

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Жес Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания
Д-р Эвжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика
Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14;
e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели.

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy 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)
Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)
Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)
Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoryia)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. Y.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

Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, Denmark
Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic
Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

2019, том 11, № 3

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.
2019;11(3):1–143.

Подписано в печать 25.10.2019

Отпечатано в типографии ООО «БЕАН».

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>

ЛЕКЦИЯ

*Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Наумов К.М.,
Лупанов И.А., Килиаева Г.А., Ализаде М.Р.*

Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования	4
---	---

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Екушева Е.В., Карпова М.И., Осипова В.В.

Гормональные контрацептивы и риск ишемического инсульта у женщин с мигренью: новый международный консенсус	11
--	----

*Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Захарова М.Н., Спирин Н.Н., Попова Е.В.,
Алифиров В.М., Власов Я.В., Сиверцева С.А., Хабилов Ф.А., Шумилина М.В., Евдошенко Е.П.*

Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом	16
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

*Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Собянин К.В., Куликова С.П., Быкова А.Ю.,
Кайлева Н.А., Монак А.А., Шардаков И.Н., Шестаков В.В.*

Роль церебрального резерва, оцененного с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, в определении реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта	26
---	----

Портик О.А., Царевская Ю.Н., Ефимцев А.Ю., Алексеева Т.М., Труфанов Г.Е.

Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты	35
--	----

Бойко А.Н., Козин М.С., Осьмак Г.Ж., Кулакова О.Г., Фаворова О.О.

Митохондриальный геном и риск рассеянного склероза	43
--	----

Касаткин Д.С., Молчанова С.С., Спирин Н.Н.

Ранняя когнитивная дисфункция как маркер неблагоприятного течения рассеянного склероза: проспективное 12-летнее наблюдение	47
--	----

Саковец Т.Г., Богданов Э.И.

Вторичные гипокалиемические миоплегии	52
---	----

*Парфенов В.А., Исайкин А.И., Кузьминова Т.И., Черненко О.А.,
Милованова О.В., Романова А.В., Самхаева Н.Д., Шор Ю.М.*

Лечение пациентов с острой и подострой люмбагией и люмбоишиалгией	57
---	----

Исайкин А.И., Исайкина О.Ю., Шадыжева Т.И., Шор Ю.М., Качановский М.С.

Боль в спине и остеопороз	63
---------------------------------	----

Ромасенко Л.В., Махов В.М., Чичкова Н.В.

Функциональные (психосоматические) расстройства в общей медицинской практике	69
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Сафин Ш.М., Бакиров Б.А., Деревянко Х.П., Байков Д.Э., Хафизов М.М.

Клинический случай синдрома черепеллярной атаксии, невротии и вестибулярной арефлексии на фоне истинной полицитемии	74
---	----

Милыхина И.В.

Применение вортиоксетина для коррекции депрессии при болезни Паркинсона на примере клинических случаев	78
--	----

Балабанова В.В., Тювина Н.А., Воронина Е.О., Гончарова Е.М., Дмитриева А.А.

Несуицидальные самоповреждения у психически больных: клинический случай	83
---	----

Толмачева В.А., Романов Д.В., Гришина Д.А.

Случай сегментарной дистонии с психическими двигательными расстройствами	89
--	----

ОБЗОРЫ

Кудреватых А.В., Милыхина И.В.

Особенности патогенеза и клинической картины болезни Паркинсона, развившейся на фоне эссенциального тремора	94
---	----

Кулеш А.А.

Реабилитация в остром периоде инсульта с точки зрения доказательной медицины: возможности медикаментозного лечения	99
--	----

Пушкарев М.С., Тибекина Л.М., Чурилов Л.П.

Современные представления о нейросаркоидозе: патогенез, клинические проявления, диагностика	104
---	-----

Табеева Г.Р., Кирьянова Е.А.

Сосудистые когнитивные расстройства и болезнь Альцгеймера: есть ли между ними связь?	110
--	-----

Тювина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н., Вербицкая М.С.

Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера: дифференциальная диагностика и подходы к терапии	116
---	-----

Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е., Федосеев С.Р., Мисюреева Е.В.

Неврологические осложнения алкогольной болезни и пути их коррекции	124
--	-----

Захаров В.В., Вахнина Н.В.

Достижения нейрометаболической терапии	129
--	-----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А., Стаховская Л.И., Рудаков К.В.

О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ	137
---	-----

LECTURE

*Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A.,
Naumov K.M., Lupanov I.A., Kilivaeva G.A., Alizade M.R.*

The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: past and present, hopes and disappointments	4
--	---

CLINICAL GUIDELINES

Ekusheva E.V., Karpova M.I., Osipova V.V.

Hormonal contraceptives and the risk of ischemic stroke in women with migraine: a new international consensus	11
---	----

*Boyko A.N., Davydovskaya M.V., Khachanova N.V., Zakharova M.N., Spirin N.N., Popova E.V.,
Alifirova V.M., Vlasov Ya.V., Sivertseva S.A., Khabirov F.A., Shumilina M.V., Evdoshenko E.P.*

Clinical recommendations for the use of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis	16
---	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Kulesh A.A., Drobakha V.E., Sobyenin K.V., Kulikova S.P., Bykova A.Yu.,
Kaileva N.A., Monak A.A., Shardakov I.N., Shestakov V.V.*

Role of cerebral reserve assessed using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in determining the rehabilitation potential of acute ischemic stroke	26
---	----

Portik O.A., Tsarevskaya Yu.N., Efimtsev A.Yu., Alekseeva T.M., Trufanov G.E.

Posthypoxic encephalopathy in patients undergoing coronary artery bypass surgery: clinical, neuropsychological, and neuroimaging aspects	35
---	----

Boyko A.N., Kozin M.S., Osmak G.Zh., Kulakova O.G., Favorova O.O.

Mitochondrial genome and risk of multiple sclerosis	43
---	----

Kasatkin D.S., Molchanova S.S., Spirin N.N.

Early cognitive dysfunction as a marker for the poor course of multiple sclerosis: a prospective 12-year follow-up	47
--	----

Sakovets T.G., Bogdanov E.I.

Secondary hypokalemic myoplegias	52
--	----

*Parfenov V.A., Isaikin A.I., Kuzminova T.I., Chernenko O.A.,
Milovanova O.V., Romanova A.V., Samkhaeva N.D., Shor Yu.M.*

Treatment of patients with acute and subacute lumbodinia and lumbar ischialgia	57
--	----

Isaikin A.I., Isaikina O.Yu., Shadyzheva T.I., Shor Yu.M., Kachanovsky M.S.

Back pain and osteoporosis	63
----------------------------------	----

Romasenko L.V., Makhov V.M., Chichkova N.V.

Functional (psychosomatic) disorders in general medical practice	69
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Safin Sh.M., Bakirov B.A., Derevyanko Kh.P., Baikov D.E., Khafizov M.M.

A clinical case of cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome in the presence of polycythemia vera	74
---	----

Miliukhina I.V.

The use of vortioxetine for the correction of depression in Parkinson's disease: an example of clinical cases	78
---	----

Balabanova V.V., Tyuvina N.A., Voronina E.O., Goncharova E.M., Dmitrieva A.A.

Nonsuicidal self-injury in mentally ill patients: a clinical case	83
---	----

Tolmacheva V.A., Romanov D.V., Grishina D.A.

A case of segmental dystonia with mental/psychic nonmotor disorders	89
---	----

REVIEWS

Kudrevatykh A.V., Miliukhina I.V.

The features of the pathogenesis and clinical picture of Parkinson's disease that has developed in essential tremor	94
---	----

Kulesh A.A.

Rehabilitation in acute stroke from the point of view of evidence-based medicine: possibilities of drug treatment	99
---	----

Pushkaryov M.S., Tibekina L.M., Churilov L.P.

Current views on neurosarcoidosis: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis	104
---	-----

Tabeeva G.R., Kirjanova E.A.

Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease: Is there a relationship between them?	110
--	-----

Tyuvina N.A., Prokhorova S.V., Maksimova T.N., Verbitskaya M.S.

Cognitive impairment in depression and Alzheimer's disease: differential diagnosis and approaches to therapy	116
--	-----

Emelyanova A.Yu., Zinovyeva O.E., Fedoseev S.R., Misyuryaeva E.V.

Neurological complications of alcoholic disease and ways of their correction	124
--	-----

Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

Advances in neurometabolic therapy	129
--	-----

EXPERIMENTAL STUDIES

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Semenov V.A., Stakhovskaya L.I., Rudakov K.V.

On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis	137
---	-----

Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Наумов К.М.,
 Лупанов И.А., Киливаева Г.А., Ализаде М.Р.
 Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования

В 1887 г. врач Императорской медико-хирургической академии С.А. Беляков впервые описал отложения амилоида в головном мозге больных с деменцией. Позже, в 1906 г., А. Альцгеймер выявил у больной с клиническими признаками слабоумия амилоидные бляшки (АБ) и тау-клубки. На протяжении следующих 100 лет, в ходе развития концепции амилоидного происхождения болезни Альцгеймера (БА), были подтверждены многочисленные связи между накоплением АБ в мозге и когнитивным снижением. И если в начале «амилоидной эпохи» многие исследователи считали причиной болезни гиперпродукцию бета-амилоидного белка (Аβ), то в последние годы все чаще указывают на дефект механизмов клиренса Аβ, особенно после открытия лимфатической системы головного мозга. Также рассматривается роль в развитии заболевания нарушения гомеостаза редокс-активных металлов, в первую очередь железа и меди.

Амилоидная гипотеза БА послужила основой для нескольких направлений в разработке лекарственных средств: ингибиторов ферментов-секретаз, иммуномодулирующих препаратов для активной и пассивной иммунизации. Однако за последние 20 лет в клиническую практику внедрен лишь один препарат для лечения БА — Акатинол мемантин, ингибитор NMDA-рецепторов и глутаматергической эксайтотоксичности. Представляют интерес данные, полученные в новых исследованиях Акатинола мемантина, указывающие на его способность в определенной степени влиять на основные патофизиологические процессы, лежащие в основе развития когнитивных нарушений при патологии альцгеймеровского типа.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; амилоидная гипотеза; амилоидные бляшки; лечение болезни Альцгеймера; тау-протеин; секретазы; моноклональные антитела.

Контакты: Владимир Юрьевич Лобзин; vladimirlobzin@mail.ru

Для ссылки: Литвиненко ИВ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ и др. Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):4–10.

The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: past and present, hopes and disappointments
 Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Naumov K.M., Lupanov I.A., Kilivaeva G.A., Alizade M.R.
 S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia
 6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044

In 1887, S.A. Belyakov, a physician of the Imperial Medical and Surgical Academy, first described amyloid deposits in the brain of patients with dementia. Later, in 1906, A. Alzheimer revealed amyloid plaques and tau tangles in a patient with clinical signs of dementia. Over the following 100 years, the development of the concept of the amyloid origin of Alzheimer's disease (AD) confirmed numerous relationships between the brain accumulation of APs and cognitive decline. And if at the beginning of the amyloid era many researchers considered that the disease was caused by amyloid beta (Aβ) protein overproduction, in recent years they have increasingly pointed to a defect in the mechanisms of Aβ clearance, especially after the discovery of the lymphatic system of the brain. The role of disturbed homeostasis of redox-active metals, primarily iron and copper, in the development of the disease is also considered.

The amyloid hypothesis of AD has served as the basis for several areas in the design of drugs, such as secretase inhibitors, immunomodulatory drugs for active and passive immunization. However, only one drug (Akatinol memantine, an inhibitor of NMDA receptors and glutamatergic excitotoxicity) for the treatment of AD has been introduced into clinical practice over the past 20 years. Of interest are the data obtained in new studies of Akatinol memantine, which suggest that the latter is able to some extent affect the main pathophysiological processes underlying the development of cognitive impairment in Alzheimer-type pathology.

Keywords: Alzheimer's disease; amyloid hypothesis; amyloid plaques; treatment of Alzheimer's disease; tau protein; secretase, monoclonal antibodies.

Contact: Vladimir Yuryevich Lobzin; vladimirlobzin@mail.ru

For reference: Litvinenko IV, Emelin AY, Lobzin VYu, et al. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: past and present, hopes and disappointments. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):4–10.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-4-10

Поиск эффективных лекарственных средств, способных остановить прогрессирование деменции, продолжается на протяжении всей долгой истории изучения этого заболевания. Всеобщее увлечение «единственно верной» и самой

удобной для объяснения механизмов развития болезни Альцгеймера (БА) гипотезой «амилоидного каскада» в какой-то степени привело к тому, что она была принята патофизиологами и неврологами всего мира как доминирующая

и стала основой для нескольких направлений в разработке препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза БА. За последние 25 лет на эти исследования потрачены огромные средства, но ни один из препаратов так и не вышел на рынок. Означает ли это, что амилоидная гипотеза ошибочна? Нет. Однако очевидно наличие острых и необъяснимых противоречий, которые делают невозможным целостное восприятие этой стройной на первый взгляд теории.

Вопросы истории

В 1887 г. в Императорской медико-хирургической академии (ныне Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) было проведено фундаментальное исследование. Врач С.А. Беляков в докторской диссертации описал амилоидные бляшки (АБ) у пожилых лиц с деменцией: *«На некоторых тонких срезах найдены “фойз” (очаги), резче окружающих частей окрашивающиеся кармином, в которых как бы вкраплены круглые, гомогенные, несколько блестящие амилоидные тела. Что в данном случае я имел дело с амилоидным веществом, а не с другими патологическими продуктами, например, гиалинового перерождения тканей, до известной степени сходными в оптическом отношении с первым, может служить характерным доказательством окраска его от 1/2 раствора йода в красно-бурый цвет, переходящий от прибавления почти такого же раствора серной кислоты в фиолетовый»* [1]. Обнаружение амилоидных включений С.А. Беляков пытался объяснить деструкцией миелина и образованием амилоида из так называемых паукообразных клеток: *«...в появлении амилоидных тел в нервных центрах видны результаты уклонения от нормы в химических процессах тканевых элементов»*. Он утверждал, что *«в основе амилоидного перерождения нервных центров лежит не синтез, а распад»*. Описанные С.А. Беляковым клиническая картина и изменения головного мозга при слабоумии во многом совпадают с верифицированными 19 годами позже А. Альцгеймером патоморфологическими находками, характерными для заболевания, которое в последующем было названо его именем [2].

В 1907 г. А. Альцгеймер опубликовал историю болезни Августы Д., 51 года, в течение 4 лет наблюдавшейся в госпитале для душевнобольных и больных эпилепсией во Франкфурте-на-Майне и умершей в апреле 1906 г. [3]. Этот клинический случай был доложен ученым на 37-м заседании Юго-Западного общества немецких психиатров в Тюбингене 3 ноября 1906 г. Доклад назывался *«Tiber Eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde»* («О своеобразном заболевании коры головного мозга»). Представленные результаты исследования срезов мозга Августы Д. отображали изменения, которые сегодня считаются основными патоморфологическими признаками БА: утрата нейронов, а также накопление АБ и нейрофибриллярных клубков (НФК). Особенность этого случая состояла в том, что данные изменения были обнаружены в мозге женщины в возрасте всего 55 лет и были гораздо более выраженными, чем у пациентов, страдающих старческим слабоумием. Между тем сам А. Альцгеймер интерпретировал найденные АБ и тау-клубки как результат сосудистого повреждения головного мозга, а не как причину заболевания. Термин «болезнь Альцгеймера» был предложен позже, в 1910 г., Э. Крепелином, директором Королевской психиатрической клиники в Мюнхене, куда А. Альцгеймер перешел работать из Франкфурта.

Амилоидная гипотеза

В последующие 100 лет, в ходе развития амилоидной гипотезы, были установлены многочисленные связи между накоплением АБ в мозге и возникновением когнитивного снижения. Дополнительным подтверждением этой гипотезы стало то, что как при генетически-детерминированной, так и при спорадической форме БА, наблюдаются идентичные патоморфологические изменения. Однако если в первом случае очевидна роль именно нарушения синтеза бета-амилоидного белка (Аβ), то при спорадических вариантах столь однозначного признания роли патологического амилоидогенного пути до сих пор нет. То, что БА с ранним началом (генетически-детерминированная форма) и БА с поздним началом (спорадическая форма) представляют собой заболевания одного спектра, было установлено в 1984 г., когда G.G. Glenner и C.W. Wong [4] выделили Аβ из церебральной коры и впервые предположили, что именно его отложения и являются причиной развития БА. С этого момента берет начало современная амилоидная гипотеза БА. В 1985 г. был верифицирован ген, кодирующий белок-предшественник амилоида (APP), локализованный на 21-й хромосоме. В 1992 г. J.A. Hardy и G.A. Higgins [5] официально сформулировали амилоидную гипотезу, но затем механизмы развития заболевания неоднократно уточнялись. И если в начале «амилоидной эпохи» многие исследователи причиной болезни считали гиперпродукцию Аβ, то в последние годы, особенно после открытия лимфатической системы головного мозга, все чаще обсуждается роль дефекта механизмов клиренса Аβ.

APP обнаружен во многих тканях организма, в которых он является нормальным трансмембранным белком, однако его физиологические функции окончательно не установлены. Предполагается участие APP в процессах обучения, запоминания, нейропластичности, включая синаптогенез, что может рассматриваться как важный элемент нейропротекции [6, 7]. Существует множество изоформ APP, наиболее распространенные из которых: APP695, APP751, APP770. Изоформа APP695 встречается преимущественно в нервной системе, APP751 — в других тканях. В клетке APP подвергается протеолизу различными протеазами: α-, β- и γ-секретазами. В норме секреция Аβ не приводит к нарушениям, поскольку в здоровой ткани мозга есть баланс между продукцией пептида и его удалением. Физиологическая функция Аβ достоверно неизвестна.

Процесс протеолитического расщепления APP возможен двумя путями: неамилоидогенным, приводящим к образованию растворимого α-амилоида, и амилоидогенным, в результате которого формируются нерастворимые и склонные к агрегации фрагменты Аβ. Основное отличие этих путей заключается в активации работы так называемой β-секретазы при амилоидогенном механизме на фоне конкурентного ингибирования физиологической α-секретазы.

Нарушение гомеостаза редокс-активных металлов, в первую очередь железа и меди, в последнее время рассматривается как составляющая патогенеза БА [8]. Показано, что нарушение гомеостаза данных металлов вовлечено в процесс синтеза Аβ, гиперфосфорилированного тау-белка и окислительного стресса нейронов [9, 10]. Большая часть предшественника Аβ в норме расщепляется неамилоидогенным путем с помощью α-секретазы и далее γ-секретазы с образованием нетоксичного пептида р3. При амилоидоген-

Соотношение процессов продукции и расщепления Аβ при старении и БА

Показатель	Продукция Аβ	Расщепление/клиренс Аβ	Баланс амилоидного белка
Возрастные изменения	Не изменена	Небольшое снижение	Очень медленное накопление
Спорадическая БА	Не изменена	Значительное снижение	Медленное накопление
Генетически-детерминированная БА	Увеличена	Не изменены	Быстрое накопление

ном пути APP сначала расщепляется β-секретазой и далее — γ-секретазой с образованием Аβ. Стимуляция α-секретазы, следовательно, способствует снижению образования Аβ. За активацию α-секретазы и перевод пути расщепления предшественника Аβ в сторону пептида р3 отвечает белок фурин [11]. Повышение уровня железа приводит к снижению активности фурина, активации β-секретазы и переходу на амилоидогенный путь расщепления APP, в то время как снижение уровня железа запускает неамилоидогенный путь. Накопление тау-белка в нейрофибриллярных клубочках вызывает индукцию гемоксигеназы, которая катализирует разрушение гема, стимулируя дополнительное высвобождение железа, что, в свою очередь, может запустить реакцию Фентона. В 2015 г. были опубликованы данные 7-летнего наблюдения за 91 пациентом без когнитивных нарушений, 144 пациентами с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) и 67 пациентами с БА. В этом исследовании была показана отрицательная корреляционная связь уровня ферритина с результатами оценки когнитивных функций, а также отрицательное прогностическое значение уровня ферритина и преобразования УКН в БА. Также продемонстрировано, что уровень ферритина коррелирует с носительством изоформы E₄ гена аполипопротеина E (*ApoE*) [12]. В другом исследовании с помощью линейной регрессионной модели установлено, что исходный уровень ферритина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) определял последующее ухудшение церебрального метаболизма глюкозы при позитронно-эмиссионной томографии в группе больных с высоким соотношением t-tau/Aβ₄₂ ($\beta[SE]=-0,066$ [0,017]; $p=0,002$) при отсутствии какого-либо влияния на метаболизм мозга у лиц в низком соотношении t-tau/Aβ₄₂ в ЦСЖ ($\beta=-0,029$; $p=0,554$) [13]. Эти результаты позволяют говорить о существенной роли нарушений церебрального гомеостаза железа в инициации и прогрессировании БА.

Разница в физиологической сущности АБ в том, что β-пептид и его олигомеры чрезвычайно нейротоксичны [14]. В то же время α-амилоид (Аβ) обладает нейропротективными свойствами [15]. Именно нарушение соотношения готовых пептидов и является предиктором развития БА. Если количество синтезируемого Аβ становится больше количества Аβ, то запускается каскад патологических событий, приводящих к деменции. Однако простой гиперпродукции патологического белка недостаточно для возникновения заболевания, важное значение при этом имеют и механизмы элиминации склонного к агрегации Аβ.

Выведение Аβ из головного мозга, по современным данным, играет даже большую роль в патогенезе БА, нежели его агрегация. Для амилоидного белка возможны пять основных вариантов утилизации: 1) отложение в паренхиме мозга в виде бляшек; 2) расщепление протеиназами (например, неприлизином); 3) выведение через гематоэнцефалический барьер; 4) отложение в стенках артерий различного

калибра с развитием микро- и макроангиопатии; 5) дренаж через интерстициальную жидкость в периваскулярных пространствах Вирхова–Робена с последующим выведением. Последний механизм клиренса амилоида, как показали новейшие исследования, имеет определяющее значение и связан с физиологической дилатацией периваскулярных пространств в ночное время при снижении диастолического артериального давления, что улучшает выведение Аβ [16]. В дальнейшем с участием щелевых контактов астроцитов, образованных белком аквапорином-4, Аβ перемещается по так называемой глимфатической системе из периваскулярного параартериального в периваскулярное венозное пространство и выводится через лимфатические сосуды в оболочках мозга в шейные лимфатические узлы.

Таким образом, уровень Аβ в головном мозге определяется балансом между его продукцией и расщеплением/клиренсом (см. таблицу).

С возрастом естественным образом снижается ферментативная активность и тех пептидов, которые в норме расщепляют Аβ, в частности неприлизина [17]. В случае генетически детерминированной БА клиренс первично не нарушен, а мутации в генах пресенилина-1, пресенилина-2 и в гене APP повышают синтез белка и, соответственно, приводят к его отложению в коре мозга.

Дополнительное влияние на амилоидогенез оказывают различные варианты белка *ApoE*, синтез которого кодируется одноименным геном. Его значение в развитии патологии ЦНС хорошо изучено. Белок *ApoE* играет роль в связывании и транспорте Аβ, его элиминации, а выраженность этой связывающей активности как раз и определяется его структурой при соответствующем генотипе. Среди трех аллельных вариантов (ε2, ε3, ε4) гена аллель ε3 наиболее широко представлен в популяции, и поэтому генотип ε3/ε3 считается нейтральным в отношении риска БА. В свою очередь, белок *ApoE*₂ является протективным фактором. Белок *ApoE*₄, в отличие от других изоформ, не может участвовать в образовании дисульфидных связей из-за отсутствия остатков цистеина и тем самым предупреждать агрегацию Аβ, что повышает риск развития БА, снижает возраст начала клинических проявлений и предопределяет высокое число и плотность АБ в коре головного мозга. Для развития БА необходимо преодоление критического уровня Аβ в головном мозге, и у носителей гена *ApoE*₄ этот критический уровень становится ниже. Носительство *ApoE* ε4/ε4 в 35 раз повышает риск БА, *ApoE* ε3/ε4 — в 4,2 раза для лиц в возрасте 60–69 лет.

С патологическим амилоидозом тесно связан еще один процесс, лежащий в основе повреждения нейронов при БА, — гиперфосфорилирование тау-белка. В норме, являясь растворимым аксональным белком, тау-протеин обеспечивает стабильность микротрубочек внутренней мембраны нейронов и везикулярного транспорта. Измене-

ния тау-белка приводят к разрыву аксонального транспорта и повреждению внутриклеточных органелл, включая митохондрии. НФК являются маркером нейродегенерации и коррелируют с уменьшением количества нейронов и тяжестью БА. Процесс присоединения и расщепления фосфатных групп обеспечивается соответствующими ферментами, которые регулируют процессы тау-фосфорилирования. В норме «деполимеризация» фибрилл происходит под действием киназ-ферментов, переносящих фосфатные группы на белки. При развитии заболевания специфические ферменты серин/треонин- и тирозин-протеинкиназы, а именно гликогенсинтетаза киназа-3 (GSK-3), циклинзависимая киназа-5 (CDK-5) и обладающая сродством к микротрубочкам регуляторная киназа (MARK), под действием олигомеров Аβ вызывают патологическое гиперфосфорилирование тау-белка с разрушением цитоскелета и образованием внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений [18]. Гиперфосфорилированный тау-белок является нерастворимым и самостоятельно связывается в парные скрученные филаментные структуры, образуя НФК. При формировании нейрофибрилл тау-белок теряет свою функцию и приобретает нейротоксические свойства. Подобно олигомерам Аβ, промежуточные агрегаты измененных тау-молекул являются цитотоксичными.

Долгое время оставался нерешенным вопрос: что первично при БА — образование амилоидных бляшек или НФК? Для НФК установлены более устойчивые корреляции между их плотностью, локализацией и выраженностью клинических проявлений при БА. Однако тау-протеиновые нейрофибриллы неспецифичны для БА и наблюдаются при целом ряде других нейродегенеративных заболеваний, сцепленные гены которых локализованы на 17-й хромосоме. В некоторых исследованиях показано, что топографическое и временное распределение и выраженность амилоидной и тау-патологии в церебральной коре не коррелируют между собой. Н. Вraag и Е. Вraag [19] установили, что НФК появляются раньше в энторинальной коре, и при этом не всегда присутствуют АБ. Данное противоречие сегодня трактуется как подтверждение более значимой нейротоксичности несвязанных олигомеров Аβ по сравнению с агрегированными формами. Возможно также, что несовпадение локализации АБ и НФК обусловлено тем, что АБ образуются в аксональных терминалях, а НФК являются внутриклеточными [20]. Тем не менее есть мнение, что именно тау-патология служит ключевым механизмом в развитии БА или по крайней мере процессы патологического амилоидоза и гиперфосфорилирования тау-белка развиваются параллельно, оказывая взаимоотягощающий эффект. Не вызывает сомнения, что в последующем именно прогрессирование тау-патологии определяет течение нейродегенеративного процесса.

Таким образом, гипотеза «амилоидного каскада» постулирует, что избыточное образование и депонирование нерастворимых фибриллярных форм Аβ с их последующей агрегацией в бляшки является иницирующим событием в патогенезе БА. А в дальнейшем имеют значение нейротоксические механизмы, образование НФК, которые необратимо приводят к синаптической и нейрональной потере (см. рисунок).

В настоящее время считается, что растворимые нефибриллярные Аβ₄₂-олигомеры даже более важны в нейродегенеративном каскаде, чем АБ. Показана связь олигомеров с

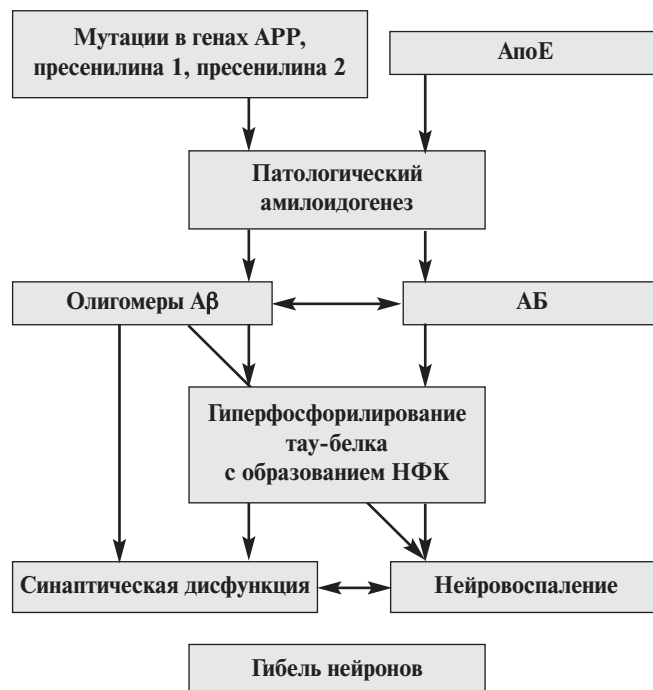
активностью воспалительных реакций, митохондриальной дисфункцией, образованием свободных радикалов, окислительным стрессом и гиперфосфорилированием тау-белка, что вызывает синаптическую дисфункцию и нейротрансмиссивный дефицит. На животных моделях установлено, что введение олигомеров Аβ в гиппокамп мышей вызывает уменьшение плотности дендритов, ингибирование нейрофизиологических клеточных реакций и мнестические расстройства. Однако не всегда наличие депозитов амилоида приводит к снижению синаптической плотности, и, в свою очередь, выраженные нарушения в работе синапсов могут наблюдаться в отсутствие амилоидоза [21, 22].

«Амилоидная гипотеза» на долгие годы прочно завладела умами ученых и послужила основой для создания нескольких направлений в исследовании потенциально действенных при БА лекарственных средств. Идея, положенная в основу исследований, была проста и логична: раз причина развития БА — нарушение синтеза белка, то нужно остановить гиперпродукцию склонного к агрегации пептида.

Лекарственные средства

Одним из первых препаратов, влияющих на синтез Аβ, стал таренфлурбил (нестероидный противовоспалительный препарат R-флурбипрофен), появившийся в 2006 г. Было показано, что, помимо ингибирования циклооксигеназы, он способен угнетать работу γ-секретазы и продукцию Аβ₄₂. Результаты доклинических испытаний показали, что препарат уменьшал содержание свободного Аβ₄₂ в мозге и число АБ. Однако клинические исследования успехом не увенчались. Лечение значимо не замедляло прогрессирования когнитивных и функциональных нарушений [23].

В 2008 г. был разработан другой ингибитор γ-секретазы, с которым связывали большие надежды, — семагастат. Клиническое исследование с участием более чем 2600 пациентов, проходившее в 31 стране, не продемонстрировало



Гипотеза «амилоидного каскада»

преимуществ препарата по сравнению с плацебо. Позже было установлено, что его неэффективность связана с низкой проницаемостью субстанции через гематоэнцефалический барьер [24]. История получила продолжение, когда были проанализированы экспериментальные данные, полученные за несколько лет до клинического испытания: на модели трансгенных мышей, лишенных пресенилина-1, а значит, имеющих низкую активность γ -секретазы, была выявлена более высокая частота развития злокачественных новообразований кожи [25]. В 2013 г. был опубликован подробный отчет о клиническом исследовании семагестата и стало очевидно, что у пациентов, получавших высокие дозы препарата, клинический исход был хуже, чем в группе плацебо, и у них тоже отмечались случаи онкологической патологии кожи [26]. Эти негативные эффекты объясняются важнейшей ролью γ -секретазы, как оказалось, не только в амилоидогенезе, но и расщеплении более чем 100 других белков, например белка Notch, который необходим для дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток [27]. Для активации неамилоидогенного пути метаболизма APP изучались возможности использования молекул, способных влиять на активность α -секретазы: агонисты α -секретазы из семейства металлопротеиназ ADAM-10 и 17 (Gemifibrozil), мелатонин, агонисты серотониновых 5-HT₄-рецепторов, но и эти попытки не дали результата.

Следующим этапом борьбы с патологическим амилоидогенезом стал поиск эффективных ингибиторов β -секретазы. Компания «Lilly» представила препарат LY2886721, который изучался при легкой БА и УКН. Однако исследование, включившее более 6000 пациентов, не дошло до III фазы из-за гепатотоксичности препарата. В настоящее время продолжается исследование еще одного ингибитора β -секретазы — эленбецестата. Разработаны и другие средства, селективно блокирующие β - и γ -секретазы (LY450139, Avagacestat, GRL-834, TAK-070), способные влиять на агрегацию амилоида (Tramiprosate, Curcumin) и тау-фосфорилирование (метиленовый синий), уменьшать митохондриальную дисфункцию (димебон), оказывать нейропротективный, антиоксидантный (Etanercept, Xaliproden, витамины E, C) и противовоспалительный (Rosiglitazone, CHF 5074) эффекты.

В последние годы основной акцент в клинических исследованиях был сделан на иммуномодулирующую терапию с использованием методов активной и пассивной иммунизации. Первые результаты, полученные в экспериментах, вселяли огромную надежду: при иммунизации лабораторных мышей число АБ сокращалось на 86%. Однако попытка экстраполировать результаты исследования на человека привела к неожиданным негативным последствиям: в исследовании II фазы AN-1792 у 6% испытуемых развивался подострый менингоэнцефалит, в то время как подобные эффекты у животных не наблюдались. А антитела к вакцине вырабатывались лишь у 20% испытуемых.

В этой связи исследования были перенаправлены в сторону так называемой пассивной иммунизации. Одним из первых компаний «Pfizer» был синтезирован бапинезумаб — препарат моноклональных антител к А β 42 человека. Но его применение в течение 72 нед также оказалось неэффективным. Кроме того, у части пациентов (4–11%, в зависимости от дозы) отмечались микрогеморагии [28].

Соланезумаб — еще один препарат моноклональных антител к А β -пептидам, причем растворимым, но не к фиб-

риллярной форме нерастворимого А β . В двух рандомизированных исследованиях, включавших 2052 участника и длившихся 18 мес, не получено подтверждения его эффективности [29].

Адуканумаб, препарат, содержащий антитела к фибриллярной форме пептида А β , уменьшал число АБ, однако его клиническая эффективность также оказалась недостаточной по сравнению с плацебо.

На сегодняшний день пассивная анти-А β -иммунизация остается основной стратегией лечения. Соланезумаб, как считается, обладает способностью воздействовать на мономеры А β , адуканумаб связывает агрегированный А β , а бапинезумаб связывает мономеры, растворимые олигомеры и разрушает АБ. Однако проблема всех этих препаратов в том, что действительное уменьшение амилоидной нагрузки на головной мозг не предотвращало прогрессирования деменции. Кроме того, разрушение АБ сопровождалось микрокровоизлияниями. Механизм такого явления точно не установлен, но предполагается, что моноклональные антитела взаимодействуют и с А β 40, который депонируется преимущественно в церебральных сосудах микроциркуляторного русла.

Неудачи применения терапевтических антиамилоидных стратегий привели к тому, что в настоящее время серьезной критике и пересмотру подвергается вся гипотеза «амилоидного каскада». Актуальным остается вопрос: почему АБ достаточно часто (до 40%) обнаруживаются в головном мозге у здоровых пожилых людей? Может быть, гиперпродукция А β и образование АБ — это физиологический процесс, сопровождающий старение? Предложено несколько объяснений такого парадокса: для развития токсического эффекта и появления клинических симптомов необходимо, чтобы АБ представляла собой фибриллярное образование; токсический эффект развивается при связывании с ионами металла; важное значение имеет уровень когнитивного резерва конкретного индивида; необходимы дополнительные условия для развития клинической картины [30]. Кроме того, известная гетерогенность в рамках БА может быть обусловлена различиями именно на уровне патогенеза заболевания.

Тем не менее важно выяснить: связано ли образование АБ с дебютом БА? Не является ли накопление А β и тау-белка следствием нейродегенерации, а не ее причиной? Все чаще обсуждается гипотеза ведущей и иницирующей роли тау-патологии, а не β -амилоидоза [31]. При этом, как часто бывает в медицине, высказываются различные мнения, нередко диаметрально противоположные, и в качестве аргументов приводятся вполне обоснованные научные данные. Возможно, противоречия будут разрешены, если удастся представить картину патологических изменений в целом, а не анализировать отдельные ее фрагменты.

Патогенез заболевания не ограничивается лишь нейротоксическим влиянием А β и тау-патией. В ряде исследований показано, что количество агрегированных форм А β не только не увеличивается по мере прогрессирования заболевания, но даже может уменьшаться вследствие выведения из глиальных клеток [32]. При этом тау-патология неуклонно прогрессирует, что подтверждается данными исследования ЦСЖ и позитронно-эмиссионной томографии с лигандами тау-белка.

Таким образом, сами АБ не являются инициальным этапом болезни, а возникают уже как следствие накопления

токсичных олигомеров амилоида, которые как раз и вызывают дисметаболическое повреждение нейронов [33].

Растворимые олигомеры и промежуточные формы амилоида — наиболее токсичные формы Аβ и, что важно, особенно токсичны они для глии и синапсов. Аккумуляция Аβ способствует нарушению его удаления через гематоэнцефалический барьер (в том числе вследствие воспалительных изменений в глии) и по ходу периваскулярных пространств Вирхова—Робена. Олигомеры Аβ быстро и избирательно связываются с синаптическими терминалями, блокируя как пре-, так и постсинаптические рецепторы преимущественно возбуждающего (но не тормозного) типа. Действие Аβ на формирование новых синапсов, рост и ветвление отростков нейронов зависит от амилоидной нагрузки, и его можно назвать дозозависимым. Это приводит к быстрому снижению экспрессии рецепторов, ответственных за реализацию механизмов обучения и памяти, таких как NMDA и EphB2 [34].

В этот драматический период нейротоксического влияния амилоида дополнительными, а возможно, и ведущими причинами выступают связанные с возрастом, условиями жизни, наличием факторов риска морфологические и функциональные изменения в различных структурах головного мозга, в первую очередь затрагивающие синаптическую передачу [35]. Дополнительное влияние также оказывает истощение протективных механизмов защиты нейронов (система убиквитина и фагосомно-лизосомный комплекс), заключающееся в нарушении выведения дефектных белковых соединений из клетки. Результатом прогрессирующей синаптической утраты, нейродегенерации и нарушений нейрональной защиты и становится формирование АБ и НФК. В случаях семейных форм БА мутации в генах, кодирующих APP и пресенилины, избыточное образование патологических форм белка перегружают защитную систему, которая не справляется с нагрузкой; при спорадических формах в качестве провоцирующих факторов выступают возраст-ассоциированные средовые факторы и факторы риска [36].

Таким образом, можно предположить, что низкая эффективность терапии обусловлена ее началом на поздних стадиях заболевания, когда выраженный нейродегенеративный процесс уже развился. Возникает вопрос: применима ли концепция «терапевтического окна» в лечении нейродегенеративных заболеваний, в том числе БА? Возможность ранней диагностики доклинических форм БА с использованием современных ликворологических и нейровизуализационных биомаркеров позволяет начать дифференцированную терапию достаточно рано [37].

В настоящее время продолжается исследование только препарата гантенерумаб, и в качестве основной задачи

рассматривается возможная его эффективность на додементной стадии заболевания при минимально выраженных симптомах [38].

Таким образом, за последние 20 лет в повседневную клиническую практику не внедрено ни одного нового препарата для лечения БА. Единственный одобренный в 2003 г. для лечения умеренно тяжелой и тяжелой БА препарат — это Акатинол мемантин, ингибитор NMDA-рецепторов и глутаматергической эксайтотоксичности. Экспериментальные исследования показали, что мемантин способен в определенной степени влиять на основные патофизиологические процессы, вызывающие развитие когнитивных нарушений при патологии альцгеймеровского типа. Установлено, что применение Акатинола мемантина приводит к ингибированию продукции, агрегации растворимых форм Аβ (1–42) и способствует распаду уже агрегированных фибрилл. Также отмечена возможность препарата влиять и на другие звенья патогенеза БА. Он ингибирует фосфорилирование тау-белка, снижает уровень интерлейкина 1β во фронтальной коре и гиппокампе и фактора некроза опухоли α в гиппокампе, тем самым влияя на воспалительные реакции микроглии. Клиническая эффективность Акатинола мемантина при БА подтверждена в многочисленных исследованиях [39]. Установлено не только замедление прогрессирования деменции, но и уменьшение скорости атрофии гиппокампа, что свидетельствует о нейропротективном эффекте [40]. Кроме того, Акатинол мемантин хорошо переносится и действует на аффективные и поведенческие симптомы деменции. На сегодняшний день он рекомендован для лечения БА любой степени тяжести.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных доказательств того, что различные лекарственные средства способны влиять на течение нейродегенеративного процесса. Вероятно, это обусловлено тем, что патогенез развития когнитивных нарушений при БА включает сразу несколько факторов, каждый из которых по-своему важен на различных этапах заболевания. Переоценка значения «амилоидного каскада», гиперфосфорилирования тау-белка или других патологических процессов не позволяет увидеть целостной картины происходящих изменений и оптимизировать подходы к терапии. В связи с этим более перспективным представляется дифференцированное применение различных патогенетических и симптоматических средств в зависимости от стадии заболевания, функционального статуса пациента. Кроме того, необходимо пересмотреть одновекторный подход к поиску «идеального» лекарственного средства в пользу препаратов с мультимодальным действием на различные звенья патогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков СА. О патологоанатомических изменениях центральной нервной системы при старческом слабоумии. Дис. докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 1887. 72 с. [Belyakov SA. On pathological and anatomical changes of the central nervous system in senile dementia. Dis. doct. med. sci. Saint-Petersburg; 1887. 72 p.]
2. Одинак ММ, Литвиненко ИВ, Емелин АЮ и др. Патоморфологические изменения при деменции: приоритет отечественных исследователей. Журнал неврологии и психиат-

- рии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6):28-34. [Odinak MM, Litvinenko IV, Emelin AYU, et al. Pathomorphological changes in dementia: the priority of domestic researchers. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(6):28-34. (In Russ.).]
3. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und phychisch-Gerichtliche Medizin*. 1907;64:146-8.
4. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease:

- Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984 May 16;120(3):885-90.
5. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992 Apr 10;256(5054):184-5.
6. Huber G, Bailly Y, Martin JR, et al. Synaptic betaamyloid precursor proteins increase with learning capacity in rats. *Neuroscience*. 1997 Sep;80(2):313-20.

7. Nalivaeva NN, Turner AJ. The amyloid precursor protein: A biochemical enigma in brain development, function and disease. *FEBS Lett.* 2013 Jun 27;587(13):2046–54. doi: 10.1016/j.febslet.2013.05.010. Epub 2013 May 16.
8. Goozee K, Chatterjee P, James I, et al. Elevated plasma ferritin in elderly individuals with high neocortical amyloid- β load. *Mol Psychiatry.* 2018 Aug;23(8):1807–1812. doi: 10.1038/mp.2017.146. Epub 2017 Jul 11.
9. Altamura S, Muckenthaler MU. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(4):879–95. doi: 10.3233/JAD-2009-1010.
10. Ayton S, Fazlollahi A, Bourgeat P. Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid- β -related cognitive decline. *Brain.* 2017 Aug 1;140(8):2112–2119. doi: 10.1093/brain/awx137.
11. Guillemot J, Canuel R, Essalmani, et al. Implication of the proprotein convertases in iron homeostasis: proprotein convertase 7 sheds human transferrin receptor 1 and furin activates hepcidin. *Hepatology.* 2013 Jun;57(6):2514–24. doi: 10.1002/hep.26297. Epub 2013 May 15.
12. Ayton S, Faux NG, Bush AI. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer's disease outcomes and are regulated by APOE. *Nat Commun.* 2015 May 19;6:6760. doi: 10.1038/ncomms7760.
13. Diouf I, Fazlollahi A, Bush AI, Ayton S. Cerebrospinal fluid ferritin levels predict brain hypometabolism in people with underlying β -amyloid pathology. Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative. *Neurobiol Dis.* 2019 Apr;124:335–339. doi: 10.1016/j.nbd.2018.12.010. Epub 2018 Dec 14.
14. Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL. The amyloid-oligomer hypothesis: Beginning of the third decade. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(s1):S567–S610. doi: 10.3233/JAD-179941.
15. Kuruva CS, Reddy PH. Amyloid beta modulators and neuroprotection in Alzheimer's disease: A critical appraisal. *Drug Discov Today.* 2017 Feb;22(2):223–233. doi: 10.1016/j.drudis.2016.10.010. Epub 2016 Oct 27.
16. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев СВ. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва; 2019. 416 с. [Emelin A.Yu, Lobzin VYu, Vorob'ev SV. *Kognitivnye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachei* [Cognitive disorders: a guide for doctors]. Moscow; 2019. 416 p.]
17. Hellstrom-Lindahl E, Ravid R, Nordberg A. Age-dependent decline of neprilysin in Alzheimer's disease and normal brain: Inverse correlation with A beta levels. *Neurobiol Aging.* 2008 Feb;29(2):210–21. Epub 2006 Nov 13.
18. Hanger DP, Anderton BH, Noble W. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Trends Mol Med.* 2009 Mar;15(3):112–9. doi: 10.1016/j.molmed.2009.01.003. Epub 2009 Feb 24.
19. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239–59.
20. De Lacoste M, White CL^{3rd}. The role of cortical connectivity in Alzheimer's disease pathogenesis: a review and model system. *Neurobiol Aging.* 1993 Jan-Feb;14(1):1–16.
21. Boncristiano S, Calhoun ME, Howard V, et al. Neocortical synaptic bouton number is maintained despite robust amyloid deposition in APP23 transgenic mice. *Neurobiol Aging.* 2005 May;26(5):607–13.
22. Spies TL, Meyer-Luehmann M, Stern EA, et al. Dendritic spine abnormalities in amyloid precursor protein transgenic mice demonstrated by gene transfer and intravital multiphoton microscopy. *J Neurosci.* 2005 Aug 3;25(31):7278–87.
23. Kukar T, Prescott S, Eriksen JL, et al. Chronic administration of R-flurbiprofen attenuates learning impairments in transgenic amyloid precursor protein mice. *BMC Neurosci.* 2007 Jul 24;8:54.
24. Li-Blatter X, Beck A, Seelig A. P-glycoprotein-ATPase modulation: the molecular mechanisms. *Biophys J.* 2012 Mar 21;102(6):1383–93. doi: 10.1016/j.bpj.2012.02.018. Epub 2012 Mar 20.
25. Xia X, Qian S, Soriano S, et al. Loss of presenilin 1 is associated with enhanced beta-catenin signaling and skin tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 11;98(19):10863–8. Epub 2001 Aug 21.
26. Doody RS, Raman R, Farlow M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):341–50. doi: 10.1056/NEJMoa1210951.
27. Haapasalo A, Kovacs DM. The many substrates of presenilin/_-secretase. *J Alzheimers Dis.* 2011;25(1):3–28. doi: 10.3233/JAD-2011-101065.
28. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):322–33. doi: 10.1056/NEJMoa1304839.
29. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):311–21. doi: 10.1056/NEJMoa1312889.
30. Morris GP, Clark IA, Vissel B. Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2014 Sep 18;2:135. doi: 10.1186/s40478-014-0135-5.
31. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018 Jan 30;12:25. doi: 10.3389/fnins.2018.00025. eCollection 2018.
32. Armstrong RA, Nochlin D, Sumi M, Alvord EC. Neuropathological changes in the visual cortex in Alzheimer's disease. *Neurosci Res Commun.* 1990;6(3):163–71.
33. Paroni G, Bisceglia P, Seripa D. Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(2):493–510. doi: 10.3233/JAD-180802.
34. Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, et al. A β Oligomer-Induced Aberrations in Synapse Composition, Shape, and Density Provide a Molecular Basis for Loss of Connectivity in Alzheimer's Disease. *J Neurosci.* 2007 Jan 24;27(4):796–807.
35. Carroll BJ. Ageing, stress and the brain. Endocrine Facets of Ageing. Novartis Foundation Symposium 2002;242:26–36.
36. Armstrong RA. A critical analysis of the 'amyloid cascade hypothesis'. *Folia Neuropathol.* 2014;52(3):211–225.
37. Литвиненко ИВ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Колмакова КА. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3S):18–25. [Litvinenko IV, Emelin AYU, Lobzin VYu, Kolmakova KA. Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):18–25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25]
38. Huang YM, Shen J, Zhao HL. Major Clinical Trials Failed the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Apr;67(4):841–844.
39. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Apr 10;10(4):e0123289.
40. Schmidt R, Ropele S, Pendl B, et al. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. *Folia Neuropathol.* 2014;52(3):211–25. doi:10.1136/jnnp.2007.141648.

Поступила 1.09.2019

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.

Екушева Е.В.¹, Карпова М.И.², Осипова В.В.^{3,4,5}

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

⁵ООО «Университетская клиника головной боли», Москва, Россия

¹125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; ²454092, Челябинск, ул. Воровского, 64;

³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁴115419, Москва, ул. Донская, 43;

⁵121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1

Гормональные контрацептивы и риск ишемического инсульта у женщин с мигренью: новый международный консенсус

Статья посвящена безопасному применению гормональной контрацепции у женщин с мигренью — актуальной междисциплинарной проблеме, с которой ежедневно сталкиваются гинекологи, неврологи и специалисты в области диагностики и лечения головной боли. Приведены сведения о распространенности мигрени, риске ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых нарушений у женщин с различными формами мигрени, в том числе у получающих противозачаточную и заместительную гормональную терапию. В статье приведены основные положения нового междисциплинарного консенсуса «Гормональные контрацептивы и риск ишемического инсульта у женщин с мигренью», которые рекомендуется учитывать специалистам любого профиля при назначении гормональной терапии женщинам с мигренью во избежание развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: мигрень у женщин; мигрень с аурой; гормональная контрацепция; сердечно-сосудистые события; риск ишемического инсульта.

Контакты: Евгения Викторовна Екушева; ekushevaev@mail.ru

Для ссылки: Екушева ЕВ, Карпова МИ, Осипова ВВ. Гормональные контрацептивы и риск ишемического инсульта у женщин с мигренью: новый международный консенсус. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):11–15.

Hormonal contraceptives and the risk of ischemic stroke in women with migraine: a new international consensus

Ekusheva E.V.¹, Karpova M.I.², Osipova V.V.^{3,4,5}

¹Academy of Postgraduate Education «Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care Types and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia», Moscow, Russia; ²South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

⁵ООО «University Clinic of Headache», Moscow, Russia

¹91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371; ²64, Vorovsky St., Chelyabinsk 454092; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;

⁴43, Donskaya St., Moscow 115419; ⁵2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467

The paper is devoted to the safe use of hormonal contraception in women with migraine, an urgent interdisciplinary problem daily faced by gynecologists, neurologists, and specialists in headache diagnosis and treatment. It gives information on the prevalence of migraine, the risk of ischemic stroke and other cardiovascular disorders in women with different types of migraine, including those receiving contraception and hormone replacement therapy. The paper presents the main provisions of the new interdisciplinary consensus «Hormonal contraceptives and the risk of ischemic stroke in women who have migraine», which are recommended to be taken into account by specialists of any profile when prescribing hormonal therapy to women with migraine in order to avoid cardiovascular events.

Keywords: migraine in women; migraine with aura; hormonal contraception; cardiovascular events; risk of ischemic stroke.

Contact: Evgenia Viktorovna Ekusheva; ekushevaev@mail.ru

For reference: Ekusheva EV, Karpova MI, Osipova VV. Hormonal contraceptives and the risk of ischemic stroke in women with migraine: a new international consensus. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019; 11 (3):11–15.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-11-15

По данным оценки Глобального бремени заболеваний 2016 г. (Global Burden of Disease, 2016), мигрень наряду с головной болью напряжения и лекарственно-индуцирован-

ной головной болью входит в тройку самых распространенных неврологических заболеваний [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в мире частота мигрени состав-

ляет 13–15%, или около 1 млрд человек; в России эти цифры достигают 20,8%, или более 29 млн человек [1–3]. В 3 раза чаще мигрень наблюдается у женщин репродуктивного возраста и наиболее распространена в возрасте 30–49 лет (24,4%) [4–6]. В период перименопаузы у женщин мигрень также отмечается в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Мигрень и риск сердечно-сосудистых заболеваний

В последние два десятилетия накоплены данные, позволяющие рассматривать мигрень как один из факторов риска развития ишемического инсульта (ИИ) и других сердечно-сосудистых заболеваний. Как показал анализ историй болезни более 6,5 тыс. пациентов с мигренью, у 13,1% из них в течение жизни обнаруживались сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [7], а вероятность состоявшихся сосудистых эпизодов увеличивалась по мере нарастания частоты приступов головной боли в месяц [8]. Важно отметить, что в женской популяции в большей степени, чем в мужской, мигрень с аурой является фактором риска цереброваскулярных и кардиоваскулярных заболеваний, в частности инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, транзиторных ишемических атак (ТИА) и ИИ, причем вероятность возникновения ИИ и ТИА у женщин в 3 раза выше, чем у мужчин [8, 9].

При анализе причин развития ИИ у молодых женщин (до 35 лет) установлено, что единственным значимым фактором риска состоявшейся сосудистой катастрофы было наличие мигрени с аурой ($p=0,003$), в то же время увеличения риска развития геморрагического инсульта не наблюдалось [10, 11]. Показано, что возникновение мигренозной ауры на протяжении 1 года ассоциируется с повышенным риском ИИ: при появлении ауры реже 1 раза в месяц этот риск был увеличен в 2 раза, чаще 1 раза в месяц — в 4 раза [12]. Отмечено также, что риск развития цереброваскулярных и кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с мигренью существенно выше при наличии других факторов сосудистого риска, наибольшее значение среди которых имеют женский пол, курение, артериальная гипертензия, ожирение и применение эстрогенсодержащих гормональных препаратов [6, 13].

Мигрень и гормональная терапия

Известно, что циклические колебания половых гормонов в разные периоды жизни могут оказывать значительное влияние на течение мигрени у женщин. Так, частота, интенсивность, длительность, характер и особенности приступов головной боли могут изменяться в разные фазы менструального цикла, во время беременности, лактации, перименопаузы, приема гормональных контрацептивов и заместительной гормональной терапии [14, 15].

Противозачаточная и заместительная гормональная терапия широко применяется во всем мире у женщин в репродуктивном и перименопаузальном периодах. За последние несколько десятилетий произошла значительная эволюция средств для гормональной контрацепции, в том числе комбинированных оральных контрацептивов (КОК), которые в зависимости от поступающей в организм суточной

дозы этинилэстрадиола делятся на высокодозированные (40 мкг/сут), низкодозированные (30–35 мкг/сут) и микродозированные (15–20 мкг/сут) [16]. Разработка новых форм, режимов и путей введения гормональных препаратов способствовала существенному уменьшению нежелательных эффектов и неблагоприятных патологических состояний.

Известно, что в постменопаузальном периоде на фоне естественного снижения уровня эстрогенов риск инсульта у женщин существенно увеличивается, причем еще более высокий риск отмечается при приеме КОК [9]. Как видно из табл. 1, риск развития ИИ у женщин 20–44 лет, принимающих КОК и имеющих мигрень без ауры, составляет 25,4 на 100 тыс., а у имеющих мигрень с аурой — 36,9 на 100 тыс. [17].

Таблица 1. Абсолютный риск ИИ у женщин 20–44 лет в зависимости от наличия мигрени и приема гормональных контрацептивов [17]

Прием гормональных контрацептивов	Отсутствие мигрени	Мигрень без ауры	Мигрень с аурой
Нет	2,5/100 000	4,0/100 000	5,9/100 000
Да	6,3/100 000	25,4/100 000	36,9/100 000

Важно заметить, что курение в 7 раз повышает вероятность цереброваскулярных эпизодов у женщин с мигренью с аурой, использующих КОК [17]. При приеме гормональных контрацептивов выявлен повышенный риск тромбофилических осложнений [6, 10, 13], в ряде исследований обнаружена ассоциация состоявшихся кардиальных и цереброваскулярных эпизодов у женщин с мигренью, принимавших КОК [13, 17, 18].

Гормональная терапия и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Хотя доказана взаимосвязь гормональной терапии и риска возникновения сердечно-сосудистых событий, в последнее время ведется активная дискуссия о зависимости степени этого риска от дозы этинилэстрадиола в препаратах. Результаты крупных эпидемиологических исследований последних лет убедительно показывают, что угроза сердечно-сосудистых осложнений возникает лишь при применении КОК, содержащих большие дозы этинилэстрадиола, в то время как современные низкодозированные и микродозированные КОК не оказывают клинически значимого влияния на различные параметры гомеостаза, крайне редко ассоциированы с развитием артериального тромбоза и являются безопасным методом предохранения от нежелательной беременности у здоровых некурящих женщин моложе 40 лет [16, 19]. По данным метаанализа исследований, риск ИИ у женщин значительно уменьшался при использовании КОК, содержащих низкие дозы эстрогена (≤ 50 мкг) [20]. Показано, что риск тромбозов также может коррелировать не только с дозой эстрогенов, но и с продолжительностью гормональной терапии [21]. При этом длительное применение микродозированных КОК, содержащих ≤ 15 мкг этинилэстрадиола, не только не увеличивает риск цереброваскулярных эпизодов [21], но и способствует профилактике различных патологических состояний (например, уменьшает частоту и выраженность приступов менструальной мигрени) [22, 23] и может оказывать лечебно-профилактический эффект в от-

Таблица 2. *Скрининговый диагностический опросник для идентификации мигрени (ID-Migraine)*

Ответьте на следующие три вопроса

Сопровождалась ли у вас головная боль за последние 3 мес следующими симптомами:		
1. Тошнотой или рвотой?	Да	Нет
2. Непереносимостью света и звуков?	Да	Нет
3. Негативным влиянием на работоспособность, учебу или повседневные дела как минимум в течение 1 дня?	Да	Нет

Таблица 3. *Шкала оценки зрительной ауры [27]*

Зрительные и феномены	Оценка риска
Продолжительность 5–60 мин	3
Постепенное развитие в течение 5 мин	2
Скотомы	2
Зигзагообразные линии	2
Односторонняя гемианопсия	1
Установлен диагноз мигрени с аурой	≥5

ношении некоторых гинекологических заболеваний (злокачественные процессы в яичниках и матке) [24, 25].

В то же время большая часть систематизированных обзоров и метаанализов, демонстрирующих взаимосвязь цереброваскулярных и кардиоваскулярных событий у женщин с мигренью с аурой, принимающих КОК, базируется на данных 20–30-летней давности, при этом подчеркивается, что подавляющее число этих эпизодов отмечалось при применении высокодозированных гормональных средств (с содержанием этинилэстрадиола ≥50 мкг) [21]. Поскольку именно в женской популяции мигрень является значимым фактором риска цереброваскулярных и кардиоваскулярных заболеваний [8, 9], вероятность возникновения которых повышается при применении гормональной контрацепции, возможность, целесообразность и безопасность использования этих лекарственных средств являются чрезвычайно актуальной проблемой.

Современные рекомендации по назначению гормональных контрацептивов женщинам с мигренью

Противоречивость взглядов на использование гормональной контрацепции у пациенток с мигренью и накопленные в последние годы данные о соотношении пользы и риска такой терапии в отношении ИИ послужили основой для междисциплинарного обсуждения этой актуальной проблемы независимыми экспертами в области головной боли и гормональной контрацепции. Результатом этого обсуждения стал междисциплинарный консенсус «Гормональные контрацептивы и риск ишемического инсульта у женщин с мигренью», разработанный специалистами Европейской федерации головной боли и Европейского общества контрацепции и репродуктивного здоровья [17]. Этот документ, опубликованный в 2017 г., содержит 13 положений, уточняющих характер и последовательность шагов при выборе адекватного противозачаточного средства у женщин с миг-

ренью. Эти положения были сформулированы на основании большого числа исследований с учетом уровня убедительности рекомендации (УУР) и уровня достоверности доказательств (УДД); для клиницистов (как неврологов, так и гинекологов) представленная информация имеет рекомендательный характер.

Согласно консенсусу, при выборе варианта гормональной контрацеп-

ции в первую очередь следует выяснить у женщины, не беспокоят ли ее периодически повторяющиеся головные боли и, если да, то установить их природу. В повседневной практике для целенаправленной диагностики мигрени удобно использовать *скрининговый опросник идентификации мигрени* (табл. 2). При получении положительных ответов хотя бы на два вопроса этого теста можно с вероятностью в 93% предполагать наличие мигрени [26].

Поскольку наличие мигрени с аурой сопряжено с самым большим риском сердечно-сосудистых событий, следующим необходимым шагом является уточнение наличия ауры, предшествующей фазе головной боли. С этой целью может быть использована краткая *шкала оценки зрительной ауры* (табл. 3).

После установления диагноза мигрени и определения ее формы (мигрень с аурой или без ауры) необходимо принять решение о выборе препарата для контрацепции (табл. 4). Как уже упоминалось выше, определяющим фактором при этом является содержание этинилэстрадиола:

- наибольший риск ИИ отмечается при приеме КОК, содержащих >35 мкг этинилэстрадиола;
- средний риск – при использовании комбинированных гормональных контрацептивов, содержащих <35 мкг этого гормона;
- отсутствие риска при приеме прогестагенсодержащих лекарственных средств [17].

Последним важным этапом при выборе контрацептивного средства является анализ дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, при наличии которых рекомендуются негормональные (презервативы, медьсодержащая внутриматочная спираль, диафрагма и др.) или прогестагенсодержащие контрацептивы [17].

Большое значение имеет оценка состояния женщины на фоне приема гормональных контрацептивов. В связи с этим женщины без мигрени, применяющие гормональную контрацепцию, должны сообщать лечащему врачу о появлении любой головной боли, а женщины с мигренью – о любых изменениях в течении цефалгии (например, об учащении приступов головной боли, первом появлении ауры, изменении характера головной боли и/или симптомов ауры). При наличии этих нарушений женщина должна немедленно прекратить прием гормональных препаратов и обратиться к лечащему врачу, который перенаправит ее к неврологу. Если женщина курит, следует разъяснить ей необходимость отказа от курения до начала приема гормональных контрацептивов. Важно обратить внимание пациентки на необходимость коррекции и других факторов риска цереброваскулярной и кардиоваскулярной патологии (в первую очередь снижение массы тела, контроль артериального давления и уровня сахара в крови).

Таблица 4. Основные положения консенсуса «Гормональные контрацептивы и риск ишемического инсульта у женщин с мигренью» (по [17] с изменениями)

Основные положения	УУР	УДД
<i>При выборе варианта гормональной контрацепции у женщин с любой формой мигрени до ее назначения рекомендовано:</i>		
— установить диагноз мигрени с помощью специального скринингового опросника, а также частоту приступов головной боли и наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний*	1	C
— установить форму мигрени (без ауры, с аурой); для выявления ауры применить шкалу оценки зрительной ауры	1	C
— оценить степень риска препаратов в отношении развития ИИ: высокий риск — КОК, содержащие >35 мкг этинилэстрадиола; средний риск — КОК, комбинированные препараты (контрацептивный пластырь и вагинальное кольцо), содержащие <35 мкг этинилэстрадиола; отсутствие риска — прогестагенсодержащие препараты**	1	B
— при мигрени без ауры и отсутствии дополнительных факторов риска** использовать комбинированные гормональные контрацептивы, содержащие <35 мкг этинилэстрадиола (при обязательном контроле частоты и характера приступов мигрени)	2	C
— при мигрени без ауры и наличии дополнительных факторов риска* рекомендовать негормональную контрацепцию (презервативы или др.) или прогестагенсодержащие препараты**	2	C
— при мигрени с аурой назначить негормональные контрацептивы (презервативы или др.) или прогестагенсодержащие препараты**	1	C
<i>Женщинам с мигренью без ауры и наличием дополнительных факторов риска*, уже использующим комбинированные этинилэстрадиолсодержащие контрацептивы:</i>		
рекомендовано отменить эти препараты и перейти на прием негормональных контрацептивов или прогестагенсодержащих препаратов**	2	C

Примечание. *Уровень 1B* (доказательства основаны на результатах рандомизированных контролируемых исследований с определенными ограничениями, в том числе касающихся методологии) — *рекомендовано всем пациенткам, преимущества явно перевешивают риски и бремя заболевания; уровень 1C* (доказательства основаны на результатах наблюдательных исследований или описаниях серии случаев) — *рекомендовано при отсутствии доказательств более высокого уровня, преимущества явно перевешивают риски и бремя заболевания; уровень 2C* (доказательства основаны на результатах наблюдательных исследований или описаниях серии случаев) — *невысокий уровень доказательности, не определено соотношение пользы, риска и бремени.* * — курение, артериальная гипертензия, ожирение, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии; ** — пероральная таблетка, субдермальный имплантат, депо-инъекция и левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система.

Заключение

Таким образом, наличие у женщины мигрени определяет необходимость выбора адекватного и безопасного метода контрацепции в зависимости от формы заболевания (мигрень без ауры или с аурой), частоты приступов головной боли и наличия дополнительных факторов риска цереброваскулярной и кардиоваскулярной патологии. Для выявления мигрени, в том числе мигрени с аурой, разработаны удобные и простые анкеты, которые могут использоваться клиницистами, назначающими гормональную терапию. Наблюдение за клиническими особенностями и динамикой

головной боли на протяжении курса гормональной терапии является необходимым условием ее безопасности и своевременного предотвращения возможных сердечно-сосудистых осложнений.

Для подбора безопасных средств контрацепции у женщин с мигренью большую роль играют взаимодействие невролога, гинеколога или врача другой специальности, назначающего гормональные контрацептивы или заместительную гормональную терапию, а также сотрудничество с пациенткой, что позволяет избежать нежелательных эффектов, осложнений и контролировать проводимое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2017;390:1211–1859. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and migraine. *Headache.* 2018;58(1):173–183. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13044>
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia.* 2012 Apr;32(5):373–81. doi:10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
- Осипова ВВ, Табеева ГР. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: практическое руководство. Москва: МИА; 2014. 336 с. [Osipova VV, Tabeeva GR. *Pervichnye glavnyye boli: diagnostika, klinika, terapiya: Prakticheskoe rukovodstvo* [Primary headaches: diagnosis, clinic, therapy: a practical guide]. Moscow: MIA; 2014. 336 p.]
- Екушева ЕВ. Оптимальные подходы к купированию приступа мигрени: прошлое, настоящее и будущее. Русский медицинский журнал. 2012;(10):522–8. [Ekusheva EV. Optimal approaches to arresting a migraine attack: past, present and future. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2012;(10):522–8 (In Russ.).]
- Finocchi C, Strada L. Sex-related differences in migraine. *Neurol Sci.* 2014 May;35 Suppl 1:207–13. doi:10.1007/s10072-014-1772-y.
- Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Cardiovascular events, conditions, and procedures among people with episodic migraine in the US population: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache.* 2017 Jan;57(1):31–44. doi:10.1111/head.12962. Epub 2016 Nov 12.
- Peng KP, Chen YT, Fuh JL, et al. Migraine and incidence of ischemic stroke: A nationwide population-based study. *Cephalalgia.* 2017 Apr;37(4):327–335. doi:10.1177/0333102416642602. Epub 2016 Apr 26.
- Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia.* 2012 Jul;32(10):785–95. doi:10.1177/0333102412451361. Epub 2012 Jun 18.

10. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian national research council study group on stroke in the young. *Lancet*. 1996 Jun 1;347(9014):1503-6.
11. Nicodemo M, Cevoli S, Giannini G, Cortelli P. Comorbidity in perimenstrual migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Oct;16(5):477-83. doi: 10.1007/s11916-012-0281-z.
12. Todd C, Lagman-Bartolome AM, Lay C. Women and migraine: the role of hormones. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 May 31;18(7):42. doi: 10.1007/s11910-018-0845-3.
13. Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: a systematic review. *Headache*. 2018 Jan;58(1):5-21. doi: 10.1111/head.13229. Epub 2017 Nov 15.
14. Vetvik KG, Benth JS, MacGregor EA, et al. Menstrual versus non-menstrual attacks of migraine without aura in women with and without menstrual migraine. *Cephalalgia*. 2015 Dec; 35(14):1261-8. doi: 10.1177/0333102415575723. Epub 2015 Mar 9.
15. Elliott D, Li X, Zhu P, Gaitour E. Headache in pregnancy. In: Minagar A, editor. *Neurological Disorders and Pregnancy*. London: Elsevier; 2011. P. 19-37.
16. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th ed. Geneva: WHO; 2015. 276 p.
17. Sacco S, Merki-Feld GS, Egidius KL, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017 Oct 30;18(1):108. doi: 10.1186/s10194-017-0815-1.
18. Abanoz Y, Abanoz YG, Gündüz A, et al. Migraine as a risk factor for young patients with ischemic stroke: a case-control study. *N Neurol Sci*. 2017 Apr;38(4):611-617. doi: 10.1007/s10072-017-2810-3. Epub 2017 Jan 12.
19. The Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception*. 2003 Mar; 67(3):173-85.
20. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA*. 2000 Jul 5;284(1):72-8.
21. Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of the extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. *Headache*. 2012 Sep;52(8):1246-53. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02211.x. Epub 2012 Jul 12.
22. Sulak P, Willis S, Kuehl T, et al. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache*. 2007 Jan;47(1):27-37. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00650.x
23. Nappi RE, Kaunitz AM, Britzer J. Extended regimen combined oral contraception: a review of evolving concepts and acceptance by woman and clinicians. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(2):106-15. doi: 10.3109/13625187.2015.1107894. Epub 2015 Nov 17.
24. Collaborative group. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1061-1070. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00212-0. Epub 2015 Aug 4.
25. Collaborative group. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet*. 2008 Jan 26;371(9609):303-14. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1.
26. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, et al. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology*. 2003 Aug 12;61(3):375-82. doi: 10.1212/01.WNL.0000078940.53438.83
27. Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. The visual aura rating scale (VARS) for migraine aura diagnosis. *Cephalalgia*. 2005 Oct; 25(10):801-10. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00955.x

Поступила 8.07.2019

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.

Бойко А.Н.^{1,2}, Давыдовская М.В.¹, Хачанова Н.В.¹, Захарова М.Н.³, Спирин Н.Н.⁴, Попова Е.В.⁵,
Алифиров В.М.⁶, Власов Я.В.⁷, Сиверцева С.А.⁸, Хабилов Ф.А.⁹, Шумилина М.В.¹⁰, Евдошенко Е.П.¹⁰

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ⁴кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁵ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ⁶кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия; ⁷кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; ⁸ОАО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень, Россия; ⁹Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия; ¹⁰Городской центр по лечению рассеянного склероза, Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская клиническая больница» №31, Санкт-Петербург, Россия
¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ⁴150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁵127015, Москва, Писцовая ул., 10; ⁶634050, Томск, ул. Московский тракт, 2; ⁷443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁸625000, Тюмень, ул. Шиллера, 12; ⁹420021, Казань, ул. Ватутина, 13; ¹⁰197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 11

Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом

В статье представлен подробный алгоритм лечения и наблюдения пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза и первично-прогрессирующим рассеянным склерозом на фоне применения препарата окрелизумаб.

Ключевые слова: окрелизумаб; рассеянный склероз; рецидивирующие формы рассеянного склероза; первично-прогрессирующий рассеянный склероз; моноклональное антитело.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Давыдовская МВ, Хачанова НВ и др. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):16–25.

Clinical recommendations for the use of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis

Boyko A.N.^{1,2}, Davydovskaya M.V.¹, Khachanova N.V.¹, Zakharova M.N.³, Spirin N.N.⁴, Popova E.V.⁵, Alifirova V.M.⁶, Vlasov Ya.V.⁷,
Sivertseva S.A.⁸, Khabirov F.A.⁹, Shumilina M.V.¹⁰, Evdoshenko E.P.¹⁰

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for Cerebrovascular Disease and Stroke, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Research Center of Neurology, Moscow, Russia; ⁴Department of Nervous System Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ⁵City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ⁶Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; ⁷Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia; ⁸ОАО «Нефтяник» (Oilman) Primary Healthcare Unit, Tyumen, Russia; ⁹Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; ¹⁰City Clinical Hospital Thirty-One, City Center for Multiple Sclerosis Treatment, Saint Petersburg, Russia

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²1, Ostrovityanov St. 10, Moscow 117997; ³80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367; ⁴5, Revolyutionnaya St., Yaroslavl 150000; ⁵10, Pistsovaya St., Moscow 127015; ⁶2, Moskovsky Road, Tomsk 634050; ⁷89, Chapaevskaya St., Samara 443099; ⁸12, Schiller St., Tyumen 625000; ⁹13, Vatutin St., Kazan 420021; ¹⁰11, Dynamo Pr., Saint Petersburg 197110

The paper presents a detailed algorithm for the treatment and follow-up of patients with recurrent multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis in the use of ocrelizumab.

Keywords: ocrelizumab; multiple sclerosis; recurrent multiple sclerosis; primary progressive multiple sclerosis; monoclonal antibody.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Davydovskaya MV, Khachanova NV, et al. Clinical recommendations for the use of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):16–25.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-16-25

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание ЦНС, характеризующееся очаговым и диффузным аутоиммунно-воспалительным и нейродегенеративным поражением с полиморфными клиническими проявлениями. Заболевание чаще всего развивается у молодых, активных пациентов работоспособного возраста и при отсутствии адекватной патогенетической терапии ведет к ранней инвалидизации [1].

Длительное время основная роль в развитии иммунопатологических реакций при РС отводилась Т-клеточному звену иммунитета [2]. Однако в последние годы получены убедительные доказательства важной роли В-клеток на разных этапах формирования РС, включая начальные стадии нарушения иммунорегуляции [3]. Результаты этих фундаментальных исследований способствовали открытию новых мишеней для патогенетической терапии РС [4].

У большинства пациентов в первые 10–15 лет болезнь протекает с обострениями и ремиссиями, при этом не всегда возможен регресс симптомов до прежнего уровня. Такой вариант течения болезни принято называть *ремиттирующим РС (РРС)*. Однако с течением времени, как правило, у большинства пациентов происходит смена типа течения с ремиттирующего на *вторично-прогрессирующий вариант (ВППС)*, при котором наблюдается неуклонное нарастание инвалидизации, оцениваемой по расширенной шкале оценки состояния инвалидности (Expanded Disability Status Scale, EDSS). У многих пациентов при данном типе течения сохраняются обострения или радиологическая активность по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и/или спинного мозга (*ВППС с обострениями*), что свидетельствует о сохраняющейся иммуноопосредованной воспалительной демиелинизации параллельно с нарастающими нейродегенеративными процессами. В последние годы РРС и ВППС с обострениями предложено объединить единым понятием «*РС с обострениями*» («рецидивирующий» РС, или РСО), или «*активный РС*», т. е. с сохраняющейся клинической и/или радиологической активностью. Кроме того, по данным различных эпидемиологических исследований, примерно у 10–15% пациентов РС с самого начала характеризуется постепенным неуклонным прогрессированием инвалидизации, что обозначается как *первично-прогрессирующий РС (ППРС)*. У данной категории пациентов, как правило, нарастание инвалидизации происходит наиболее быстро [5]. Несмотря на большое количество клинических и экспериментальных исследований, посвященных поиску препаратов для лечения ППРС, до недавнего времени не существовало ни одного эффективного патогенетического средства, способного замедлить прогрессирование инвалидизации. В последние годы произошел существенный прорыв в подходах к лечению как РРС, так и ППРС благодаря появлению анти-В-клеточного препарата окрелизумаб [6, 7].

Предлагаемые рекомендации разработаны с участием членов Секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов, Российского комитета по изучению РС (РОКИРС), экспертов Минздрава России, руководителей и сотрудников неврологических кафедр медицинских университетов страны.

Окрелизумаб (ОКРЕВУС®) — гуманизированное моноклональное антитело к поверхностному антигену CD20, который экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках

и В-клетках памяти. В то же время стволовые лимфоидные клетки и плазматические клетки не несут на себе белок CD20 [6, 7]. Окрелизумаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-лимфоцитов [8].

В марте 2017 г. окрелизумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для применения у пациентов с РСО и ППРС. Это первый препарат, эффективный в отношении замедления прогрессирования как при РСО, так и при ППРС. В октябре 2017 г. окрелизумаб был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с РСО и ППРС. Его регистрация проводилась на основании данных комплекса исследований ORCHESTRA, включавшего три исследования III фазы — OPERA I, OPERA II и ORATORIO.

Клиническая эффективность

OPERA I и II: исследования препарата окрелизумаб при РСО. Для оценки эффективности и безопасности окрелизумаба у пациентов с рецидивирующим РС были проведены два рандомизированных двойных слепых многоцентровых международных клинических исследования OPERA I и OPERA II с идентичным дизайном, с двойной имитацией и с использованием активного препарата сравнения (интерферон бета-1а, в дозе 44 мг подкожно 3 раза в неделю) длительностью 96 нед.

В исследование были включены пациенты с РРС и ВППС с обострениями (РСО). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в две группы: основную — окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 24 нед и плацебо подкожно 3 раза в неделю (n=827) и группу сравнения — интерферон бета-1а в дозе 44 мкг подкожно 3 раза в неделю и плацебо в виде внутривенных (в/в) инфузий каждые 24 нед (n=829). Было выявлено, что в группе окрелизумаба среднегодовая частота обострений (СЧО) была ниже, чем в группе сравнения (0,155 и 0,156 в сравнении с 0,290 и 0,292; p<0,0001), т. е. относительное снижение СЧО составило 46 и 47% в течение двухлетнего периода [6].

Относительный риск достижения подтвержденного прогрессирования инвалидизации в группе окрелизумаба был на 40% ниже, чем в группе интерферона бета-1а (отношение шансов, ОШ 0,60; 95% ДИ 0,45–0,81; p=0,0006) [6].

