулнесс (от англ. *Mindfulness-based cognitive therapy*) — когнитивная терапия, основанная на осознанности. Это новое направление поведенческой терапии головной боли, которое активно применяется в лечении мигрени в последние несколько лет [73–76]. Майндфулнесс при хронической мигрени позволяет заметно уменьшить частоту приступов, повысить трудоспособность и улучшить эмоциональное состояние пациентов [76]. Проводятся дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования для определения оптимальных терапевтических программ, сравнения эффективности когнитивной терапии, основанной на осознанности, с другими поведенческими методами, установления продолжительности эффекта нового вида поведенческой терапии [77].

Заключение

Таким образом, снижение когнитивных функций у пациентов с мигренью чаще всего связано с коморбидными эмоциональными расстройствами (в любом возрасте), а также с сочетанным цереброваскулярным или нейродегенеративным заболеванием (у пожилых пациентов). Влияние мигрени на когнитивные функции продолжает обсуждаться. Не выявлено четкой патогенетической роли мигрень-ассоциированных повреждений белого вещества головного мозга в развитии КН. Не получено убедительных данных и о том, что мигрень повышает риск возникновения КН и деменции. Исходя из установленных причин снижения когнитивных функций при мигрени, к методам профилактики и лечения КН у таких пациентов относят: 1) уменьшение числа приступов мигрени, так как высокая частота приступов сопряжена со значительным риском развития тревоги, депрессии; 2) устранение эмоциональных расстройств (при наличии); 3) коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска (при наличии); 4) проведение когнитивного тренинга (при наличии первичных сосудистых и/или дегенеративных КН). Для уменьшения частоты приступов мигрени назначают профилактическую терапию с учетом наличия эмоциональных нарушений и сопутствующих заболеваний. Профилактическое лечение мигрени включает стандартную фармакотерапию и нелекарственные методы (образовательные беседы, когнитивно-поведенческую терапию, биологическую обратную связь, метод релаксации, майндфулнесс).

1. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
3. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, et al. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*. 2006 Apr;13(4):333-45.
4. Yu S, Liu R, Zhao G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*. 2012 Apr;52(4):582-91.
5. Burch RC, Loder S, Loder E, et al. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache*. 2015 Jan;55(1):21-34. doi: 10.1111/head.12482.
6. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalgia*. 2012 Apr;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
7. Foti M, Lo Buono V, Corallo F, et al. Neuropsychological assessment in migraine patients: a descriptive review on cognitive implications. *Neurol Sci*. 2017 Apr;38(4):553-562. doi: 10.1007/s10072-017-2814-z. Epub 2017 Jan 18.
8. De Araujo CM, Barbosa IG, Lemos SMA, et al. Cognitive impairment in migraine: A systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2012 Apr-Jun;6(2):74-79. doi: 10.1590/S1980-57642012DN06020002.
9. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2006 Jul 19;296(3):283-91.
10. Kurth T, Kase CS, Schurks M, et al. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2010 Aug 24;341:c3659. doi: 10.1136/bmj.c3659.
11. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Oct 27;339:b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914.
12. Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin*. 2009 May;27(2):321-34. doi: 10.1016/j.ncl.2008.11.011.
13. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, et al. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1998 Mar 15;147(6):574-80.
14. Miche JP. Is It Possible to Delay or Prevent Age-Related Cognitive Decline? *Korean J Fam Med*. 2016 Sep;37(5):263-6. doi: 10.4082/kjfm.2016.37.5.263. Epub 2016 Sep 21.
15. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004 Jan 28;291(4):427-34.
16. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: the population-based EVA MRI study. *BMJ*. 2011 Jan 18;342:c7357. doi: 10.1136/bmj.c7357.
17. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA*. 2009 Jun 24;301(24):2563-70. doi: 10.1001/jama.2009.932.
18. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003 Mar 27;348(13):1215-22.
19. Costa A, Sansalone A, Squillace A, et al. Self-referred cognitive impairment in migraine patients. *J Headache Pain*. 2015 Dec;16 (Suppl 1):A149. doi: 10.1186/1129-2377-16-S1-A149.
20. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p.]
21. Balaban C, Jacob RG, Furman J. Neurologic bases for comorbidity of balance disorders, anxiety disorders and migraine: neurotherapeutic implications. *Expert Rev Neurother*. 2011 Mar;11(3):379-94. doi: 10.1586/ern.11.19.
22. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*. 2010 Feb 23;74(8):628-35. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0cc8b. Epub 2010 Feb 10.
23. Vetvik KG, MacGregor. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16(1):76-87. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9. Epub 2016 Nov 9.
24. Pavese N, Canapicchi R, Nuti A, et al. White matter MRI hyperintensities in a hundred and twenty-nine consecutive migraine patients. *Cephalgia*. 1994 Oct;14(5):342-5.
25. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: A meta-analysis. *Arch Neurol*. 2004 Sep;61(9):1366-8.
26. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: A MRI study. *Headache*. 1992 Jun;32(6):287-91.
27. Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA*. 2004 Jan 28;291(4):493-4.
28. Schmitz N, Arkink EB, Mulder M, et al. Frontal lobe structure and executive function in migraine patients. *Neurosci Lett*. 2017 Jul 13;653:92-96. doi: 10.1016/j.neulet.2017.05.041. Epub 2017 May 24.
29. Erdelyi-Botor S, Aradi M, Kamson DO, et al. Changes of Migraine-Related White Matter Hyperintensities After 3 Years: A Longitudinal MRI Study. *Headache*. 2015 Jan;55(1):55-70. doi: 10.1111/head.12459. Epub 2014 Oct 16.
30. Baars MA, van Boxtel MP, Jolles J. Migraine does not affect cognitive decline: results from the Maastricht aging study. *Headache*. 2010 Feb;50(2):176-84. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01572.x. Epub 2009 Nov 17.
31. Kalaydjian A, Zandi PP, Swartz KL, et al. How migraines impact cognitive function: findings from the Baltimore ECA. *Neurology*. 2007 Apr 24;68(17):1417-24.
32. Rist PM, Dufouil C, Glymour MM, et al. Migraine and cognitive decline in the population-based EVA study. *Cephalgia*. 2011 Sep;31(12):1291-300. doi: 10.1177/0333102411417466. Epub 2011 Aug 4.
33. Rist PM, Kang JH, Buring JE, et al. Migraine and cognitive decline among women: prospective cohort study. *BMJ*. 2012 Aug 8;345:e5027. doi: 10.1136/bmj.e5027.
34. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993 Aug 13;261(5123):921-3.
35. Schurks M, Rist PM, Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2010 Apr;50(4):588-99. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01570.x. Epub 2009 Nov 17.
36. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):560-72.
37. Lainez MJ, Freitag FG, Pfeil J, et al. Time course of adverse events most commonly associated with topiramate for migraine prevention. *Eur J Neurol*. 2007 Aug;14(8):900-6.
38. Faralli M, Longari F, Crognoletti M, et al. Anamnestic factors and functional aspects in the selection of patients with migrainous vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Jul;267(7):1157-62. doi: 10.1007/s00405-009-1164-8. Epub 2009 Nov 28.
39. Wang N, Huang HL, Zhou HY, et al. Cognitive impairment and quality of life in patients with migraine-associated vertigo. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Dec;20(23):