ORATORIO: клиническое исследование при ППРС. Эффективность и безопасность окрелизумаба при ППРС изучали в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования ORATORIO. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на группы, получавшие окрелизумаб 600 мг в/в капельно каждые 24 нед или плацебо (введения осуществляли раз в 6 мес в виде 2 инфузий по 300 мг в/в с разницей в 2 нед), исследование длилось 120 нед, и каждый участник получил минимум 5 вливаний [7].

Было показано, что окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 6 мес значительно замедляет прогрессирование заболевания. Так, доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации в группе окрелизумаба оказалась равной 32,9%, тогда как в группе плацебо — 39,3% (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98; p=0,03). В группе окрелизумаба медленнее ухудшалась скорость ходьбы в сравнении с группой плацебо: к 120-й неделе исследования доля пациентов с ухудшением ходьбы в группе окрелизумаба равнялась 38,9%, а в группе плацебо — 55,1% (p=0,04) [7].

Таблица 1. Критерии высокоактивного РРС при наблюдении в течение 1 года [10, 12]

Вариант	Обострения	MPT-изменения
1	≥2 тяжелых обострения заболевания, приведших к нарастанию неврологического дефицита на ≥1 балл по шкале EDSS	≥1 Gd+ очаг на T1-ВИ
2	≥2 тяжелых обострения заболевания, приведших к нарастанию неврологического дефицита на ≥1 балл по шкале EDSS	≥2 новых очага или увеличение размеров старых очагов на T2-ВИ

Примечание. ВИ — взвешенные изображения.

Безопасность

В группе окрелизумаба и в группе интерферона бета-1а была сопоставима частота серьезных нежелательных явлений (НЯ): 6,9 и 8,7%, серьезных инфекционных НЯ: 1,3 и 2,9% и малигнизаций: 0,5 и 0,2% соответственно. В группе окрелизумаба несколько чаще наблюдались инфекции верхних дыхательных путей, преимущественно легкой и умеренной степени тяжести (15,2% в сравнении с 10,2%). В группе окрелизумаба по сравнению с группой интерферона бета-1а несколько чаще отмечалась герпетическая инфекция: опоясывающий лишай — 2,1 и 1,0%, простой герпес — 0,7 и 0,1%, герпес ротовой полости — 3,0 и 2,2% соответственно. Герпетические инфекции были преимущественно легкой и умеренной степеней тяжести и проходили после стандартного лечения [6]. Также в исследовании ORATORIO в группе окрелизумаба несколько чаще встречались инфекции верхних дыхательных путей (10,9% против 5,9% в группе плацебо), однако частота серьезных инфекционных НЯ была сопоставимой (6,2 и 5,9% соответственно). Герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта возникала в 2,7 и 0,8% наблюдений на фоне лечения окрелизумабом и при использовании плацебо соответственно [7].

Самыми частыми НЯ на фоне терапии окрелизумабом были инфузионные реакции (ИР), т. е. реакции на в/в введение препарата. В клинических исследованиях OPERA I и OPERA II частота ИР составила 34,3% в группе окрелизумаба в сравнении с 9,9% в группе интерферона бета-1а (в которой в/в вводилось плацебо), а в исследовании ORATORIO самыми частыми НЯ были ИР (39,9% в группе окрелизумаба и 25,5% в группе плацебо). Частота ИР была максимальной во время инфузии 1-й дозы препарата окрелизумаб и снижалась со временем. Большинство ИР в обеих группах лечения характеризовались легкой или умеренной степенью тяжести. Случаев фатальных ИР не было [6, 7].

В контролируемых клинических исследованиях окрелизумаба случаи малигнизации наблюдались чаще у пациентов, получавших окрелизумаб, чем у пациентов, которым назначали интерферон бета-1а или плацебо. Чтобы оценить риск развития малигнизаций у пациентов, леченных окрелизумабом, сравнивали заболеваемость пациентов во всех исследованиях окрелизумаба при РС (в расчете на количество пациенто-лет) с имеющимися данными Датского, Шведского и Канадского регистров пациентов с РС. Было выявлено, что частота развития малигнизаций у пациентов с РС, получавших окрелизумаб, находится в пределах эпидемиологических показателей, в том числе и частота случаев рака молочной железы. Таким образом, пациентам рекомендовано следовать стандартным скрининговым процедурам для рака молочной железы [9].

Рекомендации по применению

Окрелизумаб зарегистрирован в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с РРС или с ППРС.

I. Окрелизумаб рекомендован для монотерапии у пациентов с РРС в возрасте от 18 до 55 лет с уровнем EDSS ≤6,5 балла с целью замедления прогрессирования инвалидизации и уменьшения активности заболевания. Наиболее целесообразно его применение у следующих групп пациентов с РРС:

1) пациенты с высокой активностью заболевания (табл. 1), не получавшие ранее терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), у которых предполагаемый риск терапии другими высокоэффективными ПИТРС (натализумаб, алемтузумаб) превышает предполагаемую пользу; а) пациенты с индексом антител к вирусу JC >1,5, что позволяет относить их к группе высокого риска развития оппортунистической инфекции — прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) — в случае проведения терапии натализумабом [10, 11]; б) пациенты с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (наличие антител к тиреоидной пероксидазе, АТ-ТПО, и/или антител к тиреоглобулину, и/или эхографических признаков аутоиммунного поражения щитовидной железы в анамнезе) в случае проведения терапии алемтузумабом [12–14];

2) пациенты, у которых отсутствует ответ или наблюдается субоптимальный ответ (табл. 2) на терапию ≥1 ПИТРС (препараты интерферона бета, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, натализумаб, алемтузумаб) в течение года наблюдения;

3) пациенты, завершившие 2 полных года терапии натализумабом в связи с высоким риском развития ПМЛ (индекс антител к вирусу JC >1,5) при условии обязательного соблюдения критериев и сроков переключения;

4) пациенты с сохраняющейся активностью заболевания, ранее получавшие иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид и др.) при условии обязательного соблюдения критериев и сроков переключения.

II. Окрелизумаб рекомендован для монотерапии при лечении пациентов с ППРС (согласно критериям Мак-Дональда) в возрасте от 18 до 55 лет (до начала терапии) и уровнем инвалидизации по шкале EDSS ≤6,5 балла. Диагноз ППРС должен быть подтвержден клинически и данными MPT, а также наличием олигоклональных иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости.

Как показал подгрупповой анализ в исследовании ORATORIO, препарат может быть максимально эффективен у пациентов, которые имели признаки активности по данным MPT, а также были моложе 45 лет [7, 16].

Таблица 2. Критерии неэффективности терапии ПИТРС при наблюдении в течение 1 года [15]

Классификация ответа	Частота обострений в течение 1 года наблюдения	Прогрессирование неврологического дефицита	МРТ-изменения	Действие
Нет ответа	≥1 средней тяжести или тяжелое обострение	Необратимое нарастание неврологического дефицита по шкале EDSS на 1–2 балла за 12 мес	≥1 новый Gd+ очаг на T1-ВИ и/или ≥2 новых или увеличенных в размерах очага на T2-ВИ	Переход на ПИТРС 2-й линии
	≥2 средней тяжести или тяжелых обострения	Нет	≥1 новый Gd+ очаг на T1-ВИ и/или ≥2 новых или увеличенных в размерах очага на T2-ВИ	
	≥2 средней тяжести или тяжелых обострения	Необратимое нарастание неврологического дефицита по шкале EDSS на 1–2 балла за 12 мес	Без динамики	
Субоптимальный ответ	1 среднее или тяжелое обострение	Нет	≥1 новый Gd+ очаг на T1-ВИ и/или ≥2 новых или увеличенных в размерах очага на T2-ВИ	Повторное обследование через 6 мес, при сохранении таких изменений через 6 мес — переход на ПИТРС 2-й линии. Также отмена интерферона бета при выявлении нейтрализующих антител к нему
	1 легкое обострение	Необратимое нарастание EDSS на 1 балл за 6 мес или на 2 балла за 12 мес	Нет негативных изменений или только нарастание атрофии мозга	
	2 средних обострения	Нет	Нет негативных изменений	

По мере накопления данных клинических исследований, пострегистрационных исследований безопасности, а также реальной клинической практики группы пациентов, которым рекомендован окрелизумаб, могут и должны пересматриваться.

Терапия окрелизумабом противопоказана в следующих случаях [8]: гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе, активный гепатит В, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, жизнеугрожающие ИР при применении окрелизумаба в анамнезе.

Терапия окрелизумабом не рекомендована в следующих случаях [8]: иммуносупрессивная терапия, осуществляемая в настоящее время; одновременная терапия интерферонами или глатирамера ацетатом, врожденный или приобретенный иммунодефицит (СПИД или ВИЧ-инфицирование, трансплантация органов, лучевая терапия), текущие злокачественные заболевания (при применении окрелизумаба может быть повышен риск малигнизации, включая риск развития рака молочной железы), хронические инфекции (сифилис, туберкулез, гепатит С); наличие противопоказаний к проведению МРТ.

Применение окрелизумаба требует осторожности у следующих групп пациентов [8]: пациенты с застойной сердечной недостаточностью (классы III и IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации по изучению заболеваний сердца); пациенты, получающие иммунизацию живыми и живыми ослабленными вирусными вакцинами; пациенты в возрасте 65 лет и старше; пациенты с нарушением функции

почек средней и тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения окрелизумаба не изучались). У пациентов с острым инфекционным заболеванием (или обострением хронической инфекции) применение окрелизумаба следует отложить до купирования инфекции.

Обследование перед началом терапии

Перед началом лечения окрелизумабом проводят:

- 1) клиническое обследование, включающее сбор подробного анамнеза заболевания и данных о предшествующей иммуномодулирующей терапии, а также о предшествующей иммуносупрессивной терапии;
- 2) полный неврологический осмотр с определением степени неврологического дефицита по шкале EDSS;
- 3) информирование пациента о характере предстоящей терапии, возможных побочных реакциях, ознакомление с инструкцией по медицинскому применению препарата;
- 4) расширенное лабораторное обследование (включая общий клинический анализ крови и мочи), биохимический анализ крови с определением активности печеночных ферментов, уровня билирубина, креатинина, мочевины; исследование Т-клеточного иммунитета для исключения иммунодефицита (CD4+; CD8+); тесты на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С, сифилис; рентгенографию грудной клетки и диаскинтест для исключения туберкулеза. При необходимости назначают дополнительные исследования,

Таблица 3. Схема дозирования окрелизумаба

Схема дозирования	Доза окрелизумаба, подлежащая введению	Инструкции по проведению инфузии
Начальная доза (600 мг), разделенная на 2 инфузии	1-я инфузия	Начать инфузию со скоростью 30 мл/ч. Затем ее скорость можно увеличивать на 30 мл/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 180 мл/ч. Каждая инфузия продолжается около 2,5 ч
	2-я инфузия (через 2 нед после 1-й)	
Последующие дозы (600 мг) каждые 6 мес	Однократная инфузия	Начать инфузию со скоростью 40 мл/ч, после чего ее скорость можно увеличивать на 40 мл/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 200 мл/ч. Каждую инфузию следует проводить примерно 3,5 ч

позволяющие исключить наличие острых или хронических инфекций. Все исследования должны быть выполнены не позднее чем за 30 дней до начала терапии;

- 5) тест на беременность; с пациентками детородного возраста обсуждают проблему контрацепции на время терапии;
- 6) МРТ головного мозга с обязательным контрастным усилением не более чем за 3 мес до начала терапии (используется в качестве референсного исследования в случае возникновения подозрения на развитие ПМЛ);
- 7) стандартный онкологический скрининг, в том числе на рак молочной железы; при необходимости — консультация онколога-маммолога. При скрининговом обследовании особое внимание следует обратить на следующие показатели:
 - уровень нейтрофилов не менее 1500 кл/мкл, или $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$;
 - уровень лимфоцитов не менее 1000 кл/мкл, или $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$;
 - уровень CD4+ не менее 400 клеток в 1 мкл, уровень CD8+ не менее 250 клеток в 1 мкл.

При отклонениях в указанных параметрах рекомендован их мониторинг каждые 2–4 нед до нормализации:

- положительный результат определения поверхностного антигена (HBsAg) и антител к антигенам вируса гепатита В (HBcAb) — препарат противопоказан пациентам с активным вирусом гепатита В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В (отрицательный результат анализа на HBsAg и положительный результат на HBcAb), а также носителям вируса гепатита В (положительный результат на HBsAg) следует проконсультироваться с гепатологом перед назначением препарата.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата окрелизумаб составляет 600 мг каждые 6 мес в виде в/в инфузий (табл. 3). Начальную дозу следует вводить в виде 2 отдельных в/в инфузий: с 1-й инфузией вводят 300 мг препарата (день 1) и через 2 нед (день 15) — еще 300 мг. Следующую дозу следует вводить через 6 мес после 1-й инфузии начальной дозы. В последующем препарат вводится в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 мес. Минимальный интервал между каждым введением препарата — 5 мес [8].

Введение препарата следует проводить под тщательным наблюдением опытного медицинского работника и при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи в случае возникновения тяжелых реакций, таких как серьезные ИР. После завершения инфузии необходимо наблюдать за пациентом не менее 1 ч из-за возможности развития ИР. Перед каждым введением препарата окрелизумаб следует проводить премедикацию метилпреднизолоном (или эквивалентным препаратом) в дозе 100 мг в/в приблизительно за 30 мин до инфузии для снижения частоты и тяжести ИР. С целью дальнейшего снижения частоты и тяжести ИР рекомендуется проводить дополнительную премедикацию антигистаминным препаратом (например, дифенгидраминам) приблизительно за 30–60 мин до каждой инфузии окрелизумаба. При необходимости используют премедикацию антипиретиком (например, ацетаминофеном/парацетамолом) за 30–60 мин до начала каждой инфузии окрелизумаба. Поскольку на фоне терапии окрелизумабом возможно снижение артериального давления (АД), то пациент должен воздержаться от приема антигипертензивных препаратов утром в день инфузии. Если при премедикации будут использованы антигистаминные препараты с седативным эффектом, то пациента также следует предупредить о подобном эффекте [8].

При пропуске планового введения окрелизумаба необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой дозе, не дожидаясь следующего запланированного введения. График введений окрелизумаба должен быть скорректирован с целью поддержания 6-месячного интервала между введениями. Снижение дозы окрелизумаба не рекомендуется.

Ведение пациента во время терапии.

Мониторинг безопасности лечения

Перед каждым последующим введением окрелизумаба (после инфузии начальной дозы) целесообразно повторять следующие скрининговые исследования:

- развернутый клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- анализ крови на гепатиты В, С, ВИЧ, сифилис;
- рентгенографию грудной клетки для исключения туберкулезной инфекции;
- тест на беременность.

Кроме того, МРТ головного мозга необходимо выполнять не реже 1 раза в 12 мес для оценки безопасности и эффективности терапии.

Мониторирование уровня CD19-лимфоцитов в рутинной клинической практике не является обязательным, так как не влияет на график введения препарата.

Инфузионные реакции. Во время инфузии окрелизумаба возможно возникновение ИР разной степени тяжести, которые могут быть связаны с высвобождением цитокинов и/или химических медиаторов. Симптомы ИР могут развиться во время любой инфузии, но наиболее часто, по данным клинических исследований, они отмечались во время 1-го введения окрелизумаба [6, 7]. ИР также могут возникнуть в течение 24 ч после инфузии. Симптомами ИР могут быть зуд, сыпь, крапивница, эритема, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, приливы, снижение АД, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, тошнота и тахикардия. За пациентами необходимо тщательно наблюдать не менее 1 ч после завершения инфузии, чтобы выявить возможные ИР. Врач должен предупредить пациента о том, что ИР могут наблюдаться в течение 24 ч после инфузии.

При возникновении ИР во время любой инфузии препарата необходимо следовать рекомендациям по коррекции инфузии, приведенным ниже:

- *угрожающие жизни ИР:* если во время инфузии возникли симптомы жизнеугрожающих или инвалидизирующих ИР, таких как острая гиперчувствительность или острый респираторный дистресс-синдром, следует немедленно прекратить введение окрелизумаба. Пациент должен получить соответствующее поддерживающее лечение. У таких пациентов применение окрелизумаба следует отменить и не возобновлять в дальнейшем;

- *тяжелые ИР:* при развитии тяжелой ИР или при одновременном появлении покраснения лица, лихорадки и боли в горле инфузию следует немедленно прервать и провести симптоматическое лечение. Инфузию можно возобновить только после разрешения всех симптомов. Начальная скорость при возобновлении инфузии должна быть в 2 раза ниже, чем скорость инфузии на момент начала развития реакции;

- *легкие и умеренные ИР:* при развитии легкой или умеренной ИР (например, головной боли) скорость инфузии следует снизить до половины скорости на момент начала явления. Следует продолжать введение с данной сниженной скоростью не менее 30 мин. В случае хорошей переносимости инфузии скорость введения можно увеличить в соответствии с изначальным графиком.

После проведения симптоматического лечения пациент должен находиться под наблюдением до полного разрешения симптомов со стороны дыхательной системы, поскольку за первоначальным улучшением симптомов может последовать их ухудшение.

Во время инфузии окрелизумаба возможно снижение АД, что может относиться к симптомам ИР. В связи с этим следует рассмотреть возможность прекращения лечения антигипертензивными препаратами за 12 ч до начала и на протяжении каждой инфузии окрелизумаба.

Реакции гиперчувствительности. В ходе контролируемых клинических исследований о развитии реакций гиперчувствительности при применении окрелизумаба не сообщалось [8]. Тем не менее надо учитывать, что на фоне терапии окрелизумабом возможно развитие реакции гиперчув-

ствительности (острая аллергическая реакция на препарат). ИР могут быть клинически не отличимы от реакций острой гиперчувствительности 1-го типа (опосредованных IgE). В некоторых условиях дифференциальная диагностика реакции гиперчувствительности и ИР затруднительна. Реакции гиперчувствительности могут возникать во время любой инфузии, однако, как правило, они отсутствуют во время 1-й инфузии. Если в ходе последующих инфузий усугубляются ранее наблюдавшиеся симптомы или возникают новые тяжелые симптомы, необходимо немедленно рассмотреть вероятность развития реакции гиперчувствительности. При подозрении на появление реакции гиперчувствительности во время инфузии следует немедленно прекратить введение препарата и не возобновлять его в дальнейшем. Пациентам с установленной IgE-опосредованной гиперчувствительностью к окрелизумабу противопоказана терапия данным препаратом.

Изменения лабораторных показателей. Во время лечения окрелизумабом в клинических исследованиях отмечалось снижение общей концентрации иммуноглобулинов, в основном за счет снижения уровня IgM. У пациентов с РРС, получавших окрелизумаб, уменьшение числа нейтрофилов наблюдалось реже (14,7%), чем у пациентов, получавших интерферон бета-1a (40,9%). У пациентов с ППРС, леченных окрелизумабом, уменьшение числа нейтрофилов выявлялось несколько чаще (12,9%) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (10,0%) [8].

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия.

При назначении лечения окрелизумабом после иммуносупрессивной терапии или иммуносупрессивной терапии после лечения окрелизумабом следует учитывать возможность перекрытия их фармакодинамических эффектов. При одновременном применении окрелизумаба и иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии, включая глюкокортикоиды (ГК) в иммуносупрессирующих дозах, ожидается увеличение риска иммуносупрессии. Таким образом, необходимо помнить о риске развития аддитивного эффекта в отношении иммунной системы. Тем не менее в случае обострения РС на фоне терапии окрелизумабом проведение пульс-терапии ГК возможно [8].

Алгоритмы перевода пациента с другого ПИТРС на окрелизумаб. В клинических исследованиях при РС окрелизумаб изучали в режиме монотерапии. При переводе пациента с терапии препаратами, оказывающими пролонгированное действие на иммунную систему (даклизумаб, финголимод, натализумаб, терифлуномид или митоксантрон), на терапию окрелизумабом необходимо учитывать длительность и механизм действия данных препаратов из-за возможности аддитивного эффекта в отношении иммунной системы. В настоящее время очень небольшое число клинических исследований было посвящено переводу пациентов с других ПИТРС или другой иммуномодулирующей терапии на окрелизумаб. Исходя из имеющихся данных, можно выделить следующие группы пациентов и руководствоваться следующими алгоритмами:

1) *пациенты, получавшие ранее препарат интерферона бета, глатирамера ацетат, ГК:* «отмывания» не требуется. При проведении скрининговых обследований необходимо

убедиться в отсутствии противопоказаний и отклонений лабораторных показателей. В случае выявления лимфопении (<1000 кл/мкл, или $1,0 \cdot 10^9$ /л) целесообразно воздержаться от начала терапии до нормализации этого показателя. Согласно предварительным результатам открытой фазы исследований OPERA I и OPERA II, в которой пациентов переводили с активного препарата сравнения (интерферон бета-1a) на внутривенное введение окрелизумаба, период скрининга занимал не более 4 нед [17];

2) *пациенты, ранее получавшие диметилфумарат или терифлуноמיד*: время ожидания перед назначением окрелизумаба должно составлять не менее 4 нед. Важным фактором является отсутствие лимфопении (<1000 кл/мкл, или $1,0 \cdot 10^9$ /л) перед началом терапии окрелизумабом. Пациенты, ранее леченные терифлуномидом, должны пройти процедуру ускоренной элиминации с применением холестирамина или активированного угля согласно инструкции производителя [18];

3) *пациенты, ранее принимавшие натализумаб*: в этой группе наиболее высок риск развития ПМЛ у пациентов с индексом антител к вирусу JC $>1,5$ согласно программе стратификации риска [19]. Известно, что клиническая картина ПМЛ может манифестировать в пределах 6 мес после окончания терапии натализумабом, что ограничивает безопасность пациентов в случае быстрого перевода с натализумаба на окрелизумаб. Важно помнить, что препарат сохраняется в циркулирующей крови и продолжает оказывать фармакодинамическое действие приблизительно 12 нед после введения последней дозы. При назначении окрелизумаба в этот период возможно его взаимодействие с натализумабом, вследствие чего риск развития ПМЛ может возрасти. Поэтому в случае низкого риска ПМЛ период ожидания после последней инфузии натализумаба может составлять до 3 мес, а в случае высокого риска — до 6 мес и более. Вместе с тем необходимо учитывать риск возобновления высокой активности РС после прекращения терапии натализумабом и развития тяжелого обострения [20]. С учетом изложенного после отмены натализумаба минимальный период «отмывки» должен составлять не менее 4 нед. В *Приложении 1* представлены три возможные схемы перевода пациента с натализумаба на окрелизумаб (предложено на основании данных [20]). Рассматривая возможность перевода пациента с натализумаба на окрелизумаб, необходимо в первую очередь исключить ПМЛ;

4) *пациенты, ранее получавшие финголимод*: основной риск при переводе пациента с финголимода на другие ПИТРС может быть связан с развитием инфекционных заболеваний на фоне лимфопении, обусловленной механизмом действия финголимода, а также с возобновлением высокой активности заболевания в период ожидания нормализации показателей лимфоцитов. Несмотря на период полувыведения финголимода, составляющий 6–9 дней, уровень лимфоцитов чаще всего восстанавливается через 6–8 нед после отмены препарата, хотя возможна и более длительная лимфопения. Риск нарастания активности РС после отмены финголимода наблюдается примерно ко 2–4-му месяцу. Таким образом, полагают, что назначение другого ПИТРС после финголимода можно осуществлять через 4–6 нед при условии восстановления уровня лимфоцитов (>1000 кл/мкл, или $1,0 \cdot 10^9$ /л) [21]. В *Приложении 2* приведены три возможные схемы перевода с финголимода на окрелизумаб. На ус-

мотрение лечащего врача возможно использование одной из предложенных схем после тщательного анализа соотношения риск/польза перехода на окрелизумаб (предложено на основании данных [20]);

5) *пациенты, ранее получавшие митоксантрон*: на данный момент не существует исследований при РС, в которых оценивались бы приемлемые сроки перевода пациентов с митоксантрона на окрелизумаб. Риск аддитивного иммуносупрессивного эффекта должен быть оценен в каждом конкретном случае. В исследованиях OPERA I, OPERA II и ORATORIO не включали пациентов, которые когда-либо получали терапию митоксантроном. В настоящее время максимальная кумулятивная доза митоксантрона, который применяют при различных вариантах течения РС, ограничена 80 мг/м^2 . Индукционное действие митоксантрона продолжается длительное время после инфузии. Применение данного препарата ограничивается серьезными НЯ — кардиотоксичностью (12% случаев) и острой миелоидной лейкемией (0,8% случаев, риск повышен при кумулятивной дозе $>70 \text{ мг/м}^2$). В течение 5 лет после завершения терапии митоксантроном следует мониторировать состояние пациента в отношении развития проявлений кардиотоксичности и острой миелоидной лейкемии [22]. Таким образом, целесообразно не рассматривать терапию окрелизумабом у пациентов, ранее получавших митоксантрон в кумулятивной дозе $>80 \text{ мг/м}^2$; у пациентов, ранее применявших митоксантрон в кумулятивной дозе $<80 \text{ мг/м}^2$, период ожидания для перевода на окрелизумаб должен составлять не менее 12 мес;

6) *пациенты, ранее использовавшие другую цитостатическую терапию с более мягким иммуносупрессивным эффектом (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат)*: на данный момент не существует исследований при РС, в которых оценивались бы приемлемые сроки перевода пациентов с азатиоприна, циклофосфамида или метотрексата на окрелизумаб. Риск аддитивного иммуносупрессивного эффекта должен быть оценен в каждом конкретном случае. В исследованиях OPERA I и OPERA II критерием исключения служило применение циклофосфамида, азатиоприна, микофенолата мофетила, циклоспорина, метотрексата менее чем за 24 мес до скрининга. Вероятно, целесообразно установить период ожидания для назначения окрелизумаба не менее 12 мес после лечения циклофосфамидом, азатиоприном, микофенолата мофетилем, циклоспорином, метотрексатом.

Отдельных исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось, поскольку взаимодействий, связанных с активностью изоферментов цитохрома P450 и других метаболизирующих ферментов или транспортеров, не ожидается.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. В ходе клинических исследований окрелизумаба при РС случаев ПМЛ не выявлено, тем не менее JC-ассоциированная ПМЛ наблюдалась у пациентов, которым проводили терапию другими антителами к CD20, а также другими препаратами для лечения РС [23]. Таким образом, при подозрении на развитие ПМЛ следует приостановить терапию окрелизумабом и провести необходимую диагностическую оценку. При этом признаки ПМЛ могут выявляться по данным МРТ еще до манифестации клинических симптомов. При подтверждении диагноза ПМЛ необходимо полностью прекратить лечение окрелизумабом.

Реактивация гепатита В. У пациентов с РС, получавших терапию окрелизумабом, не сообщалось о случаях реактивации гепатита В. У пациентов, леченных другими антителами к CD20, сообщалось о реактивации вируса гепатита В, в некоторых случаях приводившей к развитию фульминантного гепатита, печеночной недостаточности, летальному исходу [8]. У пациентов группы риска необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Риск развития злокачественных новообразований. Пациентам рекомендовано следовать стандартным скрининговым процедурам для рака молочной железы [9]. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества онкомаммологов, частота маммографического скрининга (клинический осмотр молочных желез и маммография в двух проекциях) должна составлять 1 раз в 2 года для женщин старше 40 лет, для женщин с повышенным риском развития рака молочной железы (генетическая предраспо-

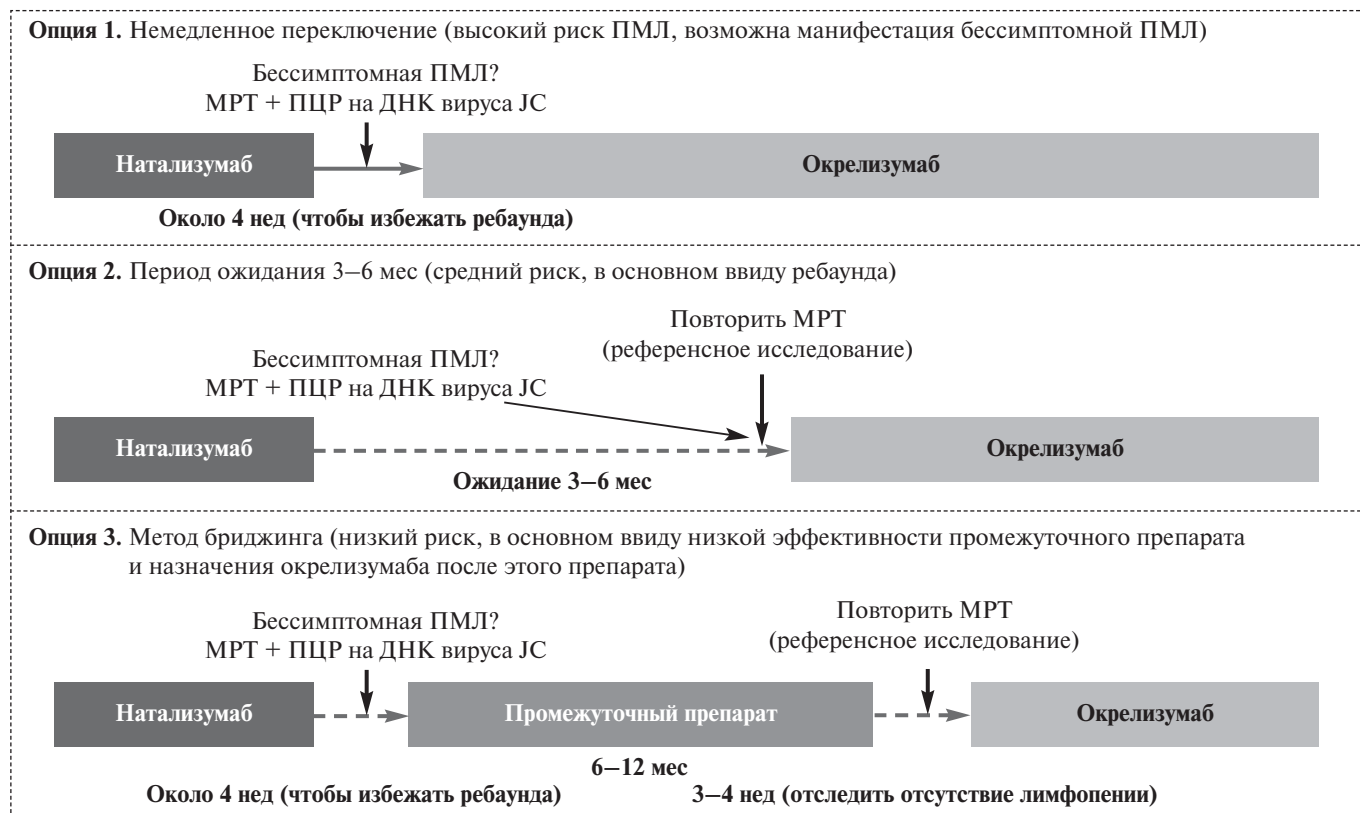
ложенность, высокая рентгенологическая плотность молочных желез) важным является индивидуальный план скрининга, в том числе снижение возраста первого раунда скрининга [24].

Вакцинация. Безопасность иммунизации живыми или живыми ослабленными вирусными вакцинами после терапии окрелизумабом не изучалась. Во время терапии окрелизумабом, а также до восстановления пула В-клеток проводить вакцинацию живыми или живыми ослабленными вакцинами не рекомендуется. Перед назначением окрелизумаба врач должен изучить статус иммунизации пациента. В случае проведения вакцинации ее необходимо завершить по меньшей мере за 6 нед до начала лечения окрелизумабом [8].

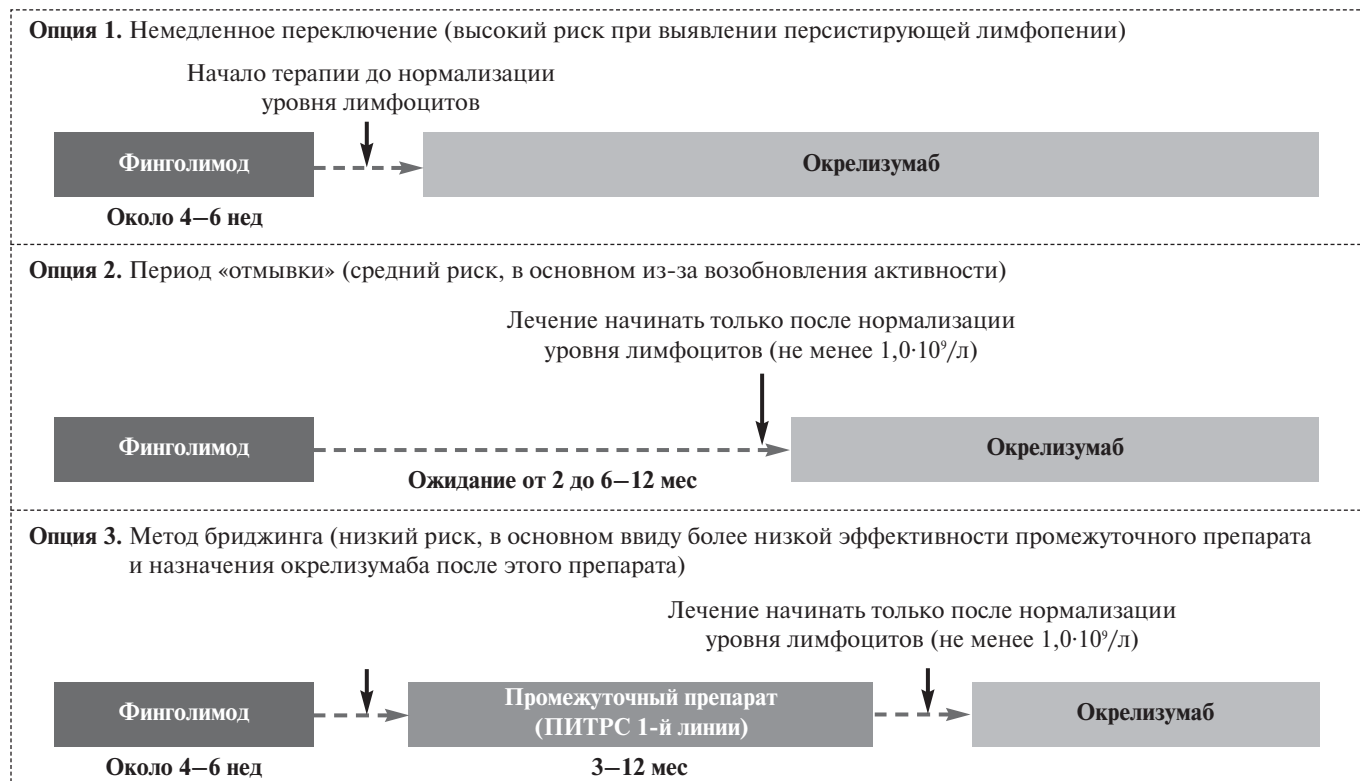
Применение во время беременности и в период грудного вскармливания. Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения окрелизумабом и в течение 6 мес после последней инфузии препарата. Не следует применять окрелизумаб во время беременности [8].

Приложение 1

Возможные схемы переключения пациентов с натализумаба на окрелизумаб. При выборе опции 3 промежуточным препаратом может быть финголимод, диметилфумарат или терифлуномид. ПЦР — полимеразная цепная реакция



Возможные схемы переключения пациентов с финголимода на окрелизумаб. При выборе опции 3 промежуточным препаратом может быть ПИТРС 1-й линии



ЛИТЕРАТУРА

1. Спирин НН, Бойко АН, Степанов ИО, Шмидт ТЕ, редакторы. Ведение больных с рассеянным склерозом. Методические рекомендации. Москва: Здоровье человека; 2015. 68 с. [Spirin NN, Boiko AN, Stepanov IO, Shmidt TE, redaktory. *Vedenie bol'nykh s rasseyannym sklerozom. Metodicheskie rekomendatsii* [Management of patients with multiple sclerosis. Methodical recommendations]. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2015. 68 p.]
2. Lehmann PV, Rottlaender A, Kuerten S. The autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis. *Pharmazie*. 2015 Jan;70(1):5–11. doi: 10.1159/000377675. Epub 2015 Mar 25.
3. Von Büdingen HC, Palanichamy A, Lehmann-Horn K, et al. Update on the autoimmune pathology of multiple sclerosis: B-cells as disease-drivers and therapeutic targets. *Eur Neurol*. 2015;73(3–4):238–46. doi: 10.1159/000377675. Epub 2015 Mar 25.
4. Claes N, Fraussen J, Stinissen P, et al. B Cells Are Multifunctional Players in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Therapeutic Interventions. *Front Immunol*. 2015 Dec 21;6:642. doi: 10.3389/fimmu.2015.00642. eCollection 2015.
5. Попова ЕВ, Брюхов ВВ, Бойко АН и др. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз как атипичный демиелинирующий процесс. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;10(2):42–6. [Popova EV, Bryukhov VV, Boiko AN, et al. Primary-progressive multiple sclerosis as an atypical demyelinating process. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova* 2016; 10(2):42–6. (In Russ.)].
6. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21.
7. Montalban X, Hauser SL, Kappos L; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
8. Инструкция по медицинскому применению окрелизумаба (OCREVUS®). Министрство здравоохранения Российской Федерации [Instruction for medical use of ocrelizumab (OCREVUS®). Ministry of health of the Russian Federation] http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eced347c&t=
9. Kappos L, Hauser SL, Montalban X, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *69th Annual Meeting*. April 22–28. Boston; 2017. AAN Poster #407.
10. Давыдовская МВ, Хачанова НВ, Евдосенко ЕП и др. Рекомендации по алгоритму выбора препарата и плану управления рисками терапии натализумабом у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;10(2):79–97. [Davydovskaya MV, Khachanova NV, Evdoshenko EP, et al. Recommendations on drug selection algorithm and risk management plan for Natalizumab therapy in patients with relapsing multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;10(2):79–97. (In Russ.)].
11. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):925–933. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30282-X. Epub 2017 Sep 29.
12. Алифорова ВМ, Бисага ГН, Бойко АН и др. Клинические рекомендации по приме-

нению препарата алектумумаб. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;2(2):115-26. [Alifirova VM, Bisaga GN, Boiko AN, et al. Clinical guidelines for the use of the drug alemtuzumab. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;2(2):115-26. (In Russ.)].

13. Трошина ЕА, Свириденко НЮ, Ванушко ВЭ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом. Москва; 2014. [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tireotoksikoza s diffuznym zobom (diffuznyi toksicheskii zob, bolezni Greivsa-Bazedova), uzlovym/mnogouzlovym zobom*. Moscow; 2014.]

14. Rotondi M, Molteni M, Leporati P, et al. Autoimmune Thyroid Diseases in Patients Treated with Alemtuzumab for Multiple Sclerosis: An Example of Selective Anti-TSH-Receptor Immune Response. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Sep 28;8:254. doi: 10.3389/fendo.2017.00254. eCollection 2017.

15. Бойко АН, Бойко ОВ, Гусев ЕИ. Выбор оптимального препарата патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;10(2):77-91. [Boiko AN, Boiko OV, Gusev EI.

Selection of the optimal drug for pathogenetic treatment of multiple sclerosis: the current state of the problem. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;10(2):77-91. (In Russ.)].

16. Wolinsky J, Giovannoni G, Hemmer B, et al. Ocrelizumab Efficacy in PPMS Patients in the Presence/Absence of T1 Gadolinium-Enhancing Lesions at Baseline in a Phase III Placebo-Controlled Trial. The 2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers. June 1-4. National Harbor; 2016. *Oral Presentation DX06*.

17. Naismith RT, Cascione M, Grimaldi LME, et al. Preliminary Results of the OPERA I and OPERA II Open-Label Extension Study. Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) 5th Nexus Conference. October 16-19. Dallas; 2017.

18. Алифирова ВМ, Бахтиярова КЗ, Белова АН и др. Клинические рекомендации по применению препарата терифлуномид. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;10(2):96-102. [Alifirova VM, Bakhtiyarova KZ, Belova AN, et al. Clinical recommendations for the use of the drug teriflunomide. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;10(2):96-102. (In Russ.)].

19. Хачанова НВ, Давыдовская МВ, Евдосенко ЕП. Обновленная стратификация риска и план минимизации рисков развития натализумаб-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Русский медицинский журнал. 2017; (13):3-7. [Khachanova NV, Davydovskaya MV, Evdoshenko EP. Updated risk stratification and risk minimization plan for natalizumab-associ-

ated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(13):3-7. (In Russ.)].

20. Giovannoni G, Marta M, Davis A, et al. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Pract Neurol*. 2016 Oct;16(5):389-93. doi: 10.1136/practneurol-2015-001355. Epub 2016 Apr 25.

21. Willis M, Pearson O, Illes Z, et al. An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Jan 10;4(2):e320. doi: 10.1212/NXI.0000000000000320. eCollection 2017 Mar.

22. Lugesia A, di Ioia M, Travaglini D, et al. Risk-benefit considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:893-914. doi: 10.2147/NDT.S45144. Epub 2013 Jun 24.

23. Clifford DB, Ances B, Costello C, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 2011 Sep;68(9):1156-64. doi: 10.1001/archneurol.2011.103. Epub 2011 May 9.

24. Захарова НА, Семглазов ВФ, Манихас ГМ. Клинические рекомендации РООМ по скринингу РМЖ. Москва; 2014. [Zakharova NA, Semglazov VF, Manikhas GM. Clinical guidelines of the Russian society of Oncomammology for breast cancer screening. Moscow; 2014]. <http://breastcancersociety.ru/rek/view/201>

Поступила 20.09.2019

Публикация статьи поддержана АО «РОШ-Москва». 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.

Кулеш А.А.^{1,2}, Дробаха В.Е.^{1,2}, Собянин К.В.³, Куликова С.П.⁴, Быкова А.Ю.^{1,2}, Кайлева Н.А.^{1,2},Монак А.А.¹, Шардаков И.Н.³, Шестаков В.В.¹¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ²ГАОУ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия; ³ФГБУН «Институт механики сплошных сред» Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия;⁴НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия¹614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²614107, Пермь, ул. Ким, 2; ³614013, Пермь, ул. Академика Королева, 1;⁴101000, Москва, ул. Мясницкая, 20

Роль церебрального резерва, оцененного с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, в определении реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта

Фракционная анизотропия (FA), оцененная с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (дМРТ), рассматривается в качестве перспективного биомаркера при ишемическом инсульте (ИИ). В основе настоящего исследования лежит предположение, что оценка показателей FA различных трактов белого вещества головного мозга позволит прогнозировать основные аспекты реабилитационного потенциала даже без определения структурно-функциональной основы данных влияний.

Цель исследования — изучить диагностическую значимость изменения показателей FA для оценки различных аспектов реабилитационного потенциала в остром периоде ИИ.

Пациенты и методы. Обследовано 100 пациентов с ИИ и 10 лиц без инсульта и когнитивных нарушений. Всем больным выполняли дМРТ, оценивали индикаторы реабилитационного потенциала на 3-й, 10-й день заболевания и при выписке.

Результаты и обсуждение. Наибольшей ценностью в отношении функционального исхода острого периода ИИ обладают показатели FA унilaterальных верхнего продольного и цингулярного пучков, FA и размер очага инфаркта, асимметрия FA (rFA) цингулярного пучка, кортико-спинального тракта (на уровне колена внутренней капсулы и моста) и передней ножки внутренней капсулы, а также FA валика мозолистого тела и колена внутренней капсулы интактного полушария. Микроструктура данных зон детерминирует состояние большинства реабилитационных доменов. В отношении глобального исхода целостность ассоциативных трактов пораженного полушария обладает большей ценностью по сравнению с микроструктурой интактного полушария и rFA. Тракты интактного полушария имеют особое значение для восстановления сложных реабилитационных сфер, таких как когнитивный статус, бытовые и социальные навыки, что необходимо для обеспечения независимости пациента.

Заключение. Показатели FA исследованных трактов представляются приемлемым для клинической практики биомаркером различных аспектов реабилитационного потенциала в остром периоде ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; фракционная анизотропия; реабилитационный потенциал.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Собянин КВ и др. Роль церебрального резерва, оцененного с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, в определении реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):26–34.

Role of cerebral reserve assessed using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in determining the rehabilitation potential of acute ischemic stroke

Kulesh A.A.^{1,2}, Drobakha V.E.^{1,2}, Sobyenin K.V.³, Kulikova S.P.⁴, Bykova A.Yu.^{1,2}, Kaileva N.A.^{1,2}, Monak A.A.¹, Shardakov I.N.³, Shestakov V.V.¹¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia; ²City Clinical Hospital Four, Perm, Russia;³Institute of Continuum Mechanics, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia; ⁴Higher School of Economics, Moscow, Russia¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990; ²2, Kim St., Perm 614107; ³1, Academician Korolev St., Perm 614013;⁴20, Myasnitskaya St., Moscow 101000

Fractional anisotropy (FA) estimated using diffusion tensor magnetic resonance imaging (dMRI) is considered as a promising biomarker in ischemic stroke (IS). The basis of this study is the assumption that the assessment of FA indices for different white matter tracts will be able to predict the main aspects of the rehabilitation potential even without determining the structural and functional bases of these influences.

Objective: to study the diagnostic significance of changes in FA indices to assess various aspects of the rehabilitation potential in acute IS.

Patients and methods. Examinations were made in 100 patients with IS and in 10 individuals without stroke and cognitive impairment. All the patients underwent dMRI and assessments of rehabilitation potential indicators on days 3 and 10 of the disease and at discharge.

Results and discussion. The indices of FA of the ipsilateral upper longitudinal and cingulum bundles, FA and the size of an infarct focus, asymmetry of FA of the cingulum bundle (rFA), corticospinal tract (at the level of the knee of the internal capsule and bridge) and the anterior limb of the internal capsule, as well as the FA of the splenium and knee of the internal capsule of the intact hemisphere are of the most value for the functional outcome of acute IS. The microstructure of these zones determines the state of most rehabilitation domains. With respect to global outcome, the integrity of the associative tracts of the affected hemisphere is more valuable than the microstructure of the intact hemisphere and rFA. The tracts of the intact hemisphere are of particular importance for the restoration of complex rehabilitation spheres, such as cognitive status and daily living and social skills, which is necessary to ensure patient independence.

Conclusion. The FA indices of the tracts under study seem to be a clinically acceptable biomarker of various aspects of the rehabilitation potential in acute IS.

Keywords: ischemic stroke; diffusion-weighted magnetic resonance imaging; fractional anisotropy; rehabilitation potential.

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

For reference: Kulesh AA, Drobakha VE, Sobyatin KV, et al. Role of cerebral reserve assessed using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in determining the rehabilitation potential of acute ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):26–34.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-26-34

Успешность реабилитации пациента после ишемического инсульта (ИИ) выражается в нормализации различных аспектов функционирования, основными из которых в остром периоде заболевания являются: двигательные навыки, в частности функция кисти и ходьба, постуральные и когнитивные способности, определяющие, в свою очередь, сохранность бытовых и инструментальных навыков и степень независимости пациента от окружающих. Все больше исследований демонстрируют высокий потенциал диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (дМРТ) как современной методики для неинвазивной количественной оценки микроструктурной целостности белого вещества головного мозга.

Одной из основных областей применения диффузионно-тензорной визуализации с расчетом показателей диффузионного тензора (в частности, фракционной анизотропии — Fractional anisotropy, FA) является прогностическая оценка восстановления двигательных функций после перенесенного ИИ. Нейрофизиологические и структурные нейровизуализационные исследования убедительно показывают, что двигательный исход инсульта строго зависит от интегральности моторных волокон, а степень поражения кортико-спинального тракта (КСТ) ограничивает восстановление функции [1]. FA — наиболее распространенный показатель дМРТ, отражающий степень пространственной ограниченности диффузии молекул воды в зависимости от направления. Если более высокие значения FA наблюдаются при сохранности аксонов и миелиновой оболочки проводящих путей, то снижение данных показателей свидетельствует о нарушении их целостности [2]. Установлено, что при инсульте имеет место снижение интегральности белого вещества, проявляющееся уменьшением FA в нисходящих КСТ в задней ножке внутренней капсулы (ЗНВК) [3].

В последнее десятилетие была доказана ценность FA и других показателей диффузионного тензора, таких как средняя (MD), аксиальная (AxD) и радиальная (RxD) диффузионность, при оценке КСТ как предикторов восстановления двигательных функций [4, 5]. Так, отношение значений FA КСТ на уровне ножки мозга или моста на стороне очага к FA интактного КСТ (rFA), оцененное в подострую или хроническую фазу инсульта, ассоциировано с выраженностью двигательного дефицита через 3 мес [6, 7]. Более низкими были показатели отношения значений FA КСТ на уровне ножки мозга или моста на стороне очага в сравнении

с отношением значений FA интактного КСТ. Асимметрия значений FA лежит в основе алгоритма прогнозирования функции руки PREP [8], хотя в его второй версии (PREP2) она уступила место моторным вызванным потенциалам [9]. Для прогнозирования восстановления речи после инсульта определенную ценность имеет изучение интегральности дугообразного пучка [10]. В предыдущих исследованиях мы определяли роль нарушения микроструктуры различных проводников в развитии постинсультных когнитивных нарушений (КН) [11, 12].

Роль FA в прогнозировании восстановления других реабилитационных доменов на сегодняшний день исследована недостаточно. С одной стороны, это представляется закономерным ввиду невозможности структурной детерминации столь сложных функциональных сфер, с другой же — в рутинной практике необходим прагматический инструмент прогнозирования основных компонентов реабилитационного потенциала, применение которого в первые 10 дней инсульта позволяло бы индивидуально планировать дальнейшую реабилитацию и необходимые ресурсы. В основе настоящего исследования лежит идея, что оценка показателей FA различных проводящих путей белого вещества головного мозга позволит прогнозировать основные аспекты реабилитационного потенциала даже без определения структурно-функциональной основы данных влияний.

Цель исследования — изучить значимость показателей FA по данным дМРТ как индикатора различных аспектов реабилитационного потенциала в остром периоде ИИ.

Пациенты и методы. Обследовано 100 пациентов с ИИ и 10 лиц без ИИ и КН, сопоставимых по основным характеристикам. **Критериями включения** в исследование служили: возможность проведения пациенту полноценного МРТ-исследования с полным комплексом рассматриваемых нейровизуализационных методик; острый период ИИ.

Всем больным выполняли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с действующими порядком и стандартом оказания медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения. У всех больных оценивали индикаторы реабилитационного потенциала по доменам на 3-й, 10-й день заболевания и при выписке: выраженность неврологического дефицита (шкала инсульта Национального института здоровья США — National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), функцию кисти (шкала Френчай), постуральные функции

(шкала Берга), ходьбу (индекс Хаузера), мобильность (индекс мобильности Ривермид, ИМР), когнитивные функции (Монреальская шкала оценки когнитивных функций — Montreal Cognitive Assessment, MoCA), двигательные и интеллектуальные навыки (Functional Independence Measure, FIM) и степень ограничения жизнедеятельности (модифицированная шкала Рэнкина).

Всем пациентам на 5–10-е сутки проводили МРТ головного мозга на высокопольном магнитно-резонансном томографе GE Healthcare Brivo MR355 с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Протокол исследования включал в себя следующие импульсные последовательности: T2, T1, FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery); градиентную последовательность T2 SWAN (Star Weighted ANgiography); для оценки трактов и вычисления значений FA — диффузионно-тензорную последовательность (DTI) со значением b-фактора 0 и 1000 с/мм², с измерением диффузионной способности молекул воды по 12 направлениям и изотропным вокселем 5 мм. Полученные при МРТ изображения обрабатывали на рабочей станции AW VolumShare 5 с использованием основных (Viewer, Reformat) и специализированных (Ready View) программных приложений.

Размер очага инфаркта определяли вручную на диффузионно-взвешенных изображениях по максимальному диаметру (в мм). Полученные данные были обработаны в программе OsiriX v 5.8.2 с использованием приложения DTImap для построения карт FA, приложения ADCmap для вычисления показателей измеряемого коэффициента диффузии, а также программы 3D Sliser v 4.10 для трехмерного построения трактов головного мозга. Оценивали FA КСТ (на уровне ЗНБК и моста), колена внутренней капсулы (КВК), передней ножки внутренней капсулы (ПНБК), поясного (цингулярного, ЦП), верхнего продольного (ВПП) и нижнего фронто-окципитального (НФОП) пучков, валика мозолистого тела (ВМТ), очага и зоны в 3 см от него, а также симметричных участков интактного полушария. Путем деления показателей FA пораженного полушария

на показатели FA интактного в каждой зоне рассчитана асимметрия FA (rFA).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0, библиотек Pandas, Scipy и Statsmodels. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку — с использованием критерия χ^2 . Для проведения корреляционного анализа применяли корреляцию Спирмена. Для исключения возможной линейной зависимости между клиническими шкалами использовали метод главных компонент. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Регрессионный анализ клинических шкал проводили обобщенным методом наименьших квадратов, качество модели оценивали по F-критерию Фишера и коэффициенту детерминации, значимость коэффициентов модели — по t-критерию Стьюдента. Анализ опосредования выполняли по Барену и Кенни [13], значимость опосредования оценивали по z-критерию Фишера.

Результаты. Возраст обследованных пациентов варьировался от 30 до 86 лет (среднем 68,3±11,1 года). Среди включенных в анализ пациентов было 53 мужчины и 47 женщины. Тяжесть инсульта по NIHSS при поступлении составляла от 1 до 26 баллов, достигая в среднем 5,5 (3–8) балла. 30 (30%) пациентам выполнен внутривенный тромболизис. У 18 (18%) пациентов диагностирован атеротромботический, у 19 (19%) — кардиоэмболический, у 14 (14%) — лакунарный и у 49 (49%) — неуточненной этиологии ИИ. Минимальный размер острого инфаркта мозга составил 5 мм, максимальный — 80 мм, средний — 11 (5–24) мм. У 65 (65%) пациентов очаг инфаркта мозга располагался в бассейне средней мозговой артерии, у 13 (13%) — в бассейне задней мозговой артерии и у 22 (22%) — в стволе головного мозга или мозжечке.

Различия показателей FA у пациентов, перенесших ИИ, и группы контроля представлены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели FA в группах ИИ и контроля

Зона	И	Группа ИИ К	Группа контроля	$p(I-K)/p(I-контроль)/p(K-контроль)$
3 см от очага	0,37 (0,33–0,42)	0,41 (0,35–0,45)	—	<0,001
ЗНБК	0,69 (0,64–0,73)	0,71 (0,67–0,74)	0,74 (0,69–0,76)	0,001/NS/NS
КВК	0,68 (0,62–0,72)	0,70 (0,67–0,75)	0,72 (0,69–0,77)	0,001/0,006/NS
ПНБК	0,64 (0,60–0,70)	0,68 (0,64–0,71)	0,71 (0,69–0,72)	0,008/0,004/NS
Мост	0,61 (0,53–0,66)	0,65 (0,58–0,70)	0,59 (0,52–0,62)	<0,001/NS/NS
ЦП	0,65 (0,62–0,70)	0,70 (0,65–0,73)	0,71 (0,65–0,72)	<0,001/0,026/NS
НФОП	0,62 (0,55–0,67)	0,65 (0,59–0,71)	0,72 (0,68–0,72)	<0,001/<0,001/0,014
ВПП	0,61 (0,54–0,67)	0,66 (0,59–0,70)	0,69 (0,68–0,72)	0,001/<0,001/NS

rFA

НФОП	0,93 (0,85–1,06)	1,02 (1,0–1,05)	0,029/NS/NS
ВПП	0,92 (0,86–1,07)	1,01 (1,0–1,06)	0,033/NS/NS

Примечание. Здесь и в табл. 2: И — ипсилатеральное, К — контралатеральное полушарие; NS — корреляции статистически незначимы.

Таблица 2. Корреляции значений FA и rFA с динамикой индикаторов реабилитационного потенциала

Показатель	NHSS	ИМР	Берга	Результаты клинических шкал Хаузера	Френчай	MoCA	FIM	Рэнкина
Очаг: размер	0,43; <0,001	-0,32; 0,002	-0,34; 0,006	NS	-0,35; 0,002	-0,39; 0,002 ³⁻¹⁰ -0,45; 0,0003	NS	0,33; 0,001
3 см от очага	NS	NS	NS	NS	-0,29; 0,039	NS	NS	NS
3	0,27; 0,032	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,30; 0,014
rFA	NS	NS	NS	NS	-0,29; 0,039	NS	NS	NS
ЗНВК: rFA	-0,27; 0,007	0,26; 0,012	NS	NS	NS	NS	NS	-0,25; 0,013
ПНВК: И	-0,34; 0,001	0,27; 0,009	NS	NS	NS	0,25; 0,019	NS	-0,25; 0,017
К	0,26; 0,026 ³⁻¹⁰ 0,24; 0,038 ³⁻⁸	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
rFA	-0,22; 0,029	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,21; 0,039
КВК: И	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,25; 0,015
К	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,32; 0,020	NS
rFA	NS	NS	0,34; 0,007 ³⁻¹⁰	NS	NS	NS	NS	NS
ЦП: И	NS	NS	0,27; 0,035	NS	NS	NS	NS	NS
К	0,27; 0,021 ³⁻¹⁰ -0,28; 0,007	0,28; 0,007	NS	NS	0,30; 0,008	NS	0,45; 0,001	-0,22; 0,030
rFA	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,28; 0,037	NS
НФОП: И	NS	NS	NS	NS	0,30; 0,010	NS	NS	NS
К	-0,21; 0,044	NS	NS	NS	NS	NS	0,34; 0,010 ¹⁰⁻⁸ 0,36; 0,008	NS
rFA	NS	NS	NS	NS	0,34; 0,002	NS	NS	NS
ВПП: И	-0,35; 0,001	0,32; 0,002	0,26; 0,046 ³⁻¹⁰	-0,46; 0,0004 ³⁻¹⁰	0,33; 0,004	NS	0,27; 0,049 ³⁻⁸	-0,32; 0,002
К	NS	NS	0,38; 0,002	-0,41; 0,002 ³⁻⁸ -0,44; 0,001 -0,32; 0,016 ³⁻¹⁰ -0,29; 0,031 ³⁻⁸	NS	NS	NS	NS
rFA	-0,30; 0,004	0,24; 0,023	0,31; 0,014	-0,30; 0,024 ³⁻¹⁰ -0,27; 0,044 ³⁻⁸ -0,27; 0,047	0,38; 0,001	NS	NS	-0,28; 0,007
ВМТ: И	-0,22; 0,036	NS	NS	NS	NS	0,24; 0,025	0,36; 0,007 ¹⁰⁻⁸	NS
К	NS	NS	NS	NS	0,25; 0,030	NS	NS	NS
rFA	NS	NS	NS	NS	NS	0,27; 0,033 ³⁻¹⁰	0,26; 0,048 ¹⁰⁻⁸	NS

Примечание. 3 — зеркально очагу. Надстрочными цифрами показана динамика результатов шкалы: ³ — на 3-й день, ¹⁰ — на 10-й день, ⁸ — при выписке.

Как показано в табл. 1, пациенты с ИИ отличались от пациентов группы контроля более низкими значениями FA KBK и ЦП на стороне очага, а также НФОП на противоположной стороне. Во всех исследованных зонах показатели FA были ниже на стороне пораженного полушария по сравнению с симметричными структурами. Более низкая по сравнению с контролем гFA зафиксирована в зонах НФОП и ВПП.

Проанализированы корреляции значений FA и гFA с динамикой индикаторов реабилитационного потенциала (табл. 2, рис. 1).

Как следует из табл. 2, наибольшее число корреляций с реабилитационными метриками характерно для показателей FA ипсилатерального ВПП, гFA данного тракта и FA контралатерального ЦП. Согласно рейтингу исследованных зон, основанному на силе корреляционных зависимостей с реабилитационными метриками, наибольшей клинической значимостью обладали показатели FA ВПП на стороне очага (рис. 1, а).

Анатомическое расположение ВПП, преимущественно соединяющего кору лобной и теменной долей, а также других исследованных трактов, предрасполагает к их повреждению при ИИ в бассейне средней мозговой артерии (рис. 2). По этой причине из корреляционной матрицы исключены значения FA ипсилатеральных трактов, корреляционные зависимости которых с реабилитационными метриками дублировались размером очага (рис. 1, б). С той же целью был выполнен анализ опосредования показателей FA трактов интактного полушария размером очага, продемонстрировавший отрицательный результат. Далее для исключения возможной линейной зависимости метрик пространство шкал было преобразовано методом главных компонент. Характеристика компонент отражена на рис. 3, а.

На рис. 3, б показана доля дисперсии, приходящаяся на каждую из главных компонент. Видно, что первые пять главных компонент объясняют 60% дисперсии и, как указано выше, не являются специфичными для отдельных клинических шкал. Компоненты PCA5 и последующие объясняют меньшую долю дисперсии и преимущественно специфичны для определенных клинических шкал (например, PCA5 отражает динамику шкалы Берга, а PCA15 — динамику NIHSS). Последние три ком-

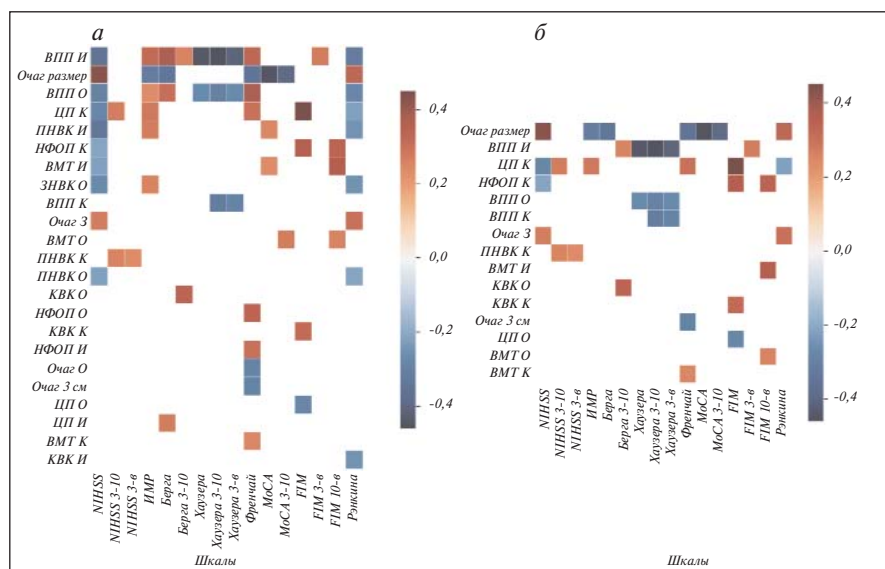


Рис. 1. Матрицы корреляционного анализа (а) и корреляционного анализа без учета трактов интактного полушария, корреляции значений FA которых с клиническими индикаторами дублировались корреляциями очага (б). Тракты расположены в порядке убывания рейтинга, который определялся по силе корреляционных связей с клиническими индикаторами

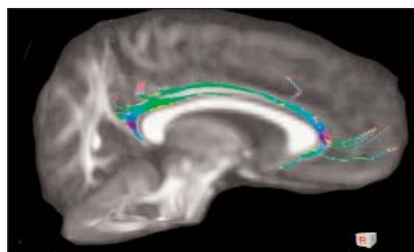


Рис. 2. Диффузионно-тензорное представление ВПП

динамика NIHSS, MoCA и FIM, а также итоговый результат IMP и шкалы Рэнкина. В полученном пространстве построен рейтинг трактов по силе корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии (рис. 4).

поненты объясняют менее 0,15% дисперсии.

На рис. 3, а видно, что компонента PCA0 отражает результаты NIHSS, IMP, шкал Хаузера, FIM и Рэнкина при выписке, а также шкал Берга, MoCA и FIM в динамике. Компоненты PCA1–PCA3 характеризуют преимущественно динамику NIHSS, MoCA и FIM, а также динамику и итоговый результат шкалы Хаузера. PCA4 дает представление о

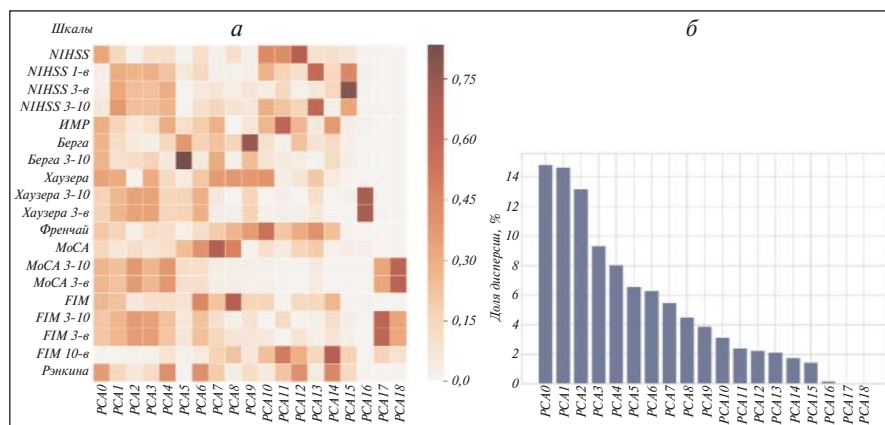


Рис. 3. Матрица, отражающая вклад клинических метрик в главные компоненты (а), и распределение дисперсии по главным компонентам (б)

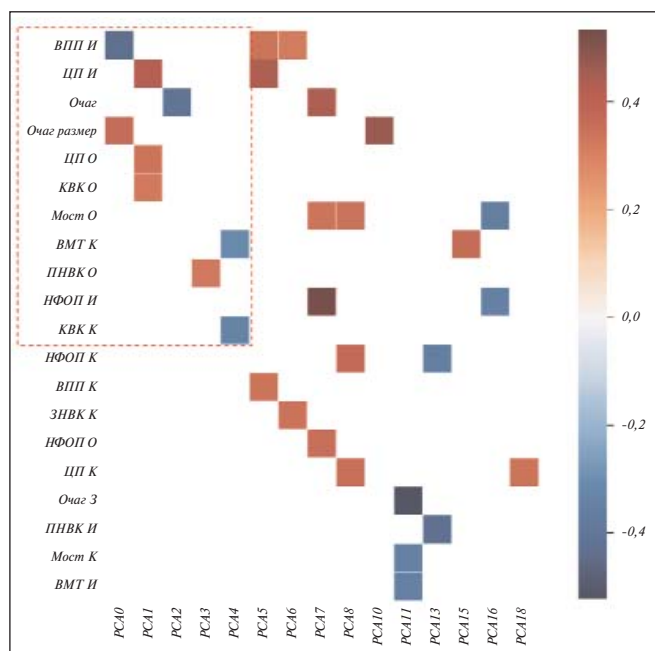


Рис. 4. Итоговая матрица корреляционного анализа трактов с главными компонентами. Тракты расположены в порядке убывания рейтинга, который определялся по силе корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии

На рис. 4 показано, что наибольшая сила корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии характерна (в убывающем порядке) для значений FA ипсилатеральных ВПП, ЦП и НФОП, FA и размера очага инфаркта, гFA ЦП, КВК и моста, ПНВК, НФОП, а также FA контралатеральных КВК, НФОП, ВПП, ЗНВК и ЦП.

Следующим этапом работы стал регрессионный анализ клинических шкал. Регрессионный анализ не позволил построить статистически значимой модели, удовлетворительно объясняющей наблюдаемые клинические показатели, что свидетельствует о нелинейном характере зависимости величины шкал от FA трактов, а также о необходимости учета других предикторов.

Обсуждение. У пациентов с ИИ выявлены более низкие показатели FA КСТ на уровне КВК и ЦП на стороне очага, а также более низкая FA НФОП на противоположной стороне по сравнению с контролем. Закономерно, что в пределах пораженного полушария показатели FA исследованных зон были ниже, чем в интактной гемисфере. Кроме того, значение гFA отличалось от такового в контрольной группе лишь для зон НФОП и ВПП. Таким образом, при оценке микроструктуры восьми зон головного мозга значимая гFA наблюдается в остром периоде ИИ в двух длинных интрацеребральных проводниках — НФОП и ВПП. Отсутствие гFA ЗНВК, часто выявляемой в восстановительном периоде ИИ, связано с малым числом пациентов, у которых данная зона была вовлечена в очаг инфаркта (13%).

Корреляционный анализ с реабилитационными метриками позволил выявить множественные корреляции значений FA как с итоговыми показателями шкал, так и с динамикой их результатов. Наибольшее число корреляций с реабилитационными метриками выявлено для значений FA ипсилатерального ВПП, гFA данного тракта и FA контралате-

рального ЦП. ВПП, состоящий из трех пучков — ВПП I (оценивался в настоящем исследовании), ВПП II и ВПП III, — наравне с дугообразным пучком образует верхнюю продольную систему (superior longitudinal system), которая содержит волокна, соединяющие лобную кору с теменной, височной и затылочной [14]. Ввиду высокой вероятности повреждения данного тракта, а также других исследованных пучков при ИИ в бассейне средней мозговой артерии, который наблюдался у 65% пациентов, из дальнейшего корреляционного анализа исключены ипсилатеральные тракты, корреляционные зависимости которых с реабилитационными метриками дублировались размером очага. Параллельно на полной выборке проведен анализ опосредования влияния показателей FA трактов на клинические индикаторы размером очага. Чтобы исключить возможную линейную зависимость метрик, пространство шкал было преобразовано методом главных компонент. В полученном пространстве построен рейтинг трактов по силе корреляционных связей с главными компонентами с учетом их доли дисперсии.

Согласно рейтингу, основанному лишь на корреляционном анализе, размер очага инфаркта явился наиболее сильным предиктором, детерминирующим степень независимости и инвалидизации пациента, выраженность неврологического дефицита, мобильность, постратуральные возможности и функцию кисти при выписке, а также динамику когнитивного статуса. При этом размер очага не связан с ходьбой, итоговым когнитивным статусом и функциональной независимостью пациента. Таким образом, размер очага инфаркта преимущественно сопряжен с итоговыми результатами реабилитационных шкал, оценивающих более «простые» домены, не оказывая влияния на такие интегративные сферы, как ходьба, когнитивный статус (итоговый) и независимость от окружающих в контексте двигательных и интеллектуальных функций. Настоящий вывод отчасти соответствует данным S.K. Schieman и соавт. [15], продемонстрировавшим, что корреляционные зависимости между объемом очага и клиническими результатами сильнее для NIHSS, чем для шкалы Бартел.

Вторым после размера очага предиктором явились показатели FA ипсилатерального ВПП. Данный параметр сопряжен с динамикой функции ходьбы и итоговым ее показателем, а также с динамикой функциональной независимости. Иначе говоря, микроструктурная целостность ВПП на стороне очага определяет эффективность переобучения в отношении ходьбы и социально-бытовых двигательных и интеллектуальных функций в остром периоде ИИ, что весьма закономерно, так как тракт участвует в высшем контроле телесной деятельности, инициации двигательной активности, организации пространственного внимания и пространственной рабочей памяти [16]. Известно, что одностороннее повреждение ВПП связано с развитием идеомоторной апраксии [17], а двустороннее — с развитием синдрома Балинта [18]. Применительно к инсульту показаны корреляции значений гFA ВПП на 14–21-й день ИИ с когнитивной частью FIM [19] и связь повреждения ВПП с дефицитом внимания в восстановительном периоде заболевания [20], что соответствует полученным нами результатам. При этом нельзя полностью исключить возможность увеличения показателей FA ВПП в процессе первого этапа реабилитации, так как показано, что изменение микроструктуры пучка наблюдается даже в ответ на 6-дневный тренинг, за-

ключающийся в активном интернет-поиске [21]. Значения гФА ВПП оказались связаны лишь с восстановлением функции ходьбы. Примечательно, что размер очага и ФА ипсилатерального ВПП в совокупности связаны с состоянием всех реабилитационных доменов, что обосновывает необходимость их совместной оценки.

Следующим в рейтинге трактов оказался ЦП, значения ФА которого ассоциированы с неврологическим дефицитом и его динамикой, функцией кисти, мобильностью и степенью независимости от окружающих по шкале Рэнкина и тесту FIM при выписке. Следует отметить, что корреляции тракта во многом схожи с корреляциями очага инфаркта. ЦП представляет собой длинный, сложно устроенный интрацеребральный пучок, соединяющий лобную, теменную и медиальную височную доли, а также подкорковые ядра и поясную извилину. Тракт участвует в реализации исполнительных функций, в частности когнитивного контроля, эмоций, боли и эпизодической памяти [22]. Показатели ФА ЦП достигают пика лишь к 42 годам, что объясняет его важность для формирования когнитивных и эмоциональных навыков в течение жизни и позволяет рассматривать в качестве одного из маркеров церебрального резерва [23, 22]. В нашей предыдущей работе показано, что в остром периоде ИИ пациенты с дисрегуляторными и смешанными КН отличаются от больных с нормальным когнитивным статусом, в том числе со снижением показателей ФА контралатерального ЦП [11]. Ранее С. Santiago и соавт. [24] продемонстрировали связь показателей ФА левого парагиппокампаля ЦП с исполнительными функциями у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца. Значения ФА ЦП и ВПП снижаются с возрастом, что также позволяет рассматривать микроструктуру трактов в качестве маркера возраст-ассоциированного разобщения (disconnection) [25]. Разработана диффузионно-перфузионная модель, учитывающая независимое влияние на степень неврологического дефицита при выписке четырех факторов: изначальной тяжести инсульта (клинический индикатор), размера очага (макроструктурный индикатор), перфузии зоны М2 по данным ASL-MPT (перфузионный индикатор) и ФА контралатерального ЦП (диффузионный индикатор) [26]. Таким образом, схожесть клинических ассоциаций ЦП и очага инфаркта может указывать на важную роль тракта в компенсации негативного функционального влияния последнего, хотя природа некоторых взаимосвязей, в частности с неврологическим дефицитом, функцией кисти и мобильностью, остается неизвестной. Значения ФА контралатеральной ПНБК оказались ассоциированными с динамикой неврологического дефицита, но не были связаны с когнитивными функциями, что весьма удивительно, так как данный проекционный тракт, осуществляя лобно-подкорковую коммуникацию, участвует в организации когнитивных функций, включая внимание, память, эмоции и сенсорную обработку [27]. Важно отметить, что микроструктурная целостность интактного полушария, являющаяся эквивалентом структурного церебрального резерва, во многом зависит от наличия хронического нарушения мозгового кровообращения, в частности церебральной спорадической микроангиопатии, влияние которой в рамках настоящего исследования не оценивалось [28–30].

Уровень независимости пациентов от окружающих по шкале Рэнкина был связан с размером очага, а также пока-

зателями ФА контралатерального ЦП и зоны, расположенной зеркально очагу инфаркта. Причем снижение показателей ФА в зеркальной зоне сопряжено с меньшим неврологическим дефицитом и большей независимостью от окружающих. Схожие результаты получены С. Granzieta и соавт. [31], которые показали, что в зеркальной очагу зоне в хроническую стадию по сравнению с острым периодом наблюдается снижение показателей ФА белого вещества, и это ассоциировано с лучшим функциональным исходом. По мнению исследователей, причина данного феномена может заключаться как в аксональной дегенерации межполушарных связей, которая может служить одним из механизмов, способствующих восстановлению [32], так и в аксональном remodelировании контралатеральной гемисферы [33]. Остается неясным, насколько указанные гипотезы применимы в первые 5–10 дней ИИ, когда проводилась МРТ.

По данным метода главных компонент, ипсилатеральные ВПП и ЦП опередили очаг и заняли ведущие позиции в рейтинге трактов. При этом для ВПП характерны ассоциации с компонентами, отражающими практически все аспекты реабилитационного потенциала за исключением динамики неврологического дефицита, что дополнительно подтверждает мультифункциональность данного ассоциативного тракта. Примечательно, что после нивелирования зависимости результатов клинических шкал друг от друга на первый план, с точки зрения компенсаторной значимости, вышел не контра-, а ипсилатеральный ЦП. Последний также характеризовался корреляциями с компонентами, отражающими итоговое состояние и динамику практически всех реабилитационных сфер с акцентом на динамике неврологического статуса, ходьбы, когнитивных и бытовых функций. Примечательно, что клинические ассоциации двух рассмотренных трактов дополняют друг друга, и складывается впечатление, что ЦП особенно важен для восстановления утраченных функций. Интересно также, что значения ФА в очаге оказались более функционально значимыми, чем его размер. Размер очага имеет спектр ассоциаций, схожий с таковыми у ВПП, тогда как значения ФА очага связаны с динамическими показателями неврологического, когнитивного, функционального статуса и ходьбы. С учетом того, что МРТ проводилась пациентам с 5-го по 10-й день после развития ИИ, нельзя исключить влияния временного фактора на данные ассоциации. Также с помощью метода главных компонент установлен меньший функциональный вклад показателей гФА и ФА трактов интактного полушария. Вероятно, микроструктурная целостность контралатерального полушария формирует резервные возможности для восстановления сложных сфер, таких как равновесие, когнитивные функции, бытовые и социальные навыки, что необходимо для обеспечения независимости пациента.

Выполненный в исследовании регрессионный анализ не позволил построить статистически значимой модели с удовлетворительной предсказательной силой, что свидетельствует о нелинейном характере зависимости величины шкал от значений ФА трактов, а также о необходимости учета других предикторов. Возможно, одним из таких предикторов является церебральная перфузия, сочетанная оценка которой с ФА позволила построить приемлемую диффузионно-перфузионную модель для интактного полушария [26].

Ограничения настоящего исследования заключаются в том, что не учитывались локализация очага инфаркта и его анатомическое взаимоотношение с изученными трактами. Так как последнее особенно актуально для ВПП, нельзя полностью исключить некоторое преувеличение клинической значимости ВПП, что тем не менее не влияет принципиально на выводы исследования. Для уточнения данного вопроса в будущем исследовании целесообразно учесть анатомические взаимоотношения очага инфаркта и тракта. Кроме того, воксель 5 мм является достаточно большим, и использование более высокого разрешения позволило бы увеличить точность результатов. Наконец, в исследовании не изучались другие диффузионные параметры, в частности MD, AxD и RxD.

Заключение. Исследование показало, что наибольшей значимостью в отношении функционального исхода остро-

го периода ИИ обладают показатели FA ипсилатеральных ВПП и ЦП, FA и размер очага инфаркта, rFA ЦП, КСТ (на уровне КВК и моста) и ПНВК, а также показатели FA ВМТ и КВК интактного полушария. Микроструктура данных зон детерминирует состояние большинства реабилитационных доменов, соответственно, указанные тракты играют интегральную роль в восстановлении функций после инсульта. Причем в отношении глобального исхода целостность ассоциативных трактов пораженного полушария обладает большей ценностью по сравнению с микроструктурой интактного полушария и относительными значениями FA. Тракты интактного полушария играют особую роль в восстановлении сложных реабилитационных сфер, таких как когнитивный статус, бытовые и социальные навыки, что необходимо для обеспечения независимости пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Puig J, Blasco G, Schlaug G, et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology*. 2017 Apr;59(4):343-351. doi: 10.1007/s00234-017-1816-0. Epub 2017 Mar 14.
2. Stebbins GT, Murphy CM. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behav Neurol*. 2009;21(1):39-49. doi: 10.3233/BEN-2009-0234.
3. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology*. 2010 Jan 26;74(4):280-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ccc6d9.
4. Park CH, Kou N, Boudrias MH, et al. Assessing a standardised approach to measuring corticospinal integrity after stroke with DTI. *Neuroimage Clin*. 2013 Apr 11;2:521-33. doi: 10.1016/j.nicl.2013.04.002. eCollection 2013.
5. Song J, Nair VA, Young BM, et al. DTI measures track and predict motor function outcomes in stroke rehabilitation utilizing BCI technology. *Front Hum Neurosci*. 2015 Apr 27;9:195. doi: 10.3389/fnhum.2015.00195. eCollection 2015.
6. Puig J, Pedraza S, Blasco G, et al. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Aug;31(7):1324-30. doi: 10.3174/ajnr.A2038. Epub 2010 Mar 18.
7. Thomalla G, Glauche V, Koch MA, et al. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage*. 2004 Aug;22(4):1767-74.
8. Stinear CM, Barber PA, Petoe M, et al. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2527-35. doi: 10.1093/brain/aww146. Epub 2012 Jun 10.
9. Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, et al. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017 Oct 24;4(11):811-820. doi: 10.1002/acn3.488. eCollection 2017 Nov.
10. Kim SH, Jang SH. Prediction of aphasia outcome using diffusion tensor tractography for arcuate fasciculus in stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Apr;34(4):785-90. doi: 10.3174/ajnr.A3259. Epub 2012 Oct 4.
11. Kulesh A, Drobakha V, Kuklina E, et al. Tract-Specific Fractional Anisotropy, and Brain Morphometry in Post-Stroke Cognitive Impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jul;27(7):1752-1759. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.004. Epub 2018 Mar 30.
12. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Куклина ЕМ и др. Когнитивная траектория пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта: роль нейровоспаления и структурных церебральных факторов. Казанский медицинский журнал. 2017;(4):513-8. [Kulesh AA, Drobakha VE, Kuklina EM, et al. Cognitive trajectory of patients in the recovery period of ischemic stroke: the role of neuroinflammation and structural cerebral factors. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2017;(4):513-8. (In Russ.)]. doi: 10.17750/KMJ2017-513.
13. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*. 1986 Dec;51(6):1173-82.
14. Mandonnet E, Sarubbo S, Petit L. The Nomenclature of Human White Matter Association Pathways: Proposal for a Systematic Taxonomic Anatomical Classification. *Front Neuroanat*. 2018 Nov 6;12:94. doi: 10.3389/fnana.2018.00094. eCollection 2018.
15. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MW, et al. Predictive value of ischemic lesion volume assessed with magnetic resonance imaging for neurological deficits and functional outcome poststroke: A critical review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006 Dec;20(4):492-502. doi: 10.1177/1545968306289298.
16. Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, et al. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*. 2007 Mar;130(Pt 3):630-53. Epub 2007 Feb 9. doi: 10.1093/brain/awl359.
17. Jang SH, Jang WH. Ideomotor Apraxia Due to Injury of the Superior Longitudinal Fasciculus. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016 Aug;95(8):e117-20. doi: 10.1097/PHM.0000000000000483.
18. Jang SH, Chang CH, Jung YJ, et al. Bilateral injury of the superior longitudinal fasciculus in a patient with Balint syndrome. *Neurology*. 2016 Oct 4;87(14):1519-1520.
19. Koyama T, Domen K. Diffusion Tensor Fractional Anisotropy in the Superior Longitudinal Fasciculus Correlates with Functional Independence Measure Cognition Scores in Patients with Cerebral Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Aug;26(8):1704-1711. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.034. Epub 2017 May 3.
20. Ramsey LE, Siegel JS, Lang CE, et al. Behavioural clusters and predictors of performance during recovery from stroke. *Nat Hum Behav*. 2017;1. pii: 0038. doi: 10.1038/s41562-016-0038. Epub 2017 Feb 17.
21. Dong G, Li H, Potenza MN. Short-Term Internet-Search Training Is Associated with Increased Fractional Anisotropy in the Superior Longitudinal Fasciculus in the Parietal Lobe. *Front Neurosci*. 2017 Jun 29;11:372. doi: 10.3389/fnins.2017.00372. eCollection 2017.
22. Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep;92:104-127. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.008. Epub 2018 May 16.
23. Lebel C, Gee M, Camicioli R, et al. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage*. 2012 Mar;60(1):340-52. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.094. Epub 2011 Dec 8.
24. Santiago C, Herrmann N, Swardfager W, et al. White Matter Microstructural Integrity Is Associated with Executive Function and Processing Speed in Older Adults with Coronary Artery Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Jul;23(7):754-63. doi: 10.1016/j.jagp.2014.09.008. Epub 2014 Sep 28.

25. Cox SR, Ritchie SJ, Tucker-Drob EM, et al. Ageing and brain white matter structure in 3,513 UK Biobank participants. *Nat Commun*. 2016 Dec 15;7:13629. doi: 10.1038/ncomms13629.
26. Кайлева НА, Кулеш АА, Горст НХ и др. Роль интактного полушария в определении реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта: диффузионно-перфузионная модель. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11(1):28-35. [Kaileva NA, Kulesh AA, Gorst NK, et al. Role of the intact hemisphere in determining the rehabilitation potential in the acute period of ischemic stroke: a diffusion and perfusion model. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1): 28-35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-28-35.
27. Nanda P, Banks GP, Pathak YJ, et al. Connectivity-based parcellation of the anterior limb of the internal capsule. *Hum Brain Mapp*. 2017 Dec;38(12):6107-6117. doi: 10.1002/hbm.23815. Epub 2017 Sep 14.
28. Кулеш АА, Кайлева НА, Горст НХ и др. 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, et al. 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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):24-31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-24-31
29. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10(4):13-22. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4): 13-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22.
30. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):20-6. [Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomat*. 2018;10(2):20-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26
31. Granziera C, Ay H, Koniak SP, et al. Diffusion tensor imaging shows structural remodeling of stroke mirror region: results from a pilot study. *Eur Neurol*. 2012;67(6):370-6. doi: 10.1159/000336062. Epub 2012 May 17.
32. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):400-9. doi: 10.1002/ana.10848.
33. Tuch DS, Salat DH, Wisco JJ, et al. Choice reaction time performance correlates with diffusion anisotropy in white matter pathways supporting visuospatial attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Aug 23;102(34):12212-7. Epub 2005 Aug 15. doi: 10.1073/pnas.0407259102.

Поступила 1.04.2019

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.

Портик О.А., Царевская Ю.Н., Ефимцев А.Ю., Алексеева Т.М., Труфанов Г.Е.
 ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
 Санкт-Петербург, Россия
 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: клиничко-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты

Постгипоксическая энцефалопатия является частым осложнением аортокоронарного шунтирования (АКШ), включающим в себя инсульт, делирий раннего послеоперационного периода, послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД). Обсуждаются более выраженные распространенность и тяжесть ПОКД при проведении операции с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК).

Цель исследования — анализ различных типов мозговой дисфункции у пациентов, перенесших АКШ, и определение роли в ее развитии периоперационных факторов.

Пациенты и методы. В исследование включено 53 пациента, перенесших АКШ по поводу ишемической болезни сердца в плановом порядке. В 1-ю группу вошли 20 пациентов, оперированных на работающем сердце; во 2-ю группу — 33 пациента, у которых шунтирование выполнялось с использованием АИК. Проводились нейропсихологическое тестирование и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (структурные и функциональные методики).

Результаты и обсуждение. Постгипоксическая энцефалопатия диагностирована у 10% пациентов 1-й группы и у 67% больных 2-й группы ($p=0,05$), причем именно у пациентов 2-й группы наблюдались все три типа мозговой дисфункции. Такие факторы, как возраст старше 70 лет, средний уровень образования, курение, индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, фракция выброса $<50\%$, стенокардия напряжения III класса, длительность операции >210 мин, пережатия аорты >55 мин, работы АИК >115 мин, продемонстрировали статистически значимую связь с появлением ПОКД ($p<0,05$). Во 2-й группе при выполнении МРТ отмечалось ослабление положительной функциональной связи медиальной префронтальной коры с задним отделом поясной извилины ($<0,005$), у 18% пациентов выявлены зоны острой ишемии.

Заключение. Хирургическая реваскуляризация миокарда с использованием АИК сопровождается более высокой вероятностью возникновения ПОКД, чем АКШ на работающем сердце. При использовании АИК выявлены следующие факторы, способствующие развитию ПОКД: увеличение возраста, низкий когнитивный статус до операции, курение, длительное использование АИК.

Ключевые слова: постгипоксическая энцефалопатия; инсульт в кардиохирургии; послеоперационная когнитивная дисфункция; искусственное кровообращение; работающее сердце.

Контакты: Ольга Александровна Портник; olgaportik@gmail.com

Для ссылки: Портник ОА, Царевская ЮН, Ефимцев АЮ и др. Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: клиничко-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):35–42.

Posthypoxic encephalopathy in patients undergoing coronary artery bypass surgery: clinical, neuropsychological, and neuroimaging aspects

Portik O.A., Tsarevskaya Yu.N., Efimtsev A.Yu., Alekseeva T.M., Trufanov G.E.

V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
 2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341

Posthypoxic encephalopathy is a frequent complication after coronary artery bypass surgery (CABG), which includes stroke, early postoperative delirium, and postoperative cognitive dysfunction (PCD). The more pronounced prevalence and severity of the latter during surgery using extracorporeal circulation are currently being discussed.

Objective: to analyze various types of cerebral dysfunction in patients undergoing CABG and to determine the role of perioperative factors in its development.

Patients and methods. The investigation enrolled 53 patients who had undergone elective CABG for coronary heart disease. Group 1 included 20 patients who had undergone beating-heart surgery; Group 2 comprised 33 patients, in whom CABG had been performed using extracorporeal circulation (ECC). Neuropsychological testing and brain magnetic resonance imaging (MRI) (structural and functional techniques) were carried out.

Results and discussion. Posthypoxic encephalopathy was diagnosed in 10 and 67% of patients in Group 1 and 2, respectively ($p=0.05$); these were precisely all the three types of brain dysfunction which were observed in Group 2 patients. Factors, such as over 70 years of age; median level of education; smoking; body mass index $>30 \text{ kg/m}^2$; ejection fraction $<50\%$; class III effort angina; >210 -min surgery duration; >55 -min

aortic ligation; and >115-min ECC, showed a statistically significant association with the onset of PCD ($p < 0.05$). In Group 2, MRI revealed a weaker positive functional relationship of the medial prefrontal cortex with the posterior cingulate gyrus (< 0.005); 18% of patients were found to have acute ischemic zones.

Conclusion. Surgical myocardial revascularization using ECC is associated with a greater likelihood of PCD than beating-heart CABG. The factors that favored the development of PCD, such as increased age, low preoperative cognitive status, smoking, and long-term use of ECC, were identified when applying ECC.

Keywords: posthypoxic encephalopathy; stroke in cardiac surgery; postoperative cognitive dysfunction, extracorporeal circulation, beating heart.

Contact: Olga Aleksandrovna Portik; olgaportik@gmail.com

For reference: Portik OA, Tsarevskaya YuN, Efimtsev AYU, et al. Posthypoxic encephalopathy in patients undergoing coronary artery bypass surgery: clinical, neuropsychological, and neuroimaging aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):35–42.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-35-42

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать устойчивое лидирующее положение среди причин общей смертности в России. Большая доля смертей вызвана ишемической болезнью сердца (ИБС), и, к сожалению, этот показатель имеет тенденцию к росту. Наиболее эффективной стратегией борьбы с ИБС признается хирургическое лечение — реваскуляризация миокарда с помощью аортокоронарного шунтирования (АКШ). С одной стороны, она позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений при многососудистом поражении миокарда, повысить продолжительность и качество жизни пациентов с клинически выраженной стенокардией [1]. С другой стороны, такая операция сопряжена с высокой распространенностью периоперационного повреждения ЦНС, клинические типы которого включают делирий раннего послеоперационного периода, инсульт, послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД) [2]. Так, инсульт поражает до 10% пациентов после АКШ, чаще он относится к кардиоэмболическому подтипу, сопровождается повышенным риском нестабильности системной гемодинамики, наличием противопоказаний к проведению тромболитической терапии [3]. ПОКД развивается у 50–80% пациентов в раннем периоде после операции [4]. Имеются данные о последующем усугублении снижения когнитивных функций, быстрой их трансформации в стойкие нарушения в виде деменции [5]. Делирий раннего послеоперационного периода, несмотря на быстротечность клинических проявлений, считается осложнением, ассоциированным с высоким риском развития отдаленных когнитивных нарушений (КН), госпитальной инфекции, а также увеличивающим сроки пребывания в стационаре [6]. Таким образом, постгипоксическая энцефалопатия в кардиохирургии может приводить к социальной дезадаптации и инвалидизации (нередко лиц трудоспособного возраста), а также к постоянному повышению финансовых затрат на лечение и реабилитацию [7].

Для уменьшения негативного влияния на головной мозг и другие органы возможно проведение операции на работающем сердце, без использования аппарата искусственного кровообращения (АИК), однако она требует определенного мастерства и опыта хирурга. Несмотря на постоянно совершенствующиеся методики операции, уровень церебральных осложнений остается высоким. Это указывает на то, что данные о влияющих на состояние головного мозга периоперационных факторах противоречивы и требуют дальнейшего уточнения.

В последнее время получают распространение уникальные методики обследования пациентов, в том числе функциональные, которые позволяют объективизировать признаки ПОКД. Функциональная связность состояния покоя — это нейрофизиологическое явление, характеризующееся общими спонтанными низкочастотными колебаниями сигнала (определяемыми как разность степени насыщения крови окси- и дезоксигемоглобином на основе техники blood oxygenation level dependent contrast, BOLD) между функционально связанными областями мозга в отсутствие активных заданий [8]. Идентифицированы функциональные сети покоя для моторной системы, интроспективного мышления и памяти, «сеть выявления значимости», сенсомоторной интеграции, обработки слуховой информации и исполнительного функционирования более высокого порядка. Наиболее часто выявляемая и изученная функциональная сеть покоя — сеть пассивного режима работы головного мозга (СПРР ГМ) [9]. Основной компонент СПРР ГМ — задняя поясная кора (posterior cingulate cortex) тесно анатомически связана с другими его отделами и играет ведущую роль в глобальных коммуникационных процессах в головном мозге [10]. Можно предположить, что периоперационные изменения в СПРР ГМ связаны с КН у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство.

Цель исследования — на основании данных клико-неврологического, нейропсихологического и нейровизуального исследований проанализировать различные типы мозговой дисфункции, их морфофункциональные маркеры у пациентов, перенесших АКШ, а также оценить роль периоперационных факторов риска.

Пациенты и методы. Для участия в исследовании были отобраны 53 пациента, которым было выполнено АКШ по поводу ИБС в плановом порядке на базе Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) с мая по декабрь 2018 г. Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин, средний возраст 66 [60; 70] лет), у которых операция проведена на работающем сердце. Во 2-ю группу включено 33 пациента (23 мужчины и 10 женщин, средний возраст 65 [57; 71] лет), у которых АКШ выполнено с использованием АИК. Все больные получили исчерпывающую информацию о цели, характере, ходе и объеме исследования и подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом центра 12.02.2018 г.

Таблица 1. Клинические типы мозговой дисфункции у пациентов 1-й и 2-й групп, n (%)

Группа пациентов	Инсульт	ПОКД	Делирий раннего послеоперационного периода
1-я	0 (0)	2 (10)	0 (0)
2-я	6 (18)*	15 (46)*	1 (3)*

* — полученный критерий Манна–Уитни меньше критического значения ($p=0,05$).

Для всесторонней оценки состояния головного мозга клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование пациентов выполняли в два этапа: за 3–4 дня до операции и на 5–6-й день после операции. Объективное неврологическое обследование осуществляли по общепринятой в классической неврологии методике. К патологическим проявлениям относили отчетливо выраженные неврологические симптомы и синдромы. Для объективной и комплексной оценки когнитивных функций использовали методики: краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA), тесты запоминания 5 слов, рисования часов, пробу Шульте. При наличии клинически значимых аффективных нарушений по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) пациента исключали из исследования.

Всем пациентам было проведено комплексное исследование: магнитно-резонансная томография (МРТ) на томографе с силой индукции магнитного поля 3 Т, с применением специальной МР-катушки для головы Head Coil в двух временных точках — за 3–4 дня до операции и на 5–6-й день после операции. Структурная МРТ была выполнена с использованием импульсной последовательности высокого разре-

шения T1-взвешенного градиентного эхо MPRAGE (время повторения, TR — 2300 мс, время эхо, TE — 3 мс, угол поворота спинов, FA — 9°, FOV — 220×220 мм, матрица — 320×256, толщина среза — 1,2 мм, количество срезов — 160, количество повторений — 1, время сканирования — 9 мин 14 с); импульсной последовательности FLAIR (инверсия-

восстановление с подавлением сигнала от «свободной» жидкости: FOV — 199×220 мм, толщина среза — 4,0 мм, TR — 9000 мс, TE — 93 мс, матрица — 256×232, количество срезов — 27, время сканирования — 4 мин 50 с); T2-взвешенной импульсной последовательности (FOV — 220×220 мм, толщина среза — 4,0 мм, TR — 6000 мс, TE — 93 мс, матрица — 320×320, количество срезов — 27, время сканирования — 2 мин 30 с); диффузионно-взвешенных изображений — DWI (FOV — 230×230 мм, толщина среза — 5,0 мм, TR — 3300 мс, TE — 96 мс, матрица — 192×192, количество срезов — 21, время сканирования — 1 мин 4 с). Функциональная МРТ (фМРТ) в покое проведена с использованием импульсных последовательностей gre_field_mapping (FOV — 192×192 мм, толщина среза — 3 мм, TR — 400 мс, TE — 7,4 мс, матрица — 64×64, количество срезов — 36, время сканирования — 54 с); ep2_120_bold_Rest (TR — 3000 мс, TE — 30 мс, FA — 90°, FOV — 192×192 мм, матрица — 64×64, толщина среза — 4,5 мм, количество срезов — 29, количество повторений — 120, время сканирования — 6 мин 8 с). Пациенты должны были лежать с открытыми глазами (не спать), без фиксации взгляда. Статистическую обработку и оценку результатов нейровизуализационных исследований (данных фМРТ покоя) осуществляли с помощью программного пакета CONN v.18 (Functional connectivity toolbox).

Таблица 2. Динамика показателей нейропсихологических тестов у пациентов 1-й и 2-й групп

Тест	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=33)		p
	до операции	после операции	до операции	после операции	
MMSE	30 [29; 30] p*=0,157	30 [29; 30]	29 [29; 30] p*=0,004	29 [28; 30]	p ₁ =0,1 p ₂ =0,04
MoCA	28 [28; 29,8] p*=0,002	27,5 [27; 28,8]	28 [27; 29,5] p*=0,0003	26 [23,5; 28,5]	p ₁ =0,2 p ₂ =0,03
Тест запоминания 5 слов	4 [4; 5] p*=0,035	4 [3; 4,8]	4 [4; 5] p*=0,0002	3 [2; 4,5]	p ₁ =0,6 p ₂ =0,03
Тест рисования часов	10 [10; 10] p*=0,041	10 [9; 10]	10 [9; 10] p*=0,0005	9 [7,5; 10]	p ₁ =0,4 p ₂ =0,004
Проба Шульте:					
таблица 1	36 [35; 40] p*=0,001	39 [37; 42]	37 [35; 40] p*=0,001	39 [38; 43,5]	p ₁ =0,8 p ₂ =0,05
таблица 2	36 [33,3; 37] p*=0,0001	38 [36; 39]	36 [35; 38] p*=0,002	39 [36; 46,5]	p ₁ =0,7 p ₂ =0,04
таблица 3	32 [32; 35] p*=0,0001	36 [35; 38]	35 [33,5; 37] p*=0,004	38 [35,5; 46,6]	p ₁ =0,06 p ₂ =0,02
таблица 4	35 [34; 37,8] p*=0,0002	37,5 [36; 39]	36 [35; 38] p*=0,0003	42 [39; 47]	p ₁ =0,8 p ₂ =0,03
таблица 5	36 [33,5; 37] p*=0,365	36 [33,8; 38]	35 [33; 39] p*=0,01	47 [43; 52]	p ₁ =0,09 p ₂ =0,003

Примечание. * — значимость различий определена по критерию Вилкоксона. Представлена значимость различий между группами: p₁ — дооперационное тестирование; p₂ — послеоперационное тестирование.

Таблица 3. Влияние факторов риска на развитие ПОКД у пациентов 2-й группы

Фактор риска	χ^2	p	Коэффициент корреляции Спирмена	Теснота связи
Женский пол	0,75	0,39		
Возраст: >65 лет >70 лет	0,79 4,5	1,37 0,03*	0,52	Умеренная
Среднее образование	8,5	0,004*	0,71	Высокая
Курение	12,6	0,001*	0,86	Высокая
ИМТ >30 кг/м ²	3,5	0,05*	0,15	Слабая
ФВ >50%	4,9	0,04*	0,1	Слабая
Нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия)	0,16	0,68		
Стенокардия напряжения: II класса III класса	0,04 15,9	0,84 0,001*	0,91	Высокая
СД 2-го типа	2,3	0,13		
ИМ в анамнезе	0,18	0,67		
Продолжительность: операции >210 мин перезагрузки аорты >55 мин работы АИК >115 мин	4,1 3,5 4,9	0,04* 0,05* 0,03*	0,59 0,64 0,44	Умеренная Умеренная Умеренная

Примечание. * — статистически значимый результат; ИМТ — индекс массы тела; ФВ — фракция выброса; СД — сахарный диабет; ИМ — инфаркт миокарда.

Критериями включения являлись: показание к АКШ по поводу ИБС в плановом порядке; возраст от 44 до 75 лет.

Критерии исключения: инсульт; демиелинизирующие заболевания и объемные образования головного мозга; черепно-мозговая травма в анамнезе; повторное кардиохирургическое вмешательство; результат теста MMSE <24 баллов при первичном исследовании; хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации; онкогематологические и психические заболевания; тугоухость.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ IBM SPSS Statistics V.22 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Применяли оценку количественных показателей, для непараметрических данных — критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона парных сравнений, методику χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Изменение когнитивного статуса оценивали в сравнении с исходным уровнем до операции. Наличием ПОКД считали снижение показателей в двух и более тестах не менее чем на 10% от исходного уровня.

Результаты. Полученные в исследовании характеристики клинических типов мозговой дисфункции представлены в табл. 1.

Состояния, обусловленные периоперационным повреждением ЦНС, были выявлены у 10% пациентов 1-й группы и у 67% обследованных 2-й группы ($p = 0,05$), причем именно у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, наблюдались все три типа мозговой дисфункции. Так, в этой группе имел место эпизод делирия (в

1-е сутки после операции; $p = 0,05$), чаще встречался инсульт (ишемический тип, во всех случаях подтвержденный результатами МРТ головного мозга; $p = 0,05$), распространенность ПОКД была в 5 раз выше ($p = 0,05$).

Динамика результатов нейропсихологического тестирования пациентов обеих групп представлена в табл. 2. По данным первичного тестирования пациенты обеих групп были сопоставимы ($p > 0,05$). Очевидно, что и в той, и в другой группе в послеоперационном периоде наблюдалось снижение познавательных способностей, однако когнитивные функции у пациентов 1-й группы оказались более устойчивыми и подверженными меньшим изменениям, чем у пациентов 2-й группы. Во 2-й группе ухудшение результатов было зафиксировано во всех тестах, что может указывать на выраженное снижение когнитивных функций.

Детальный анализ пациентов 1-й группы показал наиболее частое (в 90% случаев) ухудшение показателей в пробе Шульте (таблицы 1–3 по сравнению с таблицей 4), МоСА-теста, запоминания 5 слов (соответственно в 85; 60 и 45% случаев). Во 2-й группе отмечено наиболее частое (у 82% пациентов) изменение результата таблицы 5 в пробе Шульте по сравнению с результатами таблиц 1, 3, МоСА-теста (соответственно у 79; 76 и 73%). Интересно, что увеличение времени работы с таблицами в пробе Шульте занимало лидирующее положение среди методик оценки когнитивных функций. Тем не менее увеличение времени, необходимого для завершения работы с таблицей в пробе Шульте, у пациентов 1-й группы находилось в пределах нормальных значений. Следовательно, можно говорить о снижении

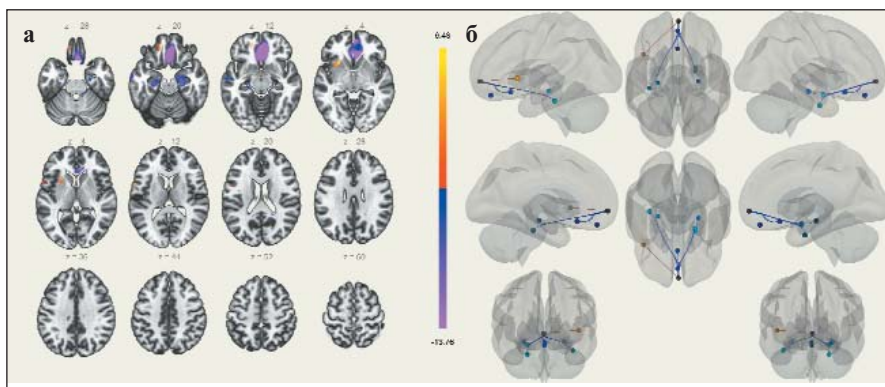


Рис. 1. Сравнение данных фМРТ в покое у пациентов обеих групп в первой временной точке по отношению к группе «норма». Здесь и на рис. 2, 3 — графическое представление результатов межгруппового статистического анализа: а — карты со схематическим изображением усиления и ослабления функциональных связей, совмещенные с анатомическим атласом головного мозга; б — 3D-реконструкция карты функциональных связей, совмещенных с анатомическим атласом головного мозга

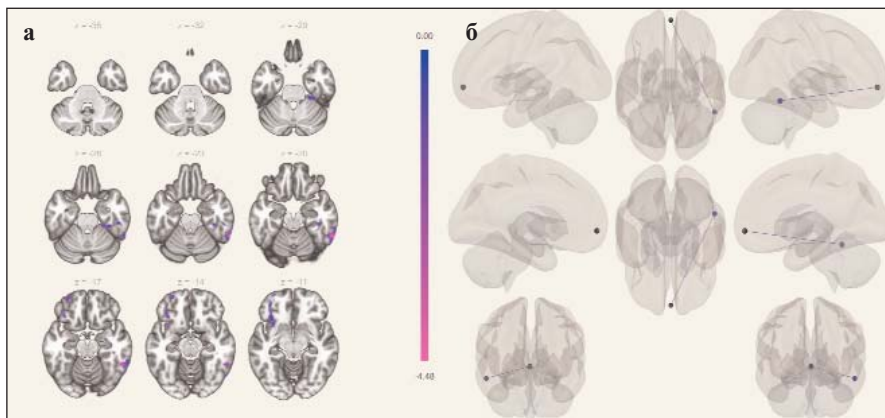


Рис. 2. Сравнение данных фМРТ в покое у пациентов 1-й группы между второй и первой временными точками

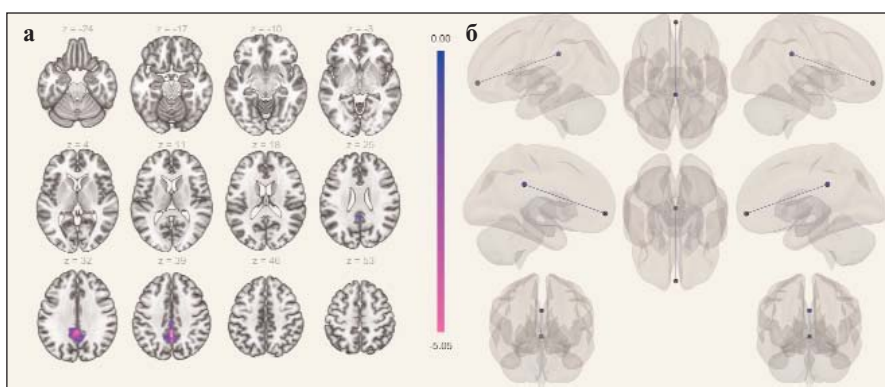


Рис. 3. Сравнение данных фМРТ в покое у пациентов 2-й группы между второй и первой временными точками

устойчивости внимания и работоспособности в динамике у пациентов обеих групп, но менее выраженном в 1-й группе. Любопытно и то, что у пациентов с ПОКД результаты МоСА-теста демонстрировали более заметную степень снижения, нежели показатели MMSE. Безусловно, MMSE не может считаться единственным достаточным тестом для оценки состояния пациентов в динамике. Однако подобное

наблюдение позволяет рассматривать МоСА-тест как наиболее чувствительный для выявления КН.

Проанализирована роль периоперационных факторов в развитии ПОКД после АКШ с использованием АИК у пациентов 2-й группы (табл. 3).

Анализ влияния представленных факторов на возникновение ПОКД показал, что на первом месте находятся общие показатели резерва организма (возраст, уровень образования, вредные привычки, масса тела), состояние сердечной мышцы (ФВ, стенокардия напряжения высокого класса), а также технические характеристики операции (длительность этапов). Обращает на себя внимание то, что у пациентов со средним образованием отмечен больший риск развития ПОКД, чем у пациентов с высшим образованием (коэффициент Спирмена 0,71). Практически так же велико значение курения (коэффициент Спирмена 0,86), ухудшающего адаптационные возможности микроциркуляторного русла. Безусловно, сниженные функциональные возможности сердца (низкая ФВ и высокий класс стенокардии) способствуют ограничению поступления кислорода к клеткам головного мозга и развитию церебральных осложнений в условиях гипоксии. В отношении аритмии, ИМ в анамнезе, а также СД статистически значимых различий и вывода о тесноте связи получить не удалось ($p > 0,05$).

Продолжительность операции составляла 110–300 мин, пережатия аорты — 21–116 мин, а работы АИК — 37–176 мин. Установлены статистически значимые параметры, отражающие умеренную связь упомянутых факторов риска с развитием ПОКД. Следовательно, технические моменты операции наряду с дооперационными факторами способны неблагоприятно воздействовать на функциональное состояние головного мозга, а значит, необходимо их своевременное планирование и коррекция.

По данным структурной МРТ головного мозга в предоперационном периоде у большинства пациентов обеих групп обнаружены субкортикально и перивентрикулярно расположенные очаги глиоза белого вещества, гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях (ВИ) и FLAIR и изогипоинтенсивного МР-сигнала на T1-ВИ сосудистого характера разной степени выраженности.

При выполнении МР-диффузии в послеоперационном периоде во 2-й группе в 18% случаев были определены

Таблица 4. Сравнение функциональных связей головного мозга у пациентов 1-й и 2-й групп в первой временной точке по отношению к группе «норма»

Зона ГМ	Полушарие	T	Воксель	% of atlas	Объем, мм ³
<i>Subcallosal Cortex</i>		-6,75	633	56	5064
<i>Atlas. Hippocampus r</i>	right	-6,64	262	38	2096
<i>Frontal Medial Cortex</i>		-6,11	640	65	5120
<i>Temporal Fusiform*eft</i>	left	-5,37	44	5	352
<i>Atlas. Hippocampus l</i>	left	-5,07	182	24	1456
<i>Parahippocampal*ght</i>	right	-4,55	76	12	608
<i>Networks. Salience. AInsula (L; *3,1)</i>	left	4,11	112	8	896
<i>Atlas. Amygdala r</i>	right	-3,95	146	43	1168

Таблица 5. Сравнение функциональных связей головного мозга у пациентов 2-й группы между второй и первой временными точками

Зона ГМ	Полушарие	T	Воксель	% of atlas	Объем, мм ³
<i>Cingulate Gyrus, post*ion</i>	right	-3,48	627	26	5016

Таблица 6. Сравнение функциональных связей головного мозга у пациентов 1-й группы между второй и первой временными точками

Зона ГМ	Полушарие	T	Воксель	% of atlas	Объем, мм ³
<i>Inferior Temporal*ght</i>	right	-3,51	486	18	3888

зоны повышения интенсивности МР-сигнала на FLAIR и T2-ВИ, с выраженным повышением интенсивности МР-сигнала на DWI ($b=1000$), с признаками ограничения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) на ИКД-картах по типу лакунарных инсультов. Подобных изменений у пациентов 1-й группы не выявлено.

При сравнении данных фМРТ в покое в обеих группах пациентов в первой (предоперационной) временной точке с группой «норма» определялись: усиление отрицательной функциональной связи медиальной префронтальной коры с областью передней левой островковой коры (*Salience Ainsula left*); ослабление положительных функциональных связей с фронтальной медиальной корой (*Frontal Medial Cortex*), подмозолистой корой (*Subcallosal Cortex*), правым и левым гиппокампом (*Hippocampus right, left*), височной веретенообразной извилиной слева (*Temporal Fusiform left*), правой мозжечковой миндалиной (*Amygdala right*), правой парагиппокампальной извилиной (*Parahippocampal gyrus right*; $p\text{-FDR corrected} < 0,005$; рис. 1).

При групповом анализе данных фМРТ в покое второй временной точки и первой временной точки у пациентов 1-й группы выявлялось ослабление отрицательной функциональной связи медиальной префронтальной коры с нижней височной извилиной справа (*Inferior Temporal right*; $p\text{-FDR corrected} < 0,005$; рис. 2). При групповом анализе данных фМРТ в покое второй (послеоперационной) временной точки и первой временной точки у пациентов 2-й группы отмечено ослабление положительной функциональной связи медиальной префронтальной коры с задним отделом поясной извилины (*Cingulate Gyrus posterior*; $p\text{-FDR corrected}$

$< 0,005$; рис. 3). Данные о функциональных связях головного мозга представлены в табл. 4–6.

Обсуждение. Полученные результаты, указывающие на более высокую распространенность неврологических осложнений у пациентов, оперированных с применением АИК, согласуются с данными исследований последних лет, посвященных этой проблеме. Так, на основании выводов наиболее обширного метаанализа (19 192 пациента) при выполнении операции на работающем сердце отсутствует необходимость в пережатии аорты, минимальна вероятность микроэмболии, на 28% ниже риск развития инсульта, что позволяет считать данную технику предпочтительной для пациентов с повышенным риском осложнений (старше 75 лет, с сопутствующей левожелудочковой недостаточностью, СД, хроническими заболеваниями легких и нуждающихся в повторном кардиохирургическом вмешательстве) [11].

Данные о сравнительно низком уровне ПОКД у пациентов, оперированных на работающем сердце, находят подтверждение и в других исследованиях. Однако в некоторых работах продолжают получать результаты, свидетельствующие об отсутствии статистически значимых различий. Существует мнение, что подобное противоречие основано на неоднородности критериев включения, сопутствующих заболеваний у пациентов, а также подходов к определению ПОКД [12]. Так, вывод о наличии ПОКД может основываться на различных принципах: варьирование результатов тестов на ≥ 1 стандартное отклонение, ухудшение показателей не менее чем на 20% в не менее чем 20% тестов, усреднение показателей с использованием Z-статистики. Широко применяется выявление снижения результатов в двух те-

стах и более не менее чем на 10% от исходного уровня. Без сомнений, важную роль играет и использование разных методик для нейропсихологического тестирования (а таких методик более 70), что усложняет сопоставление выводов. Тем не менее наибольшее распространение получили такие тесты, как MMSE, MoCA, проба Шульте, тест слежения, методика вербальных ассоциаций, тесты запоминания слов, повторения цифр в прямом и обратном порядке, соединения точек, рисования часов, воспроизведения ассоциаций. В работах последних лет определена важная роль периперационных патофизиологических факторов, запускающих повреждающие механизмы гипоксии, среди которых возраст [13], пол, сопутствующие заболевания и морфофункциональные характеристики сердечной мышцы [14], уровень когнитивных функций до операции, послеоперационный болевой синдром и нарушения сна [15]. Наиболее часто находят статистически значимую закономерность в отношении возраста старше 65–70 лет, женского пола, хронической сердечной недостаточности и инсульта в анамнезе [16, 12]. Влияние возраста отмечают большинство исследователей. Вероятно, его можно рассматривать как дополнительное подтверждение концепции «когнитивного резерва», состоящей в том, что под влиянием интеллектуальных нагрузок (профессиональные и во время досуга) происходят структурные и функциональные модификации нейронов и повышение их способности противостоять повреждающим и дестабилизирующим воздействиям [17]. Оценка вклада сопутствующих заболеваний в развитие неврологических осложнений нашла отражение в шкале EuroScore. Каждый фактор, связанный с увеличением смертности при операциях на сердце, получает оценку в баллах, а их сумма является показателем риска EuroScore. К принимаемым в расчет показателям относят: возраст, женский пол, соматические заболевания (хронические заболевания легких, септический эндокардит, легочная гипертензия), лабораторные данные (повышенный уровень сывороточного креатинина), особенности показаний к операции (неотложная операция, критическое состояние больного перед вмешательством, манипуляция на грудном отделе аорты), характеристики функциональных резервов миокарда (кардиохирургические вмешательства и инфаркт миокарда в анамнезе, дисфункция левого желудочка, нестабильная стенокардия, постинфарктный разрыв межжелудочковой перегородки). Также учитываются 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 значимо сильная связь частоты развития церебральных осложнений с результатом EuroScore у пациентов, перенесших операцию в условиях искусственного кровообращения [14]. Отдельное значимое место занимают специфические факторы проведения операции с использованием АИК: гипоперфузия и микроэмболия, непulsирующий характер мозгового кровотока и нарушение его ауторегуляции, механизм

реперфузии и артериовенозный дисбаланс, повреждение гематоэнцефалического барьера и системный воспалительный ответ. Патофизиологической основой этих факторов выступают эндотелиальная дисфункция, системная вазоконстрикция, активация анаэробного метаболизма, эксайтотоксичность, образование активных форм кислорода и другие факторы, запускающие типовой патологический процесс — гипоксию. Показано, что длительность искусственного кровообращения более 120–180 мин может рассматриваться как клиническая модель острой глобальной ишемии головного мозга [18, 11].

Регистрация изменений функциональных сетей покоя, в частности у кардиохирургических пациентов, пока не стала рутинным исследованием и представляет научный интерес. Так, разнообразные изменения в сетях выявляют при некоторых состояниях, ассоциированных со снижением когнитивных функций, включая возрастные изменения [19], болезнь Альцгеймера [20] и делирий [21]. В настоящем исследовании получены данные о дестабилизации связей нижней височной извилины. Состояние рабочей сети покоя, в состав которой входит данная зона, характеризуется высокой лабильностью и встречается при разнообразной патологии с негрубыми КН, в том числе невротического спектра (с элементами астеноневротического синдрома) [22]. Дестабилизация же функциональной связи заднего отдела поясной извилины требует пристального внимания. Известно, что это образование является важнейшим компонентом СПРР ГМ (занимающей высокое положение в иерархии сетей), играет интегративную роль в когнитивных процессах и формировании сознания, характеризуется стабильностью, более высоким уровнем организации белого вещества, повышенной плотностью дендритов и выраженной метаболической активностью [23]. Изменения метаболизма данного участка определяются при наиболее выраженных дестабилизирующих влияниях на функциональное состояние головного мозга, что позволяет рассматривать их как маркер ПОКД.

У пациентов, оперированных с использованием АИК, церебральные осложнения отличаются большей частотой и тяжестью.

Заключение. Таким образом, хирургическая реваскуляризация миокарда с использованием АИК характеризуется более ощутимым дестабилизирующим влиянием на функциональное состояние головного мозга по сравнению с использованием методики АКШ на работающем сердце. Факторы, способствующие развитию ПОКД при использовании АИК: увеличение возраста, низкий когнитивный статус до операции, курение, функциональное состояние миокарда и длительное использование АИК. ФМРТ позволяет выявить морфофункциональные изменения головного мозга при послеоперационных КН, сопоставить их с основными клиническими и психофизиологическими характеристиками пациентов, что открывает новые возможности для диагностики, а также для определения маркеров ПОКД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суханов СГ, Марченко АВ, Мяслюк ПА и др. Предикторы цереброваскулярных нарушений у пациентов после операции коронарного шунтирования. Альманах клинической медицины. 2015;(38):58-63. [Sukhanov SG, Marchenko AV, Myaluk PA, et al. Predictors of cerebrovascular disorders in patients after coronary artery bypass surgery. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2015;(38): 58-63. (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2015-38-58-63.
2. 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.
3. 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 psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):34-39. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20171174134-39.
4. 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.)].
5. 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.
6. 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.
7. Помешкина СА, Боровик ИВ, Крупянко ЕВ и др. Приверженность к медикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. Сибирский медицинский журнал. 2013;28(4):71-76. [Pomeshkina SA, Borovik IV, Krupyanko EV, et al. Adherence to drug therapy of patients with coronary heart disease undergoing coronary bypass surgery. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;28(4):71-76. (In Russ.)].
8. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Sep 12;103(37):13848-53. Epub 2006 Aug 31.
9. Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*. 2015 Jul 8;38:433-47. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030. Epub 2015 May 4.
10. van den Heuvel MP, Sporns O. An anatomical substrate for integration among functional networks in human cortex. *J Neurosci*. 2013 Sep 4;33(36):14489-500. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2128-13.2013.
11. Kowalewski M, Pawliszka W, Malvindi PG, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jan;151(1):60-77.
12. Yuan SM, Lin H. Postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019 Jan-Feb; 34(1):76-84.
13. 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.athoracsur.2014.12.057.
14. 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):28-31. [Shonbin AN, Bystrov DO, Zavolozhin AS, et al. Modern approach to risk stratification of cardiosurgery operations on the EuroScore and EuroScore II scales. *Ekologiya cheloveka*. 2012;(3):28-31. (In Russ.)].
15. 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.)].
16. Loberman D, Consalvi C, Healey A, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary artery bypass surgery-more than a decade of experience in a single center. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Sep;66(6):452-456.
17. 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, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2S):62-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68.
18. Цыган НВ, Андреев РВ, Пелешок АС и др. Послеоперационная мозговая дисфункция при хирургических операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения. Вестник Российской военной 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.)].
19. Sala-Llanch R, Bartres-Faz D, Junque C. Reorganization of brain networks in aging: A review of functional connectivity studies. *Front Psychol*. 2015 May 21;6:663. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00663. eCollection 2015.
20. Dennis EL, Thompson PM. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev*. 2014 Mar;24(1):49-62. doi: 10.1007/s11065-014-9249-6. Epub 2014 Feb 23.
21. Choi SH, Lee H, Chung TS, et al. Neural network functional connectivity during and after an episode of delirium. *Am J Psychiatry*. 2012 May;169(5):498-507. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11060976.
22. Meunier D, Lambiotte R, Fornito A, et al. Hierarchical modularity in human brain functional networks. *Front Neuroinform*. 2009 Oct 30; 3:37. doi: 10.3389/neuro.11.037.2009. eCollection 2009.
23. Browndyke JN, Berger M, Harshbarger TB, et al. Resting-state functional connectivity and cognition after major cardiac surgery in older adults without preoperative cognitive impairment: preliminary findings. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Jan;65(1):e6-e12.

Поступила 9.07.2019

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.

Бойко А.Н.^{1,2}, Козин М.С.^{1,2}, Осьмак Г.Ж.^{1,2}, Кулакова О.Г.¹, Фаворова О.О.¹¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Митохондриальный геном и риск рассеянного склероза

Определенный вклад в формирование генетического риска развития рассеянного склероза (РС) вносит полиморфизм митохондриальной ДНК (мтДНК).

Цель исследования — анализ частоты вариантов мтДНК у больных РС и лиц контрольной группы в русской популяции. Подобное исследование проведено впервые.

Пациенты и методы. В русской популяции выполнено исследование полиморфизма мтДНК у 283 неродственных больных с ремиттирующим течением РС и у 290 неродственных здоровых лиц контрольной группы, сопоставимой с группой РС по полу и возрасту.

Результаты и обсуждение. Частота гаплогруппы J у пациентов РС была в 2 раза выше, чем в контрольной группе ($p=0,0055$; отношение шансов, ОШ 2,00; 95% доверительный интервал, ДИ 1,21–3,41). Эта ассоциация наблюдается преимущественно у женщин ($p=0,0083$; ОШ 2,20; 95% ДИ 1,19–4,03). Также выявлена достоверная ассоциация с РС аллеля A гена MT-ND5 (m. 13708G>A) ($p=0,03$; ОШ 1,89; 95% ДИ 1,11–3,32). При стратификации по полу отмечено, что связь с РС достоверна только у женщин ($p=0,009$; ОШ 2,52; 95% ДИ 1,29–5,14). Дальнейшие исследования будут направлены на анализ вариабельности мтДНК (на уровне отдельных полиморфных вариантов, гаплогрупп и полного генома) у больных ремиттирующим РС и первично-прогрессирующим РС в сравнении со здоровыми лицами, а также у больных ремиттирующим РС в зависимости от тяжести заболевания.

Заключение. Полученные в русской популяции данные свидетельствуют об участии вариативности мтДНК в формировании предрасположенности к РС, в большей степени у женщин.

Ключевые слова: рассеянный склероз; генетическая предрасположенность; русские; митохондрии; гаплогруппа; однонуклеотидный полиморфизм.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Козин М.С, Осьмак ГЖ и др. Митохондриальный геном и риск рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):43–46.

Mitochondrial genome and risk of multiple sclerosis

Boyko A.N.^{1,2}, Kozin M.S.^{1,2}, Osmak G.Zh.^{1,2}, Kulakova O.G.¹, Favorova O.O.¹¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;²Department of Neuroimmunology, Federal Center of Cerebrovascular Disease and Stroke, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997

Mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphism makes a certain contribution to the formation of a genetic risk of multiple sclerosis (MS).

Objective: to analyze the frequency of mtDNA variants in patients with MS and control individuals in the Russian population. A similar study was conducted for the first time.

Patients and methods. The polymorphism of mtDNA was studied in the Russian population: in 283 unrelated patients with relapsing-remitting MS and in 290 unrelated healthy controls matched for gender and age.

Results and discussion. The frequency of haplogroup J in the patients with MS was twice higher than that in the control group ($p=0.0055$) (odds ratio (OR) 2.00; 95% confidence interval (CI). 1.21–3.41). This association was mostly observed in women ($p=0.0083$) (OR 2.20; 95% CI, 1.19–4.03). There was also a significant association of the A allele of MT-ND5 (m. 13708G>A) with MS ($p=0.03$) (OR 1.89; 95% CI 1.11–3.32). Sex stratification showed that the association with MS was significant only in women ($p=0.009$; OR, 2.52; 95% CI, 1.29–5.14). Further investigations will aim to analyze mtDNA variability (at the level of individual polymorphisms, haplogroups, and whole genome) in patients with relapsing-remitting MS and in those with primary progressive MS versus healthy individuals and patients with relapsing-remitting MS according to disease severity.

Conclusion. The data obtained in the Russian population suggest that mtDNA variations are involved in MS risk, to a greater extent in women.

Keywords: multiple sclerosis; genetic predisposition; Russians; mitochondria; haplogroup; single-nucleotide polymorphism

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Kozin MS, Osmak GZh, et al. Mitochondrial genome and risk of multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):43–46.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-43-46

Рассеянный склероз (РС) — распространенное заболевание мозга. В последнее время в мире количество пациентов с РС увеличивается на 10% каждые 5 лет, достигая почти 3 млн [1, 2]. РС характеризуется серьезными социальными

последствиями, поскольку, начавшись в молодом возрасте, при отсутствии адекватного лечения заболевание прогрессирует, что приводит к потере трудоспособности и в итоге — к тяжелой инвалидизации [3].

Хорошо известна наследственная предрасположенность к развитию РС, причем семейные случаи составляют 5–10% в общей популяции больных [4]. Риск развития РС среди членов семьи определяется генетической дистанцией от пробанда и наиболее высок у ближайших родственников последнего, но не подчиняется менделевским законам [5]. Этот тип наследования характерен для полигенных заболеваний, когда существует множество независимых или взаимодействующих полиморфных вариантов генов, каждый из которых может лишь незначительно влиять на предрасположенность к заболеванию. В результате многолетних исследований с использованием как традиционного подхода «ген-кандидат», так и современных методов полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) было идентифицировано более 200 независимых локусов, связанных с повышенным риском РС. Из этих локусов только область главного комплекса гистосовместимости II класса на хромосоме 6 почти во всех популяциях существенно влияет на риск РС, в то время как каждый из оставшихся локусов вносит небольшой вклад в восприимчивость к РС [6, 7], в том числе у детей [8]. Однако совокупная изменчивость всех идентифицированных ядерных локусов объясняет не более трети наследуемости [6, 9].

Согласно современным представлениям, помимо генетических факторов, как и в случае других полигенных заболеваний, в развитие РС могут вносить вклад эпигенетические эффекты, например метилирование ДНК, посттранскрипционная регуляция молекулами микроРНК и ковалентная модификация гистонов [10–12], а также воздействие провоцирующих факторов внешней среды [13].

Одной из возможных причин этого феномена может быть неучтенное влияние вариабельности митохондриального генома на риск развития полигенного заболевания. В случае РС это предположение хорошо согласуется с данными о том, что нарушение функции митохондрий является одним из ключевых факторов, приводящих к нейродегенерации при РС [14]. Митохондрии также активно участвуют в реализации врожденного иммунитета [15] и иммунорегуляции [16], в частности являясь основным звеном регуляции метаболизма Т-регуляторных клеток (Т-рег), имеющих принципиальное значение для развития РС [17]. Повышение содержания растворимой митохондриальной ДНК (мтДНК) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) наблюдается на ранних стадиях ремиттирующего РС [18]. Однако на поздних стадиях при тяжелом прогрессирующем РС отмечено снижение концентрации мтДНК в ЦСЖ умерших больных РС [19]. Повреждение митохондрий может быть важным пусковым механизмом аутоиммунных реакций в ткани мозга [20].

Цель исследования — анализ частоты вариантов мтДНК у больных РС и лиц контрольной группы в русской популяции. Подобное исследование проведено впервые.

Пациенты и методы. В исследование было включено 283 неродственных больных РС (198 женщин и 85 мужчин), у которых диагностировано ремиттирующее течение РС по критериям Мак-Дональда [21]. Средний возраст больных РС на момент получения образцов крови составил $38,0 \pm 10,5$ года, средний возраст начала заболевания — $28,0 \pm 9,1$ года. В контрольную группу вошли 290 неродственных здоровых индивидов, сопоставимых с больными РС по полу (197 женщин и 93 мужчины) и возрасту (средний возраст $40,9 \pm 12,9$ года). Все участники исследования были этнические русские (по дан-

ным опроса, все члены семей в двух поколениях были русские) и проживали в европейской части России.

Проведено типирование однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) мтДНК: rs3928305 (m.1719G>A) гена *MT-RNR2*; rs1599988 (m.4216T>C) гена *MT-ND1*; rs28357980 (m.4917A>G) гена *MT-ND2*; rs2015062 (m.7028C>T) гена *COXI*; rs193303045 (m.9055G>A) гена *ATP6*; rs2853498 (m.12308A>G) гена *MT-TL2*; rs2853826 (m.10398A>G) гена *MT-ND3*; rs28359178 (m.13708G>A) гена *MT-ND5*. Митохондриальная гаплогруппа (H, J, K или U) определялась на основе комбинации маркерных SNP. Гаплогруппа H была определена как расширенный гаплотип G1719, C7028, G9055, A10398, A12308; гаплогруппа J — как гаплотип G1719, T7028, G9055, G10398, A12308; гаплогруппы K и U — как гаплотип G1719, T7028, A9055, G10398, G12308 и гаплотип G1719, T7028, G9055, A10398, G12308 соответственно.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения APSampler, основанного на применении методов Монте-Карло с цепями Маркова и байесовской непараметрической статистики [22]. Уровень значимости выявленных ассоциаций определяли на основе точного критерия Фишера, оценки соответствующего отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Ассоциации считали значимыми при $p < 0,05$, если 95% ДИ не пересекал 1.

Результаты. Проанализирована частота вариантов митохондриального генома m.1719G>A, m.7028C>T, m.9055G>A, m.10398A>G, m.12308A>G, m.4216T>C, m.4917A>G, m.13708G>A. Выявлена значимая ассоциация с РС аллеля А гена *MT-ND5* (m.13708G>A): $p=0,03$, ОШ — 1,89, 95% ДИ — 1,11–3,32. Достоверных различий в частотах носительства других исследованных SNP обнаружено не было.

Встречаемость гаплогруппы J у пациентов с РС (15,9%) оказалась почти в 2 раза выше, чем у лиц контрольной группы (8,6%), и была достоверно связана с РС ($p=0,0055$; ОШ 2,00; 95% ДИ 1,21–3,41). Для гаплогрупп H, K и U не обнаружено ассоциации с РС.

Поскольку РС значительно чаще наблюдается у женщин по сравнению с мужчинами и имеются гендерные различия в генетических факторах риска развития заболевания, анализ ассоциации как отдельных SNP, так и гаплогрупп H, J, K, U с РС был проведен отдельно для мужчин и женщин. У мужчин не выявлено значимых ассоциаций ни с одной из изученных гаплогрупп, в то время как ассоциация гаплогруппы J с РС имела как у женщин, так и в общей выборке ($p=0,0083$; ОШ 2,20; 95% ДИ 1,19–4,03) [23]. При стратификации по полу также отмечено, что связь с РС аллеля А гена *MT-ND5* (m.13708G>A) достоверна только у женщин, причем значение p было в 3 раза ниже ($p=0,009$), чем в общей группе, при более высоком ОШ (2,52; 95% ДИ 1,29–5,14). Значимых ассоциаций вариантов m.4216T>C, m.4917A>G с РС не обнаружено [24].

Обсуждение. Митохондриальный геном человека представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу ДНК (мтДНК). По сравнению с ядерным геномом небольшой митохондриальный геном (16569 п. н.) характеризуется высокой степенью компактизации, отсутствием интронов и больших промежутков между генами. Единственный протяженный некодирующий участок мтДНК имеет длину 1122 п. н. и располагается в «контрольном регионе», содержащем точку инициации репликации и промоторы транскрипции тяжелой и легкой цепей [25, 26].

Основными отличительными чертами митохондриального генома, как известно, являются только материнский тип наследования и отсутствие рекомбинации. Эти характеристики позволили исследователям объединить различные варианты мтДНК в гаплогруппы: группы родственных гаплотипов, присутствующих у людей, имеющих общего предка по материнской линии и унаследовавших одну или несколько нуклеотидных замен. Для отнесения образца к гаплогруппе достаточно одной конкретной замены в определенном участке ДНК [27]. Частоты гаплогрупп сильно варьируются в разных географических зонах и у отдельных этносов. Среди населения Европы наиболее распространены гаплогруппы H, T и U (частота >10%), тогда как гаплогруппы J, K и W встречаются в 5–10% случаев. В азиатском регионе преобладают гаплогруппы A, B, C, D, F и M.

Ранние исследования проводились на сравнительно небольших выборках больных РС, и уже в них были обнаружены значимые ассоциации. В одной из работ, выполненных на персидской популяции Ирана и опубликованных в 2005 г., наблюдалась ассоциация с РС гаплогрупп A и K [28], а в другой — гаплогрупп BM и J [29]. В более крупном исследовании в США, включавшем американских пациентов европейского происхождения, подтверждена ассоциация с РС гаплотипа K, тогда как для гаплотипа J она оказалась недостоверной [30]. В европейском исследовании, проведенном на объединенной выборке из 1092 больных РС и 1082 лиц контрольной группы из Испании, Норвегии и Германии, ассоциация с РС была выявлена для гаплогруппы J [31]. В исследовании с участием более 7 тыс. пациентов с РС из разных европейских этнических групп и 14 тыс. лиц контрольной группы было подтверждено, что носительство гаплогруппы J мтДНК является фактором риска РС у европейцев [32].

Таким образом, носительство гаплогруппы J или входящего в ее состав гаплотипа J*, определяемого по носительству вариантов mt10398*G, mt13708*A, mt14798*C, является фактором риска РС у европейцев [31, 32] и у иранцев [29]. Также отмечена ассоциация РС с гаплогруппой K у иранцев [28] и входящего в ее состав гаплотипа K*, определяемого по носительству вариантов mt9055*A, mt10398*G, mt14798*C, у американцев европейского происхождения [30]. Имеется несколько публикаций, в которых не выявлено значимых ассоциаций полиморфизма мтДНК с РС, в частности в популяциях испанцев баскского происхождения [33] и болгар [34].

Поиск индивидуальных полиморфных вариантов мтДНК, ассоциированных с РС, проводился в ряде небольших исследований [35, 36]. Чаще изучались либо однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), сочетания которых определяют гаплогруппы, либо SNP, для которых ранее была показана связь с развитием наследственной оптической нейропатии Лебера из-за ее клинического сходства с оптическим невритом при РС. К настоящему времени выявлена ассоциация с риском развития РС для 13 SNP, расположенных в восьми белок-кодирующих генах мтДНК. Ассоциации с РС

SNP в составе трех генов (*MT-ND3*, *MT-ND4*, *MT-ND6*) были показаны только в одной публикации [37]. Для генов *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-ND5*, *ATP6* получены противоречивые результаты. В одной работе, посвященной полиморфизму T4216C гена *MT-ND1*, была выявлена ассоциация с РС [37], а в другой она не определена [31]. Метаанализ пяти исследований подтвердил связь *MT-ND1* с РС [38]. Для полиморфизмов A4917G гена *MT-ND2* и G13708A гена *MT-ND5* значимые результаты получены в исследованиях, включавших большие выборки (не менее 1000 человек) [31], а неизвестные — при исследовании небольших выборок (не более 200 участников) [34, 39, 40]. Для SNP G9055A гена *MT-ATP6* установлено наличие ассоциации с РС у американцев европейского происхождения [30], но в другой работе, включавшей несколько европейских этносов, ассоциацию выявить не удалось [31]. Для SNP G15257A, G15812A, T14798C гена *MT-CYB*, G1719A гена *MT-RNR2*, A10398G гена *MT-ND3*, T16189C и C16223T, входящих в состав контрольного региона, ассоциации не установлены ни в одном из исследований.

Ассоциации SNP мтДНК с РС изучали не только с использованием подхода «ген-кандидат», но и в двух полногеномных исследованиях (GWAS), в которых участвовали тысячи больных РС и здоровые индивиды [32, 41]. Пока не выявлено ни одной ассоциации с полногеномным уровнем значимости. Отличие получаемых результатов может быть связано с небольшими выборками больных, включением пациентов с разными типами течения и тяжестью РС и из разных этнических групп.

В нашем исследовании впервые проведен анализ частоты вариантов мтДНК у больных РС и лиц контрольной группы в русской популяции. Полученные данные свидетельствуют о том, что встречаемость гаплогруппы J и аллеля A гена *MT-ND5* (m.13708G>A) у пациентов с РС достоверно выше, чем в контрольной группе, т. е. эти маркеры в данной этнической группе связаны с высоким риском развития РС. Важно отметить, что эта ассоциация наблюдается только у женщин.

Дальнейшие исследования будут направлены на поиск вариантов мтДНК (на уровне отдельных полиморфных вариантов, гаплогрупп и полного генома), ассоциированных как с различными типами течения РС (у больных с ремиттирующим и первично-прогрессирующим РС), так и с тяжестью заболевания. Для поиска возможных взаимодействий митохондриального и ядерного геномов будет проведен анализ влияния вариативности митохондриального генома на уровень экспрессии митохондриальных и ядерных генов (эпистатическое взаимодействие) при РС.

Заключение. Полученные данные позволяют расширить представления о патогенезе РС, выявить новые биомаркеры его возникновения и клинического течения, а возможно, и терапевтические мишени [42].

Работа подготовлена в рамках ГЗ АААА-А19-119042590026-5.

ЛИТЕРАТУРА

- Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. *Handb Clin Neurol*. 2016;138:173–206. doi: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00011-2.
- Atlas of MS 2013. <http://www.msif.org/wpcontent/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21; 391(10130):1622–1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1. Epub 2018 Mar 23.
- Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, et al. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Feb;20:43–47. doi: 10.1016/j.msard.2017.12.015. Epub 2017 Dec 24.
- Sadovnick AD, Yee IM, Guimond C, et al. Age of onset in concordant twins and other rel-

- ative pairs with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2009 Aug 1;170(3):289-96. doi: 10.1093/aje/kwp143. Epub 2009 Jun 22.
6. Baranzini SE, Oksenberg JR. The genetics of multiple sclerosis: from 0 to 200 in 50 years. *Trends Genet.* 2017 Dec;33(12):960-970. doi: 10.1016/j.tig.2017.09.004. Epub 2017 Oct 5.
7. Bashinskaya VV, Kulakova OG, Boyko AN, et al. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum Genet.* 2015 Nov;134(11-12):1143-62. doi: 10.1007/s00439-015-1601-2. Epub 2015 Sep 25.
8. Boiko AN, Gusev EI, Sudomoina MA, et al. Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2(15) in Russians. *Neurology.* 2002 Feb 26;58(4):658-60.
9. Lill CM. Recent advances and future challenges in the genetics of multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2014 Jul 14;5:130. doi: 10.3389/fneur.2014.00130. eCollection 2014.
10. Baulina N, Kulakova O, Kiselev I, et al. Immune-related miRNA expression patterns in peripheral blood mononuclear cells differ in multiple sclerosis relapse and remission. *J Neuroimmunol.* 2018 Apr 15;317:67-76. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.01.005. Epub 2018 Jan 5.
11. Kulakova OG, Kabilov MR, Danilova LV, et al. Whole-genome DNA methylation analysis of peripheral blood mononuclear cells in multiple sclerosis patients with different disease courses. *Acta Naturae.* 2016 Jul-Sep;8(3):103-110.
12. Kiselev I, Bashinskaya V, Kulakova O, et al. Variants of microRNA genes: gender-specific associations with multiple sclerosis risk and severity. *Int J Mol Sci.* 2015 Aug 24;16(8):20067-81. doi: 10.3390/ijms160820067.
13. Veit Rothhammer V, Quintana FJ. Environmental control of autoimmune inflammation in the central nervous system. *Curr Opin Immunol.* 2016 Dec;43:46-53. doi: 10.1016/j.coi.2016.09.002. Epub 2016 Oct 4.
14. Campbell GR, Ziabreva I, Reeve AK, et al. Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011 Mar;69(3):481-92. doi: 10.1002/ana.22109. Epub 2010 Nov 8.
15. Huang Y, Halliday GM. Aspects of innate immunity and Parkinson's disease. *Front Pharmacol.* 2012 Mar 8;3:33. doi: 10.3389/fphar.2012.00033. eCollection 2012.
16. McGuire PJ. Mitochondrial dysfunction and the aging immune system. *Biology (Basel).* 2019 May 11;8(2). pii: E26. doi: 10.3390/biology8020026.
17. Pacella I, Piconese S. Immunometabolic checkpoints of Treg dynamics: adaptation to microenvironmental opportunities and challenges. *Front Immunol.* 2019 Aug 27;10:1889. doi: 10.3389/fimmu.2019.01889. eCollection 2019.
18. Varhaug KN, Vedeler CA, Myhr KM, et al. Increased levels of cell-free mitochondrial DNA in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mitochondrion.* 2017 May;34:32-35. doi: 10.1016/j.mito.2016.12.003. Epub 2016 Dec 23.
19. Lowes H, Pyle A, Duddy M, Hudson G. Cell-free mitochondrial DNA in progressive multiple sclerosis. *Mitochondrion.* 2019 May;46:307-312. doi: 10.1016/j.mito.2018.07.008. Epub 2018 Aug 8.
20. DeBalsi KL, Hoff KE, Copeland WC. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev.* 2017 Jan;33:89-104. doi: 10.1016/j.arr.2016.04.006. Epub 2016 Apr 30.
21. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
22. Favorova OO, Favorov AV, Boiko AN, et al. Three allele combinations associated with Multiple Sclerosis. *BMC Med Genet.* 2006 Jul 26;7:63.
23. Kozin MS, Kulakova OO, Kiselev IS, et al. Variants of mitochondrial genome and Risk of Multiple Sclerosis Development in Russians. *Acta Naturae.* 2018 Oct-Dec;10(4):79-86.
24. Козин МС, Кулакова ОО, Киселев ИС и др. Сочетанный вклад полиморфных вариантов некоторых митохондриальных и ядерных генов в формирование риска рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;(5):517-8. [Kozin MS, Kulakova OO, Kiselev IS, et al. Combination input of several mitochondrial and nuclear gens in MS risk. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;(5):517-8. (In Russ.)].
25. Yao L, Xu Z, Wan L. Whole mitochondrial DNA sequencing analysis in 47 Han populations in Southwest China. *Med Sci Monit.* 2019 Aug 29;25:6482-6490. doi: 10.12659/MSM.916275.
26. Bereiter-Hahn J. Mitochondrial dynamics in aging and disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;127:93-131. doi: 10.1016/B978-0-12-394625-6.00004-0.
27. Pakendorf B, Stoneking M. Mitochondrial DNA and human evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005;6:165-83.
28. Hassani-Kumleh H, Houshmand M, Panahi MS, et al. Mitochondrial D-loop variation in Persian multiple sclerosis patients: K and A haplogroups as a risk factor. *Cell Mol Neurobiol.* 2006 Mar;26(2):119-25. Epub 2006 May 6.
29. Houshmand M, Sanati MH, Babrzadeh F, et al. Population screening for association of mitochondrial haplogroups BM, J, K and M with multiple sclerosis: interrelation between haplogroup J and MS in Persian patients. *Mult Scler.* 2005 Dec;11(6):728-30.
30. Vyshkina T, Sylvester A, Sadiq S, et al. Association of common mitochondrial DNA variants with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2008 Oct;129(1):31-5. doi: 10.1016/j.clim.2008.07.011. Epub 2008 Aug 16.
31. Yu X, Koczan D, Sulonen AM, et al. mtDNA nt13708A variant increases the risk of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2008 Feb 13;3(2):e1530. doi: 10.1371/journal.pone.0001530.
32. Tranah GJ, Santaniello A, Caillier SJ, et al. Mitochondrial DNA sequence variation in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015 Jul 28;85(4):325-30. doi: 10.1212/WNL.0000000000001744. Epub 2015 Jul 1.
33. Otaegui D, Saenz A, Martinez-Zabaleta M, et al. Mitochondrial haplogroups in Basque multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2004 Oct;10(5):532-5.
34. Mihailova SM, Ivanova MI, Quin LM, Naumova EJ. Mitochondrial DNA variants in Bulgarian patients affected by multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007 Jan;14(1):44-7.
35. Slee M, Finkemeyer J, Krupa M, et al. A novel mitochondrial DNA deletion producing progressive external ophthalmoplegia associated with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2011 Oct;18(10):1318-24. doi: 10.1016/j.jocn.2011.02.019. Epub 2011 Jul 26.
36. Wilichowski E, Ohlenbusch A, Hanefeld F. Characterization of the mitochondrial genome in childhood multiple sclerosis. II. Multiple sclerosis without optic neuritis and LHON-associated genes. *Neuropediatrics.* 1998 Dec;29(6):307-312.
37. Poursadegh Zonouzi A, Ghorbian S, Abkar M, et al. Mitochondrial complex I gene variations; as a potential genetic risk factor in pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014 Oct 15;345(1-2):220-3. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.051. Epub 2014 Jul 28.
38. Andalib S, Emamhadi M, Yousefzadeh-Chabok S, et al. MtDNA T4216C variation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg.* 2016 Dec;116(4):439-443. Epub 2016 Jul 25.
39. Andalib S, Talebi M, Sakhinia E, et al. Mitochondrial DNA T4216C and A4917G variations in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci.* 2015 Sep 15;356(1-2):55-60. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.050. Epub 2015 May 7.
40. Andalib S, Talebi M, Sakhinia E, et al. No evidence of association between optic neuritis and secondary LHON mtDNA mutations in patients with multiple sclerosis. *Mitochondrion.* 2017 Sep;36:182-185. doi: 10.1016/j.mito.2017.08.005. Epub 2017 Aug 10.
41. Hudson G, Gomez-Duran A, Wilson IJ, Chinnery PF. Recent mitochondrial DNA mutations increase the risk of developing common late-onset human diseases. *PLoS Genet.* 2014 May 22;10(5):e1004369. doi: 10.1371/journal.pgen.1004369. eCollection 2014 May.
42. Fetisova EK, Muntyan MS, Lyamzaev KG, Chernyak BV. Therapeutic effect of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on the culture model of multiple sclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Jul 1;2019:2082561. doi: 10.1155/2019/2082561. eCollection 2019.

Поступила 25.08.2019

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.

Касаткин Д.С., Молчанова С.С., Спирин Н.Н.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Ранняя когнитивная дисфункция как маркер неблагоприятного течения рассеянного склероза: проспективное 12-летнее наблюдение

Благодаря появлению современных методов профилактики обострений рассеянного склероза (РС) появилась возможность увеличить период до развития выраженных стойких мозжечковых и двигательных нарушений, преимущественно приводящих к инвалидизации. Это позволяет сфокусироваться на менее очевидных и скрытых симптомах, в частности на когнитивных нарушениях (КН), регистрирующихся с момента установления диагноза РС и медленно прогрессирующих с течением времени.

Цель исследования — оценка прогностических возможностей метода PASAT (Paced auditory serial addition test) для выявления группы пациентов с ранней инвалидизацией (10-летний риск достижения 6,5 балла по Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Пациенты и методы. Представлены данные 12-летнего наблюдения (2005–2018) 36 пациентов с РС с наличием и без легких КН. Средний возраст на момент включения — 31,7 года (доверительный интервал, ДИ 29,2–34,1; $\alpha < 0,05$); длительность заболевания — 4,69 мес (ДИ 3,31–6,08; $\alpha < 0,05$), средний балл по EDSS — 2,51 (ДИ 2,23–2,82; $\alpha < 0,05$). Выраженная инвалидизация (6,5 балла по EDSS) отмечена в 75% случаев при наличии и в 25% случаев при отсутствии легких КН, она возникала в среднем через 118,3 (ДИ 93,1–143,4; $\alpha < 0,05$) мес и 141,2 (ДИ 126,0–156,5; $\alpha < 0,05$) мес соответственно.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным, пациенты с РС при наличии нарушений скорости обработки информации и снижения функции внимания (невыполнение более 25% заданий PASAT) имели существенно больший риск развития стойкой инвалидизации по сравнению с пациентами без КН или с минимальными их проявлениями. Ограничение функции ходьбы (EDSS 4,5 балла) в среднем наступало на 3,5 года раньше, а значительное ее ограничение (EDSS 6,5 балла) — на 2 года раньше в группе с выраженными КН, что может иметь значение при планировании терапии.

Заключение. Наличие КН на ранних этапах течения РС, вероятно, имеет прогностическое значение в отношении течения заболевания.

Ключевые слова: когнитивная дисфункция; рассеянный склероз; прогноз; инвалидизация.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Касаткин: mirsil@mail.ru

Для ссылки: Касаткин ДС, Молчанова СС, Спирин НН. Ранняя когнитивная дисфункция как маркер неблагоприятного течения рассеянного склероза: проспективное 12-летнее наблюдение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):47–51.

Early cognitive dysfunction as a marker for the poor course of multiple sclerosis: a prospective 12-year follow-up

Kasatkin D.S., Molchanova S.S., Spirin N.N.

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000

Owing to the advent of current methods for the prevention of exacerbations of multiple sclerosis (MS), it has become possible to increase the period to the development of obvious persistent cerebellar and motor disorders that mainly lead to disability. This makes it possible to focus on less evident and latent symptoms, in particular on cognitive impairment (CI) that are recorded since the diagnosis of MS and slowly progress over time.

Objective: to assess the prognostic capabilities of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) to identify a group of patients with early disability (10-year risk of reaching 6.5 Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores).

Patients and methods. The paper presents the data of a 12-year (2005–2018) follow-up of 36 patients having MS with and without mild CI. The patients' mean age at the time of study inclusion was 31.7 years (confidence interval (CI) 29.2–34.1; $\alpha < 0.05$); the disease duration was 4.69 months (CI 3.31–6.08; $\alpha < 0.05$); the EDSS scores averaged 2.51 (CI 2.23–2.82; $\alpha < 0.05$). Severe disability (6.5 EDSS scores) was observed in 75% of cases in the presence of mild CI and in 25% of cases in the absence of mild CI; it occurred an average of 118.3 (CI 93.1–143.4; $\alpha < 0.05$) and 141.2 (CI 126.0–156.5; $\alpha < 0.05$) months later, respectively.

Results and discussion. The findings suggest that the patients with MS in the presence of impaired information processing speed and decreased attentional function (failure to complete more than 25% of the PASAT tasks) had a significantly greater risk for persistent disability than the patients without CI or with its minimal manifestations. Limitation in walking function (4.5 EDSS scores) occurred an average of 3.5 years earlier, and its significant limitation (6.5 EDSS scores) did 2 years earlier in the severe CI group, which may be important in planning therapy.

Conclusion. The presence of CI in early MS is likely to have a prognostic value in relation to the course of the disease.

Keywords: cognitive dysfunction; multiple sclerosis; prognosis; disability.

Contact: Dmitry Sergeevich Kasatkin; mirsil@mail.ru

For reference: Kasatkin DS, Molchanova SS, Spirin NN. Early cognitive dysfunction as a marker for the poor course of multiple sclerosis: a prospective 12-year follow-up. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):47–51.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-47-51

Широкое использование в мире и в России современных методов профилактики обострений рассеянного склероза (РС), в частности препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), привело к существенному патоморфозу заболевания [1, 2]. Несмотря на умеренную эффективность инъекционных препаратов первой линии терапии в профилактике обострений и прогрессирования РС, продолжительность периода без стойкой утраты трудоспособности при этом заболевании существенно увеличилась. Это позволило сосредоточить внимание не только на профилактике инвалидизации, но и на качестве жизни пациента [3].

Отдаление периода появления выраженных стойких мозжечковых и двигательных нарушений, преимущественно приводящих к инвалидизации, дало возможность сфокусироваться на менее очевидных и скрытых симптомах РС [4]. Одной из таких групп симптомов являются когнитивные нарушения (КН), регистрирующиеся с момента установления диагноза [5] и медленно прогрессирующие с течением времени. При классическом течении РС КН редко достигают выраженной степени [6, 7], однако снижение скорости обработки информации и нарушения кратковременной памяти существенно влияют и на другие психические функции (пространственный гнозис, понимание сложных речевых синтаксических конструкций, функции планирования и контроля мышления) [8, 9]. Это приводит к существенной дезадаптации пациента и может снижать эффективность его трудовой и повседневной деятельности.

Помимо непосредственного влияния на повседневную деятельность пациента, КН могут быть потенциальным маркером функционального состояния мозга в целом. Когнитивные функции, наряду с функцией поддержания равновесия и локомоций, а также контроля эмоционального статуса, задействуют большинство отделов переднего мозга и мозжечка [10], следовательно, они могут отражать степень эффективности внутримозговых соотношений. РС как демиелинизирующее заболевание, поражающее преимущественно белое вещество больших полушарий, комиссур и мозжечка, в существенной степени снижает возможности обеспечения интегративной активности мозга [11, 12].

Оценка когнитивных функций у пациентов с РС в реальной клинической практике проводится при помощи методов Paced auditory serial addition test (PASAT), Symbol digit modalities test (SDMT) и California verbal learning test-II (CVLT-II) [13]. Первым был предложен метод PASAT, который позволяет оценить кратковременную память и функцию мышления (математическое сложение) [13]. Он широко используется, но обладает невысокой чувствительностью при достаточной специфичности [14], что, вероятно, связано с существенным влиянием на выполнение этого теста утомляемости и физической астении [15]. Наиболее распространенным в настоящий момент методом оценки легких КН при РС является SDMT, с помощью которого определяют преимущественно скорость обработки информации [13]. Метод обладает очень высокой чувствительностью и специфичностью, прост в исполнении, что позволяет использовать его в реальной клинической практике [14]. Потенциальным ограничением для проведения SDMT является только резкое снижение функции зрительного анализатора. Метод CVLT-II позволяет оценить словесную слуховую память, он обладает высокой чувствительностью, но по ряду причин не нашел применения в клинической практике [14].