- 4913-4917.
40. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2016;17:59. doi: 10.1186/s10194-016-0649-2. Epub 2016 Jun 1.
41. Vos T, Barber RM, Bell B. et al. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
42. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol*. 2014 Apr;43(2):476-93. doi: 10.1093/ije/dyu038. Epub 2014 Mar 19.
43. Merikangas KR, Stevens DE, Angst J. Psychopathology and headache syndromes in the community. *Headache*. 1994 Sep;34(8):S17-22.
44. Breslau N, Andreski P. Migraine, personality and psychiatric comorbidity. *Headache*. 1995 Jul-Aug;35(7):382-6.
45. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, et al. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache*. 2000 Nov-Dec;40(10):818-23.
46. Lake AE 3rd, Rains JC, Penzien DB, Lipchik GL. Headache and psychiatric comorbidity: Historical context, clinical implications, and research relevance. *Headache*. 2005 May;45(5):493-506.
47. Beghi E, Bussone G, D'Amico D, et al. Headache, anxiety and depressive disorders: the HADAS study. *J Headache Pain*. 2010 Apr;11(2):141-50. doi: 10.1007/s10194-010-0187-2. Epub 2010 Jan 27.
48. Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(2):4-9. [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. Optimization of management of patients with chronic daily headache. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4-9. (In Russ.)].
49. Осипова ВВ, Вознесенская ТГ. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению. Журнал неврологии и нейропсихиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;107(3):64-73. [Osipova VV, Voznesenskaya TG. Comorbidity of migraine: a review of the literature and approaches to the study. *Zhurnal neurologii i neiropsikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(3):64-73. (In Russ.)].
50. Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT study. *Cephalalgia*. 2006 Jan;26(1):1-6.
51. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, et al. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology*. 2000 Jan 25;54(2):308-13.
52. Табеева ГР, Яхно НН. Мигрень. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 624 с. [Tabeeva GR, Yakhno NN. *Migren'* [Migrane]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 624 p.]
53. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, et al. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trondelag Health Studies. *Pain*. 2012 Jan;153(1):56-61. doi: 10.1016/j.pain.2011.08.018. Epub 2011 Oct 22.
54. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag Health Study. *Eur J Neurol*. 2003 Mar;10(2):147-52.
55. 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. [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, neiropsikiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):30-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-378
56. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011 Jun;41(6):1165-74. doi: 10.1017/S0033291710001911. Epub 2010 Oct 8.
57. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*. 2013 Jun;30(6):515-27. doi: 10.1002/da.22063. Epub 2013 Mar 6.
58. Вознесенская ТГ. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. Медицинский совет. 2012;(4):12-6. [Voznesenskaya TG. Depression in vascular diseases of the brain. *Meditinskii sovet*. 2012;(4):12-6. (In Russ.)].
59. Sapolsky RN. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Oct 23;98(22):12320-2.
60. Harvey PO, Fossati P, Pochon JB, et al. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*. 2005 Jul 1;26(3):860-9. Epub 2005 Apr 8.
61. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*. 2008 Jun;29(6):683-95.
62. Matsuo K, Glahn DC, Peluso MA, et al. Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2007 Feb;12(2):158-66. Epub 2006 Sep 19.
63. Meusel LA, Hall GB, Fougere P, et al. Neural correlates of cognitive remediation in patients with mood disorders. *Psychiatry Res*. 2013 Nov 30;214(2):142-52. doi: 10.1016/j.psychres.2013.06.007. Epub 2013 Aug 30.
64. Bras M, Dordevic V, Gregurek R, Bulajic M. Neurobiological and clinical relationship between psychiatric disorders and chronic pain. *Psychiatr Danub*. 2010 Jun;22(2):221-6.
65. Shelton CI. Diagnosis and management of anxiety disorders. *J Am Osteopath Assoc*. 2004 Mar;104(3 Suppl 1):S2-5.
66. Hoffelt C, Zwack A. Assessment and management of chronic pain in patients with depression and anxiety. *Mental Health Clinician*. 2014;4(3):146-52.
67. Chuang CS1, Lin CL, Lin MC, et al. Migraine and risk of dementia: a nationwide retrospective cohort study. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3-4):139-45. doi: 10.1159/000353559. Epub 2013 Jul 30.
68. Gaist D, Garde E, Blaabjerg M, et al. Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. *Brain*. 2016;139(7):2015-2023. doi:10.1093/brain/aww099.
69. Spalice A, Del Balzo F, Papetti L, et al. Stroke and migraine is there a possible comorbidity? *Italian Journal of Pediatrics*. 2016;42:41. doi:10.1186/s13052-016-0253-8.
70. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Disirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p.]
71. Evers S, Afra J, Frese A, et al. 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.
72. Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence-based guidelines for migraine headaches: behavioral and psychological treatments. www.aan.com/public
73. Castelnuovo G, Giusti EM, Manzoni GM, et al. Psychological treatments and psychotherapies in the neurorehabilitation of pain: evidences and recommendations from the

Italian consensus conference on pain in neurorehabilitation. *Front Psychol.* 2016 Feb 19;7:115. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00115. eCollection 2016.

74. Rosen NL. Psychological issues in the evaluation and treatment of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2012 Dec; 16(6):545-53. doi: 10.1007/s11916-012-0301-z.

75. Wells RE, Burch R, Paulsen RH, et al. Meditation for migraines: a pilot randomized controlled trial. *Headache.* 2014 Oct;54(9): 1484-95. doi: 10.1111/head.12420.

Epub 2014 Jul 18.
76. Day MA, Thorn BE, Ward LC, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for the treatment of headache pain: a pilot study. *Clin J*

Pain. 2014 Feb;30(2):152-61. doi: 10.1097/AJP.0b013e318287a1dc.

77. Day MA, Thorn BE. Mindfulness-based cognitive therapy for headache pain: An evaluation of the long-term maintenance of effects. *Complement Ther Med.* 2017 Aug;33:94-98. doi: 10.1016/j.ctim.2017.06.009.

Epub 2017 Jul 1.

Поступила 30.08.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.