Большинство публикаций, в том числе метаанализов, в которых изучался когнитивный дефект при РС, посвящены прогнозированию дальнейшего ухудшения нарушений высших психических функций [16], а также их влиянию на повседневную активность [5]. Как и другие признаки нестабильности иммунологического процесса и отрицательной динамики показателей неврологического статуса, входящие в состав No Evidence of Disease Activity (NEDA-3), а также показатели атрофии мозга [5], КН могут выступать предиктором ранней инвалидизации. Наиболее интересным представляется длительное проспективное наблюдение пациентов с РС и низким баллом по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) на момент установления диагноза для определения прогностической роли раннего когнитивного дефицита (по данным клинических тестов) в отношении 7–10-летнего риска наступления выраженной инвалидизации (6,5 балла по EDSS).

Цель исследования — оценка прогностических возможностей метода PASAT для выявления группы пациентов с ранней инвалидизацией (10-летний риск достижения 6,5 балла по EDSS).

Критерии включения: пациенты с недавно установленным диагнозом РС по критериям Мак-Дональда 2001 г. (период включения январь–май 2005 г.); ремиттирующее течение заболевания без признаков прогрессирования; отсутствие обострения на момент исследования; балл EDSS $\leq 3,0$; возраст от 18 до 50 лет.

Критерии исключения: серьезная сопутствующая соматическая (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, гепатит, анемия, гипотиреоз) и психическая (большое депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивный невроз) патология; терапия глюкокортикоидами и тиреоидными гормонами, препаратами бета-интерферона и глутамина ацетата; наркотическая или алкогольная зависимость; клинически значимая депрессия.

Пациенты и методы. У всех пациентов оценены соматический и неврологический статус с определением балла по EDSS, показатели PASAT (трехкратно в течение 1 нед) для установления исходного когнитивного статуса, данные шкалы самооценки депрессии Цунга. Проведены также лабораторные исследования, подтверждающие отсутствие критериев исключения (на момент базового визита), проспективное наблюдение каждые 6 мес на протяжении последующих 12 лет с оценкой уровня инвалидизации по шкале EDSS. Первичной конечной точкой было достижение пациентом 6,5 балла по EDSS (при условии сохранения этого показателя в течение следующих 6 мес наблюдения; за первичную конечную точку была принята дата начала данного отрезка), что соответствовало крайне выраженному ограничению перемещения пациента. Вторичной конечной точкой являлось достижение пациентом 4,5 балла по EDSS (на аналогичных условиях), что соответствовало появлению ограничений при ходьбе на дистанцию свыше 500 м.

В исследование включено 48 пациентов в возрасте от 18 до 49 лет с достоверным РС, удовлетворявших критериям включения и не имевших критериев исключения, средний возраст — 31,7 года (доверительный интервал, ДИ 29,2–34,1; $\alpha < 0,05$). Всего в заключительный анализ (на момент окончания 12-летнего наблюдения) вошли данные 36 пациентов, средний возраст — 45,8 года (ДИ 43,0–48,6; $\alpha < 0,05$); на мо-

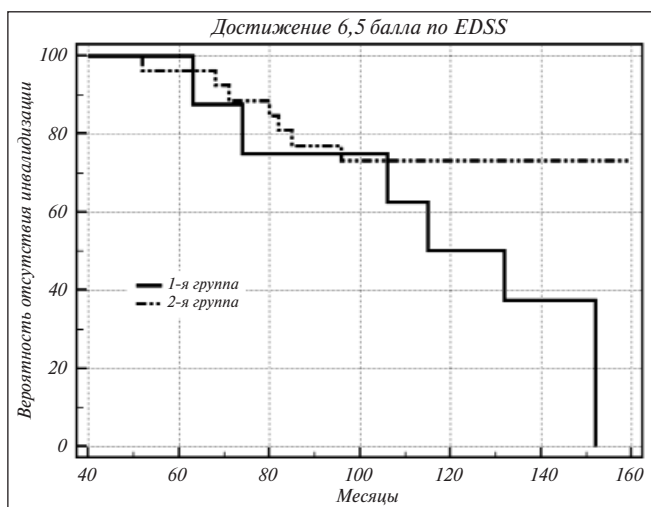


Рис. 1. Сроки наступления инвалидизации (6,5 балла по EDSS) у пациентов с РС в зависимости от исходных показателей когнитивного статуса (по PASAT)

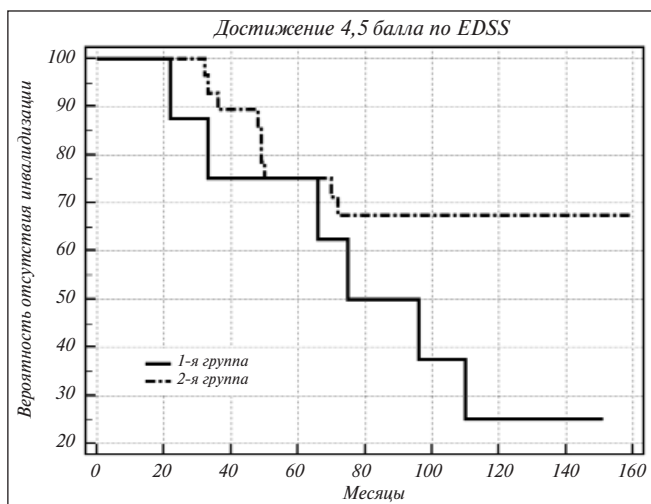


Рис. 3. Сроки наступления инвалидизации (4,5 балла по EDSS) у пациентов с РС в зависимости от исходных показателей когнитивного статуса (по PASAT)

мент включения длительность заболевания — 4,69 мес (ДИ 3,31–6,08, $\alpha < 0,05$), средний балл EDSS — 2,51 (ДИ 2,23–2,82; $\alpha < 0,05$). Выбыли из исследования 12 пациентов: 2 пациентки по причине беременности; 1 пациент после аутологичной трансплантации стволовых клеток; 2 пациента из-за смены места жительства; 5 пациентов вследствие отказа от использования ПИТРС либо из-за того, что не применяли препарат более 6 мес; 2 пациента по личным соображениям. При этом ни один из пациентов, покинувших исследование, на момент выбывания не достиг необходимого балла по EDSS. Все пациенты, включенные в финальный анализ, на протяжении 12 лет получали терапию инъекционными ПИТРС первой линии, 4 пациентам дополнительно с 11-го года терапии назначали препараты второй линии: 3 — натализумаб и 1 — финголимод. Пороговым значением PASAT считали 45 баллов, что соответствует 75% выполнению теста. Все пациенты, имевшие при включении в исследование балл PASAT < 45 , считались группой с низ-

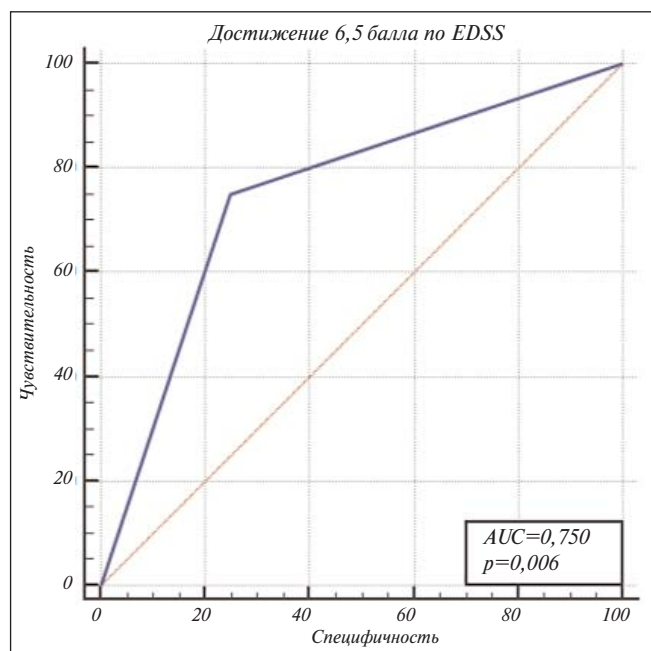


Рис. 2. Чувствительность и специфичность метода определения группы риска ранней инвалидизации (по PASAT)

ким баллом (1-я группа); пациенты с баллом PASAT ≥ 45 отнесены к группе с высоким баллом (2-я группа). На момент включения группы пациентов достоверно не различались по возрасту: 31,6 года (ДИ 28,4–34,8; $\alpha < 0,05$) и 32,6 года (ДИ 29,9–35,2; $\alpha < 0,05$), длительности заболевания: 5,2 мес (ДИ 3,4–7,0; $\alpha < 0,05$) и 5,3 мес (ДИ 2,9–7,7, $\alpha < 0,05$), уровню инвалидизации: 2,4 (ДИ 2,0–2,9; $\alpha < 0,05$) и 2,3 (ДИ 1,9–2,7; $\alpha < 0,05$).

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовали пакеты компьютерных программ MedCalc 18.9.1 и Statistica 10.0. В процессе статистической обработки применяли методы непараметрического анализа с вычислением значений среднего, ДИ, исходя из $\alpha < 0,05$. Сравнение пропорций проводили с помощью χ^2 точного критерия Фишера. Анализ выживаемости в подгруппах осуществляли с помощью метода Каплана–Мейера. Критическим уровнем достоверности нулевой статистической гипотезы считали значение ошибки $< 5\%$. Чувствительность и специфичность метода определяли с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ) при разных точках разделения значений результатов PASAT.

Результаты. Наиболее важным клиническим фактором, потенциально влияющим на возникновение инвалидизации при РС, является наличие клинических обострений. Анализ среднегодовой частоты обострений за время наблюдения показал, что группы достоверно не различались по данному показателю (0,19 и 0,22 соответственно), что можно расценивать как одинаковое по силе действие данного фактора на формирование инвалидизации в обеих группах.

При анализе кривой выживаемости Каплана–Мейера (рис. 1) установлено, что через 144 мес наблюдения первичная конечная точка в 1-й группе была достигнута в 6 (75,0%) случаях, во 2-й группе — в 7 (25,0%); средний срок наступления исхода в 1-й группе составил 118,3 мес (ДИ 93,1–143,4; $\alpha < 0,05$), во 2-й группе — 141,2 (ДИ 126,0–156,5; $\alpha < 0,05$). Различия сроков наступления первичной конечной

точки достоверны ($\chi^2=4,88$; $df=1$; $p=0,027$), причем уже со 110-го месяца наблюдения. При расчете чувствительности и специфичности используемого метода прогнозирования — наличие низкого балла PASAT на ранних этапах с момента установления диагноза РС (ROC-анализ; рис. 2) — выявлено, что эти показатели составляли 78 и 75% соответственно, что считали приемлемым результатом.

Дополнительно был оценен менее очевидный показатель (вторичная конечная точка) — влияние исходно низкого балла PASAT на сроки возникновения ограничения дистанции ходьбы (EDSS 4,5 балла). По данным 144 мес наблюдения (рис. 3), эта точка была достигнута у 6 (75,0%) пациентов 1-й группы и 9 (32,1%) 2-й группы. Средние сроки наступления исхода равнялись 88,0 мес (ДИ 56,5–119,5; $\alpha<0,05$) и 127,3 мес (ДИ 106,8–147,7; $\alpha<0,05$) соответственно, различия близки к достоверным ($\chi^2=3,73$; $df=1$; $p=0,053$). Наличием сходной закономерности для первичной и вторичной конечных точек подтверждается влияние исходного уровня когнитивного статуса пациента на скорость и сроки формирования неврологического дефицита.

Обсуждение. Согласно полученным данным, пациенты с РС при наличии нарушений скорости обработки информации и снижения функции внимания (невыполнение более 25% заданий PASAT) имели существенно больший риск развития стойкой инвалидизации по сравнению с пациентами без КН или с минимальными их проявлениями. Ограничение функции ходьбы (EDSS 4,5 балла) в среднем наступало на 3,5 года раньше, а значительное ее ограничение (EDSS 6,5 балла) — на 2 года раньше в группе с выраженными КН, что может иметь значение при планировании терапии. Вероятно, наличие ранней когнитивной дисфункции свидетельствует о потенциальном разобщении отдельных частей коры и подкорковых структур, снижении когнитивного резерва за счет как процессов демиелинизации в белом веществе [17], так и прогрессирующей атрофии коры, таламуса и подкорковых ганглиев [18]. Данный критерий может быть использован в качестве одного из инструментов, позволяющих определить потенциальный прогноз течения заболевания. В качестве критерия оценки благоприятного прогноза течения заболевания в настоящее время применяется No Evidence of Disease Activity (NEDA-3), включающий в себя отсутствие клинических обострений, стабильную картину по данным магнитно-резонансной томографии — МРТ (нет появления новых очагов на T2-взвешенном изображении, а также очагов, накапливающих контрастное вещество на T1-взвешенном изображении), отсутствие признаков прогрессирования инвалидизации по EDSS в течение года [19]. Однако, несмотря на объективную очевидность предлагаемых критериев для оценки долгосрочного прогноза возникновения инвалидизации, в литературе нет сведений о возможности их использования в качестве валидного и чувствительного метода прогнозирования возникновения или невозникновения стойкой инва-

лидации: достижения 6,5 балла по EDSS в течение последующих 10 лет по аналогии со шкалами, используемыми в кардиологии (например, SCORE) [20]. Вероятно, для определения места этих показателей необходимы дополнительные ретроспективные и проспективные исследования.

Ряд авторов предлагает использовать также дополнительный критерий NEDA-4 — отсутствие прогрессирования атрофии головного мозга по данным МРТ свыше возрастной нормы -0,4% в год [21]. Существенное ограничение метода заключается в значительной разнице в качестве изображения, получаемого на томографах различных производителей, и различных алгоритмах математической обработки данных, что может приводить к несоответствию в объемах мозга до 2,5% [22]. Этот показатель пока невозможно распространить на реальную клиническую практику, хотя эффективность его использования может быть значительной. Важно также отметить существенную связь КН и атрофии серого вещества полушарий мозга [23, 24]. Использование комплексной оценки атрофии и когнитивного статуса может стать хорошим диагностическим инструментом для определения благоприятного или неблагоприятного течения заболевания [25].

Заключение. Таким образом, показатели NEDA-3, NEDA-4 нуждаются в дополнительном изучении в проспективных наблюдениях для определения их реальной прогностической ценности: сопоставления длительности периода NEDA со сроками возникновения инвалидизации. По данным нашего исследования, в качестве маркера неблагоприятного течения заболевания с риском раннего возникновения ограничения ходьбы и перехода на использование дополнительных средств передвижения (коляска) могут стать показатели когнитивной функции, оцененные с помощью PASAT. Когнитивный статус у пациентов с РС подлежит обязательной оценке при установлении диагноза, так как группа с исходно низким баллом находится в зоне риска ранней инвалидизации и, вероятно, потребует более пристального внимания, в том числе и более активной тактики ведения. Возможно, раннее наличие когнитивной дисфункции можно рассматривать как один из критериев выбора стратегии индукции терапии ПИТРС.

Ограничения исследования. Пациенты, вошедшие в исследуемую группу, на момент включения имели диагноз, установленный в соответствии с критериями Мак-Дональда 2001 г. В настоящее время актуальны критерии 2017 г., которые позволяют установить достоверный диагноз существенно раньше, поэтому полученные нами данные о прогнозе могут отличаться от таковых для современной когорты пациентов. Выборка пациентов была относительно небольшой, исследование — одноцентровым, что требует проведения более крупных наблюдений. Не использовался более чувствительный метод SDMT, так как его широкое применение началось в 2008 г., т. е. существенно позже визита включения в наше исследование (апрель–май 2005 г.) [26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Eriksson I, Komen J, Piehl F, et al. The changing multiple sclerosis treatment landscape: impact of new drugs and treatment recommendations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 May;74(5):663–670. doi: 10.1007/s00228-018-2429-1. Epub 2018 Feb 10.
2. Saposnik G, Montalban X. Therapeutic Inertia in the New Landscape of Multiple Sclerosis Care. *Front Neurol*. 2018 Mar 20;9:174. doi: 10.3389/fneur.2018.00174. eCollection 2018.
3. Fiest KM, Greenfield J, Metz LM, et al. Discriminative ability of quality of life measures in multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Dec 21;15(1):246. doi: 10.1186/s12955-017-0828-0.
4. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, et al. Cognitive impairment among patients with

- multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J*. 2017 Mar;93(1097):143-147. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134071. Epub 2016 Aug 10.
5. Pflugshaupt T, Geisseler O, Nyffeler T, et al. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical Manifestation, Neuroimaging Correlates, and Treatment. *Semin Neurol*. 2016 Apr;36(2):203-11. doi: 10.1055/s-0036-1579696. Epub 2016 Apr 26.
6. Grzegorski T, Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research. *Rev Neurosci*. 2017 Nov 27;28(8):845-860. doi: 10.1515/revneuro-2017-0011.
7. Korakas N, Tsolaki M. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments. *Cogn Behav Neurol*. 2016 Jun;29(2):55-67. doi: 10.1097/WNN.0000000000000097.
8. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I: frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991 May;41(5):685-91.
9. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006 Jul;12(4):549-58.
10. Sokolov AA, Miall RC, Ivry RB. The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition. *Trends Cogn Sci*. 2017 May;21(5):313-332. doi: 10.1016/j.tics.2017.02.005. Epub 2017 Apr 3.
11. Megna R, Alfano B, Lanzillo R, et al. Brain tissue volumes and relaxation rates in multiple sclerosis: implications for cognitive impairment. *J Neurol*. 2019 Feb;266(2):361-368. doi: 10.1007/s00415-018-9139-6. Epub 2018 Nov 29.
12. Forslin Y, Bergendal Å, Hashim F, et al. Detection of Leukocortical Lesions in Multiple Sclerosis and Their Association with Physical and Cognitive Impairment: A Comparison of Conventional and Synthetic Phase-Sensitive Inversion Recovery MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Nov;39(11):1995-2000. doi: 10.3174/ajnr.A5815. Epub 2018 Sep 27.
13. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, et al. Cognition in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 Feb 6;90(6):278-288. doi: 10.1212/WNL.0000000000004977. Epub 2018 Jan 17.
14. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognitive performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Apr;23(5):721-733. doi: 10.1177/1352458517690821. Epub 2017 Feb 16.
15. Касаткин ДС, Спирин НН. Возможные механизмы формирования синдрома усталости в клинике рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;(3):87-91. [Kasatkin DS, Spirin NN. Possible mechanisms of fatigue syndrome formation in multiple sclerosis clinic. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;(3):87-91. (In Russ.)].
16. Fuchs TA, Wojcik C, Wilding GE, et al. Trait Conscientiousness predicts rate of longitudinal SDMT decline in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Jan 7;1352458518820272. doi: 10.1177/1352458518820272. [Epub ahead of print]
17. Meijer KA, Muhler N, Cercignani M, et al. White matter tract abnormalities are associated with cognitive dysfunction in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Oct;22(11):1429-1437. Epub 2016 Jan 5.
18. Bergsland N, Horakova D, Dwyer MG, et al. Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: A 10-year source-based morphometry study. *Neuroimage Clin*. 2017 Nov 5;17:444-451. doi: 10.1016/j.nicl.2017.11.002. eCollection 2018.
19. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):329-33. doi: 10.1016/j.msard.2015.04.006. Epub 2015 May 8.
20. Conroy RM, Pyö rä lä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003.
21. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1297-305. doi: 10.1177/1352458515616701. Epub 2015 Nov 19.
22. Leung KK, Malone IM, Ourselin S. Effects of changing from non-accelerated to accelerated MRI for follow-up in brain atrophy measurement. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Dec 4. doi: 10.1016/j.msard.2014.11.049. Epub 2014 Dec 4.
23. Coghe G, Fenu G, Lorefice L, et al. Association between brain atrophy and cognitive motor interference in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Oct;25:208-211. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.045. Epub 2018 Jul 31.
24. Cruz-Gomez AJ, Aguirre N, Sanchis-Segura C, et al. Subcortical grey matter structures in multiple sclerosis: what is their role in cognition? *Neuroreport*. 2018 May 2;29(7):547-552. doi: 10.1097/WNR.0000000000000976.
25. Dekker I, Eijlers AJC, Popescu V, et al. Predicting clinical progression in multiple sclerosis after six and twelve years. *Eur J Neurol*. 2019 Jun;26(6):893-902. doi: 10.1111/ene.13904. Epub 2019 Feb 2.
26. Benedict RH, Duquin JA, Jurgensen S, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Mult Scler*. 2008 Aug;14(7):940-6. doi: 10.1177/1352458508090923. Epub 2008 Jun 23.

Поступила 12.01.2019

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.

Саковец Т.Г., Богданов Э.И.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия
420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Вторичные гипокалиемические миоплегии

Цель исследования — изучение особенностей клинических проявлений и течения вторичных гипокалиемических миоплегий (ВГМ) различной этиологии.

Пациенты и методы. В исследование включено 10 больных с ВГМ. Средний возраст пациентов составил $39,5 \pm 16,2$ года. Причиной ВГМ в 3 случаях был гиперальдостеронизм, в 1 — тиреотоксикоз, в 2 — нетравматический рабдомиолиз, в 4 — тяжелый токсикоз и массивная акушерская кровопотеря.

Результаты и обсуждение. Разница в уровне калия в крови между 7-м и 1-м днем госпитализации у пациентов с гиперальдостеронизмом и тиреотоксикозом составила $2,2 \pm 0,4$ ммоль/л, у остальных больных этот показатель был меньше — $1,6 \pm 0,8$ ммоль/л. Динамика увеличения концентрации калия в крови за 7 дней значимо различалась у 4 беременных, перенесших кесарево сечение по поводу отслойки плаценты, антенатальной гибели плода или имевших тяжелый токсикоз с внезапно развившимися нервно-мышечными нарушениями ($2,1 \pm 0,8$ ммоль/л), и у остальных пациентов с ВГМ ($1,4 \pm 0,2$ ммоль/л).

ВГМ при синдроме Кона и тиреотоксикозе характеризовались длительными ($11,8 \pm 3,6$ дня) нервно-мышечными нарушениями, в то время как при ВГМ другой этиологии отмечались более короткие эпизоды мышечной слабости ($5,8 \pm 4$ дня; $p < 0,05$). Зарегистрирована меньшая длительность ВГМ у 4 беременных ($4,3 \pm 4$ дня) по сравнению с остальными пациентами ($10,3 \pm 2,9$ дня; $p < 0,05$). При нетравматическом рабдомиолизе длительность гипокалиемических параличей (ГП) была значимо больше ($9 \pm 1,4$ дня), чем при беременности ($4,3 \pm 3,9$ дня). Эпизоды ГП при тиреотоксикозе и альдостероме оказались более продолжительными ($495,8 \pm 331,5$ дня; $p < 0,05$) по сравнению с таковыми при электролитных изменениях у беременных и при рабдомиолизе ($14 \pm 5,7$ дня). У больных без новообразований надпочечников, тиреотоксикоза периоды ВГМ, требующих неотложной госпитализации, были более протяженными при нетравматическом рабдомиолизе ($30 \pm 8,5$ дня; $p < 0,05$) по сравнению с ВГМ на фоне электролитных нарушений у беременных ($11,2 \pm 3,7$ дня).

Заключение. Дифференциально-диагностический алгоритм обследования при острых вялых параличах различной этиологии, обусловленных гипокалиемией, недостаточно разработан, особенно при эндокринной патологии и рабдомиолизе. Различия в темпе регресса гипокалиемии при гиперальдостеронизме, тиреотоксикозе, рабдомиолизе, вероятно, связаны с мультифакторной этиологией ВГМ. Невверная оценка этиологии ВГМ — частая причина их поздней диагностики и неадекватного лечения.

Ключевые слова: гипокалиемия; вторичные гипокалиемические миоплегии; гипокалиемические параличи.

Контакты: Татьяна Геннадиевна Саковец; tsakovets@yandex.ru

Для ссылки: Саковец ТГ, Богданов ЭИ. Вторичные гипокалиемические миоплегии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):52–56.

Secondary hypokalemic myoplegias

Sakovets T.G., Bogdanov E.I.

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia
49, Butlerov St., Kazan 420012

Objective: to investigate the features of clinical manifestations and course of secondary hypokalemic myoplegia (SHM) of various etiologies.

Patients and methods. The investigation enrolled 10 patients with SHM. The patients' mean age was 39.5 ± 16.2 years. The cause of SHM was hyperaldosteronism in 3 cases, thyrotoxicosis in 1, nontraumatic rhabdomyolysis in 2, and severe toxicosis and massive obstetric hemorrhage in 4.

Results and discussion. The blood potassium level difference between days 7 and 1 of hospitalization in patients with hyperaldosteronism and thyrotoxicosis was 2.2 ± 0.4 mmol/l; this indicator in the other patients was less (1.6 ± 0.8 mmol/l). The dynamics of an increase in the blood potassium concentrations during the 7 days differed significantly in 4 pregnant women who had undergone a cesarean section for placental abruption, antenatal fetal death, or their severe toxicosis with suddenly developed neuromuscular disorders (2.1 ± 0.8 mmol/l), and in other patients with SHM (1.4 ± 0.2 mmol/l).

SHM in Conn's syndrome and thyrotoxicosis was characterized by long-term (11.8 ± 3.6 -day) neuromuscular disorders, while in SHM of another etiology, there were shorter (5.8 ± 4 -day) muscle weakness episodes ($p < 0.05$). The SHM duration was recorded to be shorter in 4 pregnant women (4.3 ± 4 days) than that in the other patients (10.3 ± 2.9 days) ($p < 0.05$). In nontraumatic rhabdomyolysis, the duration of hypokalemic paralysis (HP) was significantly longer (9 ± 1.4 days) than in pregnancy (4.3 ± 3.9 days). The episodes of HP in thyrotoxicosis and aldosteroma turned out to be longer (495.8 ± 331.5 days) ($p < 0.05$) than those in the presence of electrolyte changes in pregnant women and in rhabdomyolysis (14 ± 5.7 days). In patients without adrenal tumors, thyrotoxicosis, the SHM periods requiring urgent hospitalization were more prolonged in nontraumatic rhabdomyolysis (30 ± 8.5 days) ($p < 0.05$) than those in the presence with electrolyte disorders in pregnant women (11.2 ± 3.7 days).

Conclusion. The differential diagnostic algorithm for examining patients with acute flaccid paralysis of various etiologies due to hypokalemia has not been well elaborated, especially in endocrine disease and rhabdomyolysis. The differences in the rate of hypokalemia reversal in hyperaldosteronism, thyrotoxicosis, and rhabdomyolysis are likely to be associated with the multifactorial etiology of SHM. An incorrect assessment of the etiology of SHM is a common reason for its late diagnosis and inadequate treatment.

Keywords: hypokalemia; secondary hypokalemic myoplegias; hypokalemic paralyses.

Contact: Tatiana Gennadievna Sakovets; tsakovets@yandex.ru

For reference: Sakovets TG, Bogdanov EI. Secondary hypokalemic myoplegias. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):52–56.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-52-56

Вторичные гипокалиемические миоплегии (ВГМ), характеризующиеся внезапно развившейся генерализованной мышечной слабостью, сопровождаются снижением уровня калия в крови, что нередко коррелирует с тяжестью неврологической симптоматики. При гипокалиемии часто страдают поперечнополосатые скелетные мышцы [1–3], а также гладкомышечные волокна гастроинтестинальной и кардиоваскулярной систем [4]. В тяжелых случаях наблюдается мышечная слабость в краниальных и респираторных мышцах.

При ВГМ снижение уровня калия в сыворотке крови приводит к нарушениям возбудимости и проводимости сердечной мышцы и играет важную роль в развитии фатальных аритмий. Ошибки при дифференциальной диагностике остро возникших периферических парезов должны быть сведены к минимуму, так как увеличивают вероятность летальных исходов при развитии аритмий у пациентов с ВГМ [5]. Дифференциальную диагностику ВГМ проводят с острым инфекционно-аллергическим полирадикулоневритом, токсическими миопатиями, рабдомиолизом, воспалительными миопатиями.

Гипокалиемические параличи (ГП) могут быть обусловлены перераспределением калия между внеклеточной и внутриклеточной жидкостью (при алкалозе, гипокалиемическом периодическом параличе, пероральном приеме агонистов β_2 -адренергических рецепторов, отравлении барием, хлорохином, введении инсулина, глюкозы, недостаточном потреблении калия) [6, 7]; потере ионов калия через желудочно-кишечный тракт (при рвоте, диарее, кишечном дренаже, злоупотреблении слабительным) [8]; повышенной почечной экскрецией калия у больных с альдостеронизмом, как первичным (альдостерома надпочечников) [9], так и вторичным (при котором увеличение уровня альдостерона является вторичным по отношению к увеличению уровня ренина) при злокачественной артериальной гипертензии, стенозе почечной артерии, рениноме почек, приеме диуретиков, синдромах Бартера, Пительмана, Лиддла.

Цель исследования — изучение особенностей клинических проявлений и течения ВГМ различной этиологии.

Пациенты методы. В исследование включено 10 пациентов с ВГМ (2 мужчин и 8 женщин), средний возраст — $39,5 \pm 16,2$ года. Причиной ВГМ у 3 больных был гиперальдостеронизм, у 1 — тиреотоксикоз, у 2 — нетравматический рабдомиолиз, у 4 — тяжелый токсикоз и массивная акушерская кровопотеря.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 6.0. Полученные данные обработаны дескриптивными методами и представлены в виде средней арифметической и среднего квадратичного отклонения ($M \pm \delta$).

Результаты. Длительность последнего зарегистрированного эпизода ВГМ при эндокринных расстройствах, развившихся вследствие поражения щитовидной железы, составила 10 дней, при гиперальдостеронизме — $12,3 \pm 2,5$ дня (см. таблицу). Мышечная сила при поступлении у 4 больных с гиперальдостеронизмом и тиреотоксикозом оценена в $1,5 \pm 0,6$ балла, у 3 пациентов с поражением надпочечников

имелся грубый тетрапарез — $1,7 \pm 0,6$ балла. Острые нервно-мышечные расстройства при поражении щитовидной железы и надпочечников были вызваны крайне низким уровнем калия в крови ($1,8 \pm 0,4$ ммоль/л). При этом темпы нарастания мышечной силы в ходе лечения коррелировали с нивелированием гипокалиемии, полное купирование клинических проявлений ВГМ отмечалось через $7,3 \pm 3,1$ дня на фоне нормализации уровня калия в крови ($4 \pm 0,2$ ммоль/л).

У 2 больных с ВГМ, причиной которых был нетравматический рабдомиолиз (см. таблицу), ГП отличались значительной длительностью ($30 \pm 8,5$ дня). В случае вторичной миоплегии, связанной с приемом статинов, отмечался однократный эпизод ГП, продолжавшийся 24 дня. Мышечная слабость носила медленно прогрессирующий характер с пароксизмальным нарастанием в день госпитализации. Гипокалиемическая миоплегия вследствие электролитных нарушений на фоне физических нагрузок и сопутствующего нетравматического рабдомиолиза у пациентки со сроком беременности 32 нед проявлялась острыми двукратно рецидивировавшими нервно-мышечными нарушениями, имитировавшими клинические проявления синдрома Гийена–Барре на фоне гипокалиемии ($2,3 \pm 0,4$ ммоль/л). Катамнестически двукратные эпизоды острой миоплегии продолжались $8,5 \pm 0,7$ сут и сопровождались медленным восстановлением мышечной силы.

При первом осмотре у больных с нетравматическим рабдомиолизом определялся грубый тетрапарез (2 балла), преобладавший в проксимальных отделах конечностей. Несмотря на адекватное восполнение дефицита калия в крови и быстрое повышение его уровня в сыворотке крови (с $2,2 \pm 0,6$ ммоль/л в 1-е сутки госпитализации до $4,1 \pm 1$ ммоль/л через 7 дней), у них наблюдалось постепенное, длительное ($9 \pm 1,4$ дня) нивелирование парезов.

В отдельную группу необходимо выделить беременных с отягощенным акушерским анамнезом — тяжелым токсикозом с многократной рвотой и электролитными нарушениями на фоне массивной акушерской кровопотери вследствие отслойки плаценты, атенатальной гибели плода (см. таблицу).

У 2 пациенток со сроком беременности $21 \pm 1,4$ нед ВГМ развились в результате электролитных нарушений на фоне многократной рвоты, токсикоза тяжелой степени. Длительность ГП у них составила $17 \pm 9,8$ дня: у одной больной отмечалась перманентная незначительная мышечная слабость в течение 31 дня с резким усилением нервно-мышечных нарушений в течение 7 дней до госпитализации; у второй — миоплегия, возникшая в день госпитализации. При поступлении в стационар у них зарегистрирован негрубый тетрапарез (3 балла). Несмотря на адекватное восполнение дефицита калия в крови, наблюдался медленный регресс гипокалиемии (с $2,2 \pm 0,3$ ммоль/л в 1-е сутки госпитализации до $3,6 \pm 0,1$ ммоль/л через 7 дней) на фоне полного купирования нервно-мышечных нарушений в течение 3 дней пребывания в стационаре. Длительность однократных эпизодов миоплегии у этих пациенток составляла $6,5 \pm 4,9$ дня.

У 2 других пациенток со сроком беременности 36,5±5 нед зафиксированы ВГМ вследствие электролитных нарушений на фоне синдрома массивной акушерской кровопотери, что сопровождалось почечной или печеночно-почечной недостаточностью, парезом кишечника. Однократный эпизод миоплегии с незначительными клиническими проявлениями (мышечная сила 4 балла) у этих больных продолжался 2±1,4 дня. Уровень калия в сыворотке крови в 1-й день развития миоплегии составлял 3,1±0,1 ммоль/л, при контрольном обследовании на 3-й день — 3,3±0,1 ммоль/л и на 7-й день — 4,5±0,5 ммоль/л. Таким образом, нормализация уровня калия в крови у этих пациенток происходила медленнее, чем восстановление мышечной силы.

Наше исследование продемонстрировало значимые различия в динамике гипокалиемии: разница в уровне калия в крови между 7-м и 1-м днем госпитализации у пациентов с гиперальдостеронизмом составляла 2,3±0,4 ммоль/л по сравнению с остальными пациентами — 1,6±0,8 ммоль/л. Также отмечено, что при поражении надпочечников и щитовидной железы этот показатель равнялся 2,2±0,4 ммоль/л, тогда как у остальных категорий пациентов он был меньше — 1,6±0,8 ммоль/л.

Значимые различия выявлены в темпе нивелирования гипокалиемии у 4 беременных, перенесших кесарево сечение или имевших тяжелый токсикоз, у которых внезапно развился ГП, по сравнению с другими пациентами с ВГМ: уровень калия в сыворотке крови у беременных на 7-й день увеличился на 1,4±0,2 ммоль/л, что меньше, чем у остальных больных с ВГМ, — на 2,1±0,8 ммоль/л.

У больных с рабдомиолизом разница в уровне калия в крови между 1-м и 7-м днем составляла 2±1,6 ммоль/л, что больше, чем у остальных пациентов с ВГМ (1,8±0,6 ммоль/л), однако различия незначимы.

Длительность последнего эпизода ВГМ была самой большой при гиперальдостеронизме (12,3±2,5 дня) по сравнению с аналогичным показателем при ВГМ другой этиологии (6±3,7 дня; $p<0,05$).

В целом у пациентов с синдромом Кона и тиреотоксикозом, сопровождавшимся развитием пароксизмальных миоплегий, наблюдались длительные нервно-мышечные нарушения (11,8±3,6 дня), в то время как у остальных пациентов с ВГМ отмечались более короткие эпизоды мышечной слабости (5,8±4 дня; $p<0,05$).

У беременных с электролитными нарушениями вследствие тяжелого токсикоза и массивной акушерской кровопотери длительность ВГМ была меньше (4,3±4 дня), чем у других категорий пациентов (10,3±2,9 дня; $p<0,05$). При нетравматическом рабдомиолизе продолжительность ГП (9±1,4 дня) также оказалась достоверно выше таковой при беременности.

Наибольшей длительность ГП была при тиреотоксикозе и альдостероме (495,8±331,5 дня; $p<0,05$) по сравнению с их продолжительностью в случае электролитных нарушений при беременности и рабдомиолизе (14±5,7 дня). При гиперальдостеронизме зафиксированы наиболее длительные рецидивирующие ГП — 478,7±404,2 дня, при этом продолжительность ВГМ другой этиологии была значительно меньше — 92,1±11,1 дня ($p<0,05$).

У пациентов, не имевших новообразований надпочечников, тиреотоксикоза, периоды ГП, требующих неотложной госпитализации, были более продолжительными при нетравматическом рабдомиолизе — 30±8,5 дня ($p<0,05$), чем при ВГМ, развившихся на фоне электролитных нарушений у беременных, — 11,2±3,7 дня.

Обсуждение. Анализ 10 представленных наблюдений продемонстрировал актуальность проблемы поздней диагностики ВГМ, возникших на фоне гиперальдостеронизма и тиреотоксикоза.

Среди этиологических факторов ВГМ при эндокринной патологии преобладал гиперальдостеронизм (выявлен у 3 из 10 пациентов с ВГМ). Синдром Кона, обусловленный альдостерон-продуцирующей опухолью надпочечников, сопровождался особенно тяжелыми, многократно рецидивирующими миоплегиями и повышением экскреции калия с мочой. Отмечены клинико-катамнестические особенности ГП при гиперальдостеронизме: значительная длительность заболевания как результат несвоевременного обращения за медицинской помощью из-за недооценки пациентом своего состояния, а также из-за диагностических ошибок вследствие неспецифичности жалоб и посещения непрофильных

Характеристика ВГМ у 10 больных ($M\pm\delta$)

Этиология ВГМ	Число больных, n	Уровень калия в крови, ммоль/л в 1-й день	Уровень калия в крови, ммоль/л на 7-й день	Давность ВГМ, дни	Длительность репресса последнего эпизода ВГМ с момента госпитализации, дни	Длительность последнего эпизода ВГМ, дни	Мышечная сила при последнем эпизоде ВГМ, баллы
Гиперальдостеронизм	3	1,6±0,4	3,9±0,2	478,7±404,2	7,3±3,1	12,3±2,5	1,7±0,6
Тиреотоксикоз	1	2,2	4,2	547	7	10	2
Нетравматический рабдомиолиз	2	2,2±0,6	4,1±1	30±8,5	9±1,4	9±1,4	2
Тяжелый токсикоз беременных	2	2,2±0,3	3,6±0,1	17±9,8	3	6,5±4,9	3
Массивная акушерская кровопотеря у беременных	2	3,1±0,1	4,5±0,5	2±1,4	2±1,4	2±1,4	4

специалистов [10]. Зафиксирована недостаточная настроенность врачей в отношении ВГМ при альдостеромах, так как первичный гиперальдостеронизм является причиной снижения уровня калия в крови $<3,5$ ммоль/л только у 9–37% больных [10]. ВГМ при альдостеромах характеризовались крайне тяжелой гипокалиемией с быстрым восстановлением содержания калия в сыворотке крови, коррелирующим с регрессом мышечной слабости, по сравнению с таковым у остальных больных [11].

Реже ВГМ возникали при тиреотоксикозе, что определяется индивидуальными генетическими [12, 14] и этническими [14, 15] особенностями пациентов. В этих случаях ВГМ дебютировали типичными клиническими проявлениями [16], однако необычным оказалось отсроченное появление признаков тиреотоксикоза по сравнению с ранней манифестацией миоплегических нарушений, что затрудняло проведение дифференциальной диагностики. После хирургического лечения, при устранении этиологического фактора, как и в сообщениях других авторов [7], отмечался полный регресс ВГМ без сердечно-сосудистых осложнений, присущих ВГМ при тиреотоксикозе [17].

Учитывая выраженную фенотипическую гетерогенность, вариабельность возраста дебюта и неспецифичность ранних клинических проявлений ВГМ, необходимо проводить дифференциальную диагностику ВГМ на фоне тиреотоксикоза, гиперальдостеронизма с большим кругом неврологических заболеваний: синдромом Гийена–Барре, миопатиями различной этиологии, рабдомиолизом.

Описана важная роль в возникновении ВГМ потери калия при нарушении почечной клубочковой фильтрации, наблюдающейся при синдроме Фанкони с гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, водной интоксикации, нефротическом синдроме, диуретической фазе острого ренального ацидоза, синдромах Лидлла, Бартера [18], Гительмана, применении диуретиков. Важную роль в развитии ГП играет экстраренальная потеря калия при рвоте и/или диарее у пациентов с целиакией, тропической спру, острым гастроэнтеритом, лихорадкой Денге [19], мальабсорбцией при синдроме укороченной тонкой кишки [20], а также у больных хирургического профиля.

Однако мы наблюдали другую когорту больных, которая состояла исключительно из беременных женщин с ГП, развившимися в результате экстраренальной потери калия вследствие многократной рвоты либо при массивной акушерской кровопотере. Доказано, что интенсивная рвота у беременных приводит к гипокалиемии, гипонатриемии, гипокальциемии [21–23].

Ранее у беременных были описаны ГП, возникающие на фоне геофагии (поедания глины) [24], однако сообщений о ВГМ у беременных с массивной акушерской кровопотерей после кесарева сечения по поводу отслойки плаценты, атенатальной гибели плода не встречалось. J. Gueguen и соавт. [25] в качестве важного этиологического фактора рецидивирующего ВГМ отметили рвоту наряду с ренальной потерей калия у беременной, ранее подвергшейся лапароскопическому регулируемому бандажированию желудка. Однако моноэтиологические ВГМ у беременных с тяжелой токсикозом, сопровождавшимся многократной рвотой, ранее описаны не были.

В нашем исследовании ВГМ у этой категории больных наблюдались однократно. Отмечалось два варианта течения

ГП: медленно прогрессирующие нервно-мышечные нарушения с внезапным усилением мышечной слабости и пароксизмальное развитие миоплегии. Несмотря на общее тяжелое состояние больных, госпитализированных в палаты интенсивной терапии либо в отделения анестезиологии и реаниматологии, нервно-мышечные нарушения были представлены негрубым терапарезом и быстро регрессировали. При этом нормализация уровня калия была более медленной, чем восстановление мышечной силы, что требует тщательного мониторинга уровня калия у таких больных.

Продолжительность эпизодов пароксизмально нарастающей мышечной слабости соответственно оказалась большей при поражении щитовидной железы и надпочечников и при нетравматическом рабдомиолизе по сравнению с таковой у беременных.

Различные фармакологические агенты (тиазиды, карбеноксолон [26], лаксативы [27, 28]), как и синдром короткой кишки [29], болезнь Крона, вызывают гипокалиемию, провоцирующую массивный рабдомиолиз и острый тубулярный некроз. У наших пациентов отмечался рабдомиолиз различной этиологии: в одном случае рабдомиолиз, сопровождавшийся ГП, был спровоцирован приемом статинов, во втором — вероятно, был вызван тяжелой гипокалиемией.

У 2 больных с ВГМ, возникшими на фоне нетравматического рабдомиолиза, наблюдались различные варианты развития ГП: медленное нарастание мышечной слабости с внезапным усилением парезов и рецидивирующие пароксизмальные нервно-мышечные нарушения. В обоих случаях отмечалось более продолжительное восстановление мышечной силы по сравнению с регрессом гипокалиемии, хотя некоторые авторы описывают одинаковый регресс мышечной слабости и гипокалиемии [30]. При рецидивирующем рабдомиолизе целесообразно проводить диагностический поиск почечного тубулярного ацидоза или синдрома Фанкони [31].

Заключение. Дифференциальная диагностика острых вялых параличей включает в себя широкий круг патологических состояний, основными из которых являются синдром Гийена–Барре и пароксизмальные миоплегии. У всех наших пациентов с ВГМ на первых этапах обследования манифестация острой миоплегии ошибочно расценивалась как синдром Гийена–Барре ввиду схожести феноменологии двух указанных нозологий. В настоящее время дифференциально-диагностический алгоритм обследования больных с острыми вялыми параличами различной этиологии, обусловленными гипокалиемией, окончательно не разработан. Это является наиболее частой причиной использования этиопатогенетически необоснованной тактики лечения ВГМ и неэффективности консервативной терапии, что обуславливает задержку выздоровления пациентов с ВГМ и повышение летальности.

Актуальность оптимизации алгоритма дифференциальной диагностики ВГМ и различных неврологических заболеваний, сопровождающихся развитием острых периферических параличей, определяется высокой вероятностью возникновения даже при незначительном дефиците калия в крови ($<3,5$ ммоль/л) прогностически неблагоприятных нарушений ритма (фибрилляция желудочков, бигеминия, тригеминия, «пируэтная» желудочковая тахикардия). Таким образом, мультифакторность ВГМ требует тщательного дифференциально-диагностического поиска у больных с острыми периферическими парезами и выявления этиологии гипокалиемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, et al. Review of the Diagnosis and Treatment of Periodic Paralysis. *Muscle Nerve*. 2018 Apr; 57(4):522-530. doi: 10.1002/mus.26009. Epub 2017 Nov 29.
2. Lehmann-Horn F, Rüdel R, Jurkat-Rott K. Hereditary Muscle Channelopathies. In: Rimoin D, Pyeritz R, Korf B, editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Elsevier; 2013. Chapter 129. P. 1-17.
3. Rhee EP, Scott JA, Dighe AS. Case 4-2012: a 37-year-old man with muscle pain, weakness, and weight loss. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9; 366(6):553-60. doi: 10.1056/NEJMcpc1110051.
4. Саковец ТГ, Богданов ЭИ. Гипокалиемические миоплегии. Казанский медицинский журнал. 2013;(6):933-7. [Sakovets TG, Bogdanov EI. Hypokalemic myoplegia. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2013;(6):933-7 (In Russ).].
5. Саковец ТГ, Богданов ЭИ. Вторичные гипокалиемические параличи: клиническое наблюдение. Неврологический вестник. 2013;(2):66-71. [Sakovets TG, Bogdanov EI. Secondary hypokalemic paralysis: clinical observation. *Nevrologicheskii vestnik*. 2013;(2): 66-71. (In Russ).].
6. Amato AA. Disorders of Skeletal Muscle. In: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC et al, editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 7th ed. Elsevier; 2016. P. 1915-55.
7. Mayr FB, Hans D, Laggner AN. Hypokalemic paralysis in a professional body-builder American. *Am J Emerg Med*. 2012 Sep;30(7):1324.e5-8. doi: 10.1016/j.ajem.2011.06.029. Epub 2011 Aug 25.
8. Aronson MA. Laxatives. In: Aronson JK, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 16th ed. Elsevier; 2016. P. 488-94.
9. Калинин АП, Котов СВ, Рудакова ИГ. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей. 2-е изд. Москва: МИА; 2009. 488 с. [Kalinin AP, Kotov SV, Rudakova IG. *Nevrologicheskie rasstroistva pri endokrinnykh zabolevaniyakh: rukovodstvo dlya vrachei* [Neurological disorders in endocrine diseases. Guide for doctors]. 2nd ed. Moscow: MIA; 2009. 488 p.]
10. Allon M. Disorders of potassium metabolism. In: Gilbert SJ, Daniel EW, editors. *National kidney foundation primer on kidney diseases*. 10th ed. Elsevier; 2018. P. 97-106.
11. Kim K, Lee JH, Kim SC, et al. A case of primary aldosteronism combined with acquired nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Res Clin Pract*. 2014 Dec;33(4):229-33. doi: 10.1016/j.krcp.2014.09.001. Epub 2014 Nov 26.
12. Ryan DP, da Silva MR, Soong TW, et al. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell*. 2010 Jan 8;140(1):88-98. doi: 10.1016/j.cell.2009.12.024.
13. Wang X, Chow CC, Yao X, et al. The predisposition to thyrotoxic periodic paralysis (TPP) is due to a genetic variant in the inward-rectifying potassium channel, KCNJ2. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 May;80(5):770-1. doi: 10.1111/cen.12277. Epub 2013 Jul 31.
14. Jayasinghe KS, Mendis BL, Mohideen R, et al. Medullary sponge kidney presenting with hypokalemic paralysis. *Postgrad Med J*. 1984 Apr;60(702):303-4.
15. Kilpatrick RE, Seiler-Smith S, Levine SN. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: report of four cases in black American males. *Thyroid*. 1994 Winter;4(4):441-5. doi: 10.1089/thy.1994.4.441.
16. Cerrato DR, Angle E, Carrillo M, et al. Acute limb paralysis in a patient with Graves disease. *Chest*. 2015;148 (4 Meeting Abstracts):259.
17. Ghalyoun BA, Khaddash I, Mourad I, et al. Thyrotoxic periodic paralysis crosses borders from muscles to the heart: a case of hypokalemic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):2323
18. Amirlak I, Dawson KP. Barter syndrome: an overview. *Q J M*. 2000 Apr;93(4):207-15. doi: 10.1093/qjmed/93.4.207
19. Malhotra HS, Garg RK. Dengue-associated hypokalemic paralysis: Causal or incidental? *J Neurol Sci*. 2014 May 15;340(1-2):19-25. doi: 10.1016/j.jns.2014.03.016. Epub 2014 Mar 15.
20. Manary MJ, Keating JP, Hirshberg GE. Quadriparesis due to potassium depletion. *Crit Care Med*. 1986 Aug;14(8):750-2. doi: 10.1097/00003246-198608000-00020.
21. Cappell MS. Gastrointestinal disorders during pregnancy. In: Steven G, Niebyl JR, Joe LS, et al, editors. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 7th ed. Elsevier; 2017. P. 1012-29.
22. Castillo MJ, Phillippi JC. Hyperemesis gravidarum: a holistic overview and approach to clinical assessment and management. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015 Jan-Mar;29(1):12-22; quiz E1. doi: 10.1097/JPN.0000000000000075.
23. London V, Grube S, Sherer DM, et al. Hyperemesis Gravidarum: a review of recent literature. *Pharmacology*. 2017;100(3-4): 161-171. doi: 10.1159/000477853. Epub 2017 Jun 23.
24. Trivedi TH, Daga GL, Yeolekar ME. Geophagia leading to hypokalemic quadriplegia in a parturient patient. *J Assoc Physicians India*. 2005 Mar;53:205-7.
25. Gueguen J, Hanouna G, Chemouny JM. Persistent hypokalemia with renal losses in a 31-year-old pregnant woman. *astroenterology*. 2018 May;154(6):1580-1581. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.012. Epub 2017 Jul 19.
26. Aronson MA. Thiazide diuretics. In: Aronson JK, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 16th ed. Elsevier; 2016. P. 839-84.
27. Keltz E, Khan FY, Mann G. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014 Feb 24; 3(4):303-12. eCollection 2013 Oct.
28. Haseley L, Jefferson JA. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, et al, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 16th ed. Elsevier; 2019. P. 786-801.
29. Balhara KS, Highet B, Omron R. Hypokalemia causing rhabdomyolysis in a patient with short bowel syndrome. *J Emerg Med*. 2015 Apr;48(4):e97-9. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.018. Epub 2015 Feb 11.
30. Patel KG, Aggarwal G, Owusu B, et al. Hypokalemia-induced rhabdomyolysis in a 61-year-old woman: a case report. *PM R*. 2015; 7:83-222.
31. Kulsum U, Sherani K, Patel V, et al. A case of non-traumatic, non-exertional acute compartment syndrome from severe hypokalemia. *Chest*. 2016;150(4):249A.

Поступила 19.06.2019

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.

Парфенов В.А.^{1,2}, Исайкин А.И.¹, Кузьмина Т.И.¹, Черненко О.А.², Милованова О.В.²,
Романова А.В.², Самхаева Н.Д.², Шор Ю.М.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины и ²Клиника нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва, Россия

^{1,2}119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Лечение пациентов с острой и подострой люмбалгией и люмбоишиалгией

У части пациентов с острой неспецифической люмбалгией и люмбоишиалгией амбулаторное лечение неэффективно, поэтому их направляют в отделения или центры боли для специализированного обследования и лечения.

Цель исследования — изучение анатомических причин боли и эффективности лечения пациентов с острой и подострой люмбалгией и люмбоишиалгией в стационарных условиях с использованием целекоксиба (Дилакса).

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 80 пациентов (47 женщин и 33 мужчины, средний возраст $51,0 \pm 15,3$ года) с острой и подострой люмбалгией ($n=11$) или люмбоишиалгией ($n=69$). Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), ограничение функциональной активности — по шкале Роланда—Морриса (ШРМ). Для уменьшения интенсивности болевого синдрома пациенты получали целекоксиб (Дилакса) по 200 мг 2 раза в сутки внутрь. При поражении крестцово-подвздошного сочленения (КПС) или фасеточных суставов (ФС) в части случаев использовали лечебные блокады с анестетиками и глюкокортикоидами. Пациенты были информированы о доброкачественном характере заболевания, занимались лечебной гимнастикой.

Результаты и обсуждение. В качестве причин боли установлены поражение КПС (48,8%), ФС и КПС (18,7%), ФС (17,5%), грыжи диска (10%), синдром грушевидной мышцы (2,5%), синдром грушевидной мышцы и поражение КПС (2,5%).

Длительность лечения составила в среднем $11,0 \pm 2,4$ дня. К концу исследования клинически значимое снижение боли было отмечено у 86% пациентов. В результате лечения интенсивность боли по ВАШ уменьшилась в среднем в 2,4 раза (с 7,0 до 2,9 балла): у пациентов с люмбалгией — в 4 раза (с 6,4 до 1,6 балла), с люмбоишиалгией — в 2,3 раза (с 7,1 до 3,1 балла); степень инвалидизации по ШРМ уменьшилась в среднем в 1,9 раза (с 8,1 до 4,3 балла): у пациентов с люмбалгией — в 3,6 раза (с 6,8 до 1,9 балла), с люмбоишиалгией — в 1,9 раза (с 8,3 до 4,7 балла). В период терапии не наблюдалось каких-либо нежелательных явлений.

Заключение. Выявлена высокая частота поражения КПС и ФС при подострой люмбоишиалгии. Отмечены высокая эффективность и безопасность применения целекоксиба при острой и подострой люмбоишиалгии и люмбалгии.

Ключевые слова: острая люмбоишиалгия; подострая люмбоишиалгия; острая люмбалгия; подострая люмбалгия; неспецифическая боль в нижней части спины; нестероидные противовоспалительные препараты; целекоксиб; Дилакса.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Исайкин АИ, Кузьмина ТИ и др. Лечение пациентов с острой и подострой люмбалгией и люмбоишиалгией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):57–62.

Treatment of patients with acute and subacute lumbodinia and lumbar ischialgia

Parfenov V.A.^{1,2}, Isaikin A.I.¹, Kuzminova T.I.¹, Chernenko O.A.², Milovanova O.V.², Romanova A.V.², Samkhaeva N.D.², Shor Yu.M.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, and ²Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

No effect of outpatient treatment is observed in some patients with acute nonspecific lumbodinia and lumbar ischialgia; therefore they are referred to pain management departments or centers for specialized examination and treatment.

Objective: to study of the anatomical causes of pain and the efficiency of celecoxib (Dilaxa) treatment in patients with acute and subacute lumbodinia and lumbar ischialgia in the inpatient setting.

Patients and methods. Eighty patients (47 women and 33 men; mean age, 51.0 ± 15.3 years) with acute and subacute lumbodinia ($n=11$) or lumbar ischialgia ($n=69$) were followed up. Pain intensity was assessed using a visual analogue scale (VAS); functional limitation was rated according to the Roland—Morris scale (RMS). To reduce the intensity of pain syndrome, patients took oral celecoxib (Dilaxa) 200 mg twice daily. Therapeutic blockades with anesthetics and glucocorticoids were used in some cases of damage to the sacroiliac joint (SIJ) or facet joints (FJ). Patients were informed of the benign nature of the disease; they did therapeutic exercises.

Results and discussion. The causes of pain were ascertained to be injuries of SIJ (48,8%), FJ and SIJ (18,8%), FJ (17,5%), herniated disc (10%), piriformis syndrome (2,5%), and piriformis syndrome and SIJ injury (2,5%).

The duration of treatment averaged 11.0 ± 2.4 days. By the end of the study, there was a clinically significant reduction in pain in 86% of patients. The treatment resulted in a 2.4-fold average reduction in pain intensity (from 7.0 to 2.9 VAS scores): a 4-fold reduction in patients with lumbodinia (from 6.4 to 1.6 scores) and a 2.3-fold one in those with lumbar ischialgia (from 7.1 to 3.1 scores); the degree of disability reduced by an average of 1.9 times (from 8.1 to 4.3 RMS scores): by 3.6 times (from 6.8 to 1.9 scores) and 1.9 (from 8,3 to 4,7 scores) times in patients with lumbodinia and in those with lumbar ischialgia, respectively. No adverse events were observed during the treatment period.

Conclusion. There were high SIJ and FJ injury rates in subacute lumbar ischialgia. Celecoxib was noted to be highly effective and safe in treating acute and subacute lumbar ischialgia and lumbodinia.

Keywords: *acute lumbar ischialgia; subacute lumbar ischialgia; acute lumbodinia; subacute lumbodinia; nonspecific low back pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; celecoxib; Dilaxa.*

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Isaikin AI, Kuzminova TI, et al. Treatment of patients with acute and subacute lumbodinia and lumbar ischialgia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):57–62.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-57-62

Боль в нижней части спины (люмбалгия) занимает 1-е место среди неинфекционных заболеваний по показателю, который отражает количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1, 2]. Люмбалгия и боль в нижней части спины с распространением в ногу (люмбоишиалгия) в большинстве случаев (90–99%) имеют неспецифическое происхождение [3] и могут быть вызваны поражением фасеточных суставов (ФС), крестцово-подвздошного сочленения (КПС), поражением мышц (миофасциальным синдромом), грыжей межпозвоночного диска с компрессией спинномозгового корешка и без таковой, поясничным стенозом [4, 5]. Обследование при люмбалгии и люмбоишиалгии направлено на исключение специфических причин (переломы, онкологические процессы, воспалительные и другие заболевания), которые встречаются у небольшой части пациентов (1–2%), обращающихся к врачу с болью в спине [6, 7]. Врачебная тактика во многом определяется длительностью боли: острая (до 6 нед), подострая (6–12 нед) и хроническая (более 12 нед) [8].

Рекомендации экспертов разных стран совпадают по основным направлениям ведения пациентов с острой неспецифической болью в спине: отмечается важная роль информирования пациента о доброкачественном характере и высокой вероятности быстрого разрешения заболевания, целесообразности сохранения двигательной активности и избегания постельного режима [9–18]. Для уменьшения неспецифической боли в спине рекомендуются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в терапевтических дозах и относительно коротким курсом [9–18]. НПВП эффективнее, чем плацебо, купируют как острую, так и хроническую неспецифическую боль в спине [9, 19, 20]. Различные НПВП близки по эффективности при неспецифической боли в спине, поэтому выбор препарата из этой группы во многом основывается на индивидуальной переносимости, наличии сочетанных заболеваний, особенно желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при которых повышен риск осложнений, связанных с применением НПВП [9, 19–21]. У пациентов с риском ЖКТ-осложнений предпочтительно назначение селективного ингибитора циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) целекоксиба [22].

У части пациентов с неспецифической болью в спине амбулаторное лечение неэффективно, поэтому их направляют в отделения или центры боли для специализированного обследования и лечения.

Цель настоящего исследования — изучение причин боли и результатов лечения пациентов с острой, подострой люмбалгией и люмбоишиалгией в стационарных условиях в нашей стране. В литературе мы не встретили подобных исследований.

Пациенты и методы. *Критерии включения* в наблюдательное исследование: неспецифическая боль в нижней части спины длительностью до 90 дней, интенсивностью от 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 100 мм), возраст пациентов от 18 до 75 лет.

Критерии не включения: повышенная чувствительность к целекоксибу; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП; состояние после аортокоронарного шунтирования; активные эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; сердечная недостаточность (II–IV функционального класса по NYHA); заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии; геморрагический инсульт в анамнезе; беременность и период грудного вскармливания; печеночная недостаточность класса С по классификации Чайлда–Пью; почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин); прогрессирующие заболевания почек; подтвержденная гиперкалиемия; возраст до 18 лет; непереносимость лактозы; дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; наличие злокачественного новообразования; наличие острой травмы позвоночника или других специфических заболеваний.

В исследование включено 80 пациентов (47 женщин и 33 мужчины) в возрасте от 21 года до 75 лет (средний возраст $51,0 \pm 15,3$ года) с острой и подострой люмбалгией и люмбоишиалгией (длительностью до 90 дней), проходивших лечение в неврологических отделениях Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Специфический характер боли был исключен на основании соматического и неврологического обследования, в части случаев после проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгеновской компьютерной томографии позвоночника, лабораторных обследований. Причину боли в спине определяли на основании результатов неврологического, мануального и ортопедического обследований, у части пациентов использовали диагностическую блокаду (введение анестетика) в область КПС или ФС.

Оценивали интенсивность боли по ВАШ, изменения повседневной активности по шкале Роланда–Морриса (ШРМ) в начале и в конце наблюдения, эффективность и безопасность лечения препаратом Дилакса, побочные эффекты терапии, ее длительность, общее впечатление врачей о результатах лечения.

Со всеми пациентами были проведены образовательные беседы о доброкачественном характере боли, высокой вероятности быстрого снижения ее интенсивности и разрешения заболевания. Все пациенты были проинформированы о необходимости избегания неадекватных физических нагрузок, неудобных статических положений. Пациентам были назначены лечебная гимнастика, массаж и мануальная терапия, в части случаев при поражении ФС и КПС — лечебные блокады с анестетиками и глюкокортикоидами.

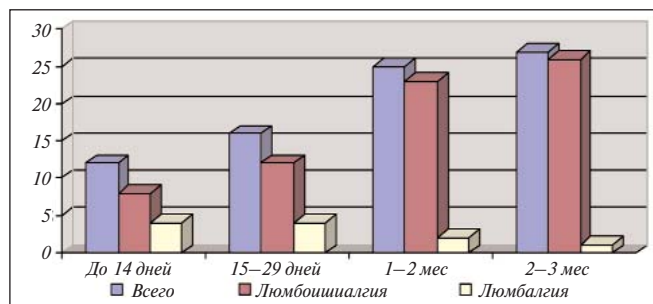


Рис. 1. Длительность болевого синдрома до начала терапии у пациентов с лумбалгией и лумбоишиалгией

Таблица 1. Причины острой и подострой лумбалгии и лумбоишиалгии у 80 пациентов, n (%)

Причина боли	Лумбалгия (n=11)	Лумбоишиалгия (n=69)	Итого
Поражение КПС	3 (27,3)	36 (52,2)	39 (48,8)
Поражение КПС и ФС	2 (18,2)	13 (18,8)	15 (18,7)
Поражение ФС	6 (54,5)	8 (11,6)	14 (17,5)
Грыжа диска	—	8 (11,6)	8 (10,0)
Синдром грушевидной мышцы	—	2 (2,9)	2 (2,5)
Поражение КПС и синдром грушевидной мышцы	—	2 (2,9)	2 (2,5)
Всего	11	69	80

Таблица 2. Сочетанные заболевания у пациентов с лумбалгией и лумбоишиалгией, n (%)

Заболевание	Число пациентов (n=80)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, желудка или другие заболевания ЖКТ в анамнезе	38 (47,5)
АГ	27 (33,75)
Тревожно-депрессивные расстройства	15 (18,75)
СД	6 (7,5)
Узловой зоб, эутиреоз	2 (2,5)
Другие заболевания в стадии ремиссии	16 (20)

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

Для уменьшения боли пациенты получали НПВП — целекоксиб (Дилакса) 200 мг 2 раза в день. Пациентов наблюдали ежедневно, препарат отменяли, если боль проходила или существенно регрессировала (на $\geq 30\%$ по ВАШ). В качестве дополнительной терапии 64 пациентам назначали миорелаксанты, 13 — антидепрессанты. 38 пациентов имели заболевания ЖКТ, у 17 из них с высоким риском желудочно-кишечных осложнений с профилактической целью использовали ингибитор протонной помпы.

Расчеты проводили с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 23. При статистическом анализе применяли методы: парный двухвыборочный t-тест,

корреляционный анализ, тест Манна–Уитни, тест Краскела–Уоллиса. Данные для непрерывных переменных были представлены в виде $M \pm \delta$, где M — среднее арифметическое, а δ — среднее квадратичное отклонение. Для описания категориальных переменных использовали частоты. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Преобладали пациенты с подострой лумбалгией и лумбоишиалгией (рис. 1).

Причины лумбалгии и лумбоишиалгии представлены в табл. 1.

По данным анамнеза и медицинской документации, до госпитализации пациенты не были информированы о доброкачественном характере заболевания, необходимости двигательной активности. Многие пациенты (64 из 80) до начала настоящего лечения принимали НПВП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, нимесулид и др.), при этом у большинства из них (у 61 из 64) не наблюдалось значительного эффекта.

У части пациентов (преимущественно пожилого возраста) имелись сочетанные хронические заболевания, характеристика которых представлена в табл. 2.

В результате проведенного лечения у всех пациентов уменьшилась или полностью прошла боль в спине, повседневная активность в значительной степени вернулась к исходному уровню (наблюдавшемуся до развития болевого синдрома; рис. 2, 3). Существенное ослабление боли ($\geq 30\%$) наблюдалось через 7 дней более чем у половины (58%) и через 14 дней у большинства (86%) пациентов.

Длительность лечения у пациентов с лумбалгией и лумбоишиалгией колебалась от 7 до 14 дней (в среднем $11,0 \pm 2,4$ дня). Имеющаяся у части пациентов боль в спине к моменту окончания лечения существенно не ограничивала их повседневную активность. Все работающие пациенты смогли продолжить профессиональную деятельность, длительность пребывания на больничном листе у них была кратковременной (менее 15 дней).

Эффективность лечения по общему клиническому впечатлению врача была следующей: в целом у 98% пациентов отмечалось улучшение, в том числе у половины (49%) — значительное улучшение (рис. 4).

Обсуждение. Результаты нашего исследования показали, что острая и подострая лумбалгия и лумбоишиалгия часто были вызваны поражением КПС и ФС, что согласуется с данными других авторов [4, 7]. Грыжи межпозвоночных дисков с развитием компрессии спинномозгового корешка и без нее встречались реже, чем поражение суставов, а дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника по типу остеохондроза служили фоном, но не причиной лумбалгии и лумбоишиалгии. У большинства пациентов с

люмбоишиалгией при МРТ были обнаружены грыжи дисков, поэтому их состояние ошибочно расценивалось как дискогенная радикулопатия. Однако при обследовании в стационаре было установлено, что в большинстве случаев люмбоишиалгия вызвана поражением КПС и ФС, которое по клиническим проявлениям (распространение боли в ногу) напоминает дискогенную радикулопатию. При поражении КПС и ФС, в отличие от дискогенной радикулопатии, нет признаков вовлечения спинномозгового корешка (утрата чувствительности, выпадение рефлекса, слабость мышц, симптомы натяжения), выявляются характерные изменения при мануальном и ортопедическом обследовании, положительна диагностическая проба с введением анестетика [6, 7]. В нашем исследовании не было пациентов с чисто миофасциальной болью, которая продолжает рассматриваться как одна из частых причин люмбалгии [23], что может быть связано с относительно небольшим числом пациентов с люмбалгией.

Большое значение имеет информирование пациентов с острой люмбалгией, люмбоишиалгией о доброкачественном характере и благоприятном прогнозе заболевания, целесообразности сохранения двигательной активности [9–18]. До поступления в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова пациенты не получали такой информации. У большинства пациентов с люмбоишиалгией выявленные при МРТ грыжи расценивались как дискогенная радикулопатия, при этом части пациентов рекомендовалось хирургическое лечение, что негативно влияло на их представление о прогнозе заболевания. МРТ позвоночника не рекомендуется проводить в первые 4 нед острой люмбалгии или люмбоишиалгии, если нет симптомов опасности, поскольку ее применение приводит к чрезмерной диагностике патологических измененных структур позвоночного столба [6, 7]. Важно отметить, что и у лиц, не имеющих боли в нижней части спины, часто (81,4%) обнаруживаются грыжи дисков [24]. Выявление у пациентов поражения КПС и ФС позволяет, с одной стороны, уменьшить у них опасения в отношении последствий грыжи диска и необходимости хирургического лечения, с другой — подтверждает целесообразность применения НПВП для уменьшения боли и воспалительных изменений.

Результаты настоящего исследования показали высокую эффективность цекоксиба (Дилакса) при подострой люмбоишиалгии и люмбалгии, а также информирования пациентов, назначения лечебной гимнастики, лечебных блокад в случаях поражения КПС и ФС, что возможно в стационарных условиях. В настоящее время при неспецифической люмбалгии и люмбоишиалгии доказана эффективность НПВП, а эффективность лечебных блокад КПС и ФС остается дискуссионной [16]. Одни эксперты рекомендуют применение лечебных блокад ФС и КПС [13], другие — нет [11, 14]. На наш взгляд, лечебные блокады КПС и ФС улучшают функциональную активность пациента, облегчают занятия лечебной гимнастикой и оказывают позитивное психологическое влияние, особенно в тех случаях, когда у пациента были обнаружены грыжи дисков и обсуждалось хирургическое лечение. Следует отметить, что лечебная гимнастика дает положительный результат, но следует исключить упражнения, которые могут спровоцировать усиление боли (значительные сгибания, разгибания и вращения); выполнение физических упражнений и постепенное

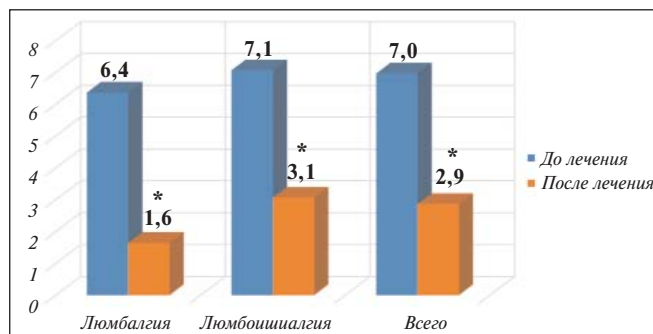


Рис. 2. Интенсивность боли (по ВАШ) в начале и в конце наблюдения у пациентов с люмбалгией и люмбоишиалгией. Здесь и на рис. 3: * — $p < 0,001$

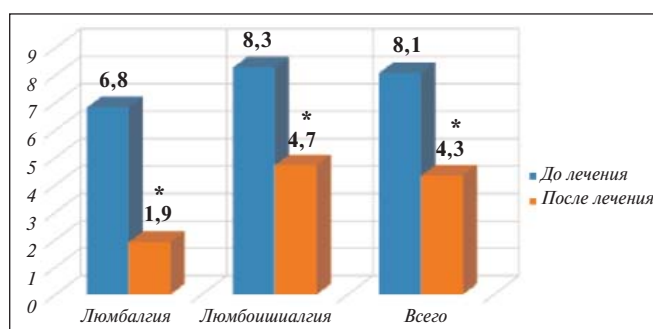


Рис. 3. Снижение инвалидизации (по ШРМ) в начале и в конце наблюдения у пациентов с люмбалгией и люмбоишиалгией

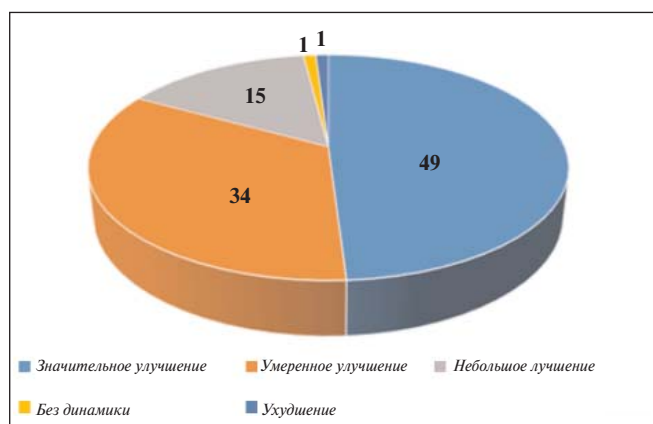


Рис. 4. Изменение состояния пациентов (в %) с люмбалгией и люмбоишиалгией в результате лечения (по общему впечатлению врача)

увеличение длительности пеших прогулок снижают вероятность хронизации болевого синдрома [25, 26].

В ходе исследования показана высокая эффективность терапии НПВП в отношении снятия боли и уменьшения связанной с ней инвалидизации при неспецифической люмбалгии и люмбоишиалгии, что согласуется с мнением экспертов [9–22]. В соответствии с принципами персонализированной медицины у пациентов были выявлены сочетанные заболевания, проводилось их адекватное лечение на фоне приема цекоксиба (Дилакса). В частности, согласно клиническим рекомендациям «Рациональное ис-

пользование НПВП» (2018) [18], пациенты с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ принимали в комбинации с препаратом Дилакса ингибитор протонной помпы. При существенном снижении интенсивности боли НПВП отменяли, поэтому курс такой терапии не был длительным (1–2 нед), что снижало риск осложнений. Во всех случаях сердечно-сосудистых заболеваний проводился контроль артериального давления, пациентов предупреждали о необходимости регулярного приема антигипертензивных и других средств в комбинации с НПВП. При наличии депрессивных и (или) тревожных расстройств назначалась соответствующая терапия.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой эффективности целекоксиба (Дилакса) при острой и подострой люмбалгии и люмбоишиалгии, а также о его высокой безопасности: у пациентов отсутствовали нежелательные явления, что согласуется с результатами ранее проведенного исследования эффективности и безопасности целекоксиба при неспецифической боли в спине [27]. Значи-

тельная часть пациентов, включенных в исследование, имели заболевания ЖКТ, что повышало вероятность развития нежелательных явлений при лечении неселективными НПВП. Поэтому мы использовали селективный ингибитор ЦОГ2 целекоксиб (Дилакса), который российскими экспертами рекомендуется в качестве препарата выбора среди НПВП для лечения скелетно-мышечной боли у пациентов с риском развития осложнений со стороны ЖКТ [22].

Заключение. Таким образом, в настоящем исследовании отмечена значительная частота поражения КПС и ФС как причины люмбалгии и люмбоишиалгии. Показана эффективность у пациентов с острой и подострой люмбалгией и люмбоишиалгией комплексной терапии, включающей НПВП, информирование (образовательная беседа) о благоприятном прогнозе заболевания, лечебную гимнастику и применение лечебных блокад в случаях поражения КПС и ФС. Отмечены высокая эффективность и безопасность препарата Дилакса (целекоксиб) при острой и подострой люмбоишиалгии и люмбалгии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):968–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428. Epub 2014 Mar 24.
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. 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.
4. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain*. 2009 Dec 15;147(1-3):17–9. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.020. Epub 2009 Sep 16.
5. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва; 2018. 200 с. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Boli v poynasichnoi oblasti* [Pain in the lumbar region]. Moscow; 2018. 200 p.]
6. Chou R. In the clinic. Low back pain. *Ann Intern Med*. 2014 Jun 3;160(11):ITC6–1.
7. Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Mar 11;23(3):23. doi: 10.1007/s11916-019-0757-1.
8. Heuch I, Foss IS. Acute low back usually resolves quickly but persistent low back pain often persists. *J Physiother*. 2013 Jun;59(2):127. doi: 10.1016/S1836-9553(13)70166-8.
9. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al. Chapter 3 European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S169–91.
10. 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.
11. 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
12. 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.
13. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, et al. Low back pain and radicular pain: assessment and management. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2017.
14. Chenot JF, Greitemann B, Kladny B, et al. Non-specific low back pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Dec 25;114(51-52):883–890. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883.
15. Stochkendahl M J, 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.
16. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791–2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3.
17. 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.
18. 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 non-specific (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
19. 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.
20. Wong JJ, Cote P, Ameis A, et al. A. 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.
21. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
22. 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 revma-*

tologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):247-65. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265

23. Donnelly JM, Fernandez-de-Las-Penas C, Finnegan M, Freeman JL. Travell, Simons & Simons' Myofascial Pain and Dysfunction. Third Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2018.

24. Kim S, Lee T, Lim S. Prevalence of Disc Degeneration in Asymptomatic Korean Subjects. Part 1: Lumbar Spine. *J Korean Neurosurg Soc*. 2013 Jan;53(1):31-8.

doi: 10.3340/jkns.2013.53.1.31. Epub 2013 Jan 31.

25. 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.

26. Vanti C, Andreatta S, Borghi S, et al. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a

systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil*. 2019 Mar;41(6):622-632. doi: 10.1080/09638288.2017.1410730. Epub 2017 Dec 5.

27. Bedaiwi MK, Sari I, Wallis D, et al. Clinical Efficacy of Celecoxib Compared to Acetaminophen in Chronic Nonspecific Low Back Pain: Results of a Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jun;68(6):845-52. doi: 10.1002/acr.22753.

Поступила 25.08.2019

Публикация статьи поддержана ООО «КРКА 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.

Исайкин А.И.¹, Исайкина О.Ю.², Шадыжева Т.И.¹, Шор Ю.М.¹, Качановский М.С.¹¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Боль в спине и остеопороз

Процесс старения сопровождается изменением структуры и снижением функциональной активности органов и тканей, в том числе костной, с развитием остеопороза (ОП).

Цель исследования — оценка особенностей болевого синдрома у пациентов с вертеброгенной неспецифической хронической люмбаго-ишиалгией (ХЛ), имеющих ОП.

Пациенты и методы. Обследовано 60 пожилых пациентов с ХЛ с наличием ОП и без такового. Всем больным выполняли двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию и УЗИ для диагностики степени ОП и деформации позвоночника; для оценки угла кифоза, лордоза и сколиоза использовали гибкий стержень по методике М.А. Katbleen. Интенсивность боли определяли по числовой рейтинговой шкале, наличие невропатического компонента — по шкале DN-4, уровень тревожности и депрессии — по госпитальной шкале тревоги и депрессии, когнитивный статус — по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, степень нарушения жизнедеятельности — по шкале Освестри, качество жизни — по шкале SF-12.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании показано, что ОП сам по себе не является причиной ХЛ у пожилых пациентов. Не получено статистически значимых различий в источниках и интенсивности боли, степени тревожно-депрессивных расстройств, нарушения качества жизни, когнитивного статуса и степени инвалидизации у пациентов с хроническим поясничным болевым синдромом с наличием и отсутствием ОП. Деформация позвонков в результате ОП приводит в основном к выраженным нарушениям осанки с увеличением грудного кифоза, сглаживанию поясничного лордоза и S-образному пояснично-грудному сколиозу, что также может быть причиной вторичного мышечного спазма.

Лечение пациентов с болью в спине при наличии ОП проводят в соответствии с общими принципами ведения больных с неспецифической болью в спине, но с учетом основного заболевания. Представлены современные рекомендации по лечению неспецифической боли в спине, по ведению пациентов с ОП, а также обновленные клинические рекомендации для предотвращения переломов при ОП и остеопении.

Заключение. У пациентов с ОП отмечается преимущественно скелетно-мышечная хроническая боль на фоне грубой деформации позвоночника, но уровень доказательности этих данных очень низкий. Особенности болевого синдрома у пациентов с вертеброгенной неспецифической ХЛ на фоне ОП требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: боль в пояснице; остеопороз; компрессионные переломы позвонков; мультидисциплинарный подход; лечебная гимнастика; шкала FRAX; денситометрия.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Исайкин АИ, Исайкина ОЮ, Шадыжева ТИ и др. Боль в спине и остеопороз. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):63–68.

Back pain and osteoporosis

Isaikin A.I.¹, Isaikina O.Yu.², Shadyzheva T.I.¹, Shor Yu.M.¹, Kachanovsky M.S.¹¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; ²National Medical Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990

The aging process is accompanied by a structural change and a decrease in the functional activity of organs and tissues, including the bone, with the development of osteoporosis (OP).

Objective: to assess the characteristics of pain syndrome in OP patients with nonspecific chronic vertebrogenic lumbar ischialgia (CLI).

Patients and methods. Sixty elderly patients with CLI in the presence and absence of OP were examined. All the patients underwent dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound to diagnose the degree of OP and spinal deformity; a flexible rod was used according to the method described by M.A. Kathleen to estimate the angle of kyphosis, lordosis, and scoliosis. The investigators determined pain intensity by a numerical rating scale, the presence of a neuropathic pain component by the DN4 pain scale, the level of anxiety and depression by the Hospital Anxiety and Depression Scale, cognitive status by the Montreal Cognitive Function Rating Scale, the degree of disability by the Oswestry questionnaire, and quality of life by the SF-12 Health Survey.

Results and discussion. Our study showed that OP alone is not a cause of CLI in elderly patients. There were no statistically significant differences in the sources and intensity of pain, the degree of anxiety and depressive disorders, impaired quality of life, cognitive status, and degree of disability in patients with chronic lumbar pain syndrome in the presence and absence of OP. Vertebral deformity resulting from OP leads mainly to an obvious poor posture with an increase in thoracic kyphosis, straightening of lumbar lordosis, and S-curve lumbar and thoracic scoliosis, which can also cause secondary muscle spasm.

Patients with back pain in the presence of OP are treated in accordance with the general principles of management of patients with non-specific back pain, but taking into account the underlying disease. The paper presents current recommendations for the treatment of nonspecific back pain, for the management of patients with OP, as well as the updated clinical recommendations for the prevention of fractures in OP and osteopenia.

Conclusion. *Patients with OP are noted to have predominantly chronic musculoskeletal pain in the presence of severe spinal deformity, but the level of this evidence is very low. The features of pain syndrome in patients with nonspecific vertebrogenic chronic lumbar ischialgia in the presence of OP call for further investigations.*

Keywords: *low back pain; osteoporosis; vertebral compression fractures; multidisciplinary approach; therapeutic exercises; FRAX scale, densitometry.*

Contact: *Aleksey Ivanovich Isaikin; alexisa68@mail.ru*

For reference: *Isaikin AI, Isaikina OYu, Shadyzheva TI, et al. Back pain and osteoporosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):63–68.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2019-3-63-68*

Скелетно-мышечная боль является одной из наиболее значимых проблем в пожилом возрасте и отмечается у 65–85% пациентов, причем 36–70% из них страдают от боли в спине [1, 2]. Поясничная боль и остеоартрит – главные причины утраты трудоспособности в возрастной группе старше 50 лет [3]. Согласно современной классификации, поясничную боль подразделяют на: 1) неспецифическую (скелетно-мышечную); 2) связанную с «серьезной патологией» (опухоли, травмы, инфекции и др.); 3) вызванную компрессионной радикулопатией [4, 5].

Боль в спине у пожилых людей имеет ряд особенностей, связанных с такими морфологическими изменениями позвоночника, как остеопоротические переломы, метастазы, центральный или боковой стеноз позвоночника, дегенеративный спондилолистез и дегенеративный сколиоз [4]. В когорте пожилых пациентов с болью в спине в 6% случаев была диагностирована серьезная патология, в основном перелом позвоночника; по данным многофакторного регрессионного анализа, 4 «красных флажка» были связаны с возрастом 75 лет и старше, травмой, остеопорозом (ОП), высокой интенсивностью боли (≥ 7 баллов по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) в поясничном или грудном отделе позвоночника [6]. Процесс старения сопровождается изменением структуры и снижением функциональной активности органов и тканей, в том числе костной, с развитием ОП [7, 8].

ОП – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной (низкоэнергетической) травме. ОП является «безмолвной болезнью» до тех пор, пока не возникают переломы. Риск переломов (в том числе позвонков) оценивается по шкале 10-летней вероятности переломов FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), одобренной ВОЗ¹, и показателю минеральной плотности кости (МПК). Для определения МПК «золотым стандартом» является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) [9].

У пациентов с ОП возможно появление острой боли в спине, обусловленной переломом позвонков, однако в большинстве случаев ОП наблюдается медленно прогрессирующая деформация позвоночника, без острых болевых ощущений. Обсуждается вероятность развития хронической боли, преимущественно скелетно-мышечной, на фоне грубой деформации позвоночника, но уровень доказательности этих данных очень низкий [7, 10, 11]. К. Fujimoto и соавт. [12] показали эффективность приме-

нения гидрата минодроновой кислоты в течение месяца для уменьшения поясничной боли у 136 пациентов с ОП без острых переломов позвонков. Имеются противоречивые данные о связи поясничной боли с МПК. Установлено, что более низкий уровень МПК является предиктором развития поясничной боли у мужчин среднего возраста [13]. В другом исследовании были получены противоположные результаты: более высокая плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника была ассоциирована с развитием поясничной боли, дегенеративных изменений диска независимо от сопутствующих факторов, таких как социально-демографический статус, образование и наличие соматических или психических заболеваний [14]. Сравнительно мало изучен вопрос об особенностях боли в пояснице при наличии или отсутствии ОП.

Цель исследования – оценка особенностей поясничной боли у пациентов с ОП и без такового.

Пациенты и методы. Обследовано 20 пациентов с вертеброгенной хронической лумбоишиалгией (ХЛ), у 10 из которых (средний возраст $65,2 \pm 5,27$ года) был установлен ОП и у 10 (средний возраст $63,9 \pm 5,67$ года) исключен ОП (1-я группа).

Диагностика ОП проводилась методом количественной ультразвуковой денситометрии на аппарате Omnisense 7000S. Другие методы инструментального обследования включали: рентгенографию пояснично-крестцового отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию поясничного отдела позвоночника. Оценивали также индекс нетрудоспособности по шкале Освестри, боль по ВАШ. Учитывая влияние ОП на биомеханику позвоночника, проводили измерение угла кифоза, лордоза и сколиоза с использованием гибкого стержня по методике М.А. Katbleen. Выраженность депрессии и тревоги определяли с помощью опросника депрессии Бека, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), теста Гамильтона.

Также обследовано 40 пациентов (31 женщина, 9 мужчин, средний возраст $69,9 \pm 1,7$ года) с неспецифической ХЛ (2-я группа). Интенсивность боли у них оценивали по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), наличие невропатического компонента – по опроснику DN-4 (Douleur Neuropathique 4 questions), тревожности и депрессии – по HADS, степень нарушения жизнедеятельности – по шкале Освестри, качество жизни – по шкале SF-12. Степень ОП

¹FRAX доступна в качестве бесплатного ресурса в Интернете (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=rs>).

Результаты обследования в группах пациентов с неспецифической ХЛ

Параметр	Пациенты с ОП (n=17)	Пациенты без ОП (n=23)
Возраст, годы	71,2±1,6	68,3±1,5
Боль в спине по ЧРШ, баллы	6,2±0,6	5,9±0,4
Боль в ноге по ЧРШ, баллы	6,1±0,5	5,8±0,6
Степень нарушения жизнедеятельности по шкале Освестри, баллы	51,1±3,05	53,3±3,8
Тревожность по HADS, баллы	8,1±1,3	7,8±0,9
Депрессия по HADS, баллы	7,4±0,95	6,9±0,9
Физическая составляющая качества жизни по SF-12	32,9±3,14	31,96±1,78
Психическая составляющая качества жизни по SF-12	33,7±2,4	38,1±2,2
Наличие невропатической боли по DN-4, средний балл (% пациентов)	2,6±0,36 (28)	2,6±0,32 (23)
Когнитивный статус по MoCA	25,4±0,75	25,5±0,56

Примечание. MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

устанавливали методом ДРА, зоной интереса являлся поясничный отдел позвоночника; ОП оценивали по снижению Т-критерия ниже $-2,5$ SD. У 17 пациентов (14 женщин и 3 мужчин) выявлен ОП, у 23 (17 женщин и 6 мужчин) он отсутствовал.

Проводился статистический анализ с оценкой средних значений $M \pm m$, использовались непараметрические методы расчета значимости различий по критерию Манна–Уитни с уровнем значимости ($p < 0,05$), парный корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена.

Результаты. В 1-й группе ($n=20$) было обнаружено статистически достоверное увеличение углов грудного кифоза, поясничного лордоза и пояснично-грудного сколиоза у пациентов, страдающих ОП ($p < 0,001$). Уровень боли по ВАШ достоверно не отличался при наличии и отсутствии ОП ($6,2 \pm 1,8$ и $5,9 \pm 1,4$ соответственно; $p > 0,5$). Боль, характерная для дисфункции крестцово-подвздошного сочленения, определялась у 8 из 10 пациентов с ОП и у 7 из 10 пациентов без ОП. Подгруппы с ОП и без ОП не различались по частоте фасеточных и миофасциальных синдромов, радикулопатии. При оценке уровня тревоги и депрессии, степени нетрудоспособности также не выявлено значимых различий.

Во 2-й группе ($n=40$) отмечен высокий уровень боли в пояснице и в ноге, часто с невропатическим компонентом, что сопровождалось нарушением жизнедеятельности и качества жизни. Не установлено значимых различий по всем изученным параметрам у пациентов с ОП и без ОП, также не получено корреляции наличия ОП ни с одним из параметров. Результаты обследования приведены в таблице.

Обсуждение. В нашем исследовании отмечено, что ОП сам по себе не является причиной ХЛ у пожилых пациентов. Не получено статистически значимых различий в источниках боли, интенсивности боли, степени тревожно-депрессивных расстройств, качества жизни, когнитивного статуса и инвалидизации у пациентов с хроническим поясничным болевым синдромом с наличием ОП и без такового. Остеопоротическая деформация позвонков приводит в основном к выраженным нарушениям осанки, сопровождающимся увеличением грудного кифоза, к сглаживанию поясничного

лордоза и S-образному пояснично-грудному сколиозу, что также может быть причиной вторичного мышечного спазма. Учитывая небольшое число пациентов, включенных в исследование, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Лечение пациентов с болью в спине при наличии ОП проводят в соответствии с общими принципами ведения больных с неспецифической болью в спине, представленными в международных клинических руководствах, но с некоторыми особенностями. В целом в большинстве современных руководств по лечению неспецифической боли в спине рекомендованы образовательные программы для пациентов, сохранение активности, гимнастика и применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве средств первой линии [15–17]. Всем пациентам с острой или хронической болью в поясничной области важно сообщить о причинах заболевания, его прогнозе и мерах по уменьшению болевого синдрома в домашних условиях. Показано использование комплексного подхода, включающего физическую и психологическую реабилитацию с применением когнитивно-поведенческой терапии, если существуют реальные психосоциальные аспекты, препятствующие восстановлению (например, для привычной двигательной активности ввиду ложных убеждений в отношении причины своего заболевания), а также при неэффективности лечения [4, 15].

Лечебная гимнастика является одним из наиболее доказанных методов терапии хронической поясничной боли. Метаанализ нескольких рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что ходьба относится к наиболее эффективным, безопасным и дешевым методам лечебной гимнастики [18, 19]. Учитывая опасность падений в пожилом возрасте у пациентов с ОП, лучше рекомендовать вариант скандинавской ходьбы, которая обеспечивает дополнительную стабилизацию.

Применение НПВП показано как при острой, так и при хронической поясничной боли в минимальной эффективной дозе и на возможно более короткий срок. При этом важно принимать во внимание вероятные осложнения и индивидуальные особенности пациента (например, воз-

раст) [15–17]. Назначая НПВП, следует оценивать их клиническую эффективность, непрерывно контролировать риск развития побочных эффектов. Выбор НПВП и способ его введения осуществляется индивидуально. Применяются как неселективные, так и селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ2); эти препараты сходны по обезболивающему, противовоспалительному эффекту и профилю побочных явлений.

Ацеклофенак — НПВП, который более 25 лет используется для контроля боли при ревматических заболеваниях. Ацеклофенак применяется в 19 европейских странах, а число его генериков достигает 298. Хороший профиль безопасности делает его препаратом выбора для лечения скелетно-мышечной боли. С 2005 г. в России было проведено 14 исследований эффективности и безопасности ацеклофенака (Аэртал®), участниками которых стали 4096 больных. Эти работы подтверждают высокую эффективность ацеклофенака: при терапии этим препаратом боль уменьшалась в сравнении с исходным уровнем на $52,9 \pm 15,9\%$. Число нежелательных реакций (НР) составляло в среднем около 3%. В контролируемых исследованиях при лечении ацеклофенаком НР выявлены в среднем в 8,8% случаев, а при назначении препаратов контроля (диклофенак, нимесулид, мелоксикам и парацетамол) — в 20,2%. Опыт российских клинических исследований свидетельствует о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности Аэртала® [20, 21].

При миофасциальном и мышечно-тоническом синдромах эффективны миорелаксанты [4]. Лечение миорелаксантами начинают с терапевтической дозы и продолжают, пока сохраняется болевой синдром (как правило, несколько недель). Доказано, что добавление к стандартной терапии (НПВП, лечебная гимнастика) миорелаксантов приводит к более быстрому регрессу боли, мышечного напряжения и улучшению подвижности позвоночника. Толперизон (Мидокалм) назначают внутрь по 150 мг 3 раза в сутки. Для достижения быстрого эффекта препарат вводится по 1 мл (100 мг) внутримышечно 2 раза в сутки или внутривенно на физиологическом растворе 1 раз в сутки. При терапии толперизоном побочные эффекты встречаются на порядок реже, чем при использовании миорелаксантов других групп.

Оптимальным считается сочетание НПВП с миорелаксантами [4]. Наблюдение 60 пациентов с неспецифической болью в спине показало высокую эффективность и хорошую переносимость сочетания Аэртала® в дозе 100 мг 2 раза в сутки и Мидокалма по 150 мг 3 раза в сутки [21]. В рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании показаны высокая эффективность и безопасность применения комбинации толперизона с ацеклофенаком у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины [22].

Пациенты с ОП должны получать терапию, соответствующую международным и отечественным клиническим рекомендациям по ведению ОП, кроме того, лечение пациентов с поясничной болью на фоне ОП имеет ряд особенностей. Согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO), пациенткам в постменопаузе, в связи с

риском развития ОП, рекомендуется более высокое потребление белка, продуктов, содержащих кальций, в сочетании с физическими упражнениями [23]. Физическая активность была предложена как нефармакологический метод для повышения плотности костей у молодых и предотвращения потери костной массы у пожилых людей [24]. Показано, что программы физических упражнений снижают риск развития переломов, так как способствуют увеличению плотности кости, уменьшают содержание воспалительных маркеров [25], улучшают силу и координацию у стареющих женщин с ОП, способствуют профилактике падений [26]. В то же время для ремоделирования костной ткани нужны достаточно интенсивные динамические упражнения, которые сложно выполнять в пожилом возрасте [27].

Адекватное потребление кальция в течение всей жизни необходимо для приобретения пиковой костной массы и последующего поддержания здоровья костей. Согласно рекомендациям Института медицины США (Institute of Medicine, ИОМ), мужчины в возрасте 50–70 лет должны потреблять 1000 мг/сут кальция; женщины в возрасте 51 года и старше и мужчины в возрасте 71 года и старше — 1200 мг/сут кальция. Национальный фонд остеопороза рекомендует ежедневное потребление не менее 1200 мг кальция и 800–1000 международных единиц витамина D для женщин в постменопаузе [28, 29]. Нет доказательств того, что поступление кальция сверх этих количеств придает дополнительную прочность кости. Чрезмерное потребление кальция (>2000 мг/сут) может быть потенциально вредно. Повышенный риск сердечно-сосудистых событий, мочекаменной болезни и даже переломов был обнаружен в связи с чрезмерным уровнем кальция, но этот вопрос остается нерешенным [30]. Существует высокая распространенность дефицита витамина D у пациентов с ОП, особенно с переломами бедра. Потребление витамина D, рекомендованное ИОМ, составляет 600 МЕ/сут в возрасте до 70 лет и 800 МЕ/сут в возрасте 71 года и старше. По данным метаанализа РКИ, использование добавок кальция и витамина D снижает риск переломов на 15%, а переломов бедра на 30% [28].

Препараты для лечения ОП можно условно разделить на антирезорбтивные (бисфосфонаты, деносумаб), преимущественно подавляющие костную резорбцию посредством действия на остеокласты, и анаболические (терипаратид), которые в основном усиливают костеобразование [9]. Главным критерием клинической эффективности терапии ОП является снижение количества переломов, кроме того, учитываются суррогатные критерии, такие как изменение МПК или маркеров костного ремоделирования. Специфическое лечение рекомендуется для женщин в постменопаузе, у которых показатель МПК (Т-критерий) составляет $-2,5$ или менее, в анамнезе имеется перелом позвоночника или бедра либо повышенный риск перелома по шкале FRAX. Фармакотерапия может также уменьшить риск переломов позвонков у пациентов с остеопенией без переломов (низкий уровень доказательств) [31].

В 2017 г. эксперты American College of Physicians опубликовали обновленные Клинические рекомендации для предотвращения переломов при ОП и остеопении [32], согласно которым:

— для снижения риска переломов бедра и позвоночника у женщин с доказанным ОП следует назначать алендронат, ризедронат, золедроновую кислоту или де-

носумаб (сильная рекомендация, высокий уровень доказательств);

– продолжительность терапии должна составлять 5 лет (слабая рекомендация, низкий уровень доказательств);

– мужчинам с клинически доказанным ОП рекомендовано назначать бисфосфонаты (слабая рекомендация, низкий уровень доказательств);

– в период проведения фармакотерапии пациенты не нуждаются в контрольной денситометрии (слабая рекомендация, низкий уровень доказательств);

– не рекомендовано использование заместительной гормональной терапии или ралоксифена для лечения ОП у женщин (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательств);

– принятие решения о лечении женщин с остеопенией старше 65 лет с высоким риском переломов должно

основываться на анализе предпочтений пациенток, характера переломов, потенциальной опасности и стоимости лечения (слабая рекомендация, низкий уровень доказательств).

Заключение. Таким образом, в большинстве случаев ОП проявляется медленно прогрессирующей деформацией позвоночника. Болевой синдром при хронической люмбалгии/ХЛ не различается в группах пациентов с ОП и его отсутствием по интенсивности, локализации, механизму, степени нарушения функционального статуса, качества жизни и наличию тревожно-депрессивных расстройств. Поскольку в нашей работе особенности болевого синдрома при вертеброгенной неспецифической ХЛ на фоне ОП рассмотрены на небольшой выборке больных, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

- Podichetty VK, Mazanec DJ, Biscup RS. Chronic non-malignant musculoskeletal pain in older adults: clinical issues and opioid intervention. *Postgrad Med J*. 2003 Nov;79(937):627-33. doi: 10.1136/pmj.79.937.627.
- Edmond SL, Felson DT. Prevalence of back symptoms in elders. *J Rheumatol*. 2000 Jan; 27(1):220-5.
- Later Life in the United Kingdom. 2018. <http://www.ageuk.org.uk/Documents/EN-B/Factsheets/Later Life UK factsheet.pdf>.
- Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. С. 84-9. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Bol' v nizhnei chasti spiny: mify i real'nost'* [Low back pain: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016. P. 84-9.]
- van Tulder M, Becker A, Trudy B, et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2: S169-91.
- Enthoven WT, Geuze J, Scheele J. Prevalence and «Red Flags» Regarding Specified Causes of Back Pain in Older Adults Presenting in General Practice. *Phys Ther*. 2016 Mar;96(3):305-12. doi: 10.2522/ptj.20140525. Epub 2015 Jul 16
- Wong AY, Karppinen J, Samartzis D, et al. Low back pain in older adults: risk factors, management options and future directions. *Scoliosis Spinal Disord*. 2017 Apr 18;12:14. doi: 10.1186/s13013-017-0121-3. eCollection 2017.
- Kherad M, Rosengren BE, Hasserijs R, et al. Risk factors for low back pain and sciatica in elderly men-the MrOS Sweden study. *Age Ageing*. 2017 Jan 8;46(1):64-71. doi: 10.1093/ageing/afw152.
- Мельниченко ГА, Беляя ЖЕ, Рожинская ЛЯ и др. Федеральные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;(6):392-426. [Mel'nicenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Federal guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Problemy endokri-*
- nologii. 2017;(6):392-426. (In Russ.)].
- Paolucci T, Saraceni VM, Piccinini G. Management of chronic pain in osteoporosis: challenges and solutions. *J Pain Res*. 2016 Apr 1;9:177-86. doi: 10.2147/JPR.S83574. eCollection 2016.
- Nakamura T. Low Back Pain Accompanying Osteoporosis. *JMAJ*. 2003;46(10):445-51.
- Fujimoto K, Inage K, Orita S. The nature of osteoporotic low back pain without acute vertebral fracture: A prospective multicenter study on the analgesic effect of monthly minodronic acid hydrate. *J Orthop Sci*. 2017 Jul;22(4): 613-617. doi: 10.1016/j.jos.2017.01.022. Epub 2017 Mar 9
- Hoozemans MJ, Koppes LL, Twisk JW, van Dieën JH. Lumbar bone mass predicts low back pain in males. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Aug 15;37(18):1579-85. doi: 10.1097/BRS.0b013e31825409d8
- Lee S, Nam CM, Yoon DH, et al. Association between low-back pain and lumbar spine bone density: a population-based cross-sectional study. *J Neurosurg Spine*. 2013 Sep; 19(3):307-13. doi: 10.3171/2013.5.SPINE12473. Epub 2013 Jul 5.
- Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016.
- Wong JJ, 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.
- 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.
- Sithipornvorakul E, Klinsophon T. The effects of walking intervention in patients with chronic low back pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018 Apr;34:38-46. doi: 10.1016/j.msksp.2017.12.003. Epub 2017 Dec 12.
- Vanti C, Andreatta S. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil*. 2019 Mar;41(6):622-632. doi: 10.1080/09638288.2017.1410730. Epub 2017 Dec 5.
- Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89-94. [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94
- Парфенов ВА, Герасимова ОН. Лечение неспецифических болей в спине в амбулаторной практике. Справочник поликлинического врача. 2013;(1):48-51. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Treatment of nonspecific back pain in outpatient practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;(1):48-51. (In Russ.)].
- Кукушкин МЛ, Гехт АБ. 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(1):69-78. [Kukushkin ML, Gekht AB. The results of a randomized double-blind parallel study of efficacy and safety of the use of tolperisone in patients with acute nonspecific pain in the lower back. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1): 69-78. (In Russ.)].
- Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas*. 2014

- Sep;79(1):122-32. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.07.005. Epub 2014 Jul 17.
24. Vuori IM. Dose-response of physical activity and low back pain, osteoarthritis, and osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Jun;33(6 Suppl):S551-86; discussion 609-10.
25. Ahn N, Kim K. Effects of 12-week exercise training on osteocalcin, high-sensitivity C-reactive protein concentrations, and insulin resistance in elderly females with osteoporosis. *J Phys Ther Sci.* 2016 Aug;28(8):2227-31. doi: 10.1589/jpts.2016.2227. Epub 2016 Aug 31.
26. Otero M, Esain I, Gonzalez-Suarez AM, Gil SM. The effectiveness of a basic exercise intervention to improve strength and balance in women with osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2017 Mar 14;12:505-513. doi: 10.2147/CIA.S127233. eCollection 2017.
27. Sugiyama T, Oda H. Osteoporosis therapy: bone modeling during growth and aging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Mar 9;8:46. doi: 10.3389/fendo.2017.00046. eCollection 2017.
28. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5. Epub 2015 Oct 28.
29. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National osteoporosis foundation 2008 clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis and the world health organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom.* 2008 Oct-Dec; 11(4):473-7. doi: 10.1016/j.jocd.2008.04.003. Epub 2008 Jun 18.
30. Cano A, Chedraui P, Goulis DG. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018 Jan; 107:7-12. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.10.004. Epub 2017 Oct 3.
31. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Jan 21;374(3):254-62. doi: 10.1056/NEJMcpl513724.
32. Qaseem A, Forciea MA. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Jun 6;166(11):818-839. doi: 10.7326/M15-1361. Epub 2017 May 9.

Поступила 15.08.2019

Публикация статьи поддержана ОАО «Гедеон Рихтер 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.

Ромасенко Л.В.¹, Махов В.М.², Чичкова Н.В.²¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия¹119034, Москва, Кропоткинский пер., 23; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Функциональные (психосоматические) расстройства в общей медицинской практике

Цель исследования — выявление психосоматических и соматопсихических соотношений в клинической картине расстройств, определяемых врачами-интернистами как функциональные расстройства (ФР) необъяснимого или недостаточно объяснимого происхождения.

Пациенты и методы. С 2000 по 2017 г. в клинике внутренних болезней проведено совместное обследование (интернист — психиатр) 640 больных (175 мужчин, 465 женщин; средний возраст обследованных в кардиологической практике $27,52 \pm 9,03$ года; в гастроэнтерологической практике $42,44 \pm 17,2$ года; в пульмонологической практике $40,20 \pm 11,4$ года) с различными ФР, которые на протяжении многих лет исчерпывали клиническую картину заболевания: нейрциркуляторной дистонией (НЦД), синдромом раздраженного кишечника (СРК), функциональной диспепсией (ФД), гипервентиляционным синдромом (ГВС), термоневрозом (ТН) — основная группа. В группу сравнения включено 245 пациентов (81 мужчина и 164 женщины; средний возраст соответственно $38,78 \pm 8,07$ и $48,12 \pm 10,92$ года) с верифицированными соматическими заболеваниями: артериальной гипертензией, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астмой, воспалительными заболеваниями кишечника. Пациенты обследованы с помощью клинических и параклинических методов в соответствии со стандартами для указанных заболеваний, а также с помощью психопатологического, психометрического методов.

Результаты и обсуждение. По данным сравнительного междисциплинарного исследования, у пациентов общей медицинской практики с НЦД, СРК, ФД, ГВС, ТН установлены два этиопатогенетически разных клинических варианта ФР: а) ФР как клиническая суть текущего соматического заболевания и б) ФР, коморбидные определенным психопатологическим расстройствам: аффективным (F30–F39) — 57,9%, невротическим (F40–F48) — 27,1%, шизотипическим (F21) — 15,0%. В структуре сложных психосоматических синдромов, которые часто встречаются в терапевтической практике, они представляют собой стержневые проявления болезни, адекватная диагностика которых предполагает необходимость междисциплинарного сотрудничества.

Заключение. Таким образом, наше многолетнее исследование, в основу которого положен единый междисциплинарный подход, позволило сформулировать современную концепцию единства клинического стереотипа развития психосоматических синдромов.

Ключевые слова: общая медицинская практика; психосоматические расстройства; клинические закономерности.

Контакты: Любовь Владимировна Ромасенко; lromasenko@mail.ru

Для ссылки: Ромасенко ЛВ, Махов ВМ, Чичкова НВ. Функциональные (психосоматические) расстройства в общей медицинской практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):69–73.

Functional (psychosomatic) disorders in general medical practice

Romasenko L.V.¹, Makhov V.M.², Chichkova N.V.²¹V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹23, Kropotkinsky Lane, Moscow 119034; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Objective: to identify psychosomatic and somatopsychic ratios in the clinical picture of disorders detected by internists as functional disorders (FD) of unexplainable or insufficiently explainable origin.

Patients and methods. In 2000 to 2017, an internist and a psychiatrist in the Internal Medicine Clinic made a joint examination of 640 patients (175 men and 465 women; the mean age of those in cardiology practice was 27.52 ± 9.03 years; that of those in gastroenterology practice was 42.44 ± 17.2 years, and that of those in pulmonology practice was 40.20 ± 11.4 years) with various risk factors (RFs), who had for many years exhausted the clinical picture of diseases: neurocirculatory dystonia (NCD), irritable bowel syndrome (IBS), functional dyspepsia (FD), hyperventilation syndrome (HVS), and thermoneurosis (TN) (a study group). A comparison group included 245 patients (81 men and 164 women; their mean age was 38.78 ± 8.07 and 48.12 ± 10.92 years, respectively) with verified somatic diseases: hypertension, duodenal ulcer, asthma, and inflammatory bowel diseases. The patients were examined using both clinical and paraclinical studies in accordance with the standards for the above diseases and applying psychopathological and psychometric tests.

Results and discussion. A comparative interdisciplinary study established that the general medical practice patients with NCD, IBS, FD, HVS, and TN had two etiopathogenetically different clinical RFs: a) RF as the clinical essence of the current somatic disease and b) RF comorbid in certain psychopathological disorders: affective (F30–F39) (57.9%), neurotic (F40–F48) (27.1%), and schizotypic (F21) (15.0%). In the structure of complex psychosomatic syndromes that are often encountered in therapeutic practice, they represent the pivotal manifestations of disease, the adequate diagnosis of which is supposed to require cooperative interdisciplinary work.

Conclusion. Thus, our long-term study that is based on a single interdisciplinary approach has allowed us to formulate a modern concept of unity of the clinical stereotype of development of psychosomatic syndromes.

Keywords: *general medical practice; psychosomatic disorders; clinical patterns.*

Contact: Lyubov Vladimirovna Romasenko; lromasenko@mail.ru

For reference: Romasenko LV, Makhov VM, Chichkova NV. Functional (psychosomatic) disorders in general medical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):69–73.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-69-73

В общей медицинской практике с функциональными расстройствами (ФР) часто встречаются врачи разных специальностей. Существует множество терминов, определяющих эти расстройства: «соматически необъяснимые жалобы», «соматические функциональные, соматоформные синдромы», «bodily distress syndrome» [1, 2]. В клинической гастроэнтерологии, в частности, диагностика ФР желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) осуществляется с учетом постоянно действующих Римских согласительных критериев. Обновленные в 2016 г. Римские критерии 4-го пересмотра трактуют эти расстройства как нарушения взаимодействия между головным мозгом и ЖКТ (disorders of gut-brain interaction) [3]. При разработке МКБ-11 обсуждаются новые подходы к классификации этих расстройств и их дефиниции. В происхождении расстройств выделяют *предрасполагающие факторы*: биологические (генетические), психологические, социальные; *преципитирующие факторы*: инфекционные или соматические заболевания, физические травмы, эмоциональные травмы, длительный стресс; *хронифицирующие факторы*: нарушение когнитивных процессов, болезненное дисфункциональное поведение, ятрогении, центральная сенситизация, социальные причины [4].

В общей медицине ФР принято относить к категории синдромов, не имеющих субстрата болезни; соответственно, эти расстройства с позиций общей патологии не могут существовать как таковые, поскольку нарушение функции в процессе становления болезни потенциально предполагает формирование и ее субстрата [5]. По мнению И.В. Давыдовского [6], любая функциональная система организма имеет структурно-функциональное единство, и развитие ФР возможно по механизму висцеро-висцерального рефлекса.

В психиатрической практике соматические ФР, не объяснимые с позиций внутренних заболеваний, по существу отождествляются с различными соматизированными психическими расстройствами. Концепция невротозов трактует это заболевание как психогенное, поражающее психику парциально, с сохранностью критического отношения к болезни, принципиально обратимое [7, 8], и предполагает возможность соматических ФР в клинической картине неврастении, истерического и фобического невротозов, при невротической депрессии, ипохондрическом невротозе. В медицине и, в частности, в психиатрии существуют понятия «органного невротоза», «системных невротозов» [9, 10], которые представляют собой первичные психогенные нарушения высшей нервной деятельности локального характера определенной структуры корково-подкорковой системы головного мозга и обуславливают избирательные расстройства функциональной деятельности отдельных анатомо-физиологических систем (сердечно-сосудистой, пищеварительной и др.). В процессе развития болезни первичные психогенные расстройства сменяются клинической картиной определенного невротоза. Органные невротозы имеют гетерогенное происхождение вследствие различных соматопсихических соотношений при соматической патологии и психиче-

ских заболеваниях; занимают промежуточное положение между соматическими заболеваниями, усложненными различными психопатологическими синдромами, и психической патологией; их клиническая картина включает широкий спектр психогенных, личностных, аффективных расстройств и вялотекущей шизофрении [11]. В МКБ-10 диагностическая категория «органный невротоз» представлена в разделе «Невротические, соматоформные и связанные со стрессом расстройства» (в рубрике F45, «Соматоформная вегетативная дисфункция нервной системы») и служит для квалификации функциональных соматических синдромов – нейроциркуляторной дистонии (НЦД), синдрома раздраженного кишечника (СРК), функциональной диспепсии (ФД) и др.

Другая плодотворная концепция, объясняющая происхождение соматоформных психических расстройств, сформировалась в рамках исследований соматизированной депрессии (ларвированной, скрытой, тимопатических эквивалентов, маскированной, вегетативной, «депрессии без депрессии», циклосомии, субсиндромальной). Большинство исследователей относят эти депрессии к разряду эндогенных (циклотимия, биполярное расстройство, шизофрения) [12]. Соматоформные психические расстройства рассматриваются также в структуре различных вариантов ипохондрии: первичной, сенестопихондрии, органо-невротической шизофрении, небредовой ипохондрии [11, 13].

Единые представления о происхождении соматических ФР, не обусловленных конкретным заболеванием, особенностях их клинической картины, определяющих специфические трудности диагностики и лечебную тактику, отсутствуют.

Цель исследования – выявление психосоматических и соматопсихических соотношений в клинической картине расстройств, определяемых как ФР необъяснимого или недостаточно объяснимого происхождения.

Пациенты и методы. В клинике кафедры факультетской терапии №1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) с 2000 по 2017 г. проведено клиническое обследование 640 пациентов (175 лиц мужского пола и 465 женского, средний возраст обследованных в кардиологической практике $27,52 \pm 9,03$ года, в гастроэнтерологической практике – $42,44 \pm 17,2$ года, в пульмонологической практике – $40,20 \pm 11,4$ года), составивших основную группу. Всем пациентам основной группы был установлен диагноз соматического ФР в форме НЦД, СРК, ФД, синдрома гипервентилиации (ГВС), термоневроза (ТН) с коморбидными психическими расстройствами. В группу сравнения вошли 245 пациентов (81 пациент мужского пола и 164 женского, средний возраст соответственно $38,78 \pm 8,07$ и $48,12 \pm 10,92$ года) без актуальных ФР в картине соматического заболевания. Гипертоническая болезнь была у 80 пациентов этой группы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 50, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – у 50, бронхиальная аст-

Таблица 1. Частота ФР у пациентов основной группы и группы сравнения

Группа пациентов	СРК	ФД	ФР, % НЦД	ГВС	ТН
Основная	40,9	28,9	21,7	6,1	2,3
Сравнения	4,9	1,2	4,5	4,1	0,4
p (по критерию Фишера)	≤0,001	≤0,001	≤0,05	—	—

ма — у 50, воспалительные заболевания кишечника — у 15. Структура болезненного состояния была сложной и практически всегда характеризовалась атипичными жалобами в рамках клинической картины и течения соматического заболевания. Если на определенном этапе обследования становилось очевидным, что актуальная патология (жалобы, ощущения пациента) не могла быть квалифицирована в рамках конкретного соматического или неврологического заболевания, то на условиях информированного согласия пациентов консультировали психиатры отделения психосоматических расстройств Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского. При психиатрическом обследовании использовались клиничко-психопатологический метод для оценки выявленных расстройств на синдромальном уровне, критерии МКБ-10 для нозологической верификации синдромов. Психометрическое обследование осуществлялось с помощью опросника выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List, SCL-90), шкалы госпитальной тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкалы депрессии Гамильтона-21, (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS), опросника для оценки качества жизни больных с гастроэнтерологическими заболеваниями (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS), шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера—Ханина, опросников для выявления акцентуации личности К. Леонгарда, личностного опросника Бехтеревского института (ЛОБИ) [14–16].

Для анализа данных были использованы методы описательной статистики. Статистические расчеты выполнены с помощью компьютерных пакетов Excel, SPSS и Statistica (выявление достоверности коморбидных связей).

Результаты. По данным психиатрического обследования, коморбидные психические расстройства дифференцированы в рамках синдромов: 1) невротического; 2) аффективного; 3) сенесто-ипохондрического.

Невротические расстройства выявлены у 153 (27,1%) пациентов и были представлены преимущественно синдромами тревожно-фобического спектра, диссоциативными и соматоформными расстройствами. Эти синдромы развивались, как правило, у пациентов с личностной патологией (преимущественно шизоидной, истерической).

Аффективные расстройства (ипохондрическая депрессия, депрессия с тревожно-фобическими и паническими расстройствами с агорафобией и без нее, депрессия с деперсонализацией, синдром соматизированной дистимии, смешанное депрессивное расстройство, маскированная депрессия) выявлены у 372 (57,9%) пациентов: при циклотимии (F34.0) — у 30%, дистимии (F34.1) — у 6%, депрессивном эпизоде (F32) — у 11%, рекуррентной депрессии (F33) —

у 45%, биполярном аффективном расстройстве (F31.3) — у 8%.

Сенесто-ипохондрические расстройства (истероипохондрическая, сверхценная ипохондрическая, навязчивая ипохондрическая) имелись у 125 (15%) пациентов с шизотипическим расстройством (F21), а также у пациентов с клинической картиной депрессивных и смешанных аффективных расстройств (в подавляющем большинстве случаев в

качестве содержательной характеристики переживаний).

Данные психопатологического анализа исследованных состояний соотносятся с результатами психометрического обследования. Так, у пациентов основной группы были зарегистрированы повышенные показатели по шкалам депрессии, тревоги, фобии и соматизации (опросник SCL-90), легкие и умеренно выраженные тревожно-депрессивные расстройства (от 8,52±4,19 до 9,36±4,38 балла) по HADS. Показатели шкалы HDRS у 1/3 пациентов соответствовали уровню малого депрессивного эпизода (7–15 баллов), у 2/3 пациентов — умеренно выраженного и большого эпизода (≥16 баллов). Обследование с использованием опросника GSRS показало, что у пациентов с ФР более выраженным психопатологическим расстройствам соответствуют более интенсивные соматические жалобы. Была установлена положительная корреляция показателей шкал соматизации ($r=0,92$), тревоги ($r=0,78$) и депрессии ($r=0,83$) теста SCL-90 и степени выраженности соматических симптомов теста GSRS. Выявлена также положительная корреляция между уровнем тревоги и депрессии по шкале HADS и степенью соматических симптомов в тесте GSRS ($r=0,61$ для тревоги и $r=0,73$ для депрессии). Высокий уровень тревожности (как личностной, так и ситуационной) установлен у обследованных и при использовании шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера—Ханина. По данным опросника для выявления акцентуации личности Леонгарда, актуальными оказались такие патохарактерологические паттерны, как эмотивность, циклоидность, демонстративность, шизоидность. При исследовании внутренней картины болезни с применением ЛОБИ у пациентов с актуальными ФР отмечено нерациональное отношение к болезни, соответствующее ведущему психопатологическому синдрому, в частности, при депрессивных расстройствах — тревожному, ипохондрическому, сенситивному.

Данные табл. 1 свидетельствуют о наличии отчетливой связи определенных ФР с психической патологией.

В табл. 2 приведены результаты статистического анализа выявленных достоверных различий частоты ФР при попарном сравнении выборок с актуальной психической патологией.

Представленные данные наглядно демонстрируют значимость отдельных психопатологических расстройств на синдромальном уровне (прежде всего аффективных, невротических) для формирования клинической картины и определенных функциональных синдромов. Исключение составляют синдромы ГВС и ТН.

Оценка условий возникновения необъяснимых соматических жалоб показала, что при невротических расстройствах болезненные переживания формируются либо на фоне психогенных ситуаций: тяжелые потери, прежде всего

смерть близких (30%), тяжелое заболевание (20%), иные объективно и субъективно значимые психогении (50%). Эти события нарушают адаптацию пациентов, провоцируют развитие аффективных фаз, тревожных невротических расстройств, личностной патологии. Аффективные расстройства у пациентов возникали чаще всего аутохтонно, хотя имели значение и провоцирующие (чаще психогенные) факторы. У большинства таких пациентов (70%) аффективные расстройства выявлялись уже в анамнезе, носили рекуррентный, нередко сезонный характер. Неврозо- и психопатоподобные синдромы при шизотипическом расстройстве с сенесто-ипохондрией имели свой стереотип развития, характерный для эндогенного вялотекущего процесса: аффективные фазовые расстройства, обострения болезни в форме сдвигов, abortивных приступов, неврозо- и психопатоподобной симптоматики. В дальнейшем отмечалось постепенное становление дефицитарных симптомов и специфических изменений личности в виде астенического дефекта, дефензивности, чужаковатости, монотонной активности, регрессивной синтонности.

Обсуждение. Результаты сравнительного междисциплинарного исследования пациентов общей медицинской практики подтвердили наличие двух этиопатогенетически принципиально разных клинических вариантов ФР (НЦД, СРК, ФД, ГВС, ТН): а) ФР как клиническая суть текущего соматического заболевания и б) ФР, коморбидные психической патологии. В первом случае клинико-динамические параметры ФР соотносятся с закономерностями течения соматической болезни. Во втором случае ФР представляют собой соматизированные психопатологические синдромы со специфическим оформлением и клинической динамикой: они отличаются хроническим течением, при благоприятном прогнозе соматического заболевания нередко наступает инвалидизация по психическому состоянию. Эти расстройства следует квалифицировать как варианты сомато-вегетативных дисфункций, не имеющих анатомического субстрата [17, 18]. Кроме того, ФР нозологически и синдромально также гетерогенны, формируются в рамках личностных расстройств, аффективной патологии, шизотипического расстройства [19].

На синдромальном уровне при личностной патологии соматизированный синдром (психосоматический синдром) был представлен соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы и минимальными соматическими расстройствами (соматические симптомы могут и отсутствовать), которые имеют облигатные коморбидные связи с каким-либо невротическим расстройством — астеническим, тревожно-фобическим, паническим, ипохондрическим, конверсионным, синдромом невротической депрессии. При аффективной патологии синдром вегетативной дисфункции нервной системы имеет облигатные коморбидные связи с депрессивным синдромом различной структуры и выраженности (преимущественно легким и умеренно выра-

Таблица 2. Частота ФР с учетом характера коморбидной психической патологии у пациентов основной группы ($n=640$)

Коморбидные психические расстройства	СРК	ФД	ФР, % НЦД	ГВС	ТН
Аффективные	166 (63,4)	96 (51,9)	74 (53,2)	14 (35,9)	12 (80)
Невротические	44 (16,8)	3 (1,6)	51 (36,7)	5 (12,8)	0
Диссоциативные	2 (0,8)	38 (20,5)	0	10 (25,6)	0
Шизотипические	50 (19,1)	48 (25,9)	14 (10,1)	10 (25,6)	3 (20,0)
р	*	*	**		*
	**	**	**		**
	***	***	****		
	****	****	*****		
	*****	*****			

Примечание. Различия достоверны ($p \leq 0,01$) при попарном сравнении групп по критерию Фишера: * — аффективные — невротические расстройства; ** — аффективные — диссоциативные расстройства; *** — аффективные — шизотипические расстройства; **** — невротические — диссоциативные расстройства; ***** — невротические — шизотипические расстройства; ***** — диссоциативные — шизотипические расстройства.

женным), реже — со смешанным аффективным расстройством. При шизотипическом расстройстве соматизированный синдром представлен соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы с облигатными коморбидными связями с синдромом сенестоипохондрии (истерической, навязчивой, сверхценной).

Соматоформная вегетативная дисфункция может сочетаться с минимальными соматическими расстройствами; эти связи в структуре синдрома имеют комплементарный характер. Соматические расстройства актуализируются только при наличии коморбидности с психопатологическими расстройствами (по механизму психосоматической синтропии). Психопатологическую основу столь сложного синдрома составляет изменение общего чувства — кайнестопатия [20]. Именно эта патология предопределяет феноменологическое сходство различных по происхождению расстройств, их единый синдромальный уровень, синдромальную ограниченность. Наполнение этой «конструкции» вегетативными расстройствами различных функциональных систем определяет феноменологическое разнообразие психосоматических синдромов.

Построение клинической модели в каждом конкретном случае осуществляется в процессе дифференциальной диагностики соматических и психических расстройств, а затем отдельных форм психических расстройств. Такой клинический подход, предопределяющий сложный дифференциальный диагноз психической и соматической патологии, а также собственно психических расстройств, требует интеграции медицинских знаний. Представление об общей структуре психосоматического синдрома позволяет в каждом конкретном случае сопоставить имеющийся соматоформный синдром с синдромом иного психического расстройства (невротического, аффективного, шизотипического) и таким образом определить актуальное психосоматическое расстройство. Наиболее плодотворно использование этого подхода при междисциплинарном сотрудничестве

Заключение. Результаты нашего исследования объединяют и дополняют клинические положения известных концепций соматизированных психических расстройств, а

также данные многочисленных исследований ФР, свидетельствующие об их коморбидности расстройствам тревожно-депрессивного спектра и ипохондрии, органо-невротической шизофрении. Настоящее многолетнее исследование, в основу которого положен единый междисциплинарный подход, позволило сформулировать современную концепцию единства клинического стереотипа развития психосоматических синдромов. Несмотря на гетерогенность изученных расстройств, их единство обусловлено общностью клинической картины в виде соматоформной дис-

функции вегетативной нервной системы, наличием/отсутствием соматической патологии, облигатностью связи с иным коморбидным психическим расстройством. Именно эти коморбидные психические расстройства определяют сложность общей клинической картины болезни и ее динамику. Полученные данные подтверждают единство соматических и психических расстройств, объединяемых патологией общего чувства. Положение о полисоматоформной, полисиндромальной природе ФР представляет большой интерес для клиницистов [21].

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Apr 30;23(2):151-163. doi: 10.5056/jnm16214.
- Henningsen P, Ziptel S, Sattel H, Creed F. Management of functional somatic syndromes and bodily distress. *Psychother Psychosom.* 2018;87(1):12-31. doi: 10.1159/000484413. Epub 2018 Jan 6.
- Самсонов АА, Лобанова ЕГ, Михеева ОМ и др. Современные подходы к лечению перекреста функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium medicum.* 2017;19(8.2):17-26. [Samsonov AA, Lobanova EG, Mikheeva OM, et al. Modern approaches to the treatment of the intersection of functional diseases of the gastrointestinal tract. *Consilium medicum.* 2017;19(8.2):17-26. (In Russ.)].
- Budtz-Lille A, Schroder A, Rex M, et al. Bodily distress syndrome: a new diagnosis for functional disorders in primary care? *BMC Fam Pract.* 2015 Dec 15;16:180. doi: 10.1186/s12875-015-0393-8.
- Саркисов ДС. Существуют ли так называемые функциональные болезни? Клиническая медицина. 1994;(2):71-4. [Sarkisov DS. Are there so-called functional diseases? *Klinicheskaya meditsina.* 1994;(2):71-4. (In Russ.)].
- Давыдовский ИВ. Вопросы локализации и органопатологии в свете учения Сеченова, Павлова, Введенского. Москва: Медгиз; 1954. 134 с. [Davydovskii IV. *Voprosy lokalizatsii i organopatologii v svete ucheniya Sechenova, Pavlova, Vvedenskogo* [The issues of localization and pathology of organs in light of the teachings of Sechenov, Pavlov, Vvedensky]. Moscow: Medgiz; 1954. 134 p.]
- Кербиков ОВ. Клиническая динамика психопатий и неврозов (актовая речь). Избранные труды. Москва: Медицина; 1971. 313 с. [Kerbikov OV. *Klinicheskaya dinamika psikhopatii i nevrozov (aktovaya rech')*. *Izbrannye trudy* [Clinical dynamics of psychopathy and neurosis (commencement speech). Selected works]. Moscow: Meditsina; 1971. 313 p.]
- Карвасарский БД. Неврозы: руководство для врачей. Москва: Медицина; 1980. 448 с. [Karvasarskii BD. *Nevrozy: rukovodstvo dlya vrachei* [Neuroses. A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 1980. 448 p.]
- Мясищев ВН. Личность и неврозы. Ленинград: Издательство Ленинградского университета; 1960. 426 с. [Myasishchev VN. *Lichnost' i nevrozy* [Personality and neuroses]. Leningrad: Izdatel'stvo Leningradskogo Universiteta; 1960. 426 p.]
- Аптер ИМ. Клинико-физиологический анализ некоторых форм системных неврозов. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1964;(12):1858-63. [Apter IM. Clinical and physiological analysis of some forms of systemic neuroses. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1964;(12):1858-63. (In Russ.)].
- Иванов СВ. Соматоформные расстройства (органные неврозы): эпидемиология, коморбидные психосоматические соотношения, терапия. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва; 2002. 41 с. [Ivanov SV. Somatoform disorders (organ neurosis): epidemiology, comorbide psychosomatic relationships, therapy. Autoref. dis. doct. med. sci. Moscow; 2002. 41 p.]
- Ануфриев АК. Избранные труды по психиатрии. Москва: Логос; 2013. 352 с. [Anufriev AK. *Izbrannye trudy po psikiatrii* [Selected works on psychiatry]. Moscow: Logos; 2013. 352 p.]
- Смулевич АБ, редактор. Психические расстройства в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. 720 с. [Smulevich AB, editor. *Psikhicheskie rasstroistva v klinicheskoi praktike* [Mental disorders in clinical practice]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 720 p.]
- Веденяпина ОЮ. Некоторые аспекты психосоматических соотношений у больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2001. 24 с. [Vedenyapina OYu. Some aspects of psychosomatic correlations in patients with pathology of the cardiovascular system. Autoref. dis. cand. med. sci. Moscow; 2001. 24 p.]
- Кашеварова СС. Клиническая картина, личностные особенности, психологический статус и качество жизни больных с функциональной диспепсией. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2011. 21 с. [Kashevarova SS. Clinical picture, personal characteristics, psychological status and quality of life of patients with functional dyspepsia. Autoref. dis. cand. med. sci. Moscow; 2011. 21 p.]
- Ромасенко ЛВ, Чичкова НВ, Пархоменко ИМ. Соматизированные депрессивные расстройства, коморбидные термоневрозы: клиника, терапия. Российский психиатрический журнал. 2015;(5):73-8. [Romasenko LV, Chichkova NV, Parkhomenko IM. Somatized depressive disorders, comorbid thermoneurosis: clinical, therapy. *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal.* 2015;(5):73-8. (In Russ.)].
- Pateraki E, Vance Y, Morris P. The interaction between asthma and anxiety: an interpretative phenomenological analysis of young people's experiences. *J Clin Psychol Med Settings.* 2018 Mar;25(1):20-31. doi: 10.1007/s10880-017-9528-5.
- Boudreau M, Bacon SL, Paine NJ, et al. Impact of panic attacks on bronchoconstriction and subjective distress in asthma patients with and without disorder. *Psychosom Med.* 2017 Jun;79(5):576-584. doi: 10.1097/PSY.0000000000000443.
- Губачев ЮМ, Стабровский ЕМ. Клинико-физиологические основы психосоматических соотношений. Москва: Медицина; 1981. 216 с. [Gubachev YuM, Stabrovskii EM. *Kliniko-fiziologicheskie osnovy psikhosomaticheskikh sootnoshenii* [Clinical and physiological basis of psychosomatic relations]. Moscow: Meditsina; 1981. 216 p.]
- Краснушкин ЕК. О роли вегетативной нервной системы при психических расстройствах: избранные труды. Москва: Медгиз; 1960. С. 474-88. [Krasnushkin EK. *O roli vegetativnoi nervnoi sistemy pri psikhicheskikh rasstroistvakh: izbrannye trudy* [On the role of the autonomic nervous system in mental disorders]. Moscow: Medgiz; 1960.]
- North CS. The Classification of Hysteria and Related Disorders: Historical and Phenomenological considerations. *Behav Sci (Basel).* 2015 Nov 6;5(4):496-517. doi: 10.3390/bs5040496.

Поступила 21.05.2019

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.

Сафин Ш.М., Бакиров Б.А., Деревянко Х.П., Байков Д.Э., Хафизов М.М.
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия
450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Клинический случай синдромаocerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome, CANVAS) — медленно прогрессирующее атактическое расстройство, характеризующееся триадой признаков: поражением мозжечка, двусторонним снижением вестибулярных функций и сенсорной полиневропатией. Представлено клиническое наблюдение этого синдрома у пациента 40 лет, который в течение 10 лет наблюдался у гематологов по поводу истинной полицитемии.

Ключевые слова: cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome, CANVAS) — медленно прогрессирующее атактическое расстройство, характеризующееся триадой признаков: поражением мозжечка, двусторонним снижением вестибулярных функций и сенсорной полиневропатией. Представлено клиническое наблюдение этого синдрома у пациента 40 лет, который в течение 10 лет наблюдался у гематологов по поводу истинной полицитемии.

Ключевые слова: cerebellar ataxia; neuropathy; vestibular areflexia; истинная полицитемия.

Контакты: Христина Петровна Деревянко; khristina@mail.ru

Для ссылки: Сафин ШМ, Бакиров БА, Деревянко ХП и др. Клинический случай синдрома cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome на фоне истинной полицитемии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):74–77.

A clinical case of cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome in the presence of polycythemia vera

Safin Sh.M., Bakirov B.A., Derevyanko Kh.P., Baikov D.E., Khafizov M.M.

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

3, Lenin St., Ufa 450008

Cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome (CANVAS) is a slowly progressive ataxic disorder characterized by the triad of cerebellar impairment, bilateral vestibular hypofunction, and sensory polyneuropathy. The paper describes a clinical case of this syndrome in a 40-year-old patient who has been followed up by hematologists for polycythemia vera for 10 years.

Keywords: cerebellar ataxia; neuropathy; vestibular areflexia; polycythemia vera.

Contact: Khristina Petrovna Derevyanko; khristina@mail.ru

For reference: Safin ShM, Bakirov BA, Derevyanko KhP, et al. A clinical case of cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome in the presence of polycythemia vera. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019; 11(3):74–77.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-74-77

Мозжечковая атаксия с невропатией и двусторонней вестибулярной арефлексией (cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome, CANVAS) — наследственное заболевание с поздним началом, передается по ауто-сомно-доминантному или рецессивному типу, ген не установлен [1, 2]. Клиническую картину синдрома определяет триада признаков: поражение мозжечка, двустороннее снижение вестибулярных функций и сенсорная полиневропатия. Вестибулопатия характеризуется двусторонним снижением вестибулоокулярного рефлекса (ВОР) [3, 4]. Для выявления данного нарушения применяются тест с поворотом головы и фиксацией взора, видеоокулография, видеонистагмография или тестирование на вращающемся кресле. Мозжечковые нарушения могут характеризоваться мозжечковой дизартрией и атаксией. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечается атрофия передней и дорзальной частей червя мозжечка, а также полушарий мозжечка. Признаками невропатии являются сенсорный дефицит, расстройства вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Существенную роль для диагностики играет электронейромиография (ЭНМГ). При аутопсии обнаруживаются потеря клеток Пуркинье, преимущественно в

черве мозжечка, ганглиопатия в задних корешках спинного мозга и ядрах тройничного, лицевого и преддверно-улиткового нервов [4–6].

Клинический случай

Пациент Б., 40 лет, поступил в неврологическое отделение Клиники Башкирского государственного медицинского университета по направлению участкового невролога. Основные жалобы предъявлял на невозможность самостоятельно ходить по улице, переходить дорогу из-за расплывчатости зрения, сложности в оценке расстояния до движущихся автомобилей, слабость, отсутствие опоры и уверенности при ходьбе. Считает себя больным с 2007 г., когда впервые появилась слабость в нижних конечностях, в течение года присоединились нарушения чувствительности в стопах, со слов пациента, «не ощущал надетые на ноги носки», также заметил повышенную потливость стоп и ладоней. Постепенно возникли шаткость и неуверенность при ходьбе. С 2016 г. передвигается с тростью. Уволился с работы. Когда находился на улице, стал испытывать необычные состояния в виде расплывчатости зрения, не мог оценить расстояние до движущихся автомобилей. Отмечал быструю



МРТ головного мозга пациента Б., 40 лет, страдающего CANVAS: а — T1-взвешенное изображение (ВИ), сагиттальная плоскость. Расширение передней (primary fissure of cerebellum) и задних (prepyramidal fissure) борозд, атрофические изменения в VI, VIIa, VIIb долях мозжечка; б — T1-ВИ. На аксиальном срезе видны диффузные кортикальные атрофические изменения обоих полушарий мозжечка; в — аксиальное FLAIR-изображение. На уровне базальных ганглиев патологии не выявлено

утомляемость и общую слабость, которые связывал с установленным гематологами в 2008 г. диагнозом «истинная полицитемия» (ИП). По поводу ИП гематологом были назначены цитостатик гидроксикарбамид 1000 мг/сут под контролем показателей общего анализа крови (1 раз в месяц), ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут. На момент осмотра эти препараты не принимал около 6 мес по собственной инициативе. На фоне нарастания неврологической симптоматики пациент обратился к участковому неврологу по месту жительства и после неврологического осмотра был направлен на стационарное лечение в неврологическое отделение Клиники Башкирского государственного медицинского университета.

Наследственный анамнез неизвестен, так как пациент рос в детском доме. Не курит, периодически употребляет умеренное количество алкоголя. Объективное исследование: пациент повышенного питания (индекс массы тела 32,3), рост — 167 см, пропорциональное соотношение частей тела. Лицо и шея гиперемированы, склеры инъекцированы, отмечаются акроцианоз, синюшный оттенок слизистой оболочки полости рта. Когнитивные функции сохранены. Неврологический статус: легкий нижний дистальный парепарез, гипестезия в дистальных отделах всех конечностей, вегетативная дисфункция периферического типа в дистальных отделах всех конечностей, умеренно выраженная статическая атаксия, клинически проявляющаяся нарушением ходьбы (комбинация церебеллярной и сенситивной атаксии). Выявлено двустороннее снижение ВОР (исследование проводилось с использованием очков Френзеля).

Выполнение теста «Встать и пройти на время» (предлагается встать со стула, пройти 3 м, развернуться и вернуться на исходное место) заняло у пациента 22 с, что свидетельствует о значительном ограничении подвижности (норма 10 с).

При нейропсихологическом исследовании когнитивных нарушений не выявлено.

Рутинные клико-лабораторные исследования: эритроцитоз, тромбозитоз (эритроциты $6,9 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 185 г/л, гематокрит 57%, тромбоциты $717 \cdot 10^9/л$).

При инструментальном исследовании определены размеры селезенки (12,6×5,5 см, площадь 50 см²). Учитывая различные школы ультразвуковой диагностики в медицинских учре-

ждениях [7], проводилось измерение как линейных размеров, так и площади наибольшего сечения органа. Полученные результаты интерпретированы как незначительное увеличение размеров селезенки.

По данным ЭНМГ нижних и верхних конечностей выявлены признаки умеренно выраженной сенсорно-моторной полиневропатии нижних конечностей с преимущественным поражением малоберцовых нервов в дистальных отделах по типу миелинопатии; проявления невыраженной сенсорной полиневропатии верхних конечностей по типу миелинопатии; синдром кубитального канала с обеих сторон (нарушение проведения по локтевым нервам с обеих сторон по типу миелинопатии в области локтя). При игольчатой электромиографии наблюдались умеренно выраженные дегенеративные изменения в мышцах конечностей, больше в проксимальных мышцах нижних конечностей; признаки реиннервации. Проявлений активности дегенеративного процесса не установлено. МРТ головного мозга (мощность 1,5 Т): 2015 г. — умеренно выраженная диффузная церебеллярная атрофия; 2018 г. — расширение передней и задних борозд мозжечка, атрофические изменения в долях мозжечка (см. рисунок, а), диффузная церебеллярная атрофия обоих полушарий мозжечка (см. рисунок, б), в перивентрикулярных областях, на уровне базальных ганглиев, патологии не выявлено (см. рисунок, в). МРТ шейного отдела позвоночника (2018 г.) патологии не обнаружено.

Таким образом, данные МРТ, выполненной в 2015 и 2018 гг., свидетельствуют о прогрессировании неврологического заболевания. Эти данные имеют большую диагностическую ценность, так как позволяют определить атрофические изменения структур головного мозга и оценить динамику клинической картины заболевания [8].

Осмотр офтальмолога: диски зрительного нерва бледно-розовые, границы четкие, артерии сужены; вены расширены, резко полнокровны, сетчатка без изменений; внутриглазное давление — 14/15 мм рт. ст.

Учитывая прогрессирующее течение заболевания с полиневропатическим синдромом, наличие умеренно выраженной статической атаксии (с формированием мозжечковой дегенерации по данным МРТ головного мозга), снижение ВОР, установлен диагноз: церебеллярная атаксия с невропатией и вестибулярной арефлексией (CANVAS). Сопутствующий диагноз: ИП.

Совместно с гематологами, согласно клиническим рекомендациям по лечению ИП [9], проводилась следующая терапия: ацетилсалициловая кислота (100 мг/сут) на ночь, гидроксикарбамид 500 мг по 1 капсуле 2 раза в день, эксфузия крови по 400 мл с последующим внутривенным капельным введением 5 мл 2% раствора пентоксифиллина в 400 мл физиологического раствора, внутривенно капельно через день №3, под контролем показателей крови (гемоглобин и гематокрит). На фоне терапии отмечено улучшение общего состояния, кожные покровы приобрели физиологическую окраску. Наблюдались положительная динамика лабораторных показателей: снижение уровня эритроцитов до $4,03 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобина до 132 г/л, гематокрита до 41,1%, уровня тромбоцитов до $394 \cdot 10^9/л$.

Обсуждение. CANVAS является результатом нарушений cerebellarной, вестибулярной и сенсорной функций, что приводит к прогрессирующему и тяжелому расстройству координации. Периферическая невропатия не была включена в первые описания данного синдрома, характеризующегося поздним началом атаксии с двусторонней вестибулярной недостаточностью, выраженным BOP и дисфункцией мозжечка [10]. В последнее время сенсорная и сенсорная аксональная невропатия считается неотъемлемой частью клинической картины CANVAS. Важным аспектом является тяжелое прогрессирующее нарушение координации. Это может быть объяснено cerebellarной и вестибулярной дисфункцией, проприоцептивным расстройством, независимым от продолжительности сенсорной невропатии, и расстройством BOP. Данные компоненты, вероятнее всего, являются прототипным отклонением у пациентов с CANVAS [11]. При клиническом исследовании у таких пациентов наблюдаются нистагм, «бьющий вниз», а также нарушение BOP в результате измененного усиления движения глаз при плавном слежении и изменений вестибулярного рефлекса, который физиологически удлиняется при низких стимулирующих частотах. Нарушается и окулоцефалический рефлекс — рефлекторное отклонение глазных яблок в противоположную сторону при пассивных поворотах головы больного в горизонтальной и вертикальной плоскости, которые проводит врач сначала медленно, а затем быстро. В норме при проверке рефлекса повороты осуществляются с участием стволовых механизмов, а источниками идущей к ним пульсации являются лабиринт, вестибулярные ядра и шейные проприорецепторы. Рефлекторные движения зрачка при проверке рефлекса у здорового бодрствующего человека подавляются в связи с фиксацией зрачка, возникающей под влиянием полушарий большого мозга. Таким образом, положительный рефлекс наблюдается лишь при нарушенном сознании, обычно при коме. Однако он изменяется и при поражении мозгового ствола, так как функция нейрональных путей, обеспечивающих движения глазных яблок в горизонтальной плоскости, сохраняется лишь при целостности области, окружающей ядро отводящего нерва и медиальных продольных пучков, связующих эти пути с глазодвигательными ядрами противоположной стороны. Нарушение данного рефлекса может наблюдаться у больных с CANVAS [12].

У нашего пациента имелась характерная клиническая картина: медленно прогрессирующая атаксия походки и нарушения чувствительности в стопах, сопровождаю-

щиеся cerebellarной дисфункцией. Однако, учитывая сопутствующее заболевание (ИП), данная неврологическая симптоматика не была расценена как течение самостоятельного заболевания.

ИП — хроническое миелопролиферативное новообразование, характеризующееся поражением стволовой клетки. Заболевание сопровождается соматической мутацией в гене Янус-киназы (JAK2) рецепторов цитокинов и проявляется пролиферацией миелоидного ростка кроветворения с возможным развитием экстрамедуллярного кроветворения, тромботическими осложнениями и исходом в постполицитемический миелофиброз или бластную трансформацию [13–15]. Заболеваемость ИП составляют 1–1,9 на 100 тыс. населения [16, 17]. Клинически значимые тромбозы развиваются у 1,8–10,9% пациентов в год в зависимости от факторов риска [18]. При этом даже у молодых больных кумулятивный риск развития тромбозов составляет 14% при длительности ИП 10 лет [19]. При продолжительном течении заболевания вторичный постполицитемический миелофиброз возникает примерно у 0,5% пациентов в год [20]. Вероятность прогрессирования заболевания в фазу бластной трансформации составляет 0,34% в год в течение первых 5 лет болезни и увеличивается до 1,1% в год при давности заболевания более 10 лет [18]. Пациенты с коморбидностью и тромботическими осложнениями ИП являются сложной группой для лечения и диагностики сопутствующей патологии.

В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов развития ИП, что позволило создать новый класс лекарственных препаратов, обладающих патогенетическим действием и хорошей эффективностью и безопасностью [21–23].

Специфического же лечения CANVAS не разработано, так как этот синдром относится к редким заболеваниям; определить основную биологическую причину недуга еще только предстоит. В опубликованных наблюдениях пациентам с CANVAS проводилась вестибулярная реабилитация, включавшая различные режимы движений. Компоненты вестибулярной реабилитации подбираются индивидуально: упражнения на координацию движений глаз и головы, на улучшение устойчивости и навыков ходьбы, а также на обучение пониманию положения своего тела в пространстве. Необходимо помнить о возможных падениях пациентов при ходьбе, поэтому важно уделить внимание «безопасной ходьбе», т. е. рекомендовать использование трости, удобной обуви. При передвижении по мегаполису больные должны заранее планировать свой маршрут или передвигаться в сопровождении, использовать светоотражающие элементы на одежде при пересечении проезжей части дороги в вечернее и ночное время. Вестибулярная реабилитация позволяет существенно снизить риск падений и связанных с ними травм.

Таким образом, у нашего пациента на фоне самостоятельной отмены лечения по поводу ИП появилась неврологическая симптоматика. В ходе неврологического обследования было выявлено коморбидное заболевание — CANVAS. Хотя эти два заболевания напрямую не связаны между собой, они могут влиять друг на друга, ухудшая качество жизни пациента. Клиническое многообразие симптомов ИП, изменение размеров селезенки, длительность течения

заболевания подчеркивают необходимость продолжительного динамического наблюдения таких пациентов. При изменениях в общем анализе крови (повышение уровня эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов) необходима регулярная динамическая лабораторная диагностика, а также контроль за приемом препаратов для сдерживания

прогрессирования заболевания, коморбидных состояний и развития осложнений.

Авторы выражают особую благодарность профессору Л.Р. Ахмадеевой за консультативную помощь при проведении обследования и лечения пациента, представленного в настоящей статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Szmulewicz D, McLean C, MacDougall H, et al. CANVAS an update: Clinical presentation, investigation and management. *J Vestib Res.* 2014;24(5-6):465-74. doi: 10.3233/VES-140536.
2. Taki M, Nakamura T, Matsuura H, et al. Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Auris Nasus Larynx.* 2018 Aug;45(4):866-870. doi: 10.1016/j.anl.2017.10.008. Epub 2017 Oct 28.
3. Пальчун ВТ, Гусева АЛ, Чистов СД и др. Отоневрологическое обследование пациента с головокружением. Вестник оториноларингологии. 2015;(5):60-6. [Pal'chun VT, Guseva AL, Chistov SD, et al. Otoneurological examination of a patient with dizziness. *Vestnik otorinolaringologii.* 2015;(5):60-6. (In Russ.)].
4. Szmulewicz DJ, McLean CA, Rodriguez ML, et al. Dorsal root ganglionopathy is responsible for the sensory impairment in CANVAS. *Neurology.* 2014 Apr 22;82(16):1410-5. doi: 10.1212/WNL.0000000000000352. Epub 2014 Mar 28.
5. Umeh C, Polydefkis M, Chaudhry V, et al. Sweat Gland Denervation in Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Vestibular Areflexia Syndrome (CANVAS). *Mov Disord Clin Pract.* 2016 Apr 5;4(1):46-48. doi: 10.1002/mdc3.12355. eCollection 2017 Jan-Feb.
6. Cazzato D, Bella ED, Dacci P, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome: a slowly progressive disorder with a stereotypical presentation. *J Neurol.* 2016 Feb;263(2):245-249. doi: 10.1007/s00415-015-7951-9. Epub 2015 Nov 14.
7. Страдников ВА, Фисенко ЕП, редакторы. Нормальная ультразвуковая анатомия внутренних органов и поверхностно расположенных структур. Москва: Стром; 2012. [Stradnikov VA, Fisenko EP, editors. *Normal'naya ul'trazvukovaya anatomiya vnutrennikh organov i poverkhnostno raspolzhenykh struktur* [Normal ultrasound anatomy of internal organs and surface structures]. Moscow: Strom; 2012.]
8. Терегулова ДР, Бакиров БА, Байков ДЭ и др. Неврологические осложнения хронического лимфолейкоза у взрослых. Неврологический вестник имени В.М. Бехтерева. 2015;47(3):59-66. [Teregulova DR, Bakirov BA, Baikov DE, et al. Neurological complications of chronic lymphocytic leukemia in adults. *Nevrologicheskii vestnik imeni V.M. Bekhtereva.* 2015;47(3):59-66. (In Russ.)].
9. Савченко ВГ, редактор. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 1. Москва: Практика; 2018. 196 с. [Savchenko VG, redaktor. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevaniy sistemy krovi* [Algorithms of diagnostics and protocols of treatment of diseases of the blood system]. Volume 1. Moscow: Praktika; 2018. 196 p.]
10. Migliaccio AA, Halmagyi GM, McGarvie LA, et al. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain.* 2004 Feb;127(Pt 2):280-93. Epub 2003 Nov 7.
11. Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Sep;1233:139-47. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06158.x.
12. Davies R. Bedside neuro-otological examination and interpretation of commonly used investigations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Dec;75 Suppl 4:iv32-44.
13. Гусева СА, Бессмельцев СС, Абдулкадыров КМ и др. Истинная полицитемия. Санкт-Петербург: Логос; 2009. 405 с. [Guseva SA, Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM, et al. *Istinnaya politsitemiya* [True polycythemia]. Saint-Petersburg: Logos; 2009. 405 p.]
14. Демидова АВ, Кошубинский НН, Мазуров ВИ. Эритремия и вторичные эритроцитозы. Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2001. 228 с. [Demidova AV, Kotsyubinskii NN, Mazurov VI. *Eritremiya i vtorichnye eritrotsitozy* [Erythremia and secondary erythrocytosis]. Saint-Petersburg: SPbMAPO; 2001. 228 p.]
15. Maffioli M, Mora B, Passamonti F, et al. Polycythemia vera: from new, modified diagnostic criteria to new therapeutic approaches. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017 Sep;15(9):700-707.
16. Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935–1989. *Am J Hematol.* 1994 Oct;47(2):89-93.
17. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2008 Dec;30(6):447-59. doi: 10.1111/j.1751-553X.2008.01102.x. Epub 2008 Sep 23.
18. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2224-32. Epub 2005 Feb 14.
19. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis, and leukemia. *Haematologica.* 2003 Jan;88(1):13-8.
20. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia.* 2008 May;22(5):905-14. doi: 10.1038/leu.2008.72. Epub 2008 Apr 3.
21. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017 Jan;18(1):88-99. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30558-7. Epub 2016 Dec 2.
22. Gerds AT, Dao KH. Polycythemia Vera Management and Challenges in the Community Health Setting. *Oncology.* 2017; 92(4):179-189. doi: 10.1159/000454953. Epub 2017 Jan 18..
23. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017 Jan;92(1):94-108. doi: 10.1002/ajh.24607.

Поступила 28.03.2019

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.

Милохина И.В.^{1,2}¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия¹197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; ²197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

Применение вортиоксетина для коррекции депрессии при болезни Паркинсона на примере клинических случаев

Распространенность депрессии при болезни Паркинсона (БП) достигает 90%. В статье описаны пациенты разного возраста и с разной длительностью БП, с начальными и развернутыми стадиями заболевания и различными типами депрессивного расстройства. Представленные клинические случаи показывают, что депрессия существенно ухудшает качество жизни пациента с БП и затрудняет подбор противопаркинсонической терапии. Депрессия остается нераспознанной в среднем у половины пациентов, при этом лишь четверть больных с выявленной депрессией получают своевременное лечение антидепрессантами. БП, осложненная депрессией, характеризуется более быстрым прогрессированием, более значимыми нарушениями качества жизни и когнитивного статуса, чем БП без аффективных расстройств. Пациенты с БП и депрессивным расстройством характеризуются недостаточным ответом на стандартные дозы противопаркинсонических препаратов, что зачастую ведет к нерациональному повышению дозы дофаминергических средств и развитию осложнений.

Трудности подбора антидепрессанта при БП связаны с развитием при этом заболевании сложного многокомпонентного нейромедиаторного дисбаланса. Решением проблемы может стать назначение мультимодальных антидепрессантов.

Необходимо своевременно выявлять и корректировать депрессию у пациентов с БП с помощью современных препаратов, а также немедикаментозных методов (психотерапии и физической реабилитации).

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; депрессия; начальные стадии; развернутые стадии; антидепрессанты.

Контакты: Ирина Валентиновна Милохина; milyukhinaiv@yandex.ru

Для ссылки: Милохина ИВ. Применение вортиоксетина для коррекции депрессии при болезни Паркинсона на примере клинических случаев. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):78–82.

The use of vortioxetine for the correction of depression in Parkinson's disease: an example of clinical cases

Miliukhina I.V.^{1,2}¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia¹12, Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376; ²6/8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197089

The prevalence of depression in Parkinson's disease (PD) amounts to as much as 90%. The paper describes patients at different ages and with different durations of PD in its early and advanced stages and with various types of depressive disorder.

The described clinical cases show that depression substantially worsens quality of life in a patient with PD and makes it difficult to choose antiparkinsonian therapy. Depression remains unrecognized on average in half of patients, while only a quarter of patients with identified depression receive timely treatment with antidepressants. PD complicated by depression is characterized by a faster progression and more significantly impaired quality of life and cognitive status than PD without affective disorders. Patients with PD and depressive disorder are characterized by an insufficient response to standard doses of antiparkinsonian drugs, which often leads to an irrational increase in the dose of dopaminergic drugs and to the development of complications.

Difficulties in choosing an antidepressant for PD are associated with the development of a complex multicomponent neurotransmitter imbalance in this disease. The prescription of multimodal antidepressants can solve this problem.

It is necessary to timely detect and correct depression in patients with PD using the currently available drugs and nonpharmacological methods (psychotherapy and physical rehabilitation).

Keywords: Parkinson's disease; depression; early stages; advanced stages; antidepressants.

Contact: Irina Valentinovna Miliukhina; milyukhinaiv@yandex.ru

For reference: Miliukhina IV. The use of vortioxetine for the correction of depression in Parkinson's disease: an example of clinical cases. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):78–82.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-78-82

Болезнь Паркинсона (БП) — распространенное нейродегенеративное заболевание, одним из наиболее частых двигательных проявлений которого является депрессия. По данным ряда авторов, встречаемость депрессии у пациентов с БП достигает 90% [1]. При выборе стратегии кор-

рекции депрессии при БП врач, как правило, сталкивается с тремя самыми частыми ситуациями: 1) дебют БП с депрессии или появление депрессии на самой ранней стадии болезни при минимальной выраженности двигательной симптоматики; 2) необходимость коррекции депрессии, воз-

никшей на развернутых стадиях БП, когда пациент принимает большое количество противопаркинсонических препаратов; 3) дифференцированный подход к лечению перманентной депрессии и депрессии в рамках немоторных флюктуаций, так называемой депрессии периода «выключения». Рассмотрим алгоритм действия в каждой ситуации на примере клинических случаев.

Особенности коррекции депрессии на ранних стадиях БП

Первый клинический случай иллюстрирует особенности подбора антидепрессантов у пациентов с ранними стадиями БП.

Пациент А., 67 лет, обратился к неврологу в июле 2017 г. с жалобами на дрожание левой руки, осиплость голоса, чувство «внутреннего озноба», общую мышечную слабость, более выраженную в ногах, чувство беспокойства, снижение настроения, нарушение сна (фрагментированность сна, частые пробуждения), ощущение напряжения, болезненности и скованности мышц левой руки, снижение внимания. Также пациент предъявлял жалобы на частые эпизоды повышения артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. и эпизоды внезапной боли в животе, сопровождавшиеся усилением тремора, ознобом, страхом смерти. Приступы развивались преимущественно в ночное время.

При подробном расспросе выяснилось, что в декабре 2016 г. пациент впервые заметил легкое дрожание II пальца левой руки, в феврале 2017 г. на фоне волнения дрожание усилилось. Летом того же года в период острого эмоционального стресса заметил, что мышцы левой руки стали более напряженными, голос — менее звучным. Особенностью течения болезни в данном случае является скачкообразное усиление симптомов, обычно не характерное для БП. Ступенеобразное прогрессирование болезни объясняется неустойчивым эмоциональным состоянием пациента, по-видимому, в основе резкого усиления симптомов лежало нарушение дофаминергического баланса на фоне стресса.

В июле 2017 г. пациенту впервые был поставлен диагноз «Болезнь Паркинсона, 1,0 стадия по шкале Хен и Яра». В неврологическом статусе наблюдался акинетико-ригидный синдром в левой руке, среднеамплитудный, среднечастотный, дистальный тремор покоя левой руки, также выявлялись легкая дисфония, гипофония, повышенная тревожность, снижение эмоционального фона и фиксированность на своих ощущениях.

Врач при оценке немоторных проявлений болезни первоначально сделал акцент на имеющуюся у него инсомнию, для коррекции которой рекомендовал прием 25 мг агомелатина, посчитав, что остальные немоторные проявления будут успешно скорректированы дофаминергической терапией (был назначен ропинирол в дозе 8 мг с постепенной титрацией). Действительно, пациент отметил улучшение ночного сна, однако уже через 1 мес наступило общее ухудшение состояния в виде нарастания скованности, дрожания, появления диффузных болей в теле («все болит, все напряжено»). Отмечалось прогрессирование аффективных нарушений, которые в том числе привели к полному отказу от лечения (не выполнял предписания врача и не принимал лекарства). В этот период пациента неоднократно госпитализировали в хирургические стационары по поводу эпизодов внезапных болей в животе, но острой хирургической патологии не выявлено.

В связи с неэффективностью терапии был проведен консилиум в клинике Института экспериментальной медицины (ИЭМ) и скорректирован диагноз: «Болезнь Паркинсона, дрожательная форма, 1,0 стадия по шкале Хен и Яра, с вовлечением левых конечностей. Тревожно-депрессивный, астено-вегетативный синдром с паническими атаками, инсомнией», также было решено провести оценку выраженности аффективных нарушений. Для скрининга тревоги и депрессии у пациентов с БП в соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению БП и расстройств движения (Movement Disorder Society, MDS) используются следующие шкалы: госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкала депрессии Бека, шкала депрессии Гамильтона, шкала депрессии Монтгомери—Асберг [2]. При тестировании у пациента получены следующие результаты: HADS «А» — 11 баллов, HADS «D» — 14 баллов (что соответствует клинически выраженным тревоге и депрессии), шкала депрессии Бека — 30 баллов (пороговое значение для диагностики депрессии при БП — 14 баллов).

При подборе персонализированной схемы терапии было решено в первую очередь уделить внимание коррекции тревожно-депрессивного расстройства. Учитывая имеющийся у больного дофаминергический дефицит, был назначен вортиоксетин — антидепрессант мультимодального действия, в частности повышающий внеклеточный уровень дофамина [3]. Титрация была начата с дозы 5 мг однократно утром. Через 2 дня после начала лечения пациент пожаловался на легкую тошноту, в связи с чем рекомендован прием вортиоксетина на ночь. В дальнейшем переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не отмечалось. Еще через 7 дней доза препарата была увеличена до 10 мг на ночь, а через 14 дней — до 20 мг на ночь. Через 3 нед приема вортиоксетина в дозе 20 мг наблюдались улучшение настроения, исчезновение болевого синдрома, значительное уменьшение скованности мышц и дрожания левой руки, а также эпизодов подъема АД и боли в животе. После 1,5 мес лечения вортиоксетином и стабилизации эмоционального фона была начата специфическая противопаркинсоническая терапия. Стабилизация эмоционального фона способствовала уменьшению проявлений паркинсонизма, что позволило подобрать адекватные дозы дофаминергического препарата (на фоне лечения вортиоксетином эффективная доза ропинирола составила 4 мг), отмечалось также улучшение взаимодействия врача и пациента.

Второе наше наблюдение демонстрирует важность своевременного назначения больным с БП психотерапевтического лечения.

Пациентка Н., 58 лет, обратилась в Центр нейродегенеративных заболеваний ИЭМ в связи с сомнением в правильности ранее поставленного диагноза. В течение 7 лет она отмечала общую замедленность движений, особенно выраженную в правой руке, изменение почерка. Заболевание дебютировало с длительного болевого синдрома в области правого плеча. Пациентка неоднократно обращалась в различные медицинские учреждения, где подтверждался диагноз БП, но сама она с данным диагнозом была не согласна, что обуславливало низкую приверженность назначаемой терапии, нерегулярный прием лекарственных средств и, как следствие, низкий эффект препаратов, что пациентка ошибочно трактовала как еще одно подтверждение отсутствия у нее БП.

Пациентка предъявляла жалобы на замедленность движений правой рукой, изменение почерка (мелкий, неплывный),

негативно относилась к осмотру, откровенно говорила об имеющихся проявлениях болезни, однако интерпретировала их исключительно с позиции отрицания заболевания. Отмечались повышенная тревожность, плаксивость, при подробном расспросе выявлялись утомляемость, сложности сосредоточения на работе, снижение настроения, нежелание общаться с близкими. На момент осмотра принимала агонист дофаминовых рецепторов прамипексол в дозе 3 мг/сут, со слов пациентки, без эффекта, допускала нарушения в схеме приема препарата.

При оценке неврологического статуса выявлены правосторонняя дистальная гипокинезия, преимущественно в руке, ригидность мышц правой руки и правой ноги, непостоянный постурально-кинетический тремор правой руки. В соответствии с критериями MDS (2015) [4] был установлен диагноз: «Болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, стадия 1,0 по шкале Хен и Яра, с преимущественным вовлечением правых конечностей, медленный темп прогрессирования, осложненная немоторными (аффективными) нарушениями».

В этом случае в первую очередь была необходима консультация психотерапевта. Принимая во внимание данные об эффективности различных психотерапевтических методик у пациентов с БП, было рекомендовано проведение курса когнитивно-поведенческой терапии [5]. В дополнение к психотерапевтическому лечению был назначен вортиоксетин в дозе 5 мг вечером в 1-ю неделю приема, затем повышение дозы до 10 мг однократно вечером. Повторные осмотры проведены через 2 нед для оценки переносимости вортиоксетина, затем через 3 нед для решения вопроса о повышении дозы до 15 мг/сут, учитывая выявленный высокий уровень тревоги, не исключена необходимость в дальнейшем повышении дозы до 20 мг однократно вечером. На повторном приеме через 2 нед больная жалоб на плохую переносимость препарата не предъявляла, а через 2 мес отметила значительное улучшение состояния (настроения, внимания и работоспособности, возможности сосредоточиться на выполнении повседневных дел).

Дебют с болевого синдрома в одной из конечностей и с аффективных нарушений типичен для БП [6, 7], и это должны учитывать неврологи для своевременной диагностики и начала лечения. Еще одним фактором, с учетом которого следует выбирать схему терапии, является низкая комплаентность пациентов с БП. Применение вортиоксетина у наших пациентов позволило не только уменьшить проявления депрессии, но и повысить приверженность терапии, в частности дофаминергическими препаратами.

Особенности коррекции депрессии на развернутых стадиях БП

Развернутые стадии БП характеризуются нарастанием выраженности моторных симптомов, их качественным изменением, развитием флюктуаций и дискинезий, а также присоединением или усилением выраженности немоторных симптомов: вегетативных, когнитивных, сенсорных, психотических, аффективных, в том числе депрессии [8], что показывает наше следующее наблюдение.

Пациентка Ц., 65 лет, первые признаки болезни заметила в 48 лет, когда постепенно появилась мышечная скованность в правых конечностях, стали затруднены мелкие манипуляции правой рукой, изменился почерк, затем присоединился тремор покоя правой кисти. Наблюдается в Центре нейродегенеративных заболеваний ИЭМ уже более 10 лет (при общей длительности болезни 17 лет). В связи с медлен-

ным темпом прогрессирования заболевания длительное время состояние было стабильным на фоне приема дофаминергических препаратов в минимальных эффективных дозах. Однако в последние 2 года в клинической картине стали преобладать немоторные проявления: ортостатическая гипотензия, тревога, депрессия, снижение памяти. С начала 2019 г. отмечается усиление тревожно-депрессивной симптоматики, параллельно с которой стали развиваться проявления навязчивого коллекционирования.

На основании оценки выраженности моторной и немоторной симптоматики, скорости прогрессирования болезни и характера возникших осложнений был сформулирован диагноз: «Болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, стадия 2,5 – в период “включения”, стадия 3,0 – в период “выключения” (по шкале Хен и Яра), с преимущественно правосторонней латерализацией симптомов, осложненная аффективными, психотическими нарушениями, моторными и немоторными флюктуациями, феноменом “включения-выключения”, хореоформными дискинезиями “пика дозы”, выраженными аффективными и вегетативными нарушениями, обсессивно-компульсивным синдромом, умеренными когнитивными расстройствами; медленный темп прогрессирования».

На момент осмотра пациентка получала препараты леводопы 850 мг/сут, прамипексол 3 мг/сут, амантадина сульфат 300 мг/сут, разагилин 1 мг/сут. Учитывая наличие обсессивно-компульсивного синдрома, в соответствии с существующими рекомендациями [9] было принято решение об уменьшении дозы агонистов дофаминовых рецепторов, для коррекции депрессии был назначен вортиоксетин. Разагилин является селективным ингибитором моноаминоксидазы В (МАО-В). Вортиоксетин, в отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), при одновременном применении которых с ингибиторами МАО-В возможно развитие серотонинового синдрома [10], характеризуется меньшим количеством межлекарственных взаимодействий [11]. Тем не менее сочетание вортиоксетина с ингибиторами МАО-В следует с осторожностью, поэтому доза разагилина была уменьшена до 0,5 мг/сут. Сочетание вортиоксетина с другими противопаркинсоническими препаратами не требует изменения дозы или схемы приема [11]. Учитывая тяжесть состояния, в период изменения терапии пациентка находилась под постоянным наблюдением врача, не исключалось, что в дальнейшем может возникнуть необходимость полностью отменить агонист дофаминовых рецепторов и ингибитор МАО-В из-за обсессивно-компульсивного синдрома. Однако этого не потребовалось, так как через 3 нед отмечено улучшение состояния, уменьшение выраженности аффективных нарушений, снижение суммы баллов по шкалам HADS и Бека на 60%. Через 1,5 мес наблюдались полное исчезновение депрессивной симптоматики, навязчивого коллекционирования, расширение повседневной активности.

Поскольку у пациентов с данной нозологией применяются сложные многокомпонентные схемы терапии, был необходим препарат с доказанной минимальной межлекарственной интеракцией, такой как вортиоксетин. Мультиמודальное действие вортиоксетина с эффектом улучшения когнитивных функций [12] было еще одним доводом в пользу его назначения нашей пациентке, имевшей когнитивные нарушения.

Важность дифференцированной диагностики разных типов депрессии у больных с развернутыми стадиями БП наглядно иллюстрирует следующее наблюдение.

Пациентка К., 70 лет, обратилась в Центр нейродегенеративных заболеваний ИЭМ с жалобами на ощущение скованности тела, угнетенное настроение, подавленность, нежелание гулять, готовить пищу, следить за режимом приема лекарств, повышенное беспокойство, плаксивость, неизменно пессимистический взгляд на будущее, а также на сокращение периода действия препаратов, затруднения при повороте в постели в ночное время, замедленность ходьбы, ходьбу мелкими шажками, легкое дрожание рук, больше левой, повышенное слюноотечение, невнятную, тихую речь. Со слов дочери пациентки, у ее матери на протяжении дня наблюдаются резкие (в течение нескольких минут) переходы от умеренно угнетенного настроения к резко подавленному, с плаксивостью, раздражительностью и апатией, и наоборот, от состояния тревоги и грусти к краткосрочной эйфории.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает БП в течение 10 лет и более 6 лет принимает препараты леводопы. На момент осмотра из дофаминергических препаратов получала прамипексол 1,0 мг по 1 таблетке 3 раза в день, леводопа/бенсеразид 200/50 мг по 1 таблетке 3 раза в день.

При подробном расспросе выяснилось, что у пациентки в течение 5 мес наблюдаются снижение настроения, ангедония, повышенная утомляемость, потеря массы тела на 6% от первоначальной (в течение 4 мес). Примерно на протяжении 6 нед отмечаются снижение эффективности противопаркинсонической терапии, укорочение разового периода «включения» с 2,5 до 1,5 ч. Для выявления связи дисфорических явлений и концентрации леводопы в крови применялся «Опросник для выявления немоторных флюктуаций». Использование опросника показало, что в период «выключения», когда не действует дофаминергическая терапия, у пациентки значительно нарастают симптомы тревожно-депрессивных нарушений (плаксивость, беспокойство, тревога, апатия). Через 40 мин после приема очередной разовой дозы леводопы улучшаются настроение, вплоть до появления эйфории в течение 20 мин, а также двигательные функции. Смена периодов «включения» и «выключения» происходит внезапно, в течение 5–7 мин.

Результаты тестирования: шкала HADS «А» — 7 баллов, HADS «D» — 12 баллов (что соответствует клинически выраженной депрессии), шкала депрессии Бека — 24 балла (пороговое значение для диагностики депрессии при БП — 14 баллов). Тестирование проводилось в период «включения», в период «выключения» сумма баллов увеличивалась на 25%. Таким образом, с учетом данных анамнеза, длительности периода дистимии, результатов нейропсихологического тестирования в соответствии с критериями МКБ-10 у пациентки была диагностирована депрессия, развившаяся на фоне длительно текущей БП. Кроме того, наличие у больной флюктуаций аффективных симптомов позволило сделать вывод о сочетании у нее депрессии периода «выключения» с перманентной депрессией.

В данной ситуации необходимо было параллельно проводить подбор адекватной противопаркинсонической терапии для уменьшения выраженности немоторных флюктуаций, в частности депрессии периода «выключения», и терапию перманентной депрессии антидепрессантом [13]. Хотя агонист дофаминовых рецепторов прамипексол, по данным ряда исследований [14], уменьшает выраженность аффективных нарушений при БП, его действия оказалось недостаточно для купирования симптоматики и улучшения качества жизни у нашей пациентки. К терапии был добавлен вортиоксетин 5 мг утром 7 дней, затем 10 мг утром 14 дней, затем 15 мг утром.

Пациентке было объяснено, что длительность приема должна составлять не менее 8 мес. Выбор вортиоксетина был оправдан не только высокой эффективностью и хорошей переносимостью, но и наличием у больной проявлений апатии, в такой ситуации назначение препаратов из группы СИОЗС могло усилить симптомы апатии [15]. В соответствии с международными рекомендациями по коррекции флюктуаций при БП [16] суточная доза леводопы была сохранена, а кратность приема увеличена: леводопа/бенсеразид 200/50 мг по 3/4 таблетки 4 раза в день, кроме того, был назначен агонист дофаминовых рецепторов пролонгированного действия. Более постоянная и плавная стимуляция дофаминергических рецепторов позволила полностью купировать внезапные резкие колебания эмоционального фона как периода «выключения», так и периода «включения». Однако для лечения депрессии, не зависящей от фазы действия леводопы, необходимо было использовать антидепрессант. Через 10 дней после назначения вортиоксетина отмечены улучшение настроения, уменьшение подавленности в течение дня независимо от приема дофаминергических препаратов, а через 1 мес — стойкое улучшение эмоционального фона, повышение двигательной активности и интереса к повседневным делам.

Сочетание перманентной депрессии и депрессии периода «выключения» при БП — нередкая ситуация в практике невролога, она требует знания современных алгоритмов коррекции терапии по двум направлениям.

Представленные клинические наблюдения подтверждают, что депрессия существенно ухудшает качество жизни пациента с БП и затрудняет подбор противопаркинсонической терапии. Несмотря на широкую представленность аффективных нарушений в клинической картине БП, депрессия остается нераспознанной в среднем в половине случаев, при этом лишь четверть больных с выявленной депрессией получают своевременное лечение антидепрессантами [17]. Известно, что БП, осложненная депрессией, отличается более быстрым прогрессированием, более значимыми нарушениями качества жизни и когнитивного статуса, чем БП без аффективных расстройств [18]. Проводить скрининг для выявления тревоги, депрессии и апатии у пациентов с БП следует как на начальных, так и на развернутых и поздних стадиях. Кроме того, на развернутых стадиях БП важно учитывать связь депрессии с действием дофаминергических препаратов и периодами моторных флюктуаций. Следует помнить, что пациенты с БП и депрессивным расстройством характеризуются недостаточным ответом на стандартные дозы противопаркинсонических препаратов [19], что зачастую ведет к нерациональному повышению дозы дофаминергических средств и развитию осложнений.

На выбор антидепрессантов для пациентов с БП у исследователей нет единой точки зрения, широко распространенные препараты из группы СИОЗС демонстрируют лишь удовлетворительную эффективность [20, 21]. Трудности подбора антидепрессанта при БП связаны еще и с тем, что у таких пациентов развивается сложный многокомпонентный нейромедиаторный дисбаланс. Для решения этой проблемы ряд авторов предлагает использовать мультимодальные антидепрессанты [22]. Особенности применения мультимодального антидепрессанта вортиоксетина были рассмотрены на примере наших клинических наблюдений. Модуляция нейротрансмиссии в нескольких системах, включая серотониновую и дофаминовую, малое количество

межлекарственных взаимодействий, положительное влияние на когнитивные функции, отсутствие эффекта усиления апатии делают этот препарат перспективным для широкого применения при БП.

Таким образом, необходимо своевременно выявлять и корректировать депрессию у пациентов с БП с помощью современных препаратов, а также немедикаментозных методов (психотерапии и физической реабилитации).

ЛИТЕРАТУРА

1. Милыхина ИВ. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2): 93–9. [Milyukhina IV. Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):93–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99
2. Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1077–92.
3. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). *CNS Spectr*. 2015 Apr;20(2):93–7. doi: 10.1017/S1092852915000139.
4. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591–601. doi: 10.1002/mds.26424.
5. Koychev I, Okai D. Cognitive-behavioural therapy for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a clinical review. *Evid Based Ment Health*. 2017 Feb;20(1):15–20. doi: 10.1136/eb-2016-102574. Epub 2017 Jan 10.
6. Tseng MT, Lin CH. Pain in early-stage Parkinson's disease: Implications from clinical features to pathophysiology mechanisms. *J Formos Med Assoc*. 2017 Aug;116(8):571–581. doi: 10.1016/j.jfma.2017.04.024. Epub 2017 May 19.
7. Zenesini C, Baldin E, Vignatelli L, et al. Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease in the Local Health Trust of Bologna: A historical cohort study.; ParkLink Bologna group. *J Neurol Sci*. 2019 Aug 7;405:116421. doi: 10.1016/j.jns.2019.08.006.
8. Fasano A, Fung VSC, Lopiano L, et al. Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD observational study results of 2615 patients. *BMC Neurol*. 2019 Apr 2;19(1): 50. doi: 10.1186/s12883-019-1276-8.
9. Freitas ME, Hess CW, Fox SH. Motor Complications of Dopaminergic Medications in Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017 Apr; 37(2):147–157. doi: 10.1055/s-0037-1602423.
10. Bruggeman C, O'Day CS. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-. 2018 Nov 28
11. Chen G, Højjer AM, Areberg J, et al. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Jun;57(6):673–686. doi: 10.1007/s40262-017-0612-7.
12. Christensen MC, Loft H, McIntyre RS. Vortioxetine improves symptomatic and functional outcomes in major depressive disorder: A novel dual outcome measure in depressive disorders. *J Affect Disord*. 2018 Feb;227:787–794. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.081. Epub 2017 Nov 16.
13. Timmer MHM, van Beek MHCT, Bloem BR, et al. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. *Pract Neurol*. 2017 Oct;17(5):359–368. doi: 10.1136/practneurol-2017-001650. Epub 2017 Jul 24.
14. Harada T, Ishizaki F, Horie N, et al. New dopamine agonist pramipexole improves parkinsonism and depression in Parkinson's disease. *Hiroshima J Med Sci*. 2011 Dec;60(4):79–82.
15. Zahodne LB, Bernal-Pacheco O, Bowers D, et al. Are selective serotonin reuptake inhibitors associated with greater apathy in Parkinson's disease? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Summer;24(3):326–30. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11090210.
16. Ray Chaudhuri K, Poewe W, Brooks D. Motor and Nonmotor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features. *Mov Disord*. 2018 Jul;33(6): 909–919. doi: 10.1002/mds.27386.
17. Becker C, Brobert GP, Johansson S, et al. Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):448–53. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03176.x. Epub 2010 Aug 16.
18. Ng A, Chander RJ, Tan LC, et al. Influence of depression in mild Parkinson's disease on longitudinal motor and cognitive function. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Sep;21(9): 1056–60. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.014. Epub 2015 Jun 18.
19. Lee Y, Oh JS, Chung SJ, et al. The presence of depression in de novo Parkinson's disease reflects poor motor compensation. *PLoS One*. 2018 Sep 19;13(9):e0203303. doi: 10.1371/journal.pone.0203303. eCollection 2018.
20. Zhuo C, Xue R, Luo L, et al. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(22):e6698. doi: 10.1097/MD.00000000000006698.
21. Ryan M, Eatmon CV, Slevin JT. Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Aug;20(11): 1351–1363. doi: 10.1080/14656566.2019.1612877. Epub 2019 May 23.
22. Mills KA, Greene MC, Dezube R, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Apr;33(4):642–651. doi: 10.1002/gps.4834. Epub 2017 Dec 13.

Поступила 19.08.2019

Публикация статьи поддержана ООО «ЛУНДБЕК РУС». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Балабанова В.В., Тювина Н.А., Воронина Е.О., Гончарова Е.М., Дмитриева А.А.

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

Несуицидальные самоповреждения у психически больных: клинический случай

Несуицидальные самоповреждения (самокалечение, аутодеструкция, членовредительство) представляют собой вариант аутоагрессии без намерения лишить себя жизни. Пациенты с последствиями самоповреждений получают помощь у врачей различных специальностей, которые часто не могут определить мотивацию аутоагрессивных действий, так как она связана с психическими расстройствами.

В статье представлены данные о феноменологии, некоторых классификациях и мотивации несуйцидальных самоповреждений. Отмечены различные психические расстройства как наиболее частая причина аутоагрессивного поведения. Приведено клиническое наблюдение пациентки, в течение длительного времени обезображивающей свое лицо и скрывающей причину своего аутоагрессивного действия. Подробный клинико-психопатологический анализ истории болезни и психического состояния позволил квалифицировать гипохондрический бред в рамках шизофрении как причину самокалечащих действий. Мотивацией такого поведения являлась борьба с мнимой опухолью, ради чего больная терпела боль, длительные нагноительные процессы на коже лица, не обращаясь к врачам.

Ключевые слова: несуйцидальные самоповреждения; аутоагрессия; аутодеструкция; членовредительство; психические расстройства; шизофрения; мотивация.

Контакты: Вера Владимировна Балабанова; balabanova@mail.ru

Для ссылки: Балабанова ВВ, Тювина НА, Воронина ЕО и др. Несуйцидальные самоповреждения у психически больных: клинический случай. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):83–88.

Nonsuicidal self-injury in mentally ill patients: a clinical case

Balabanova V.V., Tyuvina N.A., Voronina E.O., Goncharova E.M., Dmitrieva A.A.

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

Nonsuicidal self-injuries (autotomy, self-inflicted destruction, self-mutilation) is a variant of autoaggression in a patient without the intent to take his/her own life. Patients with the consequences of self-injuries receive help from physicians of various specialties, who often cannot determine their motivation for autoaggressive actions, since it is associated with mental disorders.

The paper presents data on phenomenology, some classifications and motivation of nonsuicidal self-injuries. Various mental disorders are noted to be the most common cause of autoaggressive behavior. The paper describes a clinical case of a female patient who has mutilated her face for a long time, hiding the cause of her autoaggressive action. A detailed clinical and psychopathological analysis of her medical history and mental status allowed for classifying hypochondriacal delirium within schizophrenia as a cause of self-mutilating actions. The motivation for this behavior was to fight against a pseudotumor, for which the patient suffered pain and prolonged suppurative processes on the skin of the face, without visiting physicians.

Keywords: nonsuicidal self-injuries; autoaggression; self-inflicted destruction; self-mutilation; mental disorders; schizophrenia; motivation.

Contact: Vera Vladimirovna Balabanova; balabanova@mail.ru

For reference: Balabanova VV, Tyuvina NA, Voronina EO, et al. Nonsuicidal self-injury in mentally ill patients: a clinical case. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):83–88.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-83-88

Несуйцидальные самоповреждения представляют собой вариант аутоагрессии без намерения лишить себя жизни [1, 2]. Наряду с термином «самоповреждение» применяются такие определения, как «самокалечение», «членовредительство», «аутодеструкция», «несуйцидальная нефатальная аутоагрессия». Хотя в основе самоповреждающих действий лежат нарушения инстинкта самосохранения, обусловленные психическими заболеваниями, в МКБ-10 самоповреждения включены не в раздел психических расстройств и расстройств поведения, а в разделы: «Преднамеренные са-

моповреждения» (X76–X83), «Повреждения с неопределенными намерениями» (Y26–Y30), «Последствия умышленных самоповреждений» (Y87.0). Другими словами, в классификации представлены соматические последствия несуйцидальной аутоагрессии без учета психических и поведенческих расстройств, приведших к самоповреждениям [1]. Дело в том, что пациенты с самоповреждениями вначале попадают в поле зрения не психиатров, а врачей других специальностей в связи с необходимостью лечения соматических последствий самоповреждений или судебно-медицин-

ской экспертной оценки характера самих повреждений и мотивационно-целевых признаков аутоагрессивного поведения. Классификация самоповреждений в судебной медицине основана на их феноменологии, ориентирована на социальные критерии и направлена на дифференциальную диагностику самоповреждений. Симуляция болезни, несчастного случая, преувеличение и поддержание существующей болезни, несуицидальная аутоагрессия с рентной целью и с целью мошенничества — это сознательное аутоагрессивное поведение для получения выгоды, подлежащее соответствующей правовой оценке и наказанию [3]. Причинение же самому себе разнообразных, вплоть до опасных для жизни, телесных повреждений из-за болезненных побуждений должно являться предметом психиатрической оценки, прежде всего клинической, а при необходимости и судебно-психиатрической.

Отдельные виды самоповреждений описаны и классифицированы в различных клинических дисциплинах. Так, с самоповреждениями кожи пациенты часто обращаются к дерматологам, которые используют для их обозначения такие термины, как «патомимии», «артифициальные дерматозы» — искусственные повреждения кожи и ее придатков, вызываемые самим больным с целью эмоциональной разрядки и ослабления тягостных ощущений или имитации какого-либо известного дерматита [4]. Одна из форм патомимий — невротические эксфолиации, возникающие при царапании, расчесывании, срывании элементов сыпи, выдавливании угрей [5]. К явлениям того же рода относятся онихофагия — неудержимое желание грызть ногти; онихотилломания — механическое повреждение ногтевых пластинок; трихотилломания (синдром Галлопо) — навязчивое стремление к выдергиванию волос, в частности бровей. Описаны также дерматоглазии — самоповреждения кожи путем растирания, разминания, раздавливания ее, что может приводить к тяжелым соматическим последствиям. Патомимии, несмотря на их кажущуюся легкость, рассматривают как одну из форм «частичного самоубийства», так как они довольно часто становятся опасными для здоровья и жизни [1].

Диагностика патомимий иногда представляет значительные трудности в связи с тем, что клинически картина болезни выглядит как дерматит или дерматоз, а сами пациенты по непонятным причинам отрицают самоповреждающее действие. Множественные осложнения патомимий описаны в клинике гнойной хирургии и квалифицировались как «полихирургическая, или больничная, зависимость», «искусственная болезнь». Врач, не будучи психиатром, практически не может определить мотивацию самоповреждающих действий [6, 7].

В хирургической практике описаны и особо тяжелые самоповреждения: проникающие ранения грудной и брюшной полости, повреждения прямой кишки, введение инородных тел в анатомические полости, приводящие к тяжелым осложнениям [8]. В урологии известны случаи самокастрации, самоампутации полового члена [9–11]. Женщины реже, чем мужчины, травмируют свои половые органы (введение инородных тел во влагалище). В акушерской клинике описаны беременные с самоповреждениями живота [12].

В офтальмологической практике наблюдались случаи самоэнуклеации [1], в стоматологии — аутоэкстракции зубов [13], в оториноларингологии — самоампутации ушных

раковин (синдром Ван Гога) [14], кончика или крыльев носа. Известны случаи причинения себе ожогов различной степени тяжести, выжигания бровей и ресниц, прижигания кожи сигаретой и т. д. [1]

Больные с синдромом Мюнхгаузена, описанным М. Ашером в 1951 г. [15], убеждены в существовании у них соматического заболевания и нередко настаивают на проведении им полостных операций. В Клинике психиатрии им. С.С. Корсакова наблюдались пациентки, которым было проведено по нескольку операций с вскрытием брюшной полости, полости малого таза, а одна пациентка с истерическим расстройством личности по собственной инициативе перенесла 19 полостных операций до направления на консультацию к психиатру и установления истинного характера ее состояния.

В последние годы в связи с бурным развитием пластической и реконструктивной хирургии больные с синдромом Мюнхгаузена, а также с дисморфофобическим и дисморфоманическим синдромами часто подвергаются оперативным вмешательствам по их настоянию с целью исправления мнимого косметического дефекта [15, 16].

В психиатрической литературе также представлены различные определения самоповреждений и их мотивации. Так, Ch. Scharfetter [17] обозначил самоповреждение как «деформацию тела», соответствующую следующим критериям: предпринимается по собственной инициативе; проводится в одиночку; преследует конкретную цель; не обусловлена социокультурными факторами; не несет прямой угрозы для жизни; не является суицидом. По его мнению, самоповреждения могут иметь осознанную и неосознанную мотивацию, а также совершаться немотивированно по типу автоматизма. Это зависит от характера и тяжести психических расстройств. Систематика мотиваций к аутоагрессии, созданная А.Г. Амбрумовой и В.А. Тихоненко [18, 19], используется до сих пор не только для суицидального, но и для других видов аутодеструктивного поведения:

- протест, месть — трансформация гетероагрессии в аутоагрессию;
- призыв — попытка привлечь помощь извне с целью изменить ситуацию;
- избегание — уход от угрозы методом самоустранения;
- самонаказание — проявление внутреннего конфликта между «Я»-судьей и «Я»-подсудимым;
- отказ от существования. Лишь в этом случае цель и мотив совпадают.

Конкретные психические расстройства и мотивация самоповреждающих действий при них описаны в ряде публикаций, включающих наблюдения и их анализ в рамках различных заболеваний. При личностных расстройствах не-суицидальные самоповреждения могут наноситься из шантажно-демонстративных (псевдосуицидальное поведение у истерических личностей), а также мазохистских (эпилептоидные психопаты) соображений. При деперсонализационном синдроме могут предприниматься аутодеструктивные попытки с целью «вновь почувствовать себя» [1]. У подростков, особенно женского пола, описаны самоповреждения, коморбидные синдрому гиперактивности и дефицита внимания с аффективными расстройствами и зависимостью от психоактивных веществ [20]. Часто встречаются самоповреждения при бредовых расстройствах: дерматозойном бреде

(больные пытаются извлечь из-под кожи несуществующего паразита) [21], бреде самообвинения (путем аутодеструкции больные наказывают себя — наносят порезы, бьют себя по голове и т. п.). Самокалечащее поведение возможно и при императивных «голосах», например аутокастрация, аутоэнуклеация, удаление полового члена [1, 22]. Установление мотивации самоповреждений представляет определенные трудности в связи с их непредсказуемостью и импульсивностью, особенно у больных шизофренией. Кроме того, пациенты обычно скрывают свои намерения от окружающих, что также создает сложности для предотвращения подобных действий.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение больной шизофренией с многолетними самоповреждениями кожи лица. Подробный клинико-психопатологический анализ истории болезни и психического состояния позволил диагностировать ипохондрический бред в рамках шизофрении как причину аутодеструктивного поведения. Мотивацией к калечащему самоповреждению кожи лица явилась борьба с мнимой опухолью подкожной клетчатки, вследствие чего пациентка терпела боль, длительные воспалительные процессы, не обращаясь к врачу.

Пациентка Г., 69 лет, в прошлом художник. Наследственность (со слов пациентки): сестра отца страдала эпилепсией. Мать пациентки требовательная, жесткая, деспотичная, склонна к чрезмерному проявлению эмоций; отец — мягкий, уступчивый, беспокойный и мнительный. Пациентка была единственным ребенком в семье. Родилась в срок от нормально протекавшей беременности. В раннем детстве была беспокойной, часто плакала, плохо спала. В 9 мес перенесла полиомиелит, который осложнился правосторонним параличом лица. С этим обстоятельством в последующем связывала ощущение собственной неполноценности как во внешности, так и в интеллектуальном плане. Росла скромной, тихой, застенчивой, спокойной девочкой. В присутствии матери особенно робела, чувствовала себя «немногожко туповатой», была ранима, переживала критику и недопонимание со стороны матери. В такие моменты вырывала волосы на голове или слишком коротко, до крови, подстригала ногти на руках. Дочь больной рассказала, что ее мать всегда была склонна к перепадам настроения, вспыльчива, раздражительна, часто провоцирует скандалы, любит уединение, трудно сходится с людьми.

С детства пациентку беспокоила головная боль, сжимающая, «как будто шлемом», которая на пике могла сопровождаться рвотой. На фоне такой головной боли сильно раздражали свет и звуки. Вспоминает, что в 5-летнем возрасте видела свои руки и ноги неестественно увеличенными или чувствовала их тяжелыми. Такое ощущение нравилось, так как было новым и необычным. В школу пошла в 7 лет. Училась средне, увлекалась рисованием, посещала художественную школу. При общении с людьми испытывала сильную неловкость из-за своей внешности (стеснялась, что правая сторона лица парализована), старалась поворачиваться к ним левой половиной лица. Подолгу рассматривала свое отражение в зеркале, ненавидела свое лицо. С родителями никогда не делилась своими переживаниями. В 5 классе влюбилась в учительницу, которую считала очень красивой, просила позаниматься с ней дополнительно. Проходя мимо ее окон, испытывала сильное волнение. Это чувство длилось до 10 класса.

На проявление интереса со стороны молодых людей реагировала холодно, с раздражением. Вместе с тем, поступив

в институт, уже на втором курсе вышла замуж за сверстника. Долго не размышляла, боялась остаться одна («с ее-то внешностью»). В отношениях с мужем была покладистой, тихой, незаметной, старалась ему угождать. В браке родила дочь. После рождения дочери стала избегать интимных отношений с мужем, аргументируя это для себя тем, что он стал отцом, а «с отцами не спят». Окончила художественный факультет, делала иллюстрации к детским книжкам, писала картины в стиле примитивизма. Ее произведения считались «оригинальными», «сказочными», ибо в них было много противоречий и только ей понятных моментов: сочетание разных времен года и явлений — ягоды или цветы на снегу, гроза зимой и т. п. В коллективе ее считали ценным работником, со всеми держалась ровно, дружелюбно, но вместе с тем старалась уединиться.

Через 10 лет брака выступила инициатором развода с мужем, так как тяготилась интимной стороной отношений. Однако тяжело переживала разрыв, даже хотела броситься с балкона, но передумала, потому что под балконом росли кусты — «будет неэстетично, если они ее проткнут». Долго винила себя в безответственности из-за того, что не подумала о дочери и родителях.

В последующем дважды выходила замуж. Во втором браке сначала была «сильная страсть», а потом муж стал злоупотреблять алкоголем, в состоянии опьянения становился агрессивным, бил ее. Но пациентка его «жалела, потому что ему негде было жить». С третьим мужем прожила в гражданском браке около 10 лет. Считает этот брак самым удачным: муж много работал и мало обращал на нее внимания, так что она могла быть одна. Была счастлива, очень тепло и с большим уважением к нему относилась. Отношения прекратились из-за решения мужа уехать в другую страну. Ехать с ним не решилась. На фоне разрыва, в 46 лет, сильно снизилось настроение, возникла тоска, доходившая до ощущения физической боли. Не могла ничего делать, «опускались руки», в голове был постоянный шум, «хотелось накрыться подушкой и умереть». Посещала амбулаторно психиатра, принимала психофармакологические препараты с хорошим эффектом.

Примерно в это же время, со слов больной, на десне возникла киста, быстро увеличивавшаяся и вызывавшая асимметрию лица. Обратилась к стоматологу, который вскрыл кисту, при этом из нее выделилось много гноя и крови. Однако дочь больной эти сведения не подтвердила и сообщила, что в связи с жалобами матери на боль в десне она ходила с ней к стоматологу, но кисты обнаружено не было. Спустя несколько месяцев дочь и мать пациентки заметили, что она много времени стала проводить у зеркала: подолгу рассматривала свое лицо, выдавливала прыщики, расправляла руками морщинки. Со слов пациентки, в это время она увидела, что под кожей правой щеки начала расти «опухоль», которая в течение 5 лет увеличилась, распространилась на висок и лоб справа и начала «сдавливать глаз». К врачам не обращалась, «лечилась сама». Пациентка решила, что опухоль доброкачественная, так как «за длительное время она не умерла и даже не похудела». Самостоятельно начала «делать себе маленькую операцию»: маникюрными ножницами постепенно вырезала «выступающие плотные, похожие на прыщики узелки». Родственники постоянно конфликтовали с ней, говорили, что она уродует свое лицо, отбирали ножницы. Мать пациентки переехала к ней, чтобы контролировать ее поведение и препятство-

вать «борьбе с опухолью». Когда мать отбирала у нее ножницы, больная сильно ругалась, дралась, выгоняла мать из дома. Иногда обещала, что больше не будет, что все поняла, но через некоторое время вновь «оперировала» опухоль на лице. Самоповреждения охватывали всю правую щеку, лоб, участок под нижней челюстью слева.

Одновременно с началом манипуляций на лице у больной появились циклические колебания настроения в виде депрессии, особенно заметные весной и осенью. Во время таких спадов настроения «накатывало отвращение» к себе и активизировались самоповреждающие действия. После срезания на лице «опухоли» чувство отвращения к себе уменьшалось, становилось «уютно и спокойно». Вне депрессивных фаз манипуляции на лице также вызвали успокоение: «Когда теплая кровь течет по щеке, на душе становится так же тепло». Испытывала гордость, что самостоятельно избавлялась от опухоли и «спасла себе глаз». К видимым последствиям многолетних калечащих вмешательств на лице относилась спокойно. Стеснялась лишь свежих ран, так как окружающие обращали на них внимание. Надевала платок, чтобы скрыть свежие порезы.

В состоянии очередного спада и активизации манипуляций на лице, со свежей раной от «вмешательства», впервые обратилась в Клинику им. С.С. Корсакова осенью 2009 г. (в 60 лет). Была госпитализирована и находилась в стационаре около 2 мес. После обследования заболевание было квалифицировано по МКБ 10: шизофрения ипохондрическая, эпизодический тип течения с нарастающими изменениями личности по шизофреническому типу, синдром бредовой ипохондрии (F20.818). На фоне терапии трифлуоперазином 15 мг/сут, амитриптилином 75 мг/сут, тригексифенидилом 6 мг/сут состояние заметно улучшилось: повысилось настроение, наладился сон, дезактуализировались ипохондрические переживания и прекратились самоповреждающие манипуляции, зажили раны на коже.

В последующем пациентка пять раз находилась на лечении в Клинике им. С.С. Корсакова, всегда в осеннее время (октябрь–ноябрь), с обострением состояния, которое проявлялось подавленностью, тревогой, тоской, беспокойством по поводу «роста опухоли» и активизацией вмешательств в области лица. Приходила на госпитализацию с ранами на лице разного диаметра (от 3 до 8 см), кровоточащими, с элементами воспаления. Выписывалась с улучшением состояния, стабилизацией фона настроения и установкой не возвращаться к домашней хирургии. Однако дома лекарства принимала нерегулярно — забывала или не могла вовремя обеспечить себя препаратами. Постепенно угасло стремление к творчеству, перестала рисовать, забросив свою профессию. Больной была оформлена II группа инвалидности. В последний раз находилась на стационарном лечении осенью 2015 г.

Соматический статус: нормостенического телосложения, достаточного питания. Асимметрия лица: паралич, последствия перенесенного в детском возрасте полиомиелита.



Самоповреждения кожи лица у больной Г., 69 лет, страдающей шизофренией (а, б)

В правой щечной, лобной и височной областях — рубцово-измененная кожа. На правой щеке видна раневая поверхность 4×8 см в стадии эпителизации, вокруг которой зона воспаления до 5 см. Дыхание через нос свободное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания — 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. Артериальное давление — 120/80 мм рт. ст, пульс — 70 ударов в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Дизурических явлений нет. Стул в норме. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: периферический парез мышц лица справа.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ): грубые диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга со снижением порога судорожной готовности и признаками поражения неспецифических срединных структур.

Психический статус: больная охотно беседует с врачом, старается ответить на вопросы. Обращает на себя внимание грубая асимметрия лица с обширными рубцовыми изменениями на правой щеке и на лбу (см. рисунок, а, б). Мягкие ткани правой половины лица меньше по объему. На правой щеке в проекции околоушной железы — струп желто-серого цвета размером 4×8 см с валиком воспаления. Из-за рубцовых изменений трудно определить выразительность мимики. Голос отличается бедностью модуляций. Больная жалуется на слабость, отсутствие стимулов к деятельности, душевную пустоту, приступы тревоги, больше выраженные с утра, к вечеру самочувствие улучшается. Нарушен сон: долго не засыпает, спит поверхностно, окончательно просыпаясь в 5 утра.

При расспросе о причинах рубцовых изменений на лице и свежей раны больная рассказывает историю своего страдания от опухоли, или кисты, которая «стала расти в щеке во всех направлениях» примерно 20 лет назад. Подробно описывает, как сама в течение этих 20 лет удаляла опухоль, использовала «хорошенькие ножнички», достаточно острые для выполнения процедуры. Места, которые подлежали вырезанию, определяла визуально и пальпаторно — это были узелки и неровности, содержащие «плотную хрящеватую, плотную жировую или

творожистую массу». Порой она извлекала нечто, напоминающее «камешки». Иногда удавалось «выдернуть» длинные тонкие, тонкие волосы, волокна, напоминающие жилы». Их никому не показывала, так как они очень быстро высыхали под действием воздуха и рассыпались. Считала, что это нервы. Убеждена, что спасла себе глаз. По ее мнению, опухоль распространялась во всех направлениях — по верхней челюсти к глазу, а также на лоб через переносицу. В периоды подавленного состояния манипуляции на лице помогали преодолеть душевную боль. По словам больной, «душевная боль не имеет границ, а эта, на лице, имеет свои пределы». Когда резала лицо, испытывала облегчение. При беседе заметно, что проблема с лицом занимает пациентку гораздо больше, чем общежитейские темы. Отмечается пониженная самооценка: пациентка подчеркивает свою «тупость» и невысокие интеллектуальные качества. В клинику обратилась по собственной инициативе: просит избавить ее от тоски, тревоги, улучшить работоспособность. Критика к переживаниям ипохондрического характера отсутствует. В отделении с первых дней держится обособленно, стесняется своего лица, ходит в платочке, закрыв изуродованную половину лица.

Больной проводилась терапия с учетом положительного опыта лечения во время предыдущих госпитализаций и возраста: небольшие дозы трифлуоперазина (10–15 мг/сут), амитриптилина (37,5–50 мг/сут), циклодоло (4–6 мг/сут), зопиклона (3,75–7,5 мг на ночь). В результате терапии состояние значительно улучшилось: наладились сон и настроение. Вне стационара (во время «лечебных каникул») не повторяла вмешательства на лице. Выписана на поддерживающей терапии теми же препаратами. Наблюдается в клинике амбулаторно.

В настоящее время живет с престарелой матерью, нуждающейся в уходе, помогает дочери в воспитании детей. Часто при общении с внуками бывает раздражительна, с трудом сдерживается, чтобы не ударить, кричит на них. Отмечает, что в их присутствии очень сильно устает, не столько физически, сколько морально, не может что-либо делать, пропадает желание даже говорить. Со слов дочери, пациентка часто избегает общения с близкими, не подходит к телефону. Периодически берется за ножницы и занимается «хирургией» лица, но менее интенсивно, чем раньше.

Обсуждение. Психическое состояние больной определяется бредовой ипохондрией, усиливающейся в периоды сезонных депрессий. Квалификация ипохондрических переживаний как бредовых основана на том, что в течение 20 лет у пациентки развивалось представление об источнике опасности внутри нее самой: вначале это была киста десны, а в последующем — распространяющаяся опухоль, представляющая угрозу глазу и всему ее существованию. Эти переживания обуславливали яростное стремление к избавлению от опасности — от «доброкачественной опухоли», поражающей все большие участки лица. Ненавистная с детства парализованная правая половина лица оказалась пораженной изнутри опухолью и превратилась в преследующий больную источник опасности. Упорство, с которым она на протяжении многих лет «вырезала опухоль», готовность к конфликту и даже к драке с близкими, препятствовавшими ее действиям, также свидетельствуют о чрезвычайной силе ипохондрических переживаний. Неровности на коже лица пациентка интерпретировала как «узелки» опухоли, удаляемые ею кусочки тканей — как «массу» той или иной консистенции, «камешки», «тяжи нервов», что позволяет квали-

фицировать данные феномены как интерпретативные иллюзии. Мотивом самоповреждения в данном случае является избегание опасности — уход от угрозы методом самоустранения [18, 19], что наиболее часто встречается у больных шизофренией [1]. Посредством самоповреждений пациентка пыталась избавиться от мнимой болезни, а также уменьшить интенсивность депрессивных переживаний (тревоги, душевной боли, отвращения к себе). Психоаналитики считают, что самоповреждающее поведение направлено в основном на те органы, которые в фантазиях больных представляются деформированными [23].

При нозологической трактовке заболевания необходимо учитывать наличие в анамнезе органического поражения головного мозга. Перенесенный в детстве полиомиелит с периферическим парезом мышц лица справа, психопатологические феномены по типу психосенсорных и болевых пароксизмов, эксплозивность с неспособностью удержания напряженного аффекта, компонент патологии влечений с получением успокоения и определенного удовольствия при самоповреждениях, а также отчетливые изменения на ЭЭГ с признаками снижения порога судорожной готовности — заставляют задуматься о возможной органической природе бредового расстройства. Однако этому противоречат поздняя манифестация заболевания (в пременопаузе), прогрессивная динамика состояния больной с развитием сезонных аффективных колебаний и присоединением вначале сверхценной, а затем бредовой ипохондрической симптоматики с интерпретативными иллюзиями. При клинико-психологическом обследовании отчетливых органических изменений когнитивных функций у больной не выявлено.

Наряду с этим с самого детства у нее прослеживались черты, позволяющие говорить о шизоидном фенотипе: интравертированность, закрытость от родителей, ощущение собственной ущербности, которую пациентка обозначает как «тупость». В период полового созревания она испытывала сложности становления гендерной идентичности (влюбленность в учительницу), а в последующем устраивала свою жизнь на основе подражания социальным стандартам. Во всех поступках пациентки отмечается противоречивость: несмотря на неприязнь к мужчинам, она выходит замуж при первой же возможности. Отказывается от интимных отношений с мужем, мотивируя это тем, что он стал отцом, а «с отцами не спят». Она трижды была замужем, но самым лучшим мужем считает того, кто подолгу пропадает в командировках, оставляя ее одну. Она проводит манипуляции на лице, абсолютно не заботясь о калечащих последствиях.

Манифестация депрессии в пременопаузе (возможно, психогенно спровоцированная) с компонентом витальной тоски, ранними утренними пробуждениями в плохом настроении, суточными колебаниями самочувствия с облегчением к вечеру, сезонными обострениями и присоединением бредовых ипохондрических идей указывает на ее эндогенный характер. В периоды депрессии бредовое поведение с самоповреждением кожи лица становится способом смягчения душевной боли, а вне депрессивных фаз — источником успокоения и определенного удовлетворения.

Таким образом, наше наблюдение демонстрирует важное значение правильной нозологической квалификации подобных психических расстройств, а также определения мотивации самоповреждающих действий для оказания адекватной и эффективной помощи больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев ИИ, Левина СД. Несуицидальные самоповреждения при расстройствах шизофренического спектра. Москва: Цифровичок; 2009. 171 с. [Sergeev II, Levina SD. *Nesuitsidal'nye samopovrezhdeniya pri rasstroistvakh shizofrenicheskogo spectra* [Non-suicidal self-harm in schizophrenic spectrum disorders]. Moscow: Tsifrovichok; 2009. 171 p.]
2. Meszaros G, Horvath LO, Balazs J. Self-injury and externalizing pathology: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 2017 May 3; 17(1):160. doi: 10.1186/s12888-017-1326-y.
3. Бойко ИБ. К вопросу о терминологии самоповреждений, членовредительства и аутоагрессии. Судебно-медицинская экспертиза. 1991;(1):24-6. [Boiko IB. On the terminology of self-harm and autoaggression. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1991;(1):24-6. (In Russ.).]
4. Гребенюк ВН. Патомимии (обзор литературы). Вестник дерматологии. 1977;(9): 28-32. [Grebennyuk VN. Pathomimia (literature review). *Vestnik dermatologii*. 1977;(9):28-32. (In Russ.).]
5. Cyr PR, Dreher GK. Neurotic excoriations. *Am Fam Physician*. 2001 Dec 15;64(12):1981-4.
6. Бурлова ТБ. Патомимия в клинике гнойной хирургии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 1998. 21 с. [Burlova TB. Pathomimia in the clinic of purulent surgery. Autoref. dis. cand. med. sci. Moscow; 1998. 21 p.]
7. Пырков ПП. Помощь пациентам с аутоагрессивным поведением в соматических больницах. Социальная и клиническая психиатрия. 1993;(3):123-4. [Pyrkov PP. Helping patients with autoaggressive behavior in somatic hospitals. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhia-triya*. 1993;(3):123-4. (In Russ.).]
8. Horrocks J, Price S, House A, Owens D. Self-injury attendances in the accident and emergency department: Clinical database study. *Br J Psychiatry*. 2003 Jul;183:34-9.
9. Gosler R, Vesely C, Friedrich MN. Selbstkastration eines psychotischen Patienten (Autocastration of a young schizophrenic man). *Psychiatr Prax*. 2002 May;29(4):214-7.
10. Hall DC, Lawson BZ, Wilson LG. Command Hallucinations and self-amputations of the penis and hand during a first psychotic break. *J Clin Psychiatry*. 1981 Aug;42(8):322-4.
11. Ignjatovic I, Potic B, Paunkovic L, Ravangad Y. Automutilation of the penis performed by the kitchen's knife. *Int Urol Nephrol*. 2002;34(1):113-5.
12. Kaloo P, Ludlow J, Dickinson JE, Smith N. Self-inflicted penetrating abdominal injury in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2000 Nov; 40(4):468-70.
13. Armstrong D, Matt M. Autoextraction in an autistic dental patient: a case report. *Spec Care Dentist*. 1999 Mar-Apr;19(2):72-4.
14. Ravin JG, Anderson N. Vincent van Gogh and Felix Ray MD: the whereabouts of half an ear. *J Med Biogr*. 1998 Feb;6(1):49-52.
15. De Fontaine S, Van Geertruyden J, Preud'homme X, Goldschmidt D. Munchausen syndrome. *Ann Plast Surg*. 2001 Feb;46(2):153-8.
16. Медведев ВЭ. Дисморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):49-55. [Medvedev VE. Dysmorphic disorders: clinical and nosological heterogeneity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1): 49-55. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-49-55
17. Scharfetter Ch. Allgemeine psychopathology. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1991. P. 255-9.
18. Амбрумова АГ. Суицидальное поведение как объект комплексного изучения. Комплексные исследования в суицидологии: сборник научных трудов. Москва: Московский НИИ психиатрии МЗ СССР; 1986. С. 7-25. [Ambrumova AG. *Suitsidal'noe povedenie kak ob"ekt kompleksnogo izucheniya. Kompleksnye issledovaniya v suitsidologii: sbornik nauchnykh trudov* [Suicidal behavior as an object of comprehensive study. Comprehensive research in suicidology. Collection of proceedings]. Moscow: Moskovskii NII psikhiaatrii MZ SSSR; 1986. P. 7-25.]
19. Амбрумова АГ, Тихоненко ВА. Профилактика суицидального поведения: методические рекомендации. Москва; 1980. 24 с. [Ambrumova AG, Tikhonenko VA. *Profilaktika suitsidal'nogo povedeniya: metodicheskie rekomendatsii* [Prevention of suicidal behavior. Methodical recommendations]. Moscow; 1980. 24 p.]
20. Balazs J, Györi D, Horvath LO, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and nonsuicidal self-injury in a clinical sample of adolescents: the role of comorbidities and gender. *BMC Psychiatry*. 2018 Feb 6;18(1):34. doi: 10.1186/s12888-018-1620-3.
21. Ekblom KA. Der praseinile Dermatozoenwahn. *Acta psychiatr neurol*. 1938;13: 227-259.
22. Chatterton R. Parasuicide in people with schizophrenia. *Aust N Z J Ment Health Nurs*. 1995 Jun;4(2):83-6.
23. Hirsch M. Mein Körper Gehört Mir...und Ich Kann mit Ihm Machen, Was Ich Will! Dissoziation und Inszenierungen des Körpers psychoanalytisch betrachtet. Psychosozial-Verlag; 2010.

Поступила 13.03.2019

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.

Толмачева В.А.¹, Романов Д.В.^{2,3}, Гришина Д.А.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии; ²научно-исследовательский отдел психосоматической медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ³отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1;

³115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Случай сегментарной дистонии с психическими недвигательными расстройствами

Обсуждаются особенности клинической картины у пациентов, страдающих мышечной дистонией, наличие при дистонии когнитивных и психических расстройств.

Представлен клинический случай тяжелой формы сегментарной дистонии у пациентки 72 лет, у которой наблюдались когнитивные и психические расстройства. На фоне лечения ботулотоксином проявления дистонии регрессировали, однако пациентка не отметила улучшения состояния. После консультации психиатра и лечения психических нарушений удалось добиться удовлетворительного результата.

Ключевые слова: мышечная дистония; когнитивные нарушения; психические расстройства; ботулотоксин; ксеомин.

Контакты: Виолетта Александровна Толмачева; vtolmacheva@yandex.ru

Для ссылки: Толмачева ВА, Романов ДВ, Гришина ДА. Случай сегментарной дистонии с психическими недвигательными расстройствами. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):89–93.

A case of segmental dystonia with mental/psychic nonmotor disorders

Tolmacheva V.A.¹, Romanov D.V.^{2,3}, Grishina D.A.¹

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, ²Research Department of Psychosomatic Medicine, Science and Technology Park for Biomedicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³Department for the Study of Borderline Mental Disease and Psychosomatic Disorders, Mental Health Research Center, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²6, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 1, Moscow 119435;

³34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The paper discusses the specific features of clinical presentations in patients with muscle dystonia, the presence of cognitive and mental disorders in dystonia. It presents a clinical case of severe segmental dystonia in a 72-year-old patient with cognitive and mental disorders. The manifestations of dystonia regressed during treatment with botulinum toxin; however, the patient did not report any improvement. An improvement could not be achieved after a psychiatrist's consultation and treatment for mental disorders.

Keywords: muscle dystonia; cognitive impairment; mental disorders; botulinum toxin; xeomin.

Contact: Violetta Aleksandrovna Tolmacheva; vtolmacheva@yandex.ru

For reference: Tolmacheva VA, Romanov DV, Grishina DA. A case of segmental dystonia with mental/psychic nonmotor disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):89–93.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-89-93

Дистония — двигательное расстройство, характеризующееся длительными или прерывистыми непроизвольными сокращениями мышц, которые приводят к аномальным и часто повторяющимся движениям, позам или их комбинациям [1]. Распространенность дистонии достаточно высока, однако отмечается крайне низкая выявляемость этого заболевания. Это связано с нечеткостью клинических критериев дистонии, вариабельностью фенотипических проявлений различных ее форм, наличием стертых вариантов, отсутствием лабораторных и инструментальных методов, подтверждающих диагноз [2, 3].

Долгое время различные формы фокальных и сегментарных дистонических гиперкинезов рассматривались как самостоятельные нозологические единицы [1]. Такие заболевания расценивались как функциональные или конвер-

сионные. Это было связано прежде всего с отсутствием нейроанатомического субстрата, который бы объяснял возникновение дистонии. В настоящее время заболевание относят к нейросетевым расстройствам, а его проявления трактуют как следствие нарушения связей между различными структурами головного мозга. Клиническая картина самого гиперкинеза крайне гетерогенна и изменчива, зависит от множества факторов. В настоящее время большое внимание уделяется недвигательным симптомам дистонии, которые оказывают огромное влияние на качество жизни пациентов: психическим расстройствам, когнитивным нарушениям, боли и другим патологическим ощущениям, расстройствам сна [4–6].

Сегодня доступна эффективная терапия моторных симптомов дистонии. «Золотым стандартом» лечения ди-

стонических гиперкинезов является ботулотоксин, который был открыт в конце прошлого столетия [7]. Однако коррекция двигательных нарушений не всегда сопровождается нивелированием немоторных симптомов дистонии и улучшением субъективного самочувствия и качества жизни пациентов.

Приводим клиническое наблюдение тяжелой формы сегментарной дистонии с недвигательными симптомами, влияющими на оценку эффективности терапии.

Пациентка Ф., 72 лет, поступила в Клинику нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) с жалобами на прогрессирующую нечеткость речи, увеличение размеров языка, насильственное открывание рта и высовывание языка, трудности при глотании, дрожание головы.

Больная имеет среднее образование, работала концертмейстером в цирке, где выступал ее муж. После смерти мужа не работает. Живет одна, детей нет. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, гипертоническая болезнь 2-й степени, атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозированием, полипэктомия сигмовидной кишки (от 23.07.2018 г.), дивертикулярная болезнь толстого кишечника, постменопаузальный остеопороз, узловой эутиреоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит, вторичный гиперпаратиреоз, бронхоэктатическая болезнь.

Со слов пациентки, в возрасте 71 года (за год до настоящего обращения), во время плановой госпитализации с целью полипэктомии сигмовидной кишки, утром после пробуждения внезапно появились проблемы с речью — стала картавить, язык «начал мешать» при разговоре и приемах пищи. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга определялись «старые» сосудистые очаги в веществе головного мозга на фоне расширенных субарахноидальных пространств. Симптоматика постепенно прогрессировала, появилось ощущение увеличения языка, присоединились непроизвольное открывание рта и высовывание языка, стало сложно принимать пищу. Эти проявления были минимальны утром и заметно усиливались в течение дня. Кроме того, более выраженным стал тремор головы, который ранее присутствовал, но пациентку не беспокоил. Через 3 мес после дебюта дистонии больная была госпитализирована в неврологическое отделение одной из городских больниц Москвы, где был предположен диагноз гиперкинетической дизартрии, связанной с неутонченным заболеванием в области шеи. Обследование включало: УЗИ щитовидной железы (гипоплазия щитовидной железы, изменения диффузно-мелкоузловатого характера, аутоиммунный тиреоидит), эпифаринго-ларингоскопию (признаки гнойного фарингита), компьютерную томографию (КТ) шеи с контрастным усилением (рекомендовано проведение дифференциальной диагностики поражения лимфоидного кольца глотки и изолированного процесса в проекции левого грушевидного синуса). При МРТ мягких тканей шеи с контрастным усилением выявлена умеренная асимметрия грушевидных синусов за счет деформации левого синуса, вероятно, вследствие перенесенного воспаления. Пациентка направлена на консультацию к челюстно-лицевому хирургу. При повторной видеоларингоскопии, 4 мес спустя после дебюта заболевания, отмечалась картина хронического гиперпластического ларингита. В связи с прогрессированием заболевания (практически по-

стоянное открытие рта и высовывание языка, выраженный тремор головы с небольшим тортиколлисом вправо) пациентка была госпитализирована в Клинику нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

При обследовании в нашей клинике отмечены насильственные открывание рта и высовывание языка, тортиколлис вправо, дистонический тремор головы по типу «нет-нет». Тяжесть симптомов цервикальной дистонии по шкале Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) составила 15,5 балла. В качестве характерного корригирующего жеста для уменьшения высовывания языка больная прибегала к обхватыванию нижней челюсти левой рукой. Пациентка в позе Ромберга устойчива, при закрывании глаз пошатывается. Походка осторожная, пользуется тростью.

При нейропсихологическом обследовании жалоб на снижение памяти и умственной работоспособности не предъявляла. Пациентка в ясном сознании, контактна, правильно ориентирована в месте и времени. Критика к своему состоянию снижена. Память: легкие модально-неспецифические нарушения по механизму повышенной тормозимости следов памяти интерференцией. Речь: умеренное снижение речевой активности в пробе на лтеральные ассоциации (8 слов за 1 мин). Практика: существенные трудности усвоения моторных серий в пробе на динамический праксис, выраженные нарушения конструктивного праксиса, умеренные нарушения при выполнении графомоторной пробы и пробы на реципрокную координацию. Гнозис: умеренные расстройства предметного гнозиса по типу фрагментарности восприятия. Управляющие функции: умеренно нарушены в результате инактивности и инертности интеллектуальных процессов. Краткая шкала оценки психического статуса — 26 из 30 баллов, батарея тестов на выявление лобной дисфункции — 14 из 18 баллов, тест рисования часов — 5 из 10 баллов. Заключение: умеренные когнитивные нарушения (КН), обусловленные дисфункцией лобно-подкорковых связей, а также заинтересованностью темных долей головного мозга.

Пациентке была проведена ботулинотерапия препаратом ксеомин в общей дозе 200 ЕД. В качестве мышц-мишеней использовались: *m. thylohyoideus*, *m. geniohyoideus*, *m. digastricus musculus pterygoideus lateralis*, *m. obliquus capitis inferior dex et sin*, *m. splenius capitis dex*, *m. semispinalis capitis dex*. Препарат вводили под электромиографическим и ультразвуковым контролем.

Контрольный осмотр проведен только через 6 мес после ботулинотерапии, поскольку больная постоянно откладывала визит в клинику в связи с «тяжелым самочувствием» и ощущением, что она «просто не доедет»; при расспросе по телефону улучшений после лечения не отметила. Во время осмотра насильственного открывания рта и высовывания языка не наблюдалось, дрожание и поворот головы также регрессировали. Пациентка согласилась с тем, что ее внешний вид улучшился, но общее плохое самочувствие осталось без изменений. Теперь ее жалобы были сконцентрированы на ощущении нарушения при глотании, неустойчивости при ходьбе, тошноте, головной боли и боли в спине, расстройствах сна. При этом на нарушение глотания пациентка указывала при поступлении в нашу клинику, и оно не усилилось после проведения ботулинотерапии.

В связи с несоответствием субъективных жалоб объективно регистрируемому улучшению состояния после полу-

чения информированного согласия пациентка была обследована психиатром. Отмечено, что больная выглядит старше своего возраста. Выражение лица страдальческое, близко слезы. Драматизирует свое состояние. Жалуется на сниженное настроение, которое связывает с плохим физическим самочувствием. Ипохондрична, фиксирована на многочисленных соматических симптомах (неустойчивость при ходьбе, головокружение, тошнота, слабость, повышенная утомляемость). Головную боль описывает как чувство «рвущейся соломинки», «потрескивания» внутри головы, кроме того, отмечает тянущую боль в спине, «жгучую» боль в животе, запор. Сообщает о сохраняющихся, несмотря на обратное развитие дистонии языка, трудностях при глотании, связанных на этот раз с ощущением «кома в горле». Говорит, что всегда опасалась за свое здоровье, была чувствительна к перепадам температуры, смене погоды. По малейшему поводу обращалась к врачам, зачастую симптомы проходили «уже после беседы с доктором»; в подростковом возрасте диагностирована «вегетативно-сосудистая дистония». Жалуется на сохраняющуюся подавленность в связи со смертью дочери от онкологического заболевания 2 года назад. Боится развития рака и у себя. По словам пациентки, резкие спады настроения продолжительностью до 6 мес она испытывала и раньше — после смерти родителей 16 лет назад и супруга, от которого всю жизнь была зависима. Считает, что тот «оставил ее на произвол судьбы», на глазах появляются слезы. Каждый раз не могла поверить в случившееся, воспринимала окружающее «словно во сне». Жалуется, что родственники, которые ухаживают за ней, недостаточно внимательны, недооценивают тяжесть ее состояния, «глубину страданий». На момент осмотра беспокоят нарушения сна по типу трудностей засыпания. За последние 2 года поправилась на 16 кг. Суицидальные мысли отрицает, напротив, испытывает страх смерти.

По скрининговому опроснику соматоформных расстройств SOMS-2 (Screening for Somatoform Symptoms) набирает 28 баллов (порог соматоформного расстройства для женщин >25 баллов). По госпитальной шкале тревоги и депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) — 12 и 14 баллов соответственно (пороговые значения для позитивного скрининга на тревогу и депрессию — по 7 баллов). Согласно структурированному интервью на расстройства личности SCID-II (The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders Questionnaire) зафиксировано превышение порога (>5 пунктов) для гистрионного (6 пунктов) и нарциссического (8 пунктов) расстройств личности. Заключение: ипохондрическая депрессия у личности драматического кластера.

Психиатром был назначен кветиапин в дозе до 25 мг/сут с постепенной титрацией дозы от 6,25 мг/сут. Спустя 2 нед на фоне лечения пациентка отметила субъективное улучшение. Нормализовался сон, уменьшились тревога о здоровье, выраженность соматовегетативных и конверсионных расстройств. Несмотря на рекомендации врача, через 3 мес больная прервала прием препарата. К этому времени закончилась терапевтическая ремиссия дистонического гиперкинеза, и в связи с жалобами на насильственное открывание рта с высыванием языка было проведено очередное лечение ксеомином по той же схеме. После второй сессии ботулинотерапии наблюдалась та же поведенческая реакция на лечение, что и после первого введения препарата: недооценка достигнутого те-

рапевтического эффекта с фиксацией на множественных соматических жалобах.

Обсуждение. Ботулотоксин является препаратом выбора в лечении мышечной дистонии. Эффективность и безопасность ботулинотерапии подтверждены многочисленными исследованиями и имеют самый высокий уровень доказательности [7]. Ксеомин, в отличие от других препаратов ботулотоксина, обладает максимальной степенью очистки от комплексообразующих белков, что позволяет использовать его в любые сроки после предыдущей инъекции. Это особенно актуально при введении в мышцы лица и передней поверхности шеи — в этих областях избыточные дозы могут привести к нежелательным явлениям в виде выраженной асимметрии лица, нарушению глотания и речи.

У нашей пациентки удалось практически полностью устранить избыточные движения в шее, нижней челюсти и языке. Однако она не почувствовала улучшения, произошло смещение акцента жалоб с двигательного компонента на другие субъективные ощущения (тошнота, боль в спине, слабость, нарушение глотания, общая слабость и пр.). В настоящее время дистония рассматривается как сенсомоторное расстройство, которое сочетает в себе не только двигательные, но и не двигательные проявления, при этом отсутствует корреляция между тяжестью двигательных и не двигательных симптомов [8–9].

В представленном наблюдении выявлены умеренные КН, данные о которых противоречивы при фокальной дистонии: одни исследователи считают, что для КН нехарактерны для таких пациентов [10, 11], другие указывают, что КН отмечаются в 25–35% случаев при этом заболевании [12–17].

У нашей больной имелись нарушения управляющих функций в виде инертности психических процессов, что проявлялось снижением беглости речи в пробе на литеральные ассоциации, ошибками по типу упрощения и стереотипий в пробе на динамический праксис, а также в тесте «Символы и цифры». Подобные нарушения свидетельствуют о дисфункции корково-подкорковых связей. У пациентки также обнаружены выраженные нарушения конструктивного праксиса, которые могут указывать на заинтересованность левой теменной доли.

КН при дистонии могут быть вызваны приемом антихолинэргических средств или бензодиазепинов. В анамнезе у нашей пациентки был эпизод приема бензодиазепинов и антихолинэргических препаратов, однако он носил непродолжительный характер в связи с плохой переносимостью. В то же время показано, что КН выявляются у пациентов, не получавших лечение данными препаратами. КН при дистонии бывают связаны с двигательными расстройствами, так как они опосредованно влияют на уровень концентрации внимания. КН обнаруживаются и у пациентов, у которых ботулинотерапия оказала положительное влияние на двигательный дефект [17].

КН при дистонии могут быть обусловлены психическими расстройствами [18]. Однако КН выявляются при дистонии и в отсутствие психических нарушений [19]. В основе КН при дистонии может лежать дисфункция лобной коры, что подтверждается данными нейровизуализации, свидетельствующими о структурно-функциональных изменениях не только в подкорковых, но и корковых

отделах, в том числе в теменной коре. У нашей пациентки на фоне умеренных дизрегуляторных расстройств выявлялись грубые нарушения пространственных функций, а также выраженная атрофия теменной коры, степень которых выходит за рамки нарушений, описываемых в литературе.

Психические расстройства отмечаются у большинства (91,4%) больных дистонией [6]. Риск развития депрессии в течение жизни варьируется от 15 до 53,4%, а тревожных расстройств — от 26,4 до 83,3% [20, 21]. Среди психических непроизвольных нарушений при дистонии также нередко диагностируются соматоформные расстройства.

У нашей пациентки особенности реагирования на терапию, а также паттерн поведения в болезни, определявший недовольство достигнутым объективно позитивным результатом лечения, в значительной степени обусловлены патохарактерологическими и психопатологическими феноменами. Речь идет, в частности, об ипохондрической депрессии, которая характеризуется сочетанием гипотимии (собственно подавленности) с переоценкой тяжести соматических симптомов (мнимых либо вызванных реальным соматическим/неврологическим заболеванием), чрезмерной фиксацией на своем состоянии, беспокойственностью воображаемыми последствиями болезни, возможным неблагоприятным ее исходом. Такие пациенты, постоянно занятые самонаблюдением, регистрируют малейшие признаки телесного неблагополучия, представленные многообразными телесными сенсациями и соматовегетативными расстройствами [22]. Особенностью настоящего наблюдения является наличие в содержательном комплексе

ипохондрической депрессии пессимистического восприятия не только воображаемой соматической патологии (множественные соматизированные и конверсионные расстройства, органическая природа которых исключена при детальном обследовании объективными методами, а также данными опросника SOMS-2), но и реальной (дистонии и другие выявленные у больной соматические заболевания) — так называемая ипохондрия *cum materia* [23]. Среди соматовегетативных проявлений преобладали нарушения сна, а также расстройства аппетита и вазомоторики, сопровождавшиеся многочисленными соматопсихическими жалобами и конверсионными нарушениями (чувство соматического неблагополучия, головная боль и боль в животе, «ком в горле» и пр.). Амплификации и драматизации высказываемых жалоб способствовали личностные характеристики больной, которые определяются доминированием дименсий драматического кластера — гистрионного (истерического) и нарциссического, а также ипохондрической (соматоперцептивной) акцентуацией, признаками которой наблюдались у пациентки с детства.

Так как лечение ботулотоксином направлено на коррекцию собственно двигательного компонента, мы не достигли изначально удовлетворительного результата с точки зрения пациентки. И только после добавления психотропного препарата самочувствие больной на непродолжительное время улучшилось. Таким образом, крайне важно оценивать клиническую картину в целом, включая когнитивный и психический статус пациента, что позволит провести комплексное лечение широкого круга симптомов (двигательных и непроизвольных), наблюдающихся при мышечной дистонии.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Evatt ML, Freeman A, Factor S. Adult-onset dystonia. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:481-511. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00037-9.
- Tidderington E, Goodman EM, Rosen AR, et al. How long does it take to diagnose cervical dystonia? *J Neurol Sci.* 2013 Dec 15;335(1-2):72-4.
- Kuyper 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.
- 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.
- 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.
- Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol.* 2011 Jan;18(1): 5-18. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x.
- Ferrazzano G, Berardelli I, Conte A, et al. Motor and non-motor symptoms in blepharospasm: clinical and pathophysiological implications. *J Neurol.* 2019 Jul 29. doi: 10.1007/s00415-019-09484-w. [Epub ahead of print]
- Yang J, Shao N, Song W, et al. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav.* 2016 Dec 18;7(2):e00592. doi: 10.1002/brb3.592. eCollection 2017 Feb.
- Taylor AE, Lang AE, Saint-Cyr JA, et al. Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies. *Clin Neuropharmacol.* 1991 Feb;14(1):62-77.
- Ostrem JL, Racine CA, Glass GA, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. *Neurology.* 2011 Mar 8;76(10):870-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e4f.
- Foley JA, Vinke RS, Limousin P, Cipolletti L. Relationship of Cognitive Function to Motor Symptoms and Mood Disorders in Patients with Isolated Dystonia. *Cogn Behav Neurol.* 2017 Mar;30(1):16-22. doi: 10.1097/WNN.0000000000000117.
- Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Cognitive executive function in dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Aug;83(8):814-20. doi: 10.1136/jnnp-2011-301386. Epub 2012 May 23.
- van Tricht MJ, Dreissen YE, Cath D, et al. Cognition and psychopathology in myoclonus-dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Aug;83(8):814-20. doi: 10.1136/jnnp-2011-301386. Epub 2012 May 23.
- Balas M, Peretz C, Badarny S, et al. Neuropsychological profile of DYT1 dystonia. *Mov Disord.* 2006 Dec;21(12):2073-7.
- 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):162-165.
- Aleman GG, de Erausquin GA, Micheli F. Cognitive disturbances in primary blepharospasm. *Mov Disord.* 2009 Oct 30;24(14):2112-20. doi: 10.1002/mds.22736.
- Greisberg S, McKay D. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. *Clin Psychol Rev.* 2003

Feb;23(1):95-117.

19. Vytal KE, Cornwell BR, Letkiewicz AM, et al. The complex interaction between anxiety and cognition: insight from spatial and verbal working memory. *Front Hum Neurosci*. 2013 Mar 28;7:93. doi:

10.3389/fnhum.2013.00093. eCollection 2013.

20. Gundel 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.

21. 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.

22. Тювина НА, Балабанова ВВ, Гончарова ЕМ. Опыт применения сульпирида при эндогенных депрессивно-ипохондрических расстройствах непсихотического уровня.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(1):67-71. [Tyuvina NA, Balabanova VV, Goncharova EM. Experience in using sulpiride in non-psychotic endogenous

depressive-hypochondriacal disorders.

Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.

2012;4(1):67-71. (In Russ.)). doi: 10.14412/2074-2711-2012-365

23. Смулевич АБ. Психические расстройства в клинической практике. Москва:

МЕДпресс-информ; 2011. [Smulevich AB. *Psikhicheskie rasstroistva v klinicheskoi praktike* [Mental disorders in clinical practice]. Moscow: MEDpress-inform; 2011].

Поступила 1.09.2019

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.

Кудреватых А.В.^{1,2}, Милухина И.В.^{1,2}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; ²197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

Особенности патогенеза и клинической картины болезни Паркинсона, развившейся на фоне эссенциального тремора

В последние десятилетия появляются данные о взаимосвязи болезни Паркинсона (БП) и эссенциального тремора (ЭТ). Кроме того, зачастую БП развивается на фоне уже существующего ЭТ. Проблема возникновения БП на фоне ЭТ представляется актуальной, так как у пациентов с ЭТ риск развития БП выше, чем в популяции. Однако из-за недостаточной информированности врачей о данном нозологическом феномене сформулировать диагноз БП, развившейся на фоне ЭТ, бывает сложно.

Представлены современные данные о клинических, эпидемиологических, патогенетических и нейровизуализационных особенностях сочетания ЭТ и БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; эссенциальный тремор; сочетание эссенциального тремора и болезни Паркинсона; «смешанный» фенотип.

Контакты: Ирина Валентиновна Милухина; milyukhinaiv@yandex.ru

Для ссылки: Кудреватых АВ, Милухина ИВ. Особенности патогенеза и клинической картины болезни Паркинсона, развившейся на фоне эссенциального тремора. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):94–98.

The features of the pathogenesis and clinical picture of Parkinson's disease that has developed in essential tremor

Kudrevatykh A.V.^{1,2}, Miliukhina I.V.^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹12, Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376; ²6/8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197089

In the past decades, there has been evidence on the relationship between Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET). In addition, PD frequently develops in already existing ET. The occurrence of PD in ET seems to be a problem of relevance, since the risk of PD is higher in patients with ET than that in the population. However, due to the lack of awareness about this nosological phenomenon among physicians, it can be difficult to formulate a diagnosis of PD that has developed in ET.

This paper gives an update on the clinical, epidemiological, pathogenetic, and neuroimaging characteristics of ET concurrent with PD.

Keywords: Parkinson's disease; essential tremor; concurrence of essential tremor and Parkinson's disease; mixed phenotype

Contact: Irina Valentinovna Miliukhina; milyukhinaiv@yandex.ru

For reference: Kudrevatykh AV, Miliukhina IV. The features of the pathogenesis and clinical picture of Parkinson's disease that has developed in essential tremor. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):94–98.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-94-98

70-е годы XX в. ознаменовались расширением представлений о самом частом заболевании экстрапирамидной системы — эссенциальном треморе (ЭТ) [1]. Стало очевидно, что клиническая картина ЭТ выходит за рамки моно-симптомного заболевания и включает в себя как моторные [2, 3], так и немоторные проявления [4, 5].

В 1976 г. авторами из Новой Гвинии впервые описаны симптомы паркинсонизма у пациентов с ЭТ [6], позднее, в 1993 г., канадские специалисты сообщили о больных с симптомами как ЭТ, так и БП [7], что послужило толчком к изучению проблемы сочетания ЭТ-БП. Результаты современных эпидемиологических исследований показывают, что риск развития БП на фоне ЭТ выше, чем в популяции, и сочетание двух нозологий требует особого внимания врачей [8, 9].

В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о сочетании ЭТ-БП, вероятные механизмы, лежащие в основе комбинации двух нозологий, а также патоморфологические, клинические и нейрофизиологические особенности формирующегося «смешанного» фенотипа.

Эпидемиология

ЭТ страдают около 4–5,6% пациентов старше 40 лет [10], по мере увеличения возраста увеличивается и частота заболевания, которая может достигать 14% в возрасте 65 лет и 20% в возрасте 95 лет и старше [11, 12]. БП выявляется у 1% лиц 60 лет и 3,5% лиц 85–89 лет [13]. Показательно, что встречаемость ЭТ и БП увеличивается с возрастом [11–13]. Риск развития БП на фоне имеющегося ЭТ выше в 4–10 раз, чем в среднем в популяции [8, 9], а по данным исследова-

ния, проведенного в Новой Гвинее, он выше в 35 раз [6]. В другой работе показано, что БП развилась у 8,5% мужчин и 5,6% женщин с ЭТ и только у 2% у мужчин и 1,3% женщин без ЭТ [9]. БП манифестирует в сроки от 2 до 52 лет после начала ЭТ [9, 14]. Так, средняя продолжительность ЭТ до появления БП, по разным данным, составляла 6,16 года [15], 8,6 года (на примере 12 больных) [9] и 14 лет [14]. Гендерное распределение пациентов с ЭТ-БП в исследовании M.T. Minen и E. Louis [14], включавшем 53 пациента, было идентично таковому в группе пациентов с БП (преобладали мужчины — до 67,9%), однако в группе пациентов с ЭТ соотношение мужчин и женщин было одинаковым (по 50%).

Взаимосвязь ЭТ и БП подтверждают не только эпидемиологические, но и генетические данные. Известно, что полиморфизм в генах *LINGO1* и *LINGO2* ассоциирован с риском как ЭТ, так и БП [16]. В 2014 г. в результате экзомного секвенирования гена *HTRA2p.G399S* и анализа семейной истории было установлено, что указанный аллель отвечает за ЭТ у пациентов с семейной историей, а у гомозигот развивается БП [17]. Недавние генетические исследования демонстрируют, что мутации в гене *LRKK2* могут приводить к формированию различных фенотипов и быть причиной развития как ЭТ, так и БП [18]. А.Е.К. Тап и соавт. [19] обнаружили у пациентов с ЭТ и БП более высокую распространенность одного и того же аллеля *NACP-Reh1*, чем у здоровых добровольцев и у пациентов с болезнью Гентингтона, что, в свою очередь, также указывает на этиологическую связь между этими нозологиями.

Клинические характеристики сочетания ЭТ-БП

Семейный анамнез по тремору чаще отягощен у пациентов с ЭТ-БП, чем у пациентов с ЭТ или БП [20, 21]. Так, в исследовании J. Shahed и J. Jankovic [22] 81,8% пациентов с ЭТ-БП имели отягощенный семейный анамнез по ЭТ и 13,6% — по БП. Нет четкого представления о том, какая симптоматика наблюдается в дебюте БП у пациентов с уже имеющимся ЭТ. В одном из исследований в 71,4% случаев описывается начало БП с тремора покоя [23], в другом — тремор покоя отмечался у всех пациентов с ЭТ-БП, однако начальными проявлениями БП у большинства пациентов были гипокинезия и ригидность [14].

При сравнительном анализе моторных симптомов не выявлено различий между группами ЭТ-БП и БП на одинаковых стадиях болезни [20, 24, 25]. Ряд авторов сходятся во мнении, что выраженность тремора у пациентов с ЭТ-БП больше, чем у пациентов с БП и даже ЭТ [20, 25–28], и только в исследовании R.M. Simoes и соавт. [24] у пациентов с ЭТ-БП наблюдался менее выраженный постурально-кинестический тремор, чем у пациентов с ЭТ. При этом тремор головы более выражен у больных с ЭТ [28, 29]. Примечательно, что дебют БП на фоне имеющегося ЭТ возникает на стороне более выраженного тремора, а асимметричный тремор у пациентов с ЭТ является фактором риска развития БП [14, 21, 22, 26]. По данным E.D. Louis и соавт. [25], пациенты со «смешанным» фенотипом страдают от нарушений постурального баланса даже в большей степени, чем пациенты с «чистым» ЭТ или БП. Показано, что у пациентов с ЭТ-БП был более высокий риск падений (по данным Timed Up и Go и Berg Balance Scale), чем у пациентов с БП и пожилых людей. По-видимому, это связано с тем, что у этих

пациентов на дисфункцию базальных ганглиев, приводящую к постуральным расстройствам при БП, наслаиваются нарушения функционирования мозжечка, характерные для ЭТ: у пациентов со «смешанным фенотипом» система поддержания равновесия попадает под «двойной удар».

Особый интерес представляет сравнение характера и выраженности немоторных проявлений у пациентов с БП, ЭТ-БП и ЭТ. Результаты анализа специфических особенностей расстройств сна и когнитивных нарушений при данных нозологиях противоречивы. E.D. Louis и соавт. [25, 30], в отличие D.W. Ryu и соавт. [20], более выраженные нарушения ночного сна и когнитивных функций наблюдали в группе ЭТ-БП по сравнению с группой ЭТ и БП. М.Р. Нодель и соавт. [31] также описали случай ЭТ-БП с расстройством поведения в REM-фазу сна и снохождением. Другие исследователи различий между группами ЭТ-БП и БП по степени тяжести когнитивных нарушений и расстройств сна не выявили [27, 28]. Ozen Barut B. и соавт. [26] отметили более выраженные когнитивные нарушения у пациентов ЭТ-БП, чем у пациентов с «чистым» ЭТ. Обнаруженная более выраженная дисфункция лобных долей, по-видимому, связана с возможными двумя механизмами развития нейродегенеративного процесса у пациентов с ЭТ-БП: во-первых, с дегенерацией мозжечка и, во-вторых, с наличием телец Леви, которые, вероятно, определяют другой тип когнитивных нарушений и скорость их развития. Однако в 2018 г. нами было проведено исследование большей выборки пациентов, при этом различия в степени когнитивных нарушений между группами пациентов с ЭТ-БП, ЭТ и БП не выявлено [32]. Тем не менее нельзя исключить, что процессы, лежащие в основе когнитивных нарушений при ЭТ-БП, имеют особый патофизиологический механизм, подтверждающий теорию о том, что сочетание ЭТ-БП — отдельная нозологическая единица.

Ранее различий в выраженности депрессии, запора, тревоги, ортостатической гипотензии, обонятельной дисфункции и нарушений мочеиспускания у пациентов с ЭТ-БП и БП не выявлено [20, 27, 28, 32]. Но при сравнении с «чистым» ЭТ у пациентов с ЭТ-БП запор, нарушения быстрых движений глаз и обонятельная дисфункция проявлялись в большей степени. Зато нарушения слуха и синдром беспокойных ног (СБН) в группе ЭТ-БП были менее выражены, чем в группе ЭТ [29]. Более высокая встречаемость констипации в группе ЭТ-БП закономерна, исходя из алиментарной концепции развития БП, предполагающей, что при нарушении барьерной функции кишечника патологический агент может проникать в ЦНС по волокнам блуждающего нерва, поражая его дорсальное ядро и другие нейроны каудального ствола [33]. Меньшая выраженность СБН в группе ЭТ-БП представляет особый интерес, так как известно, что в основе патогенеза данного синдрома лежит дисфункция дофаминергической системы и при БП встречаемость СБН выше, чем в популяции. Вероятно, при сочетании ЭТ-БП дисфункция нигростриарной системы носит иной характер, чем типичные случаи БП, однако на основании единичного исследования выводы делать преждевременно.

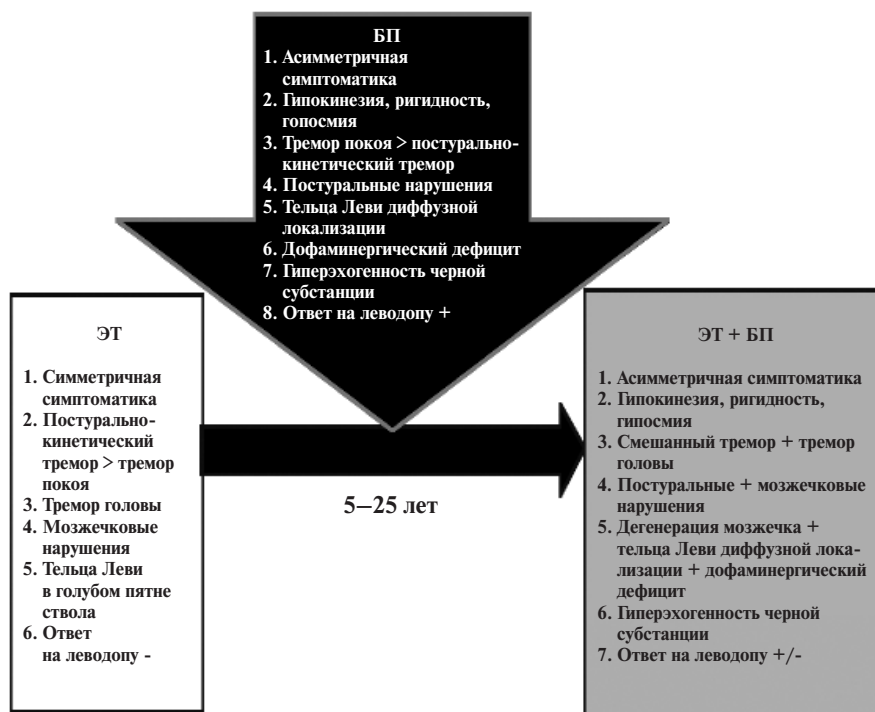
Некоторые авторы наблюдали обонятельную дисфункцию у пациентов с ЭТ [34, 35], хотя в других работах нарушений обоняния не обнаружено [36, 37]. С учетом данных разногласий можно предположить, что при ЭТ с обоня-

тельной дисфункцией, отмечается особая патогенетическая форма ЭТ, при которой в патологический процесс вовлекаются обонятельная луковица и базальные ганглии, и именно эта группа пациентов характеризуется повышенным риском развития БП. J. Shahed и J. Jankovic [22] резюмирует различия в выраженности немоторной симптоматики: «сочетание ЭТ-БП является отдельной нозологической единицей, отличной от ЭТ и БП». В пользу данной теории говорят результаты оценки эффективности лечения препаратами леводопы: пациенты с «чистой» БП имеют лучший ответ, чем пациенты с ЭТ-БП [26]. Низкая эффективность леводопы в группе ЭТ-БП может указывать на то, что это не сочетание двух болезней, а отдельная нозологическая единица со специфическими нейротрансмиттерными нарушениями. Ранее нами показано, что пациенты с ЭТ-БП испытывали меньшую удовлетворенность от лечения (23,5%), чем больные с ЭТ (38,4%) [32]. Также больше пациентов с ЭТ-БП были вынуждены закончить трудовую деятельность из-за плохо купируемого тремора по сравнению с больными с ЭТ [32].

Безусловно, учитывая высокую встречаемость ЭТ и БП, нельзя исключить случайное сочетание этих нозологий, однако формирование особой клинической картины в случае развития БП на фоне ЭТ противоречит теории «случайного сочетания», об этом же свидетельствуют данные патофизиологических исследований и нейровизуализации (см. рисунок), которые мы рассмотрим далее.

Патофизиология «смешанного» фенотипа

Обнаружение телец Леви в структуре ствола головного мозга у пациентов с ЭТ стало еще одним основанием предполагать наличие взаимосвязи ЭТ с БП. Однако у пациентов с ЭТ тельца Леви сконцентрированы в голубом пятне ствола головного мозга [38], в отличие от пациентов с БП, у которых, согласно концепции H. Braak и соавт. [39], процесс формирования телец Леви носит восходящий характер и распространяется на все структуры головного мозга. E.D. Louis и соавт. [40], обнаружив тельца Леви у одних пациентов с ЭТ и не обнаружив их у других, выделили два варианта ЭТ: «церебеллярный ЭТ» и «ЭТ с тельцами Леви». В то же время «ЭТ с тельцами Леви» все равно связан с дисфункцией мозжечка, так как норадренергические нейроны голубого пятна проецируют импульсы на мозжечок и синапсы клеток Пуркинье, демонстрируя, что патология мозжечка и его связей может являться последним звеном в патогенезе ЭТ [41]. Таким образом, несмотря на существующее патогенетическое сходство БП и ЭТ, изученные на данный момент механизмы формирования данных заболеваний значительно разнятся. Возможно, что именно пациенты с вариантом «ЭТ с тельцами Леви» подвержены повышенному риску развития БП.



Формирование смешанного фенотипа

Результаты нейровизуализационных исследований при ЭТ-БП

K. Lauckaite и соавт. [42] по данным ультрасонографии выявили у пациентов с ЭТ-БП изменения в структурах головного мозга, аналогичные таковым при БП. В другом пилотном исследовании I. Wurster и соавт. [27] также продемонстрировано наличие гиперэкзогенности черной субстанции у пациентов с ЭТ-БП. Однако в группе ЭТ-БП были дополнительно обнаружены признаки увеличенного третьего желудочка головного мозга по сравнению с группой БП. Существуют указания на то, что наличие гиперэкзогенности черной субстанции у пациентов с ЭТ является потенциальным маркером риска развития БП [15]. Результаты нейровизуализационных исследований, в которых сравнивали ЭТ и БП, противоречивы: в одних работах продемонстрированы явные различия между вовлеченностью базальных ганглиев при ЭТ и БП, в других — некоторая степень «перекрывания» [43]. Однако не вызывает сомнений, что ЭТ не ограничивается вовлечением в патологический процесс только мозжечка и его путей [43, 44].

У пациентов с ЭТ при проведении DAT-SPECT, независимо от характера тремора, отмечалось двустороннее снижение связи в мозжечково-таламо-корковой сети. Кроме того, у пациентов с ЭТ, имеющих тремор покоя, выявлено снижение связи в пути, соединяющем бледный шар, хвостатое ядро и дополнительную моторную область, по сравнению с пациентами с ЭТ без тремора покоя и контрольной группой. Авторы резюмируют, что ЭТ и ЭТ с тремором покоя представляют собой разные подтипы одного и того же нейродегенеративного расстройства [45]. Для пациентов с БП в зависимости от формы характерны разные изменения в головном мозге при DAT-SPECT, при сравнении групп пациентов с разными формами БП и группы пациентов с ЭТ было показано, что структурные изменения в веществе го-

ловного мозга у пациентов с ЭТ, имеющих тремор покоя, более схожи с таковыми у пациентов с акинетико-ригидной формой БП [46]. Суммировав описанные выше данные, G. Arabia и соавт. [28] предложили теорию, в соответствии с которой пациенты с ЭТ-БП и ЭТ с тремором покоя могут иметь сходные аномалии моторных сетей с вовлечением бледного шара и его аномальными взаимодействиями с мозжечково-таламическим путем.

В 1999 г. M.S. Lee и соавт. [47] с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием [123I]-N-(3-идиопропен-2-ил-2-карбометокси-3-бета-(4-хлопрофенил)тропана продемонстрировали снижение уровня стриарных дофаминовых транспортеров, сравнимое с типичным для БП, у пациентов со смешанным тремором. Авторы выдвинули гипотезу, что именно это явилось причиной возникновения тремора покоя. Предполагается, что нарушения в стриарной системе у пациентов с ЭТ могут быть фактором риска развития БП [48]. Результаты более современного исследования (DAT-SCAN с 123-I иофлупаном) позволяют сделать вывод, что группа «ЭТ-плюс» является гетерогенной и включает в себя ЭТ с признаками паркинсонизма и ЭТ-БП. В частности, самые низкие коэффициенты связывания дофамина были обнаружены в группе ЭТ-БП, в то время как группа ЭТ с признаками паркинсонизма не имела дофаминергического дефицита [49]. В 2017 г. появились данные об отсутствии существенных различий в отношении дофаминового транспортера в стриато-затылочных путях в группах пациентов с БП и ЭТ-БП [20].

Электрофизиологические маркеры БП у пациентов с ЭТ

M. Sabbahi и соавт. [50] при сравнении Н-рефлекса у пациентов с ЭТ, ЭТ-БП, БП и контрольной группы выявили, что анализ кривой восстановления Н-рефлекса в межстимуляционном интервале именно между 200 и 300 мс

может быть значимым для дифференциальной диагностики. В свою очередь, O. Cohen и соавт. [51] наблюдали 64 пациентов с ЭТ, в том числе 12 с тремором покоя, у 5 которых имелись электрофизиологические признаки паркинсонизма (уменьшение спиральной скорости и увеличение декремента спиральной скорости с радиусом). Позднее G. Arabia и соавт. [28] при электромиографическом исследовании продемонстрировали менее асимметричный тремор покоя у пациентов с ЭТ-БП, чем у пациентов с БП, тогда как постуральный тремор чаще был асимметричным при ЭТ-БП, чем при ЭТ, что подтверждает данные клинических наблюдений. Кроме того, авторы подчеркивают, что наличие аномального мигательного рефлекса в 100% случаев позволяет дифференцировать пациентов с ЭТ-БП от пациентов с ЭТ. Однако ранее D. Yavuz и соавт. [52] не выявили различий в латентности R1 и R2 мигательного рефлекса в тех же группах пациентов. Но отметили снижение слухового рефлекса в группе ЭТ-БП по сравнению с группами ЭТ, БП и контроля.

Таким образом, проблема развития БП на фоне ЭТ, формирование «смешанного» фенотипа с сопутствующими сложностями дифференциальной диагностики представляются актуальными. В настоящее время диагностика ЭТ-БП основана исключительно на клинической оценке при отсутствии четких диагностических критериев. Уточнение основных диагностических и клинических показателей у пациентов со «смешанным» фенотипом позволит повысить уровень его выявления. Высокая распространенность тремора и встречаемость его различных вариантов при разных заболеваниях часто приводят к ошибочной диагностике и неадекватному лечению. Дальнейшие исследования в данном направлении будут способствовать повышению осведомленности врачей о пациентах с ЭТ как о группе риска развития БП, а также более раннему началу специфической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Critchley E. Clinical manifestations of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972 Jun;35(3):365-72.
- Arkadir D, Louis E. The balance and gait disorder of essential tremor: what does this mean for patients? *Ther Adv Neurol Disord*. 2013 Jul; 6(4):229-36. doi: 10.1177/1756285612471415.
- Chunling W, Zheng X. Review on clinical update of essential tremor. *Neurol Sci*. 2016 Apr;37(4):495-502. doi: 10.1007/s10072-015-2380-1. Epub 2016 Jan 9.
- Smeltzer L, Kuznecovs V, Erts R. Depression and social phobia in essential tremor and Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2017 Aug 2;7(9): e00781. doi: 10.1002/brb3.781. eCollection 2017 Sep.
- Teive HA. Essential tremor: phenotypes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1: S140-2. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70044-X.
- Hornabrook RW, Nagurney JT. Essential tremor in Papua, New Guinea. *Brain*. 1976 Dec;99(4):659-72.
- Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A. Significance of Parkinsonian Manifestations in Essential Tremor. *Can J Neurol Sci*. 1993 May;20(2):114-7.
- Thenganatt MA, Jankovic J. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1: S162-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.032. Epub 2015 Oct 9.
- Benito-Leon J, Louis E, Bermejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Apr; 80(4):423-5. doi: 10.1136/jnnp.2008.147223.
- Dogu O, Sevim S, Camdeviren H et al. Prevalence of essential tremor: Door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12):1804-6.
- Louis ED, Marder K, Cote L, et al. Prevalence of a history of shaking in persons 65 years of age and older: Diagnostic and functional correlates. *Mov Disord*. 1996 Jan;11(1):63-9.
- Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010 Apr 15;25(5):534-41. doi: 10.1002/mds.22838.
- Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016 Oct; 139 Suppl 1:318-324. doi: 10.1111/jnc.13691. Epub 2016 Jul 11.
- Minen M, Louis E. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: A study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord*. 2008 Aug 15;23(11):1602-5. doi: 10.1002/mds.22161.
- Sprenger FS, Wurster I, Seppi K, et al. Substantia nigra hyperechogenicity and Parkinson's disease risk in patients with essential tremor. *Mov Disord*. 2016 Apr;31(4):579-83. doi: 10.1002/mds.26515. Epub 2016 Feb 19.
- Wider C, Ross OA, Wszolek ZK. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol*. 2010 Aug;23(4):388-93. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833b1f4c.
- Unal Gulsuner H, Gulsuner S, Mercan FN, et al. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Dec 23;111(51):18285-90. doi: 10.1073/pnas.1419581111. Epub 2014 Nov 24.
- Chao YX, Ng EY, Tan L, et al. *Lrrk2 R1628P* variant is a risk factor for essential tremor. *Sci Rep*. 2015 Mar 12;5:9029. doi: 10.1038/srep09029.

19. Tan EK, Matsuura T, Nagamitsu S, et al. Polymorphism of NACP-Repl in Parkinson's disease: an etiologic link with essential tremor? *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1195-8.
20. Ryu DW, Lee SH, Oh YS, et al. Clinical Characteristics of Parkinson's Disease Developed from Essential Tremor. *J Parkinsons Dis*. 2017; 7(2):369-376. doi: 10.3233/JPD-160992.
21. Rana AQ, Qureshi A, Rana M, et al. Prevalence of essential tremor in an idiopathic Parkinson's disease patient population. *Int J Neurosci*. 2015 Apr;125(4):253-5. doi: 10.3109/00207454.2014.929128. Epub 2014 Jun 25.
22. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Mar;13(2):67-76. Epub 2006 Aug 2.
23. Elble R. Essential tremor is a monosymptomatic disorder. *Mov Disord*. 2002 Jul;17(4):633-7.
24. Simoes RM, Constantino A, Gibadulina E, et al. Examining the Motor Phenotype of Patients with Both Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012;2. pii: tre-02-47-149-3. doi: 10.7916/D8CN72N0. Epub 2012 May 21.
25. Louis ED, Wise A, Alcalay RN, et al. Essential tremor-Parkinson's disease: A double whammy. *J Neurol Sci*. 2016 Jul 15;366:47-51. doi: 10.1016/j.jns.2016.04.040. Epub 2016 Apr 23.
26. Ozen Barut B, Gunal D, Turkmen B, et al. Clinical and cognitive profiles of patients with both Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurol Belg*. 2013 Jun;113(2):117-25. doi: 10.1007/s13760-012-0124-z. Epub 2012 Aug 28.
27. Wurster I, Abaza A, Brockmann K, et al. Parkinson's disease with and without preceding essential tremor-similar phenotypes: a pilot study. *J Neurol*. 2014 May;261(5):884-8. doi: 10.1007/s00415-014-7285-z. Epub 2014 Mar 4.
28. Arabia G, Lupo A, Manfredini L, et al. Clinical, electrophysiological, and imaging study in essential tremor-Parkinson's disease syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Nov;56:20-26. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.005. Epub 2018 Jun 5.
29. Ghika A, Kyrosia A, Potagas C, Louis ED. Motor and Non-motor Features: Differences between Patients with Isolated Essential Tremor and Patients with Both Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015 Aug 14;5:335. doi: 10.7916/D83777WK. eCollection 2015.
30. Louis ED, Rohl B, Collins K, Cosentino S. Poorer Cognitive Performance in Patients with Essential Tremor-Parkinson's Disease vs. Patients with Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2015 May 18;6:106. doi: 10.3389/fneur.2015.00106. eCollection 2015.
31. Нодель МР, Центерадзе СЛ, Полуэктов МГ. Расстройство поведения в фазе быстрого сна и снохождение у пациента с начальной болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):88-94. [Nodel' MR, Tsenteradze SL, Poluektov MG. REM-sleep behavior disorder and sleepwalking in a patient with Parkinson's disease and essential tremor. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(12):88-94. (In Russ.)].
32. Кудреватых АВ, Дидур МД, Сергеев ТВ и др. Немоторные симптомы и качество жизни у пациентов с эссенциальным тремором, болезнью Паркинсона и сочетанием эссенциального тремора и болезни Паркинсона. *Медицинский академический журнал*. 2018;18(2):63-71. [Kudrevatykh AV, Didur MD, Sergeev TV, et al. Non-motor symptoms and quality of life in patients with essential tremor, Parkinson's disease and a combination of essential tremor and Parkinson's disease. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2018;18(2):63-71. (In Russ.)].
33. Милыхина ИВ, Ермоленко ЕИ, Иванова АС, Суворов АН. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2017;22(6):280-6. [Milyukhina IV, Ermolenko EI, Ivanova AS, Suvorov AN. The role of gastrointestinal microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2017;22(6):280-6. (In Russ.)].
34. Louis ED, Jurewicz EC. Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor. *Mov Disord*. 2003 Nov;18(11):1387-9.
35. Applegate LM, Louis ED. Essential tremor: Mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Sep;11(6):399-402.
36. Busenbark KL, Huber SJ, Greer G, et al. Olfactory function in essential tremor. *Neurology*. 1992 Aug;42(8):1631-2.
37. Quagliato LB, Viana MA, Quagliato EM, Simis S. Olfaction and essential tremor. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Mar;67(1):21-4.
38. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007 Dec;130(Pt 12):3297-307. Epub 2007 Nov 19.
39. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.
40. Louis ED, Honig LS, Vonsattel JP, et al. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol*. 2005 Jun;62(6):1004-7.
41. Clark LN, Louis ED. Essential tremor. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:229-239. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4.
42. Lauckaitė K, Rastenytė D, Surkienė D, et al. Ultrasonographic (TCS) and clinical findings in overlapping phenotype of essential tremor and Parkinson's disease (ET-PD). *BMC Neurol*. 2014 Mar 22;14:54. doi: 10.1186/1471-2377-14-54.
43. Sharifi S, Nederveen AJ, Booij J, Rootselaar A. Neuroimaging essentials in essential tremor: A systematic review. *Neuroimage Clin*. 2014 May 9; 5:217-31. doi: 10.1016/j.nicl.2014.05.003. eCollection 2014.
44. Cao H, Wang FR, Luo BX, et al. Voxel-Based Magnetic Resonance Imaging Morphometric Study of Cerebral and Cerebellar Gray Matter in Patients Under 65 Years with Essential Tremor. *Med Sci Monit*. 2018 May 13;24:3127-3135. doi: 10.12659/MSM.906437.
45. Caligiuri ME, Arabia G, Barbagallo G, Lupo A. Structural connectivity differences in essential tremor with and without resting tremor. *J Neurol*. 2017 Sep;264(9):1865-1874. doi: 10.1007/s00415-017-8553-5. Epub 2017 Jul 20.
46. Barbagallo G, Caligiuri M, Arabia G, et al. Structural connectivity differences in motor network between tremor-dominant and non-tremor Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2017 Sep;38(9):4716-4729. doi: 10.1002/hbm.23697. Epub 2017 Jun 20.
47. Lee MS, Kim YD, Im J, et al. 123I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease. *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1422-6.
48. Isaías IU, Canesi M, Benti R, et al. Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor. *Nucl Med Commun*. 2008 Apr;29(4):349-53. doi: 10.1097/MNM.0b013e3282f4d307.
49. Waln O, Wu Y, Perlman R, et al. Dopamine transporter imaging in essential tremor with and without parkinsonian features. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015 Nov;122(11):1515-21. doi: 10.1007/s00702-015-1419-z. Epub 2015 Jul 2.
50. Sabbahi M, Etnyre B, Al-Jawayed I, Jankovic J. H-Reflex Recovery Curves Differentiate Essential Tremor, Parkinson's Disease, and the Combination of Essential Tremor and Parkinson's Disease. *J Clin Neurophysiol*. 2002 Jun;19(3):245-51.
51. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, et al. Rest Tremor in Patients With Essential Tremor. *Arch Neurol*. 2003 Mar;60(3):405-10.
52. Yavuz D, Gündüz A, Ertan S, et al. Specific brainstem and cortico-spinal reflex abnormalities in coexisting essential tremor and Parkinson's disease (ET-PD). *Neurophysiol Clin*. 2015 May;45(2):143-9. doi: 10.1016/j.neucli.2015.01.001. Epub 2015 Apr 16.

Поступила 6.11.2018

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.

Кулеш А.А.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ²ГАОЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия
¹614990, Пермь, ул. Петropавловская, 26; ²614107, Пермь, ул. Ким, 2

Реабилитация в остром периоде инсульта с точки зрения доказательной медицины: возможности медикаментозного лечения

В обзоре освещены фундаментальные основы ранней реабилитации при ишемическом инсульте, преимущества и риски ранней и очень ранней мобилизации пациентов. Представлены данные об эффективности CIMT-кинезиотерапии и зеркальной терапии в восстановлении функции верхней конечности, а также способы немедикаментозной коррекции синдрома пространственного игнорирования. Рассмотрены направления фармакологического потенцирования постинсультной реабилитации, в частности эффективность препарата церебролизин.

Ключевые слова: инсульт; реабилитация; мобилизация пациентов; CIMT; зеркальная терапия; neglect; церебролизин.

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

Для ссылки: Кулеш АА. Реабилитация в остром периоде инсульта с точки зрения доказательной медицины: возможности медикаментозного лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):99–103.

Rehabilitation in acute stroke from the point of view of evidence-based medicine: possibilities of drug treatment

Kulesh A.A.^{1,2}

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia; ²City Clinical Hospital Four, Perm, Russia
¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990; ²2, Kim St., Perm 614107

The review highlights the fundamental principles of early rehabilitation in ischemic stroke, the benefits and risks of early and very early patient mobilization. It presents data on the efficiency of CIMT-kinesiotherapy and mirror therapy in restoring upper extremity function, as well as procedures for nonpharmacological correction of spatial neglect syndrome. The effect on the rehabilitation of concomitant Alzheimer's disease is analyzed. The areas of pharmacological potentiation of poststroke rehabilitation, the efficiency of cerebrolysin in particular, are considered.

Keywords: stroke; rehabilitation; patient mobilization; CIMT; mirror therapy; neglect; cerebrolysin.

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

For reference: Kulesh AA. Rehabilitation in acute stroke from the point of view of evidence-based medicine: possibilities of drug treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):99–103.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-99-103

Реализация комплекса мероприятий сосудистой программы в Российской Федерации способствовала снижению смертности от наиболее социально значимой патологии нервной системы — инсульта. Благодаря организации этапной системы медицинской реабилитации первичная инвалидизация при цереброваскулярной болезни за минувшие 10 лет снизилась почти в 4 раза [1]. Постинсультная реабилитация — целенаправленный процесс, заключающийся в помощи пациенту в достижении наилучшего физического, когнитивного, эмоционального, социального и функционального уровней активности [2]. На всех ступенях реабилитации осуществляется в рамках биопсихосоциальной модели в соответствии с универсальными принципами, к которым относятся пациент-центрированный подход, мультидисциплинарность, раннее начало реабилитационных мероприятий, их непрерывность, этапность и преемственность [3, 4].

В Российской Федерации принципы реабилитации в интенсивной терапии основаны на предупреждении и коррекции «синдрома после интенсивной терапии», что достигается благодаря метаболической профилактике, мобилиза-

ции, когнитивной реабилитации, перцептивной стимуляции и социализации [5]. Подходы к реабилитации в остром периоде инсульта за пределами отделения интенсивной терапии менее стандартизированы, что обусловлено чрезвычайно широким спектром реабилитационных методов при дефиците данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Поэтому внедрение принципов доказательной медицины в организацию реабилитации на первом этапе оказания медицинской помощи пациентам с инсультом остается важной задачей, решение которой необходимо для повышения эффективности лечебного процесса.

В настоящем обзоре рассмотрены наиболее простые с точки зрения широкого внедрения методы реабилитации и ее фармакологического усиления, эффективность которых подкреплена существенной доказательной базой.

Фундаментальные основы ранней реабилитации

Ранняя реабилитация — вмешательство, направленное на восстановление нарушенных в результате инсульта функ-

ций, которое начинается в первые 7–14 дней заболевания. В этот период («критический», или «чувствительный») мозг наиболее восприимчив к позитивным эффектам кинезиотерапии и других реабилитационных технологий. Поэтому реабилитация в стимулирующей среде, начатая в период раннего «реабилитационного окна», теоретически может привести к наибольшему восстановлению функций. Одним из фундаментальных аспектов постинсультной нейропластичности служит корковая реорганизация. Нейрональная пластичность и функциональное восстановление подкрепляются структурными изменениями головного мозга, такими как спраутинг дендритов и аксонов в перифокальной зоне и отдаленных участках, синаптогенез (начинается на 3-й день и достигает пика к 7–14-му дню), ангиогенез с развитием сети коллатеральных сосудов и обеспечением условий для миграции нейрональных стволовых клеток из субвентрикулярной зоны в область инфаркта. Важную роль в обеспечении нейропластичности играет мозговой нейротрофический фактор (BDNF) — представитель семейства фактора роста нервов [6, 7].

Эндогенные репаративные процессы лежат в основе пропорционального восстановления функции, величина которого у большинства пациентов составляет около 70% максимально возможного улучшения. Данное правило не зависит от возраста, пола и локализации инсульта. Пропорциональное восстановление, описанное впервые для функции руки, также актуально для пареза ноги, афазии и неглекта с поправкой на продолжительность «реабилитационного окна». С этой позиции основной задачей ранней реабилитации является усиление процесса спонтанного восстановления. Ключевое условие эффективной ранней реабилитации, необходимое для потенцирования нейропластичности, — создание обогащенной среды, способствующей сенсорной, двигательной и когнитивной стимуляции, а также мотивации пациента и его максимальной вовлеченности в реабилитационный процесс [8].

Ранняя и очень ранняя мобилизация

Под ранней мобилизацией понимаются усаживание пациента в прикроватное кресло, стояние и ходьба в первые 24 ч после развития инсульта. Это необходимо для предотвращения иммобилизационного синдрома, проявления которого затрагивают скелетно-мышечную, сердечно-сосудистую, дыхательную, иммунную системы, а также когнитивные и эмоциональные процессы, что приводит к замедлению восстановления и развитию множества осложнений. С одной стороны, аэробные упражнения стимулируют репаративные процессы, что благотворно влияет на исход инсульта, с другой — мобилизация в 1-е сутки заболевания может быть чревата нестабильностью артериального давления, колебаниями мозговой перфузии и увеличением объема инфаркта, а также падениями и травмами [9].

В исследовании AVERT [10] сравнивались эффективность и безопасность очень ранней мобилизации (n=1050) и стандартной реабилитации (n=1050) у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) или внутримозговым кровоизлиянием, поступивших в стационар в 1-е сутки после развития заболевания. Очень ранняя мобилизация заключалась в активности пациента вне кровати — сидении в прикроватном кресле, стоянии и ходьбе, причем число сессий

на 3 и более превышало таковое при стандартной помощи. Мобилизация продолжалась 14 дней, или до выписки пациента. В исследовании продемонстрировано, что применение высокоинтенсивной (31 мин в день) очень ранней (через 18,5 ч после возникновения ИИ) мобилизации не уменьшает частоту развития осложнений, однако ассоциировано со снижением вероятности достижения благоприятного функционального исхода через 3 мес по сравнению с более консервативной программой (через 22,4 ч по 10 мин в день соответственно) [10]. Следует отметить, что 26% участников исследования были старше 80 лет, у 46% имелся среднетяжелый и тяжелый ИИ и 24% проводился внутривенный тромболизис, что не изменило основного результата исследования. Дальнейший подгрупповой анализ показал, что у пациентов с тяжелым — NIHSS>15 (National Institutes of Health Stroke Scale, шкала инсульта Национального института здоровья США; n=291) и геморрагическим (n=255) инсультом отмечался менее благоприятный исход при интенсивной мобилизации. Негативные эффекты очень ранней мобилизации, вероятно, обусловлены ее высокой интенсивностью, но не частотой [11]. В незавершенном французском исследовании SEVEL (n=167) не выявлено различий в степени инвалидизации по шкале Рэнкина (The Modified Rankin Scale, mRS) на 90-й день, а также в частоте осложнений, ассоциированных с иммобилизацией, между пациентами с ИИ, которых сажали в прикроватное кресло на 1-й или на 3-й день заболевания [12]. Согласно данным Кокрейновского метаанализа, мобилизация в 1-е сутки инсульта не способствует лучшей выживаемости или достижению благоприятного функционального исхода, а, напротив, может быть сопряжена с риском у некоторых пациентов [13].

Причины негативных эффектов очень ранней мобилизации проанализированы в недавнем РКИ Y. Tong и соавт. [14] (n=248), в котором пациентов, поступивших в стационар в 1-е сутки, распределяли в одну из трех групп: группу ранней рутинной мобилизации (<1,5 ч в день мобилизации вне кровати в течение первых 24–48 ч заболевания); группу ранней интенсивной мобилизации (≥3 ч в день мобилизации в течение первых 24–48 ч заболевания) и группу очень ранней интенсивной мобилизации (≥3 ч в день мобилизации в течение первых 24 ч заболевания). Наилучший функциональный исход через 3 мес наблюдался у пациентов группы ранней интенсивной реабилитации (mRS 0–2 балла у 53,5% пациентов), тогда как наихудший — при очень ранней интенсивной мобилизации (mRS 0–2 балла у 37,8% больных) [14]. Таким образом, оптимальное время начала, интенсивность и программа ранней мобилизации остаются неустановленными, что диктует необходимость индивидуального выбора мобилизационной стратегии.

Терапия движением, индуцированная ограничением (Constraint-Induced Movement Therapy, CIMT)

Оригинальная CIMT включает в себя три компонента: иммобилизацию непаретичной руки при помощи мягкой перчатки на 90% рабочего времени; целенаправленную тренировку с частыми повторениями длительностью 6 ч в день и поведенческие стратегии, нацеленные на повышение приверженности терапии и использование полученных навыков в быту. Модифицированная CIMT не столь структурирова-

на, отличается меньшей продолжительностью тренировки паретичной руки и иммобилизации здоровой, не подразумевает трансфера навыков, но включает больше дней занятий. Основным механизмом, лежащим в основе эффективности СИМТ, является, по-видимому, оптимизация двигательных функций у пациентов с сохранением определенного уровня моторного контроля запястья и разгибателей пальцев. В 2006 г. в исследовании EXCITE (n=202) доказано, что применение оригинальной СИМТ в первые 3–9 мес ИИ приводит к улучшению двигательной функции руки [15]. Важно, что эффективность модифицированной СИМТ продемонстрирована в первые 3 мес заболевания [16]. Согласно результатам РКИ EXPLICIT (n=58), модифицированная СИМТ (начатая в первые 14 дней ИИ) в среднесрочной перспективе (с 5-й по 26-ю неделю) превосходит стандартную терапию по восстановлению функции руки по шкале ARAT (The Action Research Arm Test) у пациентов с благоприятным прогнозом (оценивался по способности к разгибанию пальцев кисти) [17]. В соответствии с выводами метаанализа 16 РКИ, выполненного Х.Н. Liu и соавт. [18], СИМТ более эффективно по сравнению с традиционной реабилитацией улучшает функцию руки у пациентов в остром и подостром периодах инсульта (в первые 6 мес), что позволяет рекомендовать этот метод для рутинного использования.

Зеркальная терапия

По данным Кокрейновского обзора, эффективным методом коррекции нарушения функции руки после инсульта служит зеркальная терапия [19]: пациент наблюдает отражение своей здоровой руки в помещенном перед ним зеркале, тогда как паретичная рука находится симметрично за зеркалом, что создает иллюзию возможности движения пораженной конечности [20]. Зеркальная терапия базируется на теории «зеркальных нейронов», согласно которой зоны коры, вовлеченные в выполнение какого-либо действия, могут быть активированы при наблюдении за движением. Активация системы зеркальных нейронов во время занятия сопровождается возбуждением ипсилатеральной первичной моторной коры и восстановлением межполушарного баланса, что способствует двигательной реабилитации [21]. Эффективность зеркальной терапии показана и у пациентов в остром периоде ИИ. Максимальный эффект отмечается при проведении 20-минутных занятий 5 раз в неделю в течение месяца [22].

Коррекция синдрома пространственного игнорирования (неглекта)

Односторонний пространственный неглект — расстройство восприятия, внимания и действия в пространстве, противоположном пораженному полушарию головного мозга (как правило, в левом). Неглект наблюдается более чем у половины пациентов с инсультом, и наиболее часто к его развитию приводит поражение височно-теменных отделов [23]. Для неглекта характерна высокая частота спонтанного восстановления, тем не менее его наличие повышает риск падений, увеличивает сроки лечения в стационаре и, главное, препятствует восстановлению движения в паретичных конечностях, равновесия и мобильности [24]. У части пациентов синдром игнорирования сопровождается анозогнозией: в остром периоде полушарного ИИ снижение осознания двигательных и когнитивных возможностей

отмечается у 14% пациентов, а нарушение осознания только когнитивных возможностей — у 15% [25], что дополнительно затрудняет реабилитацию.

Множество методов используется для коррекции неглекта: призматическая адаптация, занятия с использованием виртуальной реальности, зрительно-пространственный и сканирующий тренинг, гальваническая вестибулярная стимуляция, чрескожная электростимуляция нервов, мотивационные упражнения, оптокинетическая стимуляция, а также транскраниальная магнитная стимуляция. Наиболее популярна эмпирически разработанная методология коррекции синдрома, основанная на стимуляции направления взгляда влево при помощи произвольных усилий пациента в ответ на инструкции терапевта (нисходящий метод). Разнообразие соответствующих методик обусловлено вариациями природы стимулов и характером обратной связи. Эффективность нисходящих методов ограничена, так как они требуют сохранности внимания, которое может быть снижено вследствие анозогнозии.

Альтернативный подход (восходящий метод) не столь зависим от осведомленности пациента о своем дефекте и основан на манипуляциях с сенсорным окружением. Цель сенсорной стимуляции — модуляция системы пространственной привязки путем вовлечения различных чувствительных афферентов: вестибулярной и гальванической стимуляции, оптокинетической стимуляции, электрической стимуляции мышц шеи. Недостаток данных методик заключается в непродолжительности эффекта [24, 26].

В реабилитации пациентов с пространственным игнорированием используется также терапия вертикальным зеркалом, помещенным в правое поле зрения больного и позволяющим ему лучше воспринимать стимулы, поступающие слева, а также ношение очков с заклеенными правыми половинками линз (hemifield eye patching, НЕР). Исследование MUST (n=48) продемонстрировало, что применение зеркальной терапии, начатой в первые 2 сут инсульта по 1–2 ч в день, 5 дней в неделю на протяжении 4 нед, сопряжено со значительным улучшением пространственных функций [27]. Напротив, в небольших исследованиях в первые 2 нед инсульта НЕР, в том числе в сочетании с оптокинетической стимуляцией, не превосходила по эффективности стандартную реабилитацию [28, 29].

Основная идея методики призматической адаптации заключается в стимуляции пластичности сенсомоторных функций путем манипуляций с сенсомоторными взаимоотношениями. Уменьшение выраженности пространственного неглекта на фоне призматической терапии сопровождается активацией ассоциативных зон коры головного мозга. В процессе тренинга пациент совершает целенаправленные движения руками и головой к определенному зрительному стимулу, находясь при этом в специальных очках, смещающих поле зрения каждого глаза вправо. При попытке достать предмет зрительный сдвиг приводит к мимопропаданию с отклонением вправо, к которому пациент со временем адаптируется. Обычно используются 10° призмы (17,6 диоптрий). Эффективность призматической адаптации подтверждена в ряде метаанализов [24, 30]. Ввиду низкого уровня доказательности невозможно судить о том, какой из рассмотренных методов реабилитации более эффективен. Теоретически комбинация нескольких методов может превосходить монотерапию.

Лекарственные препараты, potenziрующие реабилитацию

Медикаментозная стимуляция нейропластичности постепенно завоевывает свою нишу в нейрореабилитации. В настоящее время известно 18 препаратов, в той или иной степени и с разным уровнем доказательности усиливающих реабилитационный потенциал. Положительный эффект в отношении двигательных функций продемонстрирован в ряде исследований с применением церебролизина, флуоксетина, циталопрама и леводопы (+ карбидопа) [31].

Церебролизин. Потенцирование репаративных процессов и нейропластичности при инсульте на фоне лечения мультимодальным препаратом церебролизин, во-первых, обусловлено подавлением широкого спектра патологических процессов (эксайтотоксичность, формирование свободных радикалов, активация микроглии, нейровоспаление и апоптоз), а во-вторых, нейротрофическим действием за счет усиления нейронального спраутинга, улучшения выживаемости клеток и стимуляции нейрогенеза [32–34]. Данные эффекты реализуются в уменьшении объема инфаркта мозга и улучшении функционального восстановления, что показано в экспериментальных исследованиях с окклюзией средней мозговой артерии [32]. В РКИ CASTA (n=1070) выявлена тенденция к улучшению функционального исхода и снижению летальности у пациентов с более тяжелым ИИ (NIHSS >12) при назначении церебролизина в дозе 30 мл [35]. В исследовании CARS-1 (n=208) использование 30 мл церебролизина в первые 24–72 ч среднетяжелого и тяжелого ИИ и далее в течение 21 дня позволило достичь лучшей функции руки и глобального статуса (на основании 12 шкал, в том числе mRS) через 3 мес [36, 37].

В идентичном по дизайну исследовании CARS-2 различий в первичном и вторичном исходах не было, что объясняется значительным улучшением функции руки в группе плацебо. Тем не менее метаанализ исследований CARS подтвердил значимый эффект церебролизина в отношении раннего улучшения неврологических функций [38].

В метаанализ N.M. Bornstein и соавт. [39] включено девять РКИ (n=1879) церебролизина в раннем постинсультном периоде, в которых препарат применялся в дозе 30–50 мл в течение 10–21 дня с началом лечения в первые 72 ч. Анализ доказал эффективность церебролизина в отношении результата NIHSS на 30-й (21-й) день ИИ с NNT (number needed to treat – число пациентов, нуждающихся в лечении) 7,7, а также результата mRS через 3 мес у пациентов с умеренным или тяжелым ИИ.

Гипотеза об эффективности церебролизина как средства потенцирования реабилитационных мероприятий нашла подтверждение в исследовании ECOMPASS (n=70). Оценивалось влияние препарата (30 мл, 21 день терапии), назначенного в 1-ю неделю инсульта, на восстановление двигательных функций руки в дополнение к стандартной реабилитации у пациентов с умеренными и выраженными нарушениями. Преимущества назначения церебролизина были отмечены на 60-й и 90-й день в группе пациентов с выраженными двигательными нарушениями и сопровождались позитивными изменениями моторных нейрональных сетей по результатам диффузионно-тензорной и функциональной магнитно-резонансной томографии [40]. Таким образом, церебролизин представляется оптимальным препаратом для потенцирования ранней нейрореабилитации при инсульте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова ВИ, Шетова ИМ, Какорина ЕП и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018;21(1):4–10. [Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Reduction of mortality from acute cerebrovascular disorders as a result of the implementation of a set of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018; 21(1):4–10. (In Russ.)].
2. Бушкова ЮВ. Нейрореабилитация, основанная на принципах доказательной медицины: австрийские рекомендации по реабилитации больных после инсульта. Фарматека. 2019;26(3):20–6. [Bushkova YuV. Neurorehabilitation based on the principles of evidence-based medicine: Austrian recommendations for rehabilitation of stroke patients. *Farmateka*. 2019;26(3):20–6. (In Russ.)].
3. Шмонин АА, Мальцева МН, Мельникова ЕВ, Иванова ГЕ. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план. Вестник восстановительной медицины. 2017;(2):16–22. [Shmonin AA, Mal'tseva MN, Mel'nikova EV, Ivanova GE. Basic principles of medical rehabilitation, rehabilitation diagnosis in the ICF categories and rehabilitation plan. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2017;(2):16–22. (In Russ.)].
4. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Ведение больного, перенесшего инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(2S):23–7. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Management of a post-stroke patient. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2S):23–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2355
5. Белкин АА, Авдюнина АА, Варако НА и др. Реабилитация в интенсивной терапии: клинические рекомендации. Вестник восстановительной медицины. 2017;(2):139–43. [Belkin AA, Avdyunina AA, Varako NA, et al. Rehabilitation in intensive care: clinical recommendations. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2017;(2):139–43. (In Russ.)]. doi: 10.1097/WCO.0000000000000404.
6. Bernhardt J, Godecke E, Johnson L, Langhorne P. Early rehabilitation after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb;30(1):48–54. doi: 10.1097/WCO.0000000000000404.
7. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, et al. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Nov 7; 19(12):59. doi: 10.1007/s11883-017-0686-6.
8. Zeiler SR. Should We Care About Early Post-Stroke Rehabilitation? Not Yet, but Soon. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Feb 20;19(3):13. doi: 10.1007/s11910-019-0927-x.
9. Bernhardt J, Dewey HM, Thrift AG, Donnan GA. Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):1005–9. Epub 2004 Feb 26.
10. AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):46–55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60690-0. Epub 2015 Apr 16.
11. Bernhardt J, Churilov L, Ellery F, et al. Prespecified dose response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Neurology*. 2016 Jun 7;86(23):2138–45. doi: 10.1212/WNL.0000000000002459. Epub 2016 Feb 17.
12. Herisson F, Godard S, Volteau C, et al. Early sitting in ischemic stroke patients (SEVEL): a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2016 Mar 29;11(3):e0149466. doi: 10.1371/journal.pone.0149466. eCollection 2016.
13. Langhorne P, Collier JM, Bate PJ, et al. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct

- 16;10:CD006187. doi: 10.1002/14651858.CD006187.pub3.
14. Tong Y, Cheng Z, Rajah GB, Duan H, et al. High Intensity Physical Rehabilitation Later Than 24 h Post Stroke Is Beneficial in Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial (RCT) Study in Mild to Moderate Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2019 Feb 19;10:113. doi: 10.3389/fneur.2019.00113. eCollection 2019.
15. Wolf S, Winsten C, Miller J, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 Nov 1;296(17):2095-104.
16. Kwakkel G, Veerbeek JM, van Wegen EE, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):224-34. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70160-7.
17. Kwakkel G, Winters C, van Wegen EE, et al. Effects of Unilateral Upper Limb Training in Two Distinct Prognostic Groups Early After Stroke: The EXPLICIT-Stroke Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 Oct;30(9):804-16. doi: 10.1177/1545968315624784. Epub 2016 Jan 7.
18. Liu XH, Huai J, Gao J, et al. Constraint-induced movement therapy in treatment of acute and sub acute stroke: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Neural Regen Res*. 2017 Sep;12(9):1443-1450. doi: 10.4103/1673-5374.215255.
19. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 11;7:CD008449. doi: 10.1002/14651858.CD008449.pub3.
20. Deconinck FJ, Smorenburg AR, Benham A, et al. Reflections on mirror therapy: A systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 May;29(4):349-61. doi: 10.1177/1545968314546134. Epub 2014 Aug 26.
21. Zhang JJQ, Fong KNK, Welage N, Liu KPY. The Activation of the Mirror Neuron System during Action Observation and Action Execution with Mirror Visual Feedback in Stroke: A Systematic Review. *Neural Plast*. 2018 Apr 24;2018:2321045. doi: 10.1155/2018/2321045. eCollection 2018.
22. Perez-Cruzado D, Merchan-Baeza JA, Gonzalez-Sanchez M, Cuesta-Vargas AI. Systematic review of mirror therapy compared with conventional rehabilitation in upper extremity function in stroke survivors. *Aust Occup Ther J*. 2017 Apr;64(2):91-112. doi: 10.1111/1440-1630.12342. Epub 2016 Dec 29.
23. Kamtchum Tatuene J, Allali G, Saj A, et al. Incidence, Risk Factors and Anatomy of Peripersonal Visuospatial Neglect in Acute Stroke. *Eur Neurol*. 2016;75(3-4):157-63. doi: 10.1159/000444709. Epub 2016 Mar 4.
24. Barrett AM, Houston KE. Update on the Clinical Approach to Spatial Neglect. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Apr 4;19(5):25. doi: 10.1007/s11910-019-0940-0.
25. Григорьева ВН, Сорокина ТА. Анозогнозия у больных острым полужарным ишемическим инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):31-5. [Grigor'eva VN, Sorokina TA. Anosognosia in patients with acute hemispheric ischemic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016; 8(2):31-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-31-35
26. Azouvi P, Jacquin-Courtois S, Luaut OJ. Rehabilitation of unilateral neglect: Evidence-based medicine. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017 Jun;60(3):191-197. doi: 10.1016/j.rehab.2016.10.006. Epub 2016 Dec 13.
27. Pandian JD, Arora R, Kaur P, et al. Mirror therapy in unilateral neglect after stroke (MUST trial): a randomized controlled trial. *Neurology*. 2014 Sep 9;83(11):1012-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000000773. Epub 2014 Aug 8.
28. Ianes P, Varalta V, Gandolfi M, et al. Stimulating visual exploration of the neglected space in the early stage of stroke by hemifield eye-patching: a randomized controlled trial in patients with right brain damage. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2012 Jun;48(2):189-96. Epub 2011 Nov 15.
29. Machner B, Konemund I, Sprenger A, et al. Randomized controlled trial on hemifield eye patching and optokinetic stimulation in acute spatial neglect. *Stroke*. 2014 Aug;45(8):2465-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006059. Epub 2014 Jun 12.
30. Champod AS, Frank RC, Taylor K, Eskes GA. The effects of prism adaptation on daily life activities in patients with visuospatial neglect: a systematic review. *Neuropsychol Rehabil*. 2018 Jun;28(4):491-514. doi: 10.1080/09602011.2016.1182032. Epub 2016 May 16.
31. Firth N, Barker RN, Hayward KS, et al. Safety and efficacy of recovery-promoting drugs for motor function after stroke: A systematic review of randomized controlled trials. *J Rehabil Med*. 2019 May 13;51(5):319-330. doi: 10.2340/16501977-2536.
32. Brainin M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke. *Expert Rev Neurother*. 2018 Aug;18(8):681-687. doi: 10.1080/14737175.2018.1500459. Epub 2018 Jul 18.
33. Громова ОА, Пронин АВ, Торшин ИЮ и др. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):92-100. [Gromova OA, Pronin AV, Torshin IYu, et al. Neurotrophic and antioxidant potential of neuropeptides and trace elements. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):92-100. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-92-100
34. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):102-7. [Chukanova EI, Chukanova AS. Chronic cerebral ischemia, neuroplasticity, possibilities of therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):102-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-102-107
35. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, et al. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):630-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537. Epub 2012 Jan 26.
36. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):151-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416. Epub 2015 Nov 12.
37. Кустова МА, Толмачев АП, Шамалов НА. Влияние церебролизина на восстановление двигательной функции в процессе медицинской реабилитации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):80-6. [Kustova MA, Tolmachev AP, Shamalov NA. Effect of cerebrolysin on motor function restoration during medical rehabilitation. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):80-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-80-86
38. Guekht A, Vester J, Heiss WD, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci*. 2017 Oct;38(10):1761-1769. doi: 10.1007/s10072-017-3037-z. Epub 2017 Jul 13.
39. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*. 2018 Apr;39(4):629-640. doi: 10.1007/s10072-017-3214-0. Epub 2017 Dec 16.
40. Chang WH, Park CH, Kim DY, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol*. 2016 Mar 2;16:31. doi: 10.1186/s12883-016-0553-z.

Поступила 1.09.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Эвер Нейро Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Пушкарёв М.С.¹, Тибеккина Л.М.¹, Чурилов Л.П.²¹Кафедра нейрохирургии и неврологии и ²кафедра патологии, лаборатория мозаики аутоиммунитета
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
^{1,2}199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Современные представления о нейросаркоидозе: патогенез, клинические проявления, диагностика

В обзоре представлены данные об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях саркоидоза, связанных, в частности, с поражением центральной и периферической нервной системы. В настоящее время саркоидоз рассматривается как генетически детерминированное, полиэтиологическое и мультисистемное заболевание, преимущественно аутоиммунной природы, сопровождающееся продуктивной воспалительной реакцией с формированием объемных неказеозных гранул. Выявляемость классических форм саркоидоза легких, лимфатических узлов и глаз увеличивается, в то время как прижизненная диагностика саркоидоза нервной системы по-прежнему вызывает затруднения. Нейросаркоидоз мимикрирует под множество других неврологических заболеваний, зачастую приводя к стойким инвалидизирующим нарушениям и летальному исходу. Основное внимание в исследованиях уделяется поиску визуализационных, биологических и/или иммунных маркеров, позволяющих достоверно диагностировать данное заболевание. Активно изучается проблема невропатии тонких волокон, которая считается наиболее частым и ранним проявлением нейросаркоидоза. В 2018 г. NCCG (Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group, США) были предложены диагностические критерии нейросаркоидоза, представленные в настоящей статье.

Ключевые слова: саркоидоз; нейросаркоидоз; аутоиммунитет; невропатия тонких волокон; диагностические критерии нейросаркоидоза.

Контакты: Михаил Сергеевич Пушкарёв; michaelpushkaryov@gmail.com

Для ссылки: Пушкарёв МС, Тибеккина ЛМ, Чурилов ЛП. Современные представления о нейросаркоидозе: патогенез, клинические проявления, диагностика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):104–109.

Current views on neurosarcoidosis: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis

Pushkaryov M.S.¹, Tibekina L.M.¹, Churilov L.P.²

¹Department of Neurosurgery and Neurology and ²Laboratory of Autoimmunity Mosaic, Department of Pathology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

^{1,2}7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034

The review gives data on the etiology, pathogenesis, and clinical manifestations of sarcoidosis, which are associated particularly with damage to the central and peripheral nervous system. Sarcoidosis is currently regarded as a genetically determined, polyetiologic, and multisystem, disease of mainly autoimmune origin, which is accompanied by a productive inflammatory response with the formation of space-occupying non-caseous granulomas. The detection rates for the classical forms of sarcoidosis of the lungs, lymph nodes, and eyes are increasing, while the intravital diagnosis of neurosarcoidosis is still difficult. The latter mimics many other neurological diseases, frequently in persistent disabling disorders and death. Studies focus on searching for imaging, biological and/or immune markers that can reliably diagnose this disease. The problem of small fiber neuropathy that is considered to be the most common and early manifestation of neurosarcoidosis is being actively studied. In 2018, Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group (NCCG), USA, proposed the diagnostic criteria for neurosarcoidosis, which are presented in this article.

Keywords: sarcoidosis; neurosarcoidosis; autoimmunity; small fiber neuropathy; diagnostic criteria for sarcoidosis.

Contact: Mikhail Sergeevich Pushkaryov; michaelpushkaryov@gmail.com

For reference: Pushkaryov MS, Tibekina LM, Churilov LP. Current views on neurosarcoidosis: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019; 11 (3):104–109.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-104-109

Саркоидоз (болезнь Бенье–Бека–Шауманна) — хроническое мультисистемное заболевание с неясной этиологией, характеризующееся поражением лимфатической системы, глаз, внутренних органов и кожи с образованием специфических гранул [1]. В соответствии с международным соглашением по саркоидозу (ATS/ERS/WASOG «Statement on sarcoidosis», 1999) он рассматривается как заболевание с множеством предрасполагающих факторов. Саркоидоз провоцируется неизвестным возбудителем, приводящим к раз-

витию сложной клеточно-гуморальной продуктивной воспалительной реакции с формированием объемных образований (гранул), нарушающих функцию различных органов и систем, в том числе нервной системы [2].

По данным современных эпидемиологических исследований, частота саркоидоза составляет 10 на 100 тыс. Заболевание чаще наблюдается у женщин 40–69 лет [3]. Отмечается повышенный уровень заболеваемости у лиц негроидной расы, а также жителей северных широт, Японии и США

[4–6]. В нашей стране заболеваемость колеблется от 3,8 до 70 на 100 тыс., что, по-видимому, обусловлено отсутствием четких диагностических критериев саркоидоза и, возможно, неодинаковой генетической предрасположенностью к его развитию у представителей разных этнических групп [5, 7]. У 1–5% больных саркоидоз приводит к летальному исходу. В США и европейских странах в структуре летальных исходов преобладает дыхательная недостаточность, в то время как в Японии чаще наблюдается смертность от кардиальных форм, сопровождающихся фатальной сердечной недостаточностью [8].

Эпидемиологические данные, касающиеся частоты саркоидоза нервной системы, разнятся. Манифестация нейросаркоидоза как изолированной формы отличается гетерогенностью и наблюдается редко (2–5% всех случаев заболевания). По данным патоморфологических исследований, нервная система при саркоидозе поражается у 10–25% больных, но клинические проявления отмечаются лишь у 5–10% [2, 6].

Патогенез

Согласно современным представлениям, саркоидоз рассматривается как аутоиммунное заболевание, в патогенезе которого ключевым пусковым фактором является некий инфекционный (*M. Tuberculosis*, *Propionobacterium*, ряд грибов и вирусов) или неинфекционный (бериллий, тальк, цирконий и др.) агент, который приводит к активации антигенпредставляющих клеток (АПК) и в последующем CD4+ Т-лимфоцитов. АПК в большом количестве выделяют фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 12, ИЛ15 и ИЛ18, воспалительный белок макрофагов (MIP1), гранулоцитарный и макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). В свою очередь, активированные CD4+ лимфоциты могут дифференцироваться в Т-хелпер-1-подобные клетки и секретировать в кровь ИЛ2 и интерферон γ .

Преобладание Т-хелпер-2-подобных клеток приводит к чрезмерной пролиферации фибробластов и гиперпродукции ими коллагена с формированием саркоидных гранул [2, 9, 10]. Опытным путем установлено наличие у больных саркоидозом аутоагрессии против виментина — белка промежуточных филаментов клеток мезодермальных тканей [11–14]. Также была обнаружена высокая связывающая способность рецепторов Т-клеток по отношению к виментину у носителей аллеля *HLA-DRB1*03*. Дальнейшие исследования позволили выявить у этих лиц преобладание CD4+ лимфоцитов с наличием рецепторов, чувствительных к виментину [12, 13]. Помимо реакции на виментин, Т-лимфоциты легких и крови больных саркоидозом реагировали на другие потенциальные аутоантигены: пептиды из состава лизил-тРНК-синтазы и АТФ-синтазы. Подобные реакции наблюдались и при других аутоиммунных заболеваниях [11, 15].

Находит подтверждение и теория о генетической предрасположенности к развитию саркоидоза. Такие больные часто являются носителями аллелей *HLA-DR 11, 12, 14, 15, 17*, в то время как наличие аллелей *DR 1, 4* и, возможно, *DQ*0202* играет защитную роль. Были выявлены аллели, ассоциированные с развитием тех или иных клинических форм саркоидоза [11, 14–16]. Специфические аллели, вовлекающие в патологический процесс нервную систему, в настоящее время не установлены.

Один из важнейших аргументов в пользу неинфекционной природы саркоидоза — невозможность идентифицировать патогенный микроорганизм путем культивирования или гистологического окрашивания пораженных тканей. Наиболее перспективными методами для изучения патогенеза саркоидоза в настоящее время считаются протеомика и поиск определенных генетических следов микроорганизмов: фрагментов нуклеиновых кислот, белков. Так, изучение отдельных специфичных молекул микроорганизмов позволило выделить из пораженных органов фрагменты РНК и иные антигены микобактерий и бактерий (*Propionobacterium*), что вновь склонило чашу весов в пользу инфекционной природы заболевания [9]. У больных саркоидозом обнаруживаются перекрестные реакции между белками теплового шока и антигенами микобактерий. В ряде исследований установлено, что описанная выше реакция против белка виментина может быть обусловлена перекрестной реакцией против другого микобактериального антигена — каталаза-пероксидазного белка микобактерий туберкулеза, который обнаруживается в гранулах при саркоидозе более чем в половине случаев. С помощью полимеразной цепной реакции установлено, что геном вируса простого герпеса 8-го типа (ВПГ8) определялся у 3/4 больных саркоидозом, что могло указывать на вирусную этиологию заболевания, но в дальнейшем эта информация не подтвердилась ни для ВПГ8, ни для ряда других нейротропных вирусов [17–20]. Схема патогенеза нейросаркоидоза представлена на рис. 1.

Несмотря на более частое поражение при саркоидозе дыхательной и лимфатической систем, может отмечаться вовлечение и других органов и тканей. Инвалидизирующие и жизнеугрожающие последствия возможны при поражении нервной системы [2, 6, 21].

Коварство нейросаркоидоза заключается в сложности его прижизненной диагностики и ввиду малой информативности нейровизуализационных и лабораторных исследований, а также внезапного и быстрого развития осложнений, приводящих к грубым неврологическим нарушениям или летальному исходу. Кроме того, по клинической картине нейросаркоидоз близок к широкому спектру неврологических заболеваний, что затрудняет его своевременную диагностику [22].

Поражение нервной системы при аутоиммунной модели патогенеза саркоидоза может быть обусловлено инициацией аутоиммунного ответа в других тканях с дальнейшей перекрестной реакцией против собственных антигенов. Вопрос о мишенях аутоантител, синтезируемых при саркоидозе, остается открытым, и ему посвящено множество современных исследований [2, 22, 23].

Нейросаркоидоз с поражением центральной нервной системы

При скоплении гранул в толще сосудистой стенки или паренхиме головного мозга возможно развитие клинических проявлений ишемических поражений полушарий головного мозга, мозгового ствола или диссеминированного очагового поражения, трудноотличимого от рассеянного склероза как клинически, так и с помощью методов лучевой диагностики. Редким и тяжелым клиническим проявлением саркоидоза является геморрагический инсульт [24–26]. В исключительных случаях возможно формирование массивных гранул с характерным для опухолевых заболеваний

масс-эффектом [26–28]. Поражение каротидного бассейна с преимущественным вовлечением глазных артерий приводит к преходящей слепоте и повторным транзиторным ишемическим атакам [29]. Микроангиопатии при саркоидозе имеют различную, не до конца изученную природу. С одной стороны, поражение мелких сосудов возможно в результате прямого гранулематозного воздействия на сосудистую стенку и *vasa vasorum*, с другой — вследствие иммунных изменений (включая эндотелиальную дисфункцию и аутоиммунные механизмы), приводящих к серьезным дисрегуляторным и структурным внутрисосудистым нарушениям [30]. Генерализованное поражение мелких сосудов нередко способствует развитию множественных церебральных ишемических и геморрагических очагов с клинической картиной нарастающего неврологического, в том числе когнитивного, дефицита, потерей зрения и т. д. [26, 27, 30]. Формирование гранул в гипоталамо-гипофизарной области приводит к развитию таких эндокринных расстройств, как гипопитуитаризм, гиперпролактинемия, гипотиреоз, несахарный диабет и синдром Иценко—Кушинга. Особенно характерна гиперпролактинемия, связанная с усиленной продукцией пролактина аденогипофизом, которая может быть связана как с нарушениями мозгового кровообращения, так и с воспалительными процессами в данной области. Пролактин как стимулятор аутоиммунитета, в свою очередь, способен усиливать аутоиммунные процессы при саркоидозе [30–33].

Вегетативные расстройства часто представлены усиленным потоотделением, жаждой, лихорадкой, нарушением аппетита и повышенной сонливостью. Характерной особенностью данной формы патологии является регресс эндокринных и вегетативных нарушений на фоне иммуносупрессивной терапии. Вовлечение в гранулематозное воспаление оболочек головного мозга может стать причиной парциальных или генерализованных эпилептических приступов вследствие раздражения коры головного мозга [22].

Поражение спинного мозга наблюдается в 8–10% случаев нейросаркоидоза, возникает в результате внутривещного или менингоградикулярного формирования гранул. Для спинномозгового нейросаркоидоза характерны изменения цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): повышение уровня интратекального IgG, белка, плеоцитоз и снижение уровня глюкозы, что может ошибочно трактоваться как специфическое инфекционное воспаление [2, 21, 22].

Нейросаркоидоз с поражением периферической нервной системы

Поражение периферической нервной системы при нейросаркоидозе может протекать в виде краниальных мононевропатий, связанных с прямым воздействием гранул [2]. Чаще всего наблюдается невропатия лицевого нерва. Опи-

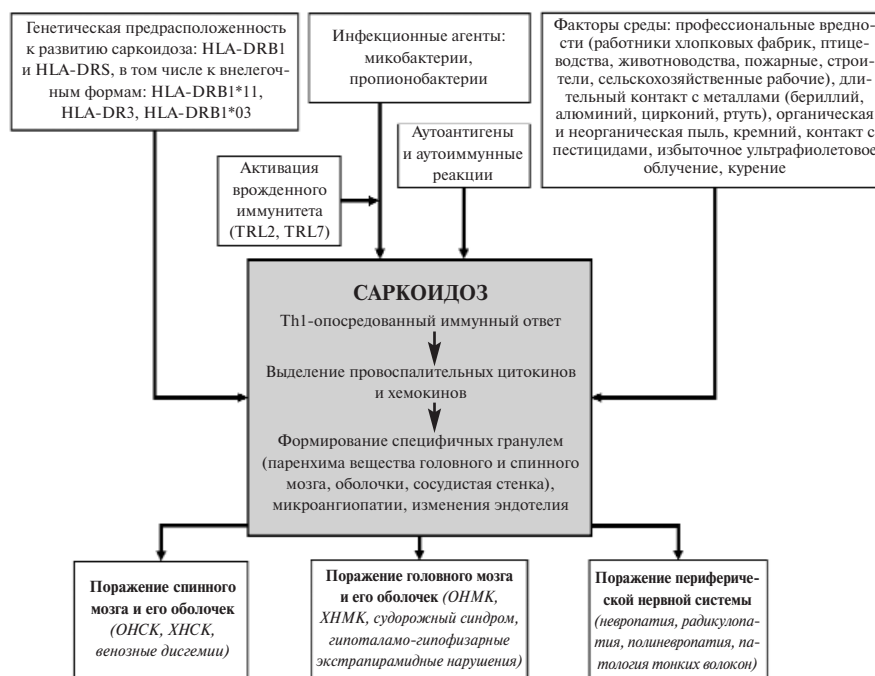


Рис. 1. Патогенез нейросаркоидоза. ОНСК — острый нейросаркоидоз; ХНСК — хронический нейросаркоидоз; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХНМК — хроническое нарушение мозгового кровообращения

сывают также поражения II и VIII пары черепных нервов с соответствующей симптоматикой одно- или двустороннего снижения остроты или выпадения полей зрения; снижения слуха или периферического системного головокружения.

Полиневропатии при нейросаркоидозе, по-видимому, ассоциированы с микрососудистыми и аутоиммунными изменениями. Наиболее распространены сенсомоторные полиневропатии с вовлечением как миелинизированных, так и немиелинизированных волокон. Неоднократно сообщалось о развитии у пациентов острых состояний, напоминающих синдром Гийена—Барре с вегетативными проявлениями или без них [2, 23, 34, 35]. В таких случаях диагноз устанавливается путем исключения иных возможных этиологических факторов полиневропатии, а также на основании данных лабораторной диагностики (изменения ЦСЖ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением при стойком положительном эффекте иммуносупрессивной терапии. Описаны единичные случаи, когда при острой полирадикулоневропатии на фоне саркоидоза возникало повышение уровня IgG против ганглиозида GD1a [34].

Поражение периферической нервной системы при саркоидозе может протекать по типу демиелинизации или аксонопатии, о чем зачастую свидетельствуют данные нейрофизиологических исследований [2, 35]. Если возникает расхождение клинической картины полиневропатии и электрофизиологических данных, следует думать еще об одной возможной форме нейросаркоидоза с поражением тонких волокон периферических нервов [36–39]. Данная форма часто сопутствует аутоиммунным и иным воспалительным заболеваниям и проявляется в виде гипестезии, невропатической боли, аллодинии, расстройства потоотде-

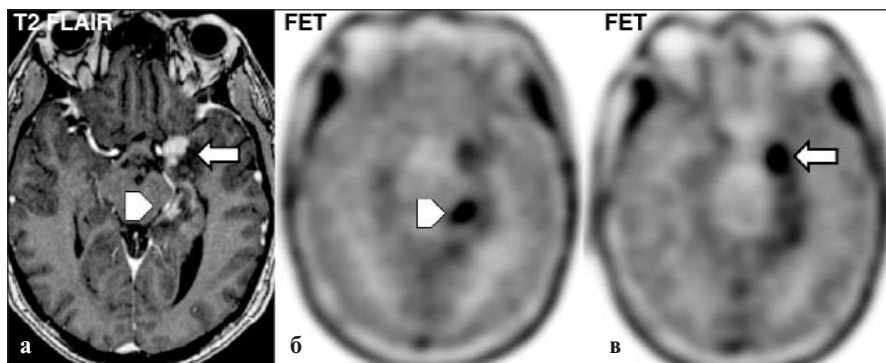


Рис. 2. МРТ головного мозга в режиме FLAIR (а) и ПЭТ/КТ с использованием FET (б, в; стрелками указаны очаги гиперметаболизма радиофармпрепарата)

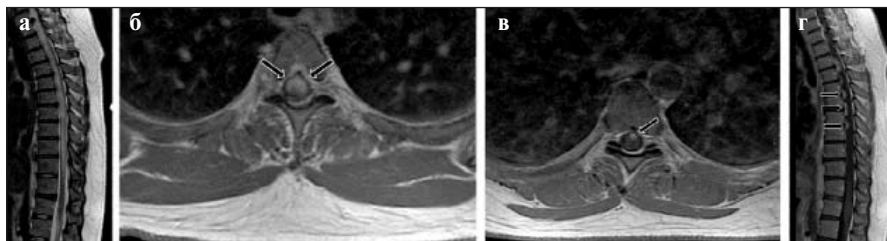


Рис. 3. МРТ позвоночника (а–г). После введения контрастного вещества выявляется несколько интрамедуллярных очагов в шейном и грудном отделах спинного мозга

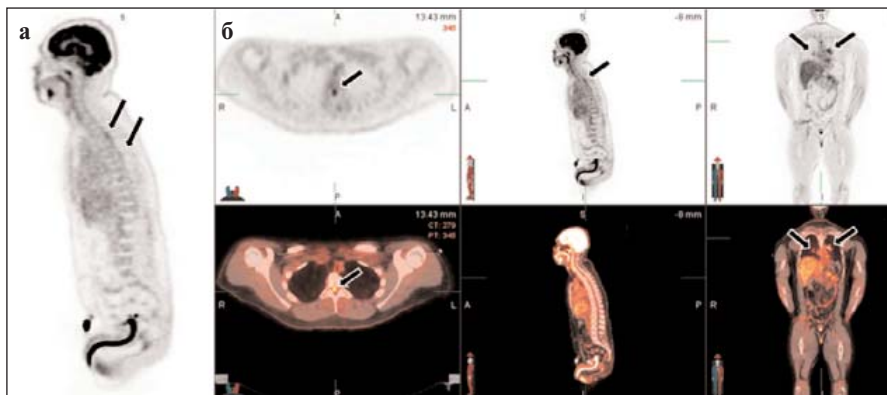


Рис. 4. ПЭТ-КТ (а, б). Видны очаги гиперметаболизма радиофармпрепарата во внутригрудных лимфатических узлах, а также в очагах по ходу спинного мозга (стрелки)

ления и не коррелирует с данными электронейромиографии. На сегодняшний день разработан ряд протоколов обследования больных с подозрением на невропатию тонких волокон, включающих биопсию кожи, которая позволяет выявить снижение плотности кожных нервных волокон [37]. По данным биопсии и аутопсии, в 15% случаев нейросаркоидоза происходит вовлечение в патологический процесс мышечной ткани с развитием миозитоподобных состояний, атрофии, а иногда и с формированием крупных гранулематозных узлов в мышцах [2, 24]. Клинически значимые миопатии наблюдаются не более чем в 1% случаев, хотя субклинические проявления обнаруживаются в 20–50% [24, 25].

Саркоидоз мозговых оболочек

Гранулематозная инфильтрация менингеальной оболочки чаще всего (до 40%) развивается в области базальной

части головного мозга. Это может привести к возникновению описанных выше краниальных мононевропатий и/или эпилептических приступов, а также жизнеугрожающей окклюзионной гидроцефалии, требующей хирургического вмешательства. Характерным признаком саркоидоза мозговых оболочек является их значительное утолщение в базальных отделах, что определяется при МРТ головного мозга с контрастным усилением [2, 24].

Другие редкие формы нейросаркоидоза

Описаны единичные случаи, когда саркоидоз становился причиной развития хореи, паркинсонизма, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, даже при отсутствии сопутствующих иммуносупрессивных состояний [24, 40].

Проблемы диагностики

До настоящего времени не найдено ни одного специфического лабораторного маркера нейросаркоидоза. Все изменения, выявляемые в ЦСЖ, носят неспецифический характер, не коррелируют с радиологической картиной и только помогают исключить другие неврологические заболевания. Лишь при поражении мозговых оболочек возможно специфическое цитологическое исследование ликвора, помогающее предположить диагноз нейросаркоидоза [41]. Гипотеза о важной роли ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в патогенезе нейросаркоидоза и необходимости определения этого показателя в ЦСЖ не нашла подтверждения. Последующие исследования не выявили корреляции между уровнем АПФ в ЦСЖ и наличием нейросаркоидоза [23, 41].

Наиболее достоверным исследованием, доказывающим поражение отдельных нервов, является биопсия нерва, мозговых оболочек или мозговой ткани с выявлением в биоптате характерных гранул с гигантскими эпителиоидными клетками, отсутствием казеозного некроза, преобладанием CD4+ лимфоцитов над CD8+, многочисленными пенстыми макрофагами, В-лимфоцитами и воспалительными изменениями по периферии гранулемы [23].

В настоящее время основная роль в диагностике нейросаркоидоза принадлежит нейровизуализационным методам. С этой целью используют высокопольные магнитно-резонансные томографы с разными режимами исследования и введением пациенту контрастных препаратов на основе гадолиния. Однако неспецифичность нейровизуализационной картины не позволяет создать четкие радиологи-

ческие критерии диагноза нейросаркоидоза ввиду частой неверной интерпретации результатов в пользу схожих неврологических заболеваний [2]. Большие надежды в этом отношении возлагаются на позитронно-эмиссионную томографию/компьютерную томографию (ПЭТ/КТ) с внутривенным введением радиоизотопов F-FET (фторэтилтирозин) и 18F-FDG (фтордезоксиглюкоза) для верификации опухолевых процессов нервной системы. На представленных ПЭТ/КТ-изображениях (рис. 2, 3) определяются очаги гиперметаболизма радиофармпрепарата в различных структурах нервной системы, а также в лимфатических узлах (рис. 4).

Подтверждением диагноза саркоидоза служат данные биопсии пораженных лимфатических узлов и быстрый положительный ответ на иммуносупрессивную терапию [23, 41–45].

Клиническая гетерогенность и трудность достоверного прижизненного выявления нейросаркоидоза в значительной мере обусловлены отсутствием единых общепринятых критериев его диагностики. В августе 2018 г. NCCG (Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group, 2018, США) были предложены диагностические критерии нейросаркоидоза [23]. Нейросаркоидоз можно рассматривать как *возможный* при наличии у больного совокупности клинических, инструментальных и лабораторных признаков, указывающих на заболевание. При этом должны быть исключены другие возможные причины подобных состояний. Результат

гистологического исследования может быть отрицательным. Диагноз *вероятного* нейросаркоидоза устанавливают в случае обнаружения характерных гранулем вне нервной системы. *Достоверным* диагноз нейросаркоидоза считается при гистологическом выявлении специфического гранулематозного поражения нервной системы (независимо от системного поражения других органов). Описанные критерии подчеркивают необходимость поиска специфических диагностических тестов, которые могли бы указывать на формирование этой патологии.

В настоящее время не существует единых стандартов или схем лечения конкретных клинических проявлений нейросаркоидоза, однако уже несколько десятилетий в клинических исследованиях приводятся доказательства эффективности терапии глюкокортикоидами, цитостатиками и ингибиторами ФНО α , а также системного плазмафереза и иммуносорбции [2, 10, 46–49].

Заключение

Таким образом, при саркоидозе возможно поражение как центральной, так и периферической нервной системы, имеющее патогенетически гетерогенный характер, поэтому при распознавании заболевания важно учитывать диагностические критерии нейросаркоидоза.

Работа частично поддержана грантом Правительства Российской Федерации, контракт 14.W03.31.0009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Werner W. Morbus Boeck. In: Lehrbuch der speziellen Pathologie. VEB G. Fischer Verlag; 1970. 137 p.
2. Суслина ЗА, Кистенев БА, Максимова МЮ, Моргунов ВА. Нейросаркоидоз. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 208 с. [Suslina ZA, Kistenev BA, Maksimova MYu, Morgunov VA. *Neirosarkoidoz* [Neurosarcoidosis]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 208 p.]
3. Arkema EV, Yvette YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018 Aug 24;9(11): 227–240. doi: 10.1177/2040622318790197. eCollection 2018 Nov.
4. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, et al. Epidemiology of Sarcoidosis 1946–2013: A Population Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2016 Feb;91(2):183–8. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.024. Epub 2015 Dec 22.
5. Визель АА, Визель ИЮ, Амиров НБ. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. Вестник современной клинической медицины. 2017;10(5):66–73. [Vizel' AA, Vize' IYu, Amirov NB. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2017;10(5): 66–73 (in Russ.)].
6. Rossi G, Cavazza A, Colby TV. Pathology of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Aug;49(1):36–44. doi: 10.1007/s12016-015-8479-6.
7. Шахмурадова ДА, Палеев НР, Горенков РВ, Черейская НК. Эпидемиология саркоидоза. Здоровье и образование в XXI веке. 2007;9(4):391. [Shakhmuradova DA, Paleev NR, Gorenkov RV, Chereiskaya NK. Epidemiology of sarcoidosis. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2007;9(4):391. (In Russ.)].
8. Gerke AK. Morbidity and Mortality in Sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2014 Sep; 20(5):472–8. doi: 10.1097/MCP.0000000000000080.
9. Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The etiological role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4): 561–8. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.001. Epub 2015 Sep 19.
10. Дзямпаев АТ. Неврологические проявления нейросаркоидоза. Дис. канд. мед. наук. Москва; 2010. 111 с. [Dzampaev AT. Neurological manifestations of neurosarcoidosis. Dis. cand. med. sci. Moscow; 2010. 111 p.]
11. Ершов ГА, Чурилов ЛП. О возможной аутоиммунной природе саркоидоза: какие аутоантигены вовлечены и почему? Клиническая патофизиология. 2017;23(3):77–82. [Ershov GA, Churilov LP. About the possible autoimmune nature of sarcoidosis: what autoantigens are involved and why? *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2017;23(3):77–82. (in Russ.)].
12. Musaelyan A, Lapin S, Nazarov V, et al. Vimentin as antigenic target in autoimmunity: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2018 Sep;17(9):926–934. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.004. Epub 2018 Jul 17.
13. Kinloch A, Kaiser Y, Wolfgeher D, et al. In Situ humoral immunity to Vimentin in hla-DrB1*03+ Patients With Pulmonary sarcoidosis. *Front Immunol*. 2018 Jul 9;9:1516. doi: 10.3389/fimmu.2018.01516. eCollection 2018.
14. Heinle R, Chang C. Diagnostic criteria for sarcoidosis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr–May; 13(4–5):383–7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.035. Epub 2014 Jan 11.
15. Couture P, Brillet PY, Varin S, et al. Sarcoidosis in Patients with Antisynthetase Syndrome: Presentation and Outcome. *J Rheumatol*. 2018 Aug;45(9):1296–1300. doi: 10.3899/jrheum.171098. Epub 2018 Jul 1.
16. Bindoli S, Dagan A, Torres-Ruiz J, et al. Sarcoidosis and Autoimmunity: From Genetic Background to Environmental Factors. *Isr Med Assoc J*. 2016 Mar–Apr;18(3–4): 197–202.
17. Di Alberti L, Piattelli A, Artese L, et al. Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet*. 1997 Dec 6;350(9092):1655–61.
18. Maeda H, Niimi T, Sato S, et al. Human herpesvirus 8 is not associated with sarcoidosis in Japanese patients. *Chest*. 2000 Oct;118(4):923–7.
19. Belec L, Mohamed AS, Lechapt-Zalcman E, et al. Lack of HHV-8 DNA sequences in sarcoid tissues of French patients. *Chest*. 1998 Sep; 114(3):948–9.
20. Sugaya M, Nakamura K, Takahiro W, et al. Human herpesvirus type 8 is not detected in cutaneous lesions of sarcoidosis. *Br J Dermatol*. 1999 Oct;141(4):769.

21. Деконенко ЕП. Нейросаркоидоз. Неврологический журнал. 2002;(1):4-9. [Dekonenko EP. Neurosarcoidosis. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2002;(1):4-9. (In Russ.)].
22. Agnihotri S, Singhal T, Stern B, Cho T. Neurosarcoidosis. *Semin Neurol*. 2014 Sep; 34(4):386-94. doi: 10.1055/s-0034-1390387. Epub 2014 Nov 4.
23. Stern BJ, Royal W, Gelfand JM, et al. Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol*. 2018 Dec 1;75(12):1546-1553. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2295.
24. Kimura H, Takeuchi J, Tsutada T, et al. A case of neurosarcoidosis with recurrent brainstem infarction, obstructive hydrocephalus and brainstem atrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2018 Jul 27;58(7):445-450. doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001155. Epub 2018 Jun 30.
25. Maskery MP, Cooper PN, Pace A. Neurosarcoidosis associated with intracerebral haemorrhage: a challenge in diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2018 Jun;18(3):246-249. doi: 10.1136/practneurol-2017-001794. Epub 2018 Jan 23.
26. Jachiet V, Lhote R, Rufat P, et al. Clinical, imaging, and histological presentations and outcomes of stroke related to sarcoidosis. *J Neurol*. 2018 Oct;265(10):2333-2341. doi: 10.1007/s00415-018-9001-x. Epub 2018 Aug 14.
27. Vargas A, Gorelick PB, Testai FD. Progressive central nervous system vasculopathy in sarcoidosis: A case report. *J Neurol Sci*. 2016 Mar 15;362:153-4. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.050. Epub 2016 Jan 23.
28. Maskery MP, Cooper PN, Pace A. Neurosarcoidosis associated with intracerebral haemorrhage: a challenge in diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2018 Jun;18(3):246-249. doi: 10.1136/practneurol-2017-001794. Epub 2018 Jan 23.
29. Kidd DP, McCabe DJ, Wilhelm T, et al. Carotid arteritis causing amaurosis fugax and ischaemic cerebrovascular events in neurosarcoidosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Jun; 169:103-106. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.03.019. Epub 2018 Mar 22.
30. Siasos G, Paraskevopoulos T, Gialafos E, et al. Vascular function and ocular involvement in sarcoidosis. *Microvasc Res*. 2015 Jul;100:54-8. doi: 10.1016/j.mvr.2015.03.008. Epub 2015 Apr 29.
31. Bihan HG, Fysekidis M, Cohen R, et al. Sarcoidose: l'atteinte des hormones a dependance antehypophysaire est insuffisamment diagnostiquee. *La Presse Medicale*. 2012;41(10):524-9.
32. Nakao K, Noma K, Sato B, et al. Serum prolactin levels in eighty patients with sarcoidosis. *Eur J Clin Invest*. 1978 Feb;8(1):37-40.
33. Али Н, Каледина ЕА, Петяева АВ и др. Гиперпролактинемия и аутоиммунитет. Клиническая патофизиология. 2018;24(3):27-39. [Ali N, Kaledina EA, Petyaeva AV, et al. Hyperprolactinemia and autoimmunity. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2018;24(3):27-39. (In Russ.)].
34. Chatani H, Tanaka M, Nagata T, et al. Guillain-Barre syndrome-like-onset neurosarcoidosis positive for immunoglobulin G anti-N-acetylgalactosaminyl-GD1a antibody. *J Clin Neurosci*. 2014 Jan;21(1):170-2. doi: 10.1016/j.jocn.2013.01.015. Epub 2013 Jul 31.
35. Oldroyd A, Dawson, T, Nixon J. A case of neurosarcoidosis that presented with symptoms of Guillain-Barre syndrome. *BMJ Case Rep*. 2011 Apr 1;2011. pii: bcr0220113800. doi: 10.1136/bcr.02.2011.3800.
36. Sene D. Small fiber neuropathy: diagnosis, causes and treatment. *Joint Bone Spine*. 2018 Oct;85(5):553-559. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.11.002. Epub 2017 Nov 16.
37. Levin TD, Saperstein DS. Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patient. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):413-7. doi: 10.1007/s10067-014-2850-5. Epub 2014 Dec 24.
38. Lauria G, Merkies ISG, Faber CG. Small fiber neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2012 Oct; 25(5):542-9. doi: 10.1097/WCO.0b013e32835804c5.
39. Левин ОС, Дзампаев АТ. Диагностика и лечение нейросаркоидоза. Альманах клинической медицины. 2006;(13):113-21. [Levin OS, Dzampaev AT. Diagnostics and Treatment of Neurosarcoidosis. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2006;(13):113-21. (In Russ.)].
40. Hottenrott T, Dersch R, Berger B, et al. The intrathecal, polyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort. *Fluids Barriers CNS*. 2015 Dec 13;12:27. doi: 10.1186/s12987-015-0024-8.
41. Wengert O, Rothenfusser-Korber E, Vollrath B, et al. Neurosarcoidosis: correlation of cerebrospinal fluid findings with diffuse leptomeningeal gadolinium enhancement on MRI and clinical disease activity. *J Neurol Sci*. 2013 Dec 15;335(1-2):124-30. doi: 10.1016/j.jns.2013.09.008. Epub 2013 Sep 11.
42. Jimenez-Bonilla JF, Gonzalez-Gay MA, Banzo I. Usefulness of 18F-FDG-PET/CT imaging in a patient with neurosarcoidosis. *Med Clin (Barc)*. 2018 Dec 14;151(11):464-465. doi: 10.1016/j.medcli.2018.02.024. Epub 2018 Apr 21.
43. Gholamrezanezhad A, Mehta L. 18F-FDG PET/CT helps in unmasking the great mimicker: A case of neurosarcoidosis with isolated involvement of the spinal cord. *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. 2018; 37(3):172-4.
44. Chan M, Hsiao E. Neurosarcoidosis on FET and FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017 Mar; 42(3):197-199. doi: 10.1097/RLU.0000000000001516.
45. Khodarahmi I, Turbin RE, Frohman LP, Ghesani N. 18F-FDG Uptake in Neurosarcoid Dural Plaque on PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016 Sep;41(9):e410-1. doi: 10.1097/RLU.0000000000001284.
46. Joubert B, Chapelon-Abric C, Biard L, et al. Association of Prognostic Factors and Immunosuppressive Treatment With Long-term Outcomes in Neurosarcoidosis. *JAMA Neurol*. 2017 Nov 1;74(11):1336-1344. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2492.
47. Gelfand J, Bradshaw M, Stern B, et al. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: A multi-institutional series. *Neurology*. 2017 Nov 14;89(20):2092-2100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004644. Epub 2017 Oct 13.
48. Riancho-Zarrabeitia L, Delgado-Alvarado M, Riancho J, et al. Anti-TNF- α ; therapy in the management of severe neurosarcoidosis: a report of five cases from a single centre and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Mar-Apr;32(2):275-84. Epub 2013 Dec 9.
49. Tavee JO, Karwa K, Ahmed Z, et al. Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: Clinical aspects and response to IVIG and anti-TNF alpha treatment. *Respir Med*. 2017 May;126:135-138. doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.011. Epub 2017 Mar 9.

Поступила 10.11.2019

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.

Табеева Г.Р., Кирьянова Е.А.

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

Сосудистые когнитивные расстройства и болезнь Альцгеймера: есть ли между ними связь?

Когнитивные нарушения (КН), связанные со старением мозга, являются следствием различных по этиологии и патогенезу расстройств, которые часто сосуществуют у пациентов пожилого возраста и могут оказывать взаимное влияние на клиническую манифестацию, тяжесть и темпы прогрессирования КН. Болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистые КН — наиболее частые формы деменции старшего и пожилого возраста. В последние десятилетия появляется все больше данных о тесной взаимосвязи этих форм вследствие существенного «перекрытия» их факторов риска, клинических проявлений, нейроморфологических изменений, а также генетических и нейровизуализационных биомаркеров. Сложный многокомпонентный характер взаимосвязи этих нарушений обуславливает и трудности разработки эффективных профилактических и терапевтических подходов у таких пациентов.

Ключевые слова: хроническое цереброваскулярное заболевание; болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные расстройства; сосудистая деменция.

Контакты: Гузьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Кирьянова ЕА. Сосудистые когнитивные расстройства и болезнь Альцгеймера: есть ли между ними связь? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):110–115.

Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease: Is there a relationship between them?

Tabeeva G.R., Kirjanova E.A.

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

Cognitive impairment (CI) associated with brain aging is a consequence of disorders varying in etiology and pathogenesis, which often coexist in elderly patients and can have a mutual impact on the clinical manifestation, severity, and rate of progression of CI. Alzheimer's disease (AD) and vascular CI are the most common forms of dementia in the elderly. In recent decades, there has been increasing evidence that there is a close relationship between these forms due to a substantial overlap of their risk factors, clinical manifestations, neuromorphological changes, as well as genetic and neuroimaging biomarkers. The complex multicomponent relationship of these disorders also makes it difficult to elaborate effective preventive and therapeutic approaches in these patients.

Keywords: chronic cerebrovascular disease; Alzheimer's disease; vascular cognitive impairment; vascular dementia.

Contact: Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Kirjanova EA. Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease: Is there a relationship between them? Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):110–115.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-110-115

Одним из величайших достижений XX в. стало увеличение средней продолжительности жизни примерно на 30 лет [1]. Люди в возрасте 85 лет и старше являются наиболее быстро растущим сегментом населения, и сегодня каждый 3-й взрослый старше 85 лет страдает болезнью Альцгеймера (БА) или другими формами деменции, распространенность которых резко возрастет в ближайшие 40 лет, если не будут разработаны профилактические меры [2]. В настоящее время БА является 6-й по значимости и единственной среди ведущих причин смертности, для которой не предложено эффективных мер профилактики и лечения [3].

Старение населения неизбежно ведет к возрастному ухудшению когнитивных способностей. Многие возраст-ассоциированные состояния, такие как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение и др., усугубляются возрастными когнитивными нарушениями

(КН). Хотя предполагается, что связанное с возрастом снижение когнитивных функций может быть потенциально обратимым, тем не менее их природа, точные механизмы формирования остаются неизвестными, что затрудняет разработку эффективных стратегий профилактики и лечения КН.

КН, обусловленные старением мозга, — следствие множественных взаимосвязанных клеточных и молекулярных механизмов, которые могут оказывать синергическое влияние на клиническую манифестацию. Одним из перспективных направлений в изучении КН пожилого возраста стало более глубокое рассмотрение возможных причинно-следственных связей между нейродегенеративной и сосудистой патологией мозга. Такой подход, возможно, изменит традиционные представления о механизмах формирования наиболее частых форм КН.

Сосудистые и нейродегенеративные изменения в процессе старения мозга

Возрастные изменения затрагивают различные системы мозга, в наибольшей степени сосудистую систему, которая ввиду высокой метаболической потребности мозга снабжена рядом структурных и функциональных механизмов. Церебральная микроциркуляция отвечает не только за доставку кислорода и питательных веществ, используемых для метаболизма в головном мозге, но и за выведение токсичных продуктов, обеспечивая соответствующую ионную среду для нейронального функционирования. В процессе старения существенным изменениям подвергается эндотелий микрососудистого русла. Известно, что старение вызывает не только структурные нарушения микроциркуляции, но и развитие процессов нейрогенного воспаления на фоне изменения секреторного фенотипа эндотелиальных клеток [4]. Микроваскулярная эндотелиальная дисфункция и нарушение биодоступности NO — хорошо известные механизмы расстройства сосудистой регуляции в пожилом возрасте [4]. Кроме того, эндотелиальные клетки являются ключевым компонентом гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нарушение функционирования которого играет важную роль в развитии нейродегенерации [4, 5].

При старении ухудшается адаптация церебральной ауторегуляции к высокому артериальному давлению (АД) [6], что может приводить к микрососудистым нарушениям и, в том числе микрогеморрагиям [7]. Старение оказывает также прямое влияние на функционирование нейроваскулярной единицы (НВЕ), вызывая глубокое разобщение нервно-сосудистых взаимодействий, что проявляется в нарушении реактивности мозгового кровотока в ответ на изменение синаптической активности. Возрастное нарушение механизмов нейроваскулярной сопряженности в пожилом возрасте связано со снижением высших кортикальных функций, прежде всего познавательных способностей [8]. Глимфатическая система обеспечивает элиминацию параваскулярных отходов в головном мозге, в том числе выведение нейротоксичных белковых скоплений, включая β -амилоидный пептид (А β), а также облегчает транспорт питательных веществ, липидов, гормонов, факторов роста и нейромодуляторов в паренхиме головного мозга. Экспериментальные исследования показывают, что у лабораторных грызунов пожилой возраст ассоциирован с резким снижением клиренса паренхиматозного А β , что указывает на участие этого процесса в патогенезе БА [9].

Фундаментальным механизмом формирования КН при БА является нейрональная дисфункция, в происхождении которой предполагается роль А β , образующегося из белка-предшественника амилоида (APP). Однако не установлено, каким образом эти пептиды влияют на дисфункцию нейронов. При БА отложение А β может происходить как в паренхиме головного мозга, так и внутри и вокруг церебральных кровеносных сосудов, что выявляется у 80–95% пациентов [10]. Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) может вызывать окклюзию кровеносных сосудов, микроинфаркты, ишемию, микрогеморрагии и воспалительные изменения. Все эти факторы способны привести к гибели нейронов и прогрессированию БА.

«Перекрытие» факторов риска

БА и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) имеют ряд общих факторов риска, которые часто встречаются у людей среднего и пожилого возраста. Главными причинами ЦВЗ являются АГ, инсульт и сердечная недостаточность. Эти заболевания во многом взаимосвязаны и имеют общие патогенетические факторы, в частности атеросклероз. Все известные факторы риска атеросклероза были предметом исследований также и при БА, в том числе по данным Фраммингемской шкалы, оценивающей профиль сердечно-сосудистого риска на основе возраста, пола, наличия СД, курения, уровня систолического АД, общего холестерина и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Значительный сердечно-сосудистый риск был связан с маркерами патологического старения мозга: снижением объема мозга и наличием гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) мозга при нейровизуализации, а также с ухудшением когнитивных способностей, причем как у лиц с нормальными когнитивными функциями, так и у пациентов с легкими КН [11]. Более того, высокий сердечно-сосудистый риск является надежным предиктором перехода умеренных КН в стадию деменции при БА [12]. Анализ влияния этих факторов риска крайне важен, прежде всего для понимания возможных механизмов «перекрытия» ЦВЗ и БА.

АГ — важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Длительно существующая АГ приводит к снижению эластичности преимущественно мелких сосудов, утолщению их стенок и сужению просвета [13]. Эти изменения сопровождаются снижением мозгового кровотока, что является важным этапом в патофизиологии как БА, так и ЦВЗ. Эпидемиологические исследования показали, что АГ — фактор риска развития деменции, но эта связь является весьма сложной [14]. Противоречивые сведения получены о влиянии антигипертензивных препаратов на риск развития БА [15].

В то же время имеются данные о том, что и в пожилом возрасте АГ тесно связана с более высоким риском развития БА. В Bronx Aging Study [16] у участников с диастолическим АД (ДАД) 70 мм рт. ст. вероятность развития БА была в 2 раза выше, чем у пациентов с ДАД 90 мм рт. ст., и этот риск был даже более значительным при устойчиво низком ДАД. Интересно, что для систолического АД (САД) такой взаимосвязи не выявлено, а связь между диастолической гипотензией и БА оказалась достоверной. В отношении сосудистых КН (СКН) такой ассоциации не получено. Объединенный анализ данных Rotterdam Study (n=6668) и Gothenburg H-70 Study (n=317) показал, что при исходной диастолической гипотензии риск БА и СКН был достоверно более высоким и этот риск был выше и у лиц, использующих антигипертензивные препараты [17]. Метаанализ 20 популяционных исследований продемонстрировал, что снижение ДАД в более позднем возрасте может способствовать уменьшению церебральной перфузии, что, в свою очередь, может приводить к увеличению накопления церебрального А β [18]. Наконец, самое масштабное исследование, посвященное связи АД, деменции и антигипертензивной терапии, проведено на основании результатов измерения АД у 2 593 629 лиц без КН в возрасте 40 лет и старше [19]. Подъем САД на 10 мм рт. ст. сопровождался снижением риска деменции на 9,2%. Однако степень риска зависела и от длительности АГ: риск появления деменции уменьшился на 15,8% через 0–5 лет, на

5,8% через 5–10 лет и на 1,6% через 10 лет и более. При этом риск развития БА при АГ был на 4,3% ниже, а при сосудистой деменции — на 7,0% выше [19]. Эти противоречивые данные, по-видимому, связаны с различным характером взаимоотношений БА и АГ в разных возрастных группах и требуют дальнейшего анализа.

Гиперлипидемия — один из важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Холестерин, поставляемый в виде липопротеинового комплекса, такого как ЛПВП, имеет важное значение для созревания синапсов и поддержания синаптической пластичности. Исследования показали, что липопротеинлипаза (фермент, который расщепляет триглицериды, прежде всего липиды протеинов очень низкой плотности) может быть вовлечена в биологические механизмы как при БА, так и при ЦВЗ посредством взаимодействия с липопротеинами мозга [20]. Аполипопротеин Е играет существенную роль в катаболизме компонентов богатых триглицеридами липопротеинов и в транспорте холестерина. Уровень холестерина влияет на клиренс Аβ и образование нейрофибриллярных клубков, воздействуя на липидные рафты, расположенные на мембранах нейронов. В ранних эпидемиологических исследованиях предполагалось, что статины могут снизить заболеваемость БА на 70% [21]. Однако результаты более поздних крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показали, что использование статинов не снижает риск БА [22].

СД увеличивает риск возникновения БА [23]. Существует две точки зрения по этому вопросу. Одним из выводов Rotterdam Study явились данные о том, что избыток инсулина или глюкозы при СД 2-го типа может способствовать развитию БА. Другая точка зрения предполагает, что в целом дефицит инсулина в результате либо инсулинорезистентности на ранних стадиях СД 2-го типа, либо его абсолютного дефицита, который возникает при длительном течении этого заболевания, приводит к нарушению способности инсулина выполнять свои функции в мозге, что вызывает развитие БА [23]. С этим связано рождение концепции «сахарного диабета 3-го типа», которая рассматривает общие патофизиологические механизмы БА и СД.

Аэробные упражнения и физическая активность снижают частоту как сердечно-сосудистых заболеваний, так и БА, причем степень этого снижения зависит от уровня физической активности [24].

Длительное курение сигарет, по некоторым данным, является независимым фактором риска развития БА, сердечно-сосудистой патологии и ЦВЗ, причем действие этого фактора имеет дозозависимый эффект [18]. Метаанализ исследований, проведенных в 1990-х и начале 2000-х гг., показал, что у курильщиков по сравнению с некурящими риск развития БА был выше в 1,79 раза, а СКН — в 1,78 раза [25].

Депрессия считается общим фактором риска для БА и сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Эти два расстройства могут иметь сходные этиологические факторы. Большое депрессивное расстройство связано с избирательной потерей норадренергических клеток в области голубого пятна и потерей серотонергических нейронов дорсального ядра шва, такие же изменения характерны и для БА. Другим общим патофизиологическим механизмом может быть гипергомоцистеинемия, которая выявляется как при БА, так и при депрессии [18].

«Перекрытие» нейропатологических изменений

Клинико-нейропатологические исследования последних лет показывают, что у лиц пожилого возраста с деменцией наиболее распространенной является сочетанная патология (ЦВЗ и БА), причем это сочетание характерно именно для БА, а не для других форм нейродегенеративных расстройств. Например, среди 4429 диагностированных случаев БА частота ЦВЗ и любой сосудистой патологии составляла 32% у пациентов специализированных клиник памяти и 80% у пациентов, включенных в различные РКИ [26]. Примерно у 20% из них выявлялись лакуны и микроинфаркты. Предполагается, что сосуществование сосудистой и нейродегенеративной патологии, по-видимому, может снижать порог формирования деменции, первично обусловленной нейродегенеративным процессом. В одном из популяционных исследований установлено, что в 38% случаев деменции имелась смешанная патология с наличием как сосудистых, так и альцгеймеровского типа изменений и только в 21–24% обнаружена «чистая БА» [27].

Наиболее распространенными формами сосудистой патологии при БА являются поражения мелких сосудов [26]. Клинико-патологические исследования показывают, что сосудистые заболевания существенно влияют на частоту и тяжесть нейродегенеративного процесса. В долгосрочном исследовании Religious Order study у пожилых монахинь, у которых на аутопсии выявлялись признаки сочетания БА и инфарктов головного мозга, отмечались более выраженные КН и более высокая распространенность деменции, чем у пациентов без сопутствующей сосудистой патологии [28]. По сравнению с «чистой БА» для достижения порога деменции потребовался меньший вклад нейродегенеративной патологии (т. е. меньшее количество нейрофибриллярных сплетений) при наличии сопутствующих лакунарных инфарктов в подкорковых структурах, включая базальные ганглии, таламус или глубокие отделы белого вещества. Наличие разных форм сосудистой патологии увеличивает вероятность развития деменции при сочетанных заболеваниях почти в 5 раз и характеризуется ее более ранним началом [27].

Хотя четкие нейропатологические критерии для сосудистой деменции окончательно не сформулированы и КН чаще развиваются в результате накопительного эффекта сочетанной патологии, уже понятно, что именно множественные микроинфаркты, лакуны в подкорковых структурах, а не макроинфаркты или патология крупных сосудов, наиболее тесно связаны с КН. Диффузные изменения белого вещества с вовлечением перивентрикулярных и более глубоких областей также часто наблюдаются при сосудистой деменции. Сопутствующие изменения структуры гиппокампа, в том числе склеротические, вносят вклад в эту комплексную патологию, а также в прогрессирование БА [26].

На связь с сосудистой патологией мозга указывают исследования форм БА с ранним и поздним началом [29]. В работе Y. Iturria-Medina и соавт. [30] (1171 клинически здоровый участник и пациенты с поздним началом БА) показано, что изменения мозгового кровотока были наиболее ранним маркером последующего развития БА. Анализ пациентов с ранним началом БА также убедительно продемонстрировал связь между БА и сосудистой патологией. Ассоциированные с ранним дебютом БА мутации обнаруживаются в APP, из которого происходит пептид Аβ, или в γ-секретазе, которая

обеспечивает выделение Аβ из APP. Сравнение носителей этих мутаций и лиц без таковых показывает, что наиболее ранними являются изменения уровня Аβ, которые начинаются приблизительно за 30 лет до появления первых симптомов БА, затем возникает ГИБВ, обнаруживаемая при нейровизуализации мозга. У носителей этой мутации ГИБВ появлялась за 6,6 года до клинического дебюта заболевания [31]. ГИБВ — один из важных маркеров ЦВЗ с поражением мелких сосудов [32], в том числе ишемического и геморрагического инсульта, микрокровоизлияний, а также хронической гипоперфузии мозга и увеличения проницаемости ГЭБ, в результате которого происходит утечка жидкости в окружающие ткани мозга. Примечательно, что эти изменения являются более надежными предикторами клинического исхода БА, чем такие хорошо известные маркеры, как объем гиппокампа и кортикальная атрофия [33]. Представленные данные убедительно доказывают, что сосудистая дисфункция является не только сопутствующей БА патологией, но и, вероятнее всего, связана с ней причинно-следственными отношениями.

Патогенетические основы сосуществования БА и ЦВЗ и возможности коррекции этих заболеваний

И ЦВЗ, и БА характеризуются медленно прогрессирующим снижением когнитивных функций, но до конца непонятно, каким образом взаимодействуют эти две формы нейропатологии. Возможно независимое влияние этих двух заболеваний на формирование когнитивного дефицита. Однако есть множество данных, указывающих на общие патологические механизмы БА и ЦВЗ.

Снижение мозгового кровотока характерно для формирования СКН, но также наблюдается и у пациентов с БА [34]. Предполагается, что длительно существующее снижение мозгового кровотока приводит к возникновению участков гипоперфузии и микрососудистых повреждений, способствуя агрегации продуктов крови, развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению клиренса Аβ. Другим фактором, который может способствовать уменьшению регионального мозгового кровотока, является снижение синтеза эндотелиального NO, которое наблюдается при БА [34].

Аномальная агрегация белка Аβ часто происходит в непосредственной близости от микроциркуляторного русла головного мозга. Белок Аβ проникает в стенки сосуда, нарушает функции ГЭБ. Отложение белка Аβ в стенках сосудов головного мозга также приводит к возникновению ЦАА, увеличивая риск кровоизлияния в мозг. Вероятность повторных геморрагических инсультов, а также ишемических событий, вызванных стенозом сосудистой стенки и олигиемией, возрастает по мере накопления Аβ как при ЦАА, так и при БА. Этот патологический каскад приводит к атрофии медиальной височной доли, снижению когнитивных функций и прогрессирующей атрофии головного мозга [35].

HVE — важный структурно-функциональный компонент ЦНС, который играет фундаментальную роль при широком спектре заболеваний, являющихся причиной КН. Нейронная активность требует постоянного и регулируемого кровотока, который осуществляется с помощью различных сигнальных молекул (ионов, арахидоновой кислоты, метаболитов NO, аденозина, нейротрансмиттеров и нейропептидов) [5]. Мозговые микрососуды образуют физиче-

скую основу ГЭБ, который обычно препятствует проникновению макромолекул, таких как нейроактивные пептиды и белки, в мозг. При БА дисфункция HVE может вызывать нарушение его проницаемости.

Изменения проницаемости ГЭБ закономерно приводят к ионному дисбалансу и накоплению токсичных продуктов метаболизма, а следствием этого являются синаптическая, нейрональная дисфункция, нарушение транспорта глюкозы и скорости метаболизма. Накопление Аβ может способствовать изменению проницаемости ГЭБ и одновременно активации микроглии и развитию воспалительных реакций [36].

Холинергический дефект, при котором наблюдается уменьшение количества никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и холинергических нейронов в базальном переднем мозге (особенно в базальном ядре Мейнерта), является основой «холинергической гипотезы» — старейшей модели нейробиологической дисфункции при БА [37]. По-видимому, подавление центральной холинергической нейротрансмиссии — одно из самых ранних нейропатологических изменений на доклинической стадии БА. Предполагают, что агрегация амилоидных бляшек в неокортексе, который является частью центральной холинергической системы, напрямую связана с прогрессированием КН, а также с более высоким потреблением кислорода в состоянии покоя, с одной стороны, и со снижением холинергической иннервации корковых кровеносных сосудов — с другой, что ведет к развитию микроваскулярной патологии, которая выявляется у большинства пациентов с БА [20].

Понимание сложных патофизиологических механизмов сопряженности сосудистых и нейродегенеративных нарушений при КН предполагает использование различных терапевтических подходов для их коррекции. Прежде всего представляют интерес лекарственные средства с множественными механизмами действия и одновременно установленной клинической эффективностью при различных по этиологии КН.

Винпоцетин (Кавинтон®) — (3 α, 16 α)-эбурнамин-14-карбоновой кислоты этиловый эфир — синтетическое производное алкалоида барвинка. Винпоцетин широко используется во многих странах для лечения состояний после инсульта, неврологических нарушений и КН при ЦВЗ и др. [38]. Значимых побочных эффектов и токсичности препарата при использовании в терапевтических дозах не зарегистрировано, считается, что он безопасен при длительном применении [39]. В последние годы получено много новых данных об эффектах и механизмах действия винпоцетина при различных заболеваниях [38].

Химическая структура, фармакокинетика, метаболизм и распределение в винпоцетина в организме хорошо изучены [40]. Винпоцетин может проходить через ГЭБ при пероральном или внутривенном введении. В многочисленных экспериментальных работах исследованы множественные механизмы действия препарата. Показаны его протективные свойства после ишемического повреждения мозга [38], а также эффективность при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и БА [38].

Положительное влияние винпоцетина при ЦВЗ связывают с несколькими механизмами действия. Винпоцетин улучшает мозговое кровообращение, оказывая сосудорасширяющее действие и усиливая церебральный метаболизм

посредством увеличения поглощения кислорода и глюкозы и повышения выработки нейрональной АТФ [40]. В культуре нейрональных клеток было показано, что винпоцетин действует как антиоксидант и предотвращает нейротоксическое увеличение уровня внутриклеточного Ca^{2+} и Na^{2+} [40]. Это в совокупности определяет нейропротективные свойства препарата.

Одними из наиболее ранних идентифицированных эффектов винпоцетина были блокирование фосфодиэстеразы и увеличение концентрации циклического гуанозинмонофосфата, что может оказывать влияние на многие медиаторные системы: холинергические, адренергические, серотонинергические и определять его ноотропные свойства. Увеличение пула циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) обуславливает релаксацию миофибрилл, расширение кровеносных сосудов и увеличение объемной скорости кровотока в ишемизированных тканях. Кроме того, повышение содержания цАМФ в тромбоцитах сопровождается снижением их агрегации. Помимо вазодилатации, в недавних исследованиях выявлены новые свойства винпоцетина, позволяющие использовать его при хронических сосудистых заболеваниях, связанных с ремоделированием сосудистой структуры. Так, Y. Cai и соавт. [41] установили, что винпоцетин в значительной степени уменьшает утолщение стенки сосуда и развитие неointимальных образований в сонных артериях после их лигирования и заметно подавляет спонтанное ремоделирование эксплантов подкожной вены человека в культуре *ex vivo*. Винпоцетин ослабляет неointимальную гиперплазию сонной артерии и сосудистый тромбоз после повреждения сосудов, а также эффекты атеросклеротического поражения сосудов [41]. Таким образом, винпоцетин может представлять собой перспективное лекарственное средство для терапии состояний, ассоциированных с атеросклеротическим поражением сосудов.

Исследования последних лет позволили выявить уникальные противовоспалительные свойства винпоцетина [38]. Препарат является ингибитором киназы IκB, которая играет важную роль в опосредовании клеточных воспалительных реакций и экспрессии разнообразных провоспалительных медиаторов, включая цитокины, хемокины и молекулы адгезии. Что еще более важно, о противовоспалительном действии винпоцетина свидетельствуют результаты многоцентрового исследования, в котором приняли участие 60 пациентов с инсультом: у получавших винпоцетин наблюдалось лучшее восстановление неврологической функции, что коррелировало с более низким уровнем активации провоспалительных медиаторов [42].

Таким образом, винпоцетин является агентом с множественным механизмом действия на различные процессы. Такие его свойства, как вазодилатация, антиоксидантное, противовоспалительное, антитромботическое и сосудистое

антимоделирующее действие, могут оказывать синергический эффект, что обеспечивает значительное преимущество этого препарата при многофакторных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваниях. Эффективность винпоцетина при широком спектре патологических состояний может объясняться тем, что многие хронические, связанные с возрастом заболевания имеют общие факторы риска и перекрывающиеся патофизиологические механизмы, которые могут служить фармакологическими мишенями для винпоцетина.

Заключение

ЦВЗ и БА — самые частые причины КН в пожилом возрасте. Однако между этими патологическими расстройствами гораздо больше общего, чем только их связь со старением. Возникает вопрос: являются ли БА и сосудистая дисфункция самостоятельными процессами или между ними есть причинно-следственная связь?

Можно предположить, что БА и ЦВЗ вносят независимый вклад в формирование деменций в пожилом возрасте и тяжесть КН является результатом влияния двух отдельных форм патологии. Но не исключено, что один процесс усиливает и ускоряет развитие другого. Накоплено достаточно данных, чтобы рассматривать модель синергического действия сосудистых и нейродегенеративных процессов как основную гипотезу на ранних стадиях заболевания [24]. Существуют доказательства того, что цереброваскулярная патология способна ускорить прогрессирование БА, начиная с доклинической стадии [3]. Возможно, что как аддитивные, так и синергические процессы влияют на снижение когнитивных функций на разных стадиях этих патологических процессов. По-видимому, на поздних стадиях заболевания доминирует взаимное аддитивное влияние сосудистых и нейродегенеративных процессов, что на клиническом уровне характеризуется быстрым темпом прогрессирования когнитивного дефицита. С практической точки зрения оправданным является эффективный контроль сосудистых факторов риска, что позволит отдалить манифестацию БА. Согласно заключению экспертов (World Dementia Council), «регулярная физическая активность и лечение сердечно-сосудистых факторов риска (СД, ожирение, курение и АГ) способствуют снижению риска КН и могут уменьшить риск деменции» [24, 25, 35]. Более того, использование некоторых препаратов для лечения ЦВЗ, например блокаторов рецепторов ангиотензина и диуретиков, может снизить накопление Аβ [24].

В настоящее время поиск фармакологических методов коррекции КН продолжается, и предварительные результаты указывают на то, что сложная многофакторная природа этих нарушений требует воздействия одновременно на их множественные факторы риска и механизмы развития на самых ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oeppen J, Vaupel JW. Broken limits to life expectancy. *Science*. 2002 May 10;296(5570):1029–31.
2. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013 May 7;80(19):1778–83. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5. Epub 2013 Feb 6.
3. van Norden AGW, van Dijk EJ, de Laat KF, et al. Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: From mutually exclusive to interaction. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Mar;1822(3):340–9. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.07.003. Epub 2011 Jul 14.
4. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, et al. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Oct;65(10):1028–41. doi: 10.1093/gerona/gdq113. Epub 2010 Jun 24.
5. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 Jun;11(6):710–7. doi: 10.1016/j.jalz.2014.10.008. Epub 2014 Dec 12.

6. Toth P, Tucsek Z, Sosnowska D, et al. Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II- induced hypertension. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Nov;33(11):1732-42. doi: 10.1038/jcbfm.2013.143. Epub 2013 Aug 14.
7. Deak F, Freeman WM, Ungvari Z, et al. Recent Developments in Understanding Brain Aging: Implications for Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Jan;71(1):13-20. doi: 10.1093/gerona/glv206. Epub 2015 Nov 20.
8. Sorond FA, Kiely DK, Galica A, et al. Neurovascular coupling is impaired in slow walkers: the MOBILIZE Boston Study. *Ann Neurol*. 2011 Aug;70(2):213-20. doi: 10.1002/ana.22433. Epub 2011 Jun 14.
9. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol*. 2014 Dec;76(6):845-61. doi: 10.1002/ana.24271. Epub 2014 Sep 26.
10. Vinters HV. Emerging concepts in Alzheimer's disease. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:291-319. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-163927. Epub 2014 Oct 29.
11. Jefferson AL, Hohman TJ, Liu D, et al. Adverse vascular risk is related to cognitive decline in older adults. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(4):1361-73. doi: 10.3233/JAD-141812.
12. Viticchi G, Falsetti L, Buratti L, et al. Framingham risk score can predict cognitive decline progression in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2015 Nov;36(11):2940-2945. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.023. Epub 2015 Jul 26.
13. Остроумова ТМ, Парфенов ВВ, Остроумова ОД. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):70-6. [Ostroumova TM, Parfenov VV, 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
14. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, et al. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2011 Sep;22(5):646-59. doi: 10.1097/EDE.0b013e31822708b5.
15. Xu G, Bai F, Lin X, et al. Association between Antihypertensive Drug Use and the Incidence of Cognitive Decline and Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4368474. doi: 10.1155/2017/4368474. Epub 2017 Sep 28.
16. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al. Leisure Activities and the Risk of Dementia in the Elderly. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2508-16.
17. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001 Jan-Feb;12(1):33-9.
18. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and dementia - a comprehensive review. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009 Jul;2(4):241-60. doi: 10.1177/1756285609103483.
19. Gregson J, Qizilbash N, Iwagami M, et al. Blood pressure and risk of dementia and its subtypes: a historical cohort study with long-term follow-up in 2.6 million people. *Eur J Neurol*. 2019 Jun 24. doi: 10.1111/ene.14030. [Epub ahead of print].
20. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, et al. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Feb 9;7:69-87. doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.005. eCollection 2017.
21. Li G, Larson EB, Sonnen JA, et al. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2007 Aug 28;69(9):878-85.
22. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010 Mar 23;74(12):956-64. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6476a. Epub 2010 Mar 3.
23. Schilling MA. Unraveling Alzheimer's: Making Sense of the Relationship between Diabetes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(4):961-77. doi: 10.3233/JAD-150980.
24. Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev*. 2016 Jan;25:13-23. doi: 10.1016/j.arr.2015.11.005. Epub 2015 Nov 28.
25. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007 Aug 15;166(4):367-78. Epub 2007 Jun 14.
26. Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016 May;131(5):659-85. doi: 10.1007/s00401-016-1571-z. Epub 2016 Apr 9.
27. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007 Dec 11;69(24):2197-204. Epub 2007 Jun 13.
28. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813-7.
29. Табеева ГР. Смешанная деменция: роль цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Косакова*. 2018; (9):98-103. [Tabeeva GR. Mixed dementia: the role of cerebrovascular pathology. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Kosakova*. 2018; (9):98-103. (In Russ.)].
30. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun*. 2016 Jun 21;7:11934. doi: 10.1038/ncomms11934.
31. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*. 2010 Oct 21;68(2):270-81. doi: 10.1016/j.neuron.2010.10.013.
32. Strickland S. Blood will out: vascular contributions to Alzheimer's disease. *J Clin Invest*. 2018 Feb 1;128(2):556-563. doi: 10.1172/JCI97509. Epub 2018 Feb 1.
33. Lindemer ER, Salat DH, Smith EE, et al. White matter signal abnormality quality differentiates mild cognitive impairment that converts to Alzheimer's disease from nonconverters. *Neurobiol Aging*. 2015 Sep;36(9):2447-57. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.011. Epub 2015 May 28.
34. Berman SE, Rivera-Rivera LA, Clark LR, et al. Intracranial arterial 4D-flow is associated with metrics of brain health and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015 Dec 1;1(4):420-428.
35. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2):141-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.032. Epub 2012 Aug 11.
36. Hartz AM, Bauer B, Soldner EL, et al. Amyloid-beta contributes to blood-brain barrier leakage in transgenic human amyloid precursor protein mice and in humans with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke*. 2012 Feb;43(2):514-23. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.627562. Epub 2011 Nov 23.
37. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1976 Dec 25;2(8000):1403.
38. Zhang YS, Li JD, Yan C. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *Eur J Pharmacol*. 2018 Jan 15;819:30-34. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.11.041. Epub 2017 Nov 26.
39. Афанасьев ВВ, Румянцева СА. Механизмы действия и особенности клинического применения кавинтона. *Клиническая фармакология*. 2010;(2):13-6. [Afanas'ev VV, Rumyantseva SA. Mechanisms of action and clinical application of Cavinton. *Klinicheskaya farmakologiya*. 2010;(2):13-6. (In Russ.)].
40. Bonoczk P, Gulyas B, Adam-Vizi V, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull*. 2000 Oct;53(3):245-54.
41. Cai Y, Knight WE, Guo S, et al. Vinpocetine suppresses pathological vascular remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 Nov;343(2):479-88. doi: 10.1124/jpet.112.195446. Epub 2012 Aug 22.
42. Zhang F, Yan C, Wei C, et al. Vinpocetine Inhibits NF-kappaB-Dependent Inflammation in Acute Ischemic Stroke Patients. *Transl Stroke Res*. 2018 Apr;9(2):174-184. doi: 10.1007/s12975-017-0549-z. Epub 2017 Jul 9.

Поступила 3.09.2019

Публикация статьи поддержана ОАО «Гедеон Рихтер 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.

Тювина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н., Вербицкая М.С.

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

Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера: дифференциальная диагностика и подходы к терапии

Легкие и умеренные когнитивные нарушения (КН) в пожилом и старческом возрасте могут быть обусловлены различными нервно-психическими заболеваниями, в том числе болезнью Альцгеймера (БА) и депрессией. В обзоре литературы представлены механизмы развития когнитивных КН при БА и депрессивных расстройствах, а также рассмотрены вопросы их динамики, прогноза, дифференциальной диагностики. Описаны депрессии при БА легкой и умеренной степени тяжести, их клинические варианты, течение и подходы к терапии. Показано, что лечение КН сводится к терапии основного заболевания, при котором они возникают. Для терапии депрессии и депрессивных расстройств при БА используются антидепрессанты с учетом их эффективности и переносимости в позднем возрасте.

Ключевые слова: легкие и умеренные когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; депрессия; пожилой возраст; дифференциальная диагностика; терапия; антидепрессанты.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Прохорова СВ, Максимова ТН, Вербицкая МС. Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера: дифференциальная диагностика и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):116–123.

Cognitive impairment in depression and Alzheimer's disease: differential diagnosis and approaches to therapy

Tyuvina N.A., Prokhorova S.V., Maksimova T.N., Verbitskaya M.S.

*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*

Mild to moderate cognitive impairment (CI) in elderly and senile age may be caused by various neuropsychiatric diseases, including Alzheimer's disease (AD) and depression. The literature review presents the mechanisms of CI development in AD and depressive disorders, as well as their course, prognosis, and differential diagnosis. Mild and moderate depressions in AD, their clinical variants, course and treatment approaches are described. Treatment for CI is shown to focus on therapy of the underlying disease, in which the former occurs. Antidepressants are used to treat depression and depressive disorders in AD, by taking into account the efficacy and tolerability of the drugs at old age.

Keywords: mild and moderate cognitive impairment; Alzheimer's disease; depression; elderly age; differential diagnosis; therapy; antidepressants.

Contact: Nina Arkadyevna Tyuvina NA; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Prokhorova SV, Maksimova TN, Verbitskaya MS. Cognitive impairments in depression and Alzheimer's disease: differential diagnosis and approaches to therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):116–123.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-116-123

Легкие и умеренные когнитивные нарушения (КН) в пожилом и старческом возрасте могут быть обусловлены различными заболеваниями, чаще всего нейродегенеративными процессами, несколько реже — цереброваскулярной патологией, далее следуют сочетанные сосудисто-дегенеративные расстройства. Дифференциальная диагностика КН на додементной стадии или на стадии мягкой и умеренной деменции сопряжена с определенными трудностями и базируется прежде всего на данных неврологического, нейропсихологического обследования, результатах нейровизуализации и определении биомаркеров болезни Альцгеймера (БА). Однако когнитивное снижение наблюдается и при депрессиях без органического поражения головного мозга. Оно является следствием депрессивных нарушений (снижения моти-

вации, настроения, внимания, активности, замедления ассоциативных процессов мышления). Сложности при диагностике возникают обычно у пожилых пациентов, особенно с первым клинически выраженным приступом депрессии (рекуррентной, инволюционной). В таких случаях вместо депрессии ошибочно диагностируют деменцию. Помимо этого, депрессия часто встречается и у больных с сосудистой патологией головного мозга и БА [1]. Поэтому необходимо дифференцировать КН на фоне деменции (особенно БА), преимущественно на ранней стадии, при их неглубокой степени и относительной эмоциональной сохранности больных. Общие жалобы на утомляемость, затруднения, возникающие при работе и выполнении повседневных обязанностей, на нарушения памяти, концентрации внимания,

снижение активности требуют тщательного анализа для своевременной профилактики, выбора адекватной и эффективной терапии, определения отдаленного прогноза и улучшения качества жизни пациентов.

КН при БА

Легкие и умеренные КН не должны ограничивать повседневную активность пациента. Снижение социальной, бытовой и профессиональной адаптации разной степени выраженности вследствие нарушения познавательных функций — это всегда проявление деменции [2, 3].

Умеренные КН у 10–15% пациентов могут трансформироваться в деменцию [4]. Безусловными лидерами среди причин ее возникновения являются БА, цереброваскулярные заболевания (сосудистая деменция), смешанная деменция (БА в сочетании с цереброваскулярными расстройствами) и деменция с тельцами Леви. Эти заболевания являются основой 75–80% случаев деменции у пожилых лиц [5, 6]. БА, или деменция Альцгеймеровского типа, представляет собой хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, которое проявляется нарушениями памяти и других когнитивных функций. В основе БА лежит прогрессирующий дегенеративный процесс, связанный с нарушением метаболизма и отложением в головном мозге тау-протеина и бета-амилоида [7]. БА становится причиной деменций не менее чем у 35–40% больных. Распространенность БА у пациентов 65–85 лет составляет 2–10%, а у лиц старше 85 лет — 25% [8–13]. По современным представлениям, существует генетическая предрасположенность к БА, однако для ее клинической реализации необходимо неблагоприятное воздействие внешних средовых факторов [7, 9]. Согласно наиболее обсуждаемой на сегодняшний день «амилоидной гипотезе», отправная точка патогенеза БА — нарушение метаболизма предшественника амилоидного белка [9].

Для БА, как и для других атрофических процессов головного мозга, приводящих к деменции, характерны постепенное начало и неуклонное прогрессивное течение вплоть до глубокого распада интеллекта и всей психической деятельности. При БА наблюдаются прогрессирующие нарушения памяти, касающиеся как запоминания текущих событий и приобретения новых знаний, так и выпадения прошлых запасов информации и навыков от настоящего к прошлому (закон Рибо). Распад памяти составляет основу нарушений ориентировки в месте, времени, пространстве и собственной личности, а также расстройств интеллектуальной деятельности, оптико-пространственного функционирования, речи, практических навыков. Уменьшение способности к абстрагированию, планированию, установлению причинно-следственных связей, обобщению, сравнению затрудняет выполнение профессиональных и других обязанностей. Постепенный распад высших корковых функций (речи, праксиса, гнозиса, письма, счета, чтения) наряду с нарушениями памяти и мышления приводит к тотальной деменции [1]. Сложности диагностики КН при БА возникают на ранних стадиях болезни (додементной, или стадии мягкой деменции). Для ранней диагностики применяют нейропсихологические тесты. Нарушение оптико-пространственной деятельности рано проявляется в тесте рисования часов [1].

Деадаптация в повседневной жизни является важнейшим критерием диагностики деменции при БА. На основании ее степени выраженности выделяют легкую, умеренную

и тяжелую деменцию. При легкой деменции нарушены наиболее сложные виды деятельности — работа, социальная активность, увлечения и хобби. В пределах собственного дома пациенты остаются вполне адаптированными. Самообслуживание не страдает, пациенты редко нуждаются в помощи и могут быть предоставлены сами себе большую часть дня. Умеренная деменция характеризуется появлением трудностей в пределах собственного дома: нарушается пользование бытовой техникой, телефоном, дверным замком и др. Самообслуживание обычно сохраняется, однако больные часто нуждаются в подсказках и напоминаниях, поэтому могут обходиться без посторонней помощи лишь непродолжительное время. О тяжелой деменции свидетельствует формирование постоянной зависимости от окружающих. Пациенты не могут обслуживать себя: самостоятельно одеваться, принимать пищу, выполнять гигиенические процедуры [1, 7].

Для установления диагноза БА данные анамнеза, изменения психического и неврологического состояния должны быть подтверждены результатами специальных исследований. Среди них важное место занимает нейровизуализация — рентгеновская компьютерная или (предпочтительнее) магнитно-резонансная томография головного мозга. Она обязательна для всех пациентов с прогрессирующим течением КН и при сочетании КН и других неврологических (двигательных, чувствительных) расстройств. Нейровизуализация позволяет исключить нейрохирургическую патологию (опухоль мозга, ликвородинамические расстройства) и провести дифференциальную диагностику основных нозологических вариантов умеренных КН. Так, для умеренных КН, связанных с БА, характерна атрофия гиппокампа и височно-теменных отделов головного мозга. При дегенеративном процессе с тельцами Леви определяется расширение задних рогов боковых желудочков. При лобно-височной дегенерации атрофический процесс локализуется преимущественно в лобных и/или передних отделах височных долей головного мозга. Нейровизуализационным маркером сосудистых КН являются инфаркты мозга и лейкоареоз [14, 15].

Диагностировать БА на ранних стадиях (в том числе на доклинической) с высокой степенью достоверности позволяет функциональная нейровизуализация — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с питтсбургской субстанцией (накопление амилоидного белка обнаруживается в структурах головного мозга до появления симптомов нарушения памяти). Для выявления БА на доклинической и ранней стадиях используют также нейрохимические исследования — определение биомаркеров (бета-амилоида и гиперфосфорилированного тау-протеина) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Диагностически значимым является сочетание снижения концентрации амилоидного белка с одновременным повышением уровня тау-протеина и появлением его гиперфосфорилированной формы в ЦСЖ [16]. Между тем результаты клинико-морфологических сопоставлений, доложенные на Альцгеймеровской конференции в США в 2015 г., свидетельствуют о высокой специфичности, но не абсолютной чувствительности указанных биомаркеров. Так, при небольшом числе амилоидных сенильных бляшек в головном мозге результаты ПЭТ с питтсбургской субстанцией могут оказаться негативными. В то же время даже начальные признаки церебрального амилоидоза могут иметь клиническое значение, проявляясь субъективными или легкими КН [17].

Депрессия при БА

Для БА, помимо нарастающего когнитивного дефицита, характерны и другие психические расстройства в виде изменения личности, в частности повышенная возбудимость, конфликтность, агрессивность, обидчивость, эгоцентризм, наряду со снижением потребности в деятельности и активности. У 25–50% пациентов наблюдаются различные продуктивные психические нарушения: аффективные (депрессия, тревога, плаксивость, апатия), истерические и психотические (бредовые идеи ущерба, воровства, преследования, отношения, ревности). Аффективные симптомы выявлены у 75% пациентов с БА, депрессивные нарушения — более чем у половины [18], причем при раннем (пресенильном) начале БА депрессии встречались в 2,5 раза чаще, чем при позднем. Депрессия чаще наблюдалась на ранних стадиях развития болезни. Ее частота снижалась при переходе от легкой к умеренной и тяжелой деменции (56,1; 55,5 и 45,3% соответственно). Тяжесть депрессии обычно коррелировала с тревогой, нарушениями сна, раздражительностью. Депрессивной симптоматике также сопутствовали растерянность, плаксивость, чувство беспомощности. Из клинических форм чаще встречалась тревожная депрессия, реже — апатическая и совсем редко — тоскливая. Если частота тревожной депрессии уменьшалась по мере прогрессирования БА, то апатической — нарастала [18]. Сочетание КН и эмоциональных нарушений значительно увеличивает выраженность познавательных расстройств.

КН при депрессии

Пациентам с аффективными расстройствами свойственны нарушения когнитивного функционирования (до 82% случаев), что может напоминать начало атрофического процесса и значительно ухудшать качество жизни, усугублять социальное и экономическое бремя данного заболевания. Это хорошо иллюстрируют диагностические критерии большого депрессивного расстройства в 5-м издании Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [5], которое охарактеризовано как «значительно влияющее на способность индивида к повседневному функционированию». Среди КН, наблюдающихся у пациентов с аффективными расстройствами (депрессивными, тревожными), наиболее часты нарушения различных видов памяти, внимания, исполнительских функций и способности к обучению [19, 20]. Пациенты ощущают снижение когнитивных функций и обращаются к врачу с жалобами, которые не вполне адекватно отражают их реальное состояние. Например, они часто говорят врачу: «ничего не помню», «поглупела», «не могу ничего делать», «не могу одеться, приготовить еду», что оценивается врачом как нарушение памяти, праксиса. В действительности же больные не могут что-то делать не потому, что разучились, а потому, что не хотят, у них «нет на это сил» и желания. Другими словами, у пациентов страдает мотивация, отмечается ассоциативная и двигательная заторможенность, снижается самооценка, что и создает почву для возникновения соответствующих жалоб. При тревожной депрессии снижение «памяти» обусловлено тревогой, беспокойством, нарушением внимания к внешним объектам и сосредоточением его на себе, на состоянии своего здоровья. При нейropsychологическом обследовании нарушение когнитивных функций у пациентов с депрессией не подтверждается. У большинства пациентов с аффективными расстройствами

при нормализации настроения когнитивные функции восстанавливаются, поэтому их квалифицируют как «недементные КН», или «депрессивная псевдодеменция» [21]. В случаях, когда когнитивное снижение приобретает стойкий характер и сохраняется после нормализации настроения, можно заподозрить развитие органической деменции.

Динамика когнитивных функций тесно связана не только с клинической картиной депрессии, но и с течением заболевания (рекуррентное депрессивное расстройство, инволюционная меланхолия), количеством, длительностью и тяжестью перенесенных эпизодов. У части пациентов с депрессией не только в молодом и зрелом, но и в инволюционном возрасте после адекватной терапии антидепрессантами формируется полноценная клиническая ремиссия (интермиссия), в то же время многие больные страдают от резидуальных депрессивных симптомов и не достигают преморбидного уровня психосоциального функционирования [22]. С одной стороны, во время аффективных эпизодов тяжесть когнитивных симптомов коррелирует с тяжестью депрессии [23]. Антидепрессивная терапия не оказывает прямого «прокогнитивного» действия, но по мере развития антидепрессивного эффекта косвенно снижается и тяжесть когнитивных симптомов [24], хотя некоторые антидепрессанты сами по себе ухудшают когнитивные функции [25]. С другой стороны, накоплены данные о том, что траектория КН при депрессиях не зависит от траектории собственно аффективных расстройств. Так, имеются свидетельства того, что ухудшение когнитивных функций может предшествовать манифестации депрессивного расстройства [26]. Выраженность КН при депрессии объясняется также ранним началом заболевания и большей длительностью депрессивных эпизодов [27]. Кроме того, степень выраженности когнитивного снижения связана с количеством депрессивных эпизодов: в частности, точность отсроченного воспроизведения запоминаемых объектов у пациентов с текущим депрессивным эпизодом ухудшается в прямой зависимости от числа перенесенных обострений [28]. По другим данным, уже на ранних этапах рекуррентного депрессивного расстройства когнитивное снижение утрачивает динамическую связь с заболеванием, приобретает характер стабильной черты [29, 30] и сохраняется в период ремиссии, преимущественно в виде нарушения внимания и регуляторных функций со снижением значимости расстройств памяти при редукции депрессивного состояния [31, 32]. Это представляется важным прогностическим фактором, поскольку наличие резидуальной симптоматики ассоциируется с повышенным риском обострения [33]. Помимо усиления выраженности КН в зависимости от количества депрессивных эпизодов [34], установлены повышение риска рекуррентности (до 90% после третьего эпизода), увеличение длительности и выраженности эпизода, а также снижение порога провокации (с уменьшением значимости провоцирующих стрессовых факторов) и эффективности ранее результативной терапии [35, 36]. Эти данные позволили говорить в некотором смысле о прогрессивном характере рекуррентной депрессии и важном месте в этом процессе когнитивной дисфункции [37]. Вместе с тем доводы о сохранении КН после исчезновения депрессивной симптоматики, в свою очередь, подвергаются критике, поскольку соответствующие наблюдения затрагивают лишь часть случаев (до трети больных с когнитивными проблемами во время ремиссии) [38]. Кроме

того, по мере течения основного заболевания (рекуррентной депрессии) могут прогрессировать КН вследствие коморбидных неврологических и соматических заболеваний (сердечно-сосудистых, обменно-эндокринных).

Дифференциальная диагностика

Разграничение БА и синдрома когнитивного дефицита при эндогенной депрессии у больных пожилого возраста основывается на тщательном выяснении данных анамнеза и всесторонней оценке психического состояния и особенно-стей его динамики. У больных с эндогенной депрессией нередко выявляются предшествующие субдепрессивные эпизоды или необъяснимые периоды «плохого самочувствия», снижения активности и интереса к жизни. Кроме того, больные с депрессией обычно могут указать хронологический период или даже дату начала болезни, а при БА инициальные симптомы нарастают настолько медленно и малозаметно, что пациенты затрудняются датировать их начало. Сниженный аффект при депрессивной «псевдодеменции» обычно стабилен, в то время как интенсивность нарушений памяти и интеллектуальной деятельности может колебаться в течение не только более или менее длительного времени (недель, месяцев), но и одного дня (например, при суточных колебаниях настроения больные обычно чувствуют себя хуже в утренние часы и лучше в вечерние, в соответствии с этим изменяется и когнитивное функционирование). В противоположность этому при БА депрессивные расстройства, как правило, непостоянны и изменчивы, а нарушения познавательной деятельности стабильны и имеют тенденцию к медленному прогрессированию. Различается также отношение больных к имеющимся у них интеллектуальным расстройствам. Если пациенты с депрессией тревожатся по этому поводу, склонны упрекать себя и преувеличивать тяжесть нарушений интеллектуальной деятельности и собственной несостоятельности, то больные с БА могут скрывать или преуменьшать их в связи со снижением критики к своему состоянию. Специальное исследование памяти и высших корковых функций с применением несложных нейропсихологических тестов позволяет обнаружить даже на ранней стадии БА описанные нарушения памяти, а также дефекты зрительно-пространственной деятельности, элементы афатических и апракических расстройств [39].

Терапия КН и депрессивных расстройств

КН при БА патогенетически с ней связаны, поэтому лечение КН должно затрагивать главные механизмы развития БА. Основные направления лечения: компенсаторная (заместительная) терапия, фармакотерапия продуктивных психических расстройств, психологическая коррекция, уход за больными [6]. Заместительная терапия основана на восполнении нейротрансмиттерного дефицита в различных медиаторных системах: холинергической, глутаматергической, серотонинергической. Первой группой лекарственных средств для компенсаторной терапии были ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Наиболее эффективны и часто применяются ривастигмин, галантамин, донепезил. В многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано их положительное влияние на когнитивные функции, поведенческие нарушения и адаптацию, а также на различные некогнитивные психические расстройства [6]. Хорошо известно действие этих препара-

тов при легкой и умеренной деменции [16]. Ингибиторы АХЭ рекомендованы ВОЗ как препараты первой линии для лечения БА [40, 41]. В ряде исследований показано влияние ингибиторов АХЭ на психические расстройства (эмоциональные, бредовые, поведенческие), что свидетельствует о единстве их патогенеза с КН [42]. Эффективность лечения напрямую зависит от дозы препарата и продолжительности терапии, что, в свою очередь, непосредственно связано с наличием побочных эффектов и переносимостью [43]. Для преодоления нежелательных явлений (НЯ) используют постепенное повышение дозы, малый шаг титрации, безопасные лекарственные формы и новые способы введения.

Влияние на глутаматную нейротрансмиссию оказывают антагонисты N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов), единственным оригинальным представителем которых является акатинол мемантин. Препарат опосредованно влияет на состояние дофаминергических и ацетилхолинергических структур, повышая содержание дофамина и ацетилхолина, действуя таким образом на психические процессы и когнитивные функции. Клиническая эффективность акатинола мемантина характеризуется улучшением (на более поздних стадиях — сохранением) когнитивных и психомоторных функций, обучаемости, повседневной деятельности, снижением зависимости от опекунов [44, 45]. Хорошая переносимость препарата позволяет проводить длительную поддерживающую терапию.

За последние годы появилось много данных об эффективности акатинола мемантина также при некогнитивных психических и поведенческих нарушениях, особенно в стадии умеренной и выраженной деменции [44, 46–48]. При этом предполагают, что комбинированное антагонистическое действие мемантина на NMDA- и 5-HT₃-рецепторы может вносить синергичный вклад в его позитивное влияние при БА, усиливая желаемый эффект — улучшение когнитивных функций [49] и антидепрессивное действие [50–51].

Результаты исследований, указывающие на наличие серотонинергической недостаточности у пациентов с БА, послужили основой для применения у них антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) для лечения депрессивных нарушений. Эти препараты по сравнению с трициклическими антидепрессантами вызывают менее выраженные побочные эффекты. Однако при их использовании отмечаются гастроинтестинальные расстройства, головная боль, жажда, бессонница. При лечении депрессии в рамках БА необходимо использовать препараты с минимальными побочными эффектами, как и при терапии любой депрессии в пожилом и старческом возрасте, учитывая особую чувствительность этих пациентов к психотропным лекарственным средствам. Антидепрессант должен быть эффективным, обладать хорошей переносимостью, чтобы его можно было назначать не только для купирующей, но и для длительной поддерживающей терапии. По мнению ряда исследователей [52], одним из таких препаратов является агомелатин (вальдоксан), обладающий уникальным механизмом действия, который обеспечивается агонизмом в отношении МТ₁- и МТ₂-рецепторов и антагонизмом в отношении серотониновых 5HT_{2C}- и в меньшей степени 5HT_{2B}-рецепторов. Антидепрессивный эффект препарата определяется активацией мелатониновых рецепторов в гиппокампе и супрахиазматических ядрах гипоталамуса и блокадой серотониновых ре-

цепторов в лобных долях головного мозга, вызывающих повышение уровня адреналина и дофамина. Стимуляция мелатониновых рецепторов в супрахиазматических ядрах способствует также регуляции циркадных ритмов (улучшение ночного сна, уменьшение суточных колебаний состояния). Активация мелатониновых рецепторов в гиппокампе через повышение мозгового нейротрофического фактора приводит к улучшению нейрогенеза как в гиппокампе, так и в лобных долях головного мозга. Таким образом обеспечивается прокогнитивный эффект агомелатина. Сочетание антидепрессивного, прокогнитивного, противоболевого, противотревожного, противоапатического и регулирующего суточные ритмы действия, а также исключительный рецепторный профиль делают агомелатин перспективным средством для лечения депрессий при органических поражениях головного мозга и любых депрессивных расстройствах позднего возраста.

Результаты метаанализа, проведенного D. Taylor и соавт. [52], показали превосходство агомелатина над плацебо, сопоставимость клинического эффекта с таковым других антидепрессантов (СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, СИОЗСН), а также лучший профиль переносимости, приводящий к меньшему риску отказов от лечения в связи с развитием НЯ. По данным сетевого метаанализа (76 клинических исследований, 16 389 пациентов), посвященного изучению эффективности и переносимости 10 наиболее распространенных антидепрессантов для лечения большого депрессивного расстройства [53], агомелатин лидировал по количеству пациентов с ремиссией, занимал второе место (после миртазапина) по числу респондеров, а также отличался максимальными показателями переносимости (рис. 1, а, б) [53]. Вальдоксан характеризуется наибольшей совокупной вероятностью достижения ремиссии из-за комбинации таких показателей, как эффективность и переносимость.

Способность агомелатина влиять на улучшение функциональных симптомов была подтверждена в исследовании трех дозировок препарата (10; 25 и 50 мг). Отмечены достоверное улучшение по всем пунктам Sheehan Disability Scale (SDS) и увеличение процента достижения функциональных ремиссий по сравнению с плацебо [54] (рис. 2).

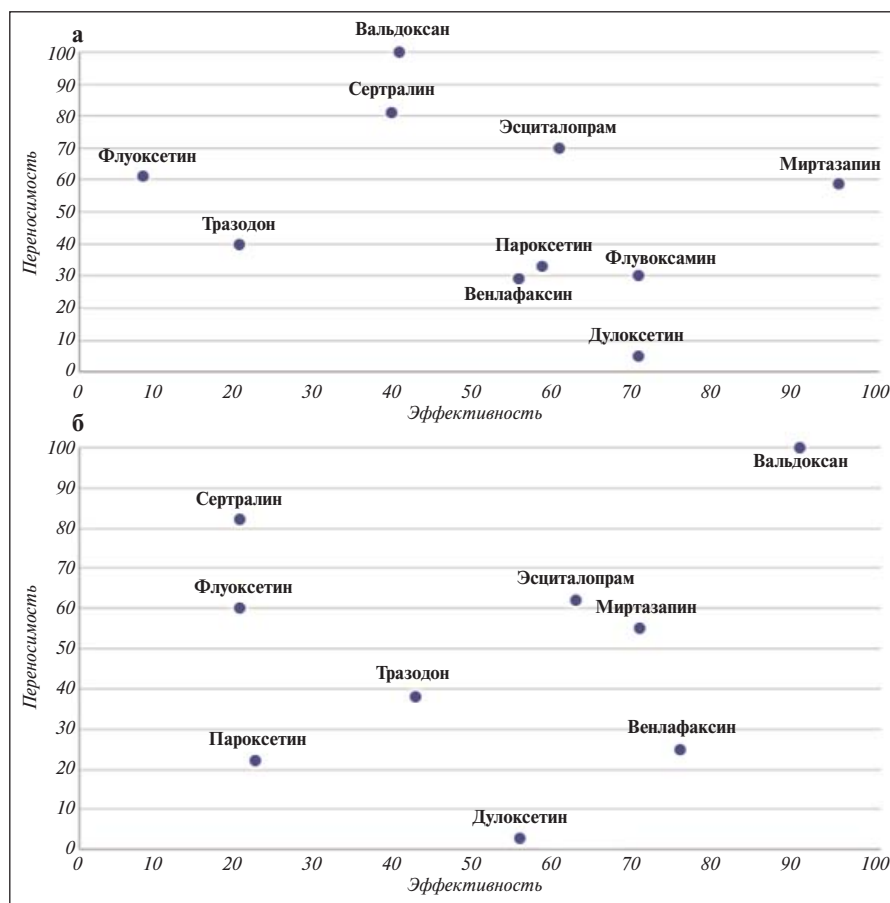


Рис. 1. Сетевой метаанализ антидепрессивной эффективности агомелатина в сравнении с другими антидепрессантами: а — оценка по *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)*; б — достижение ремиссии

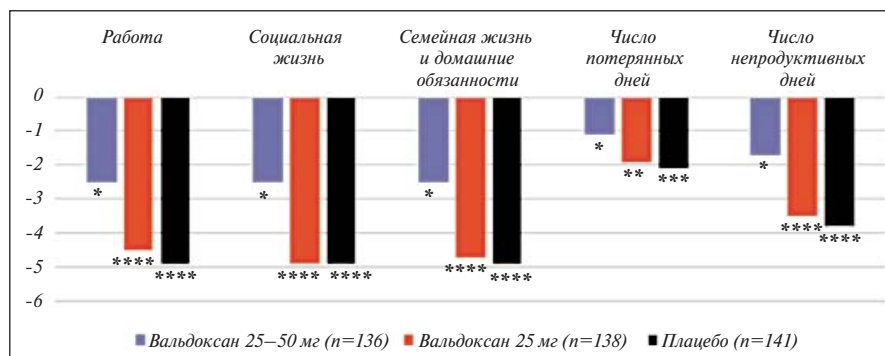


Рис. 2. Влияние агомелатина на показатели функционирования по SDS (динамика показателей в течение 6 мес). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо [54]

В другом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности агомелатина и венлафаксина в отношении нормализации клинических и функциональных показателей. Оба препарата оказали сопоставимое влияние на симптомы депрессии (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS), но агомелатин превосходил препарат сравнения по степени воздействия на ангедонию (Snaith–Hamilton Pleasure Scale, SHAPS) и общее улучшение состояния (Clinical global impression scale, CGI). Согласно

но другим данным, использование агомелатина приводило к редукции проявлений ангедонии по SHAPS уже на 2-й неделе приема ($p < 0,0001$), при этом эффект сохранялся к 10-й неделе терапии. Статистически значимое улучшение наступало в каждом из трех учитываемых доменов (работа/учеба, социальная жизнь, семья). Также доказана корреляция между уменьшением симптомов ангедонии и улучшением качества жизни [55].

Необходимо также отметить, что агомелатин является единственным антидепрессантом с доказанной эффективностью при апатии у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга. Его противоапатическое действие было установлено в двух исследованиях высокого уровня доказательности: при лобно-височной деменции [56] и БА [57]. В работе D. Karaiskos и соавт. [57] было изучено действие агомелатина на апатию у пациентов с БА, которые ранее получали СИОЗС или СИОЗСН. После 4 мес лечения не зарегистрировано достоверного уменьшения депрессии по HDRS, однако по субшкале апатии было отмечено ее снижение — с $25,3 \pm 5,9$ балла на момент назначения агомелатина до $15,5 \pm 4,3$ балла на 4-м месяце терапии ($p < 0,05$).

В двойном слепом рандомизированном исследовании I. Callegari и соавт. [56] сравнивалось противоапатическое действие агомелатина в дозе 50 мг и мелатонина в дозе 10 мг на модели фронтотемпоральной деменции. После 9 нед лечения агомелатином было достигнуто значительное уменьшение выраженности апатии (по Apathy Evaluation Scale, AES-C) с $50,6 \pm 2,4$ до $42,7 \pm 2,4$ балла ($p = 0,006$), в то время

как терапия мелатонином не оказывала достоверного влияния на апатию. Использование мелатонина в качестве препарата сравнения позволяет сделать выводы о механизме противоапатического действия агомелатина. По мнению авторов, он связан с описанным выше увеличением уровня норадреналина и дофамина в лобных долях за счет антагонизма к 5-HT_{2C}-рецепторам.

Агомелатин характеризовался хорошим профилем сбалансированного (в отношении депрессии, тревоги и ангедонии) терапевтического ответа и переносимости у больных геронтологического стационара с депрессиями легкой и умеренной выраженности [58]. Хорошая переносимость и низкая частота НЯ при терапии агомелатином позволяют рекомендовать его для достижения быстрого терапевтического ответа и снижения риска возникновения побочных эффектов антидепрессивной терапии у пожилых пациентов с депрессией легкой и умеренной выраженности [59, 60].

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что раннее выявление КН, их своевременная дифференциальная диагностика с депрессивными расстройствами необходимы для назначения адекватной и эффективной терапии, профилактики прогрессирования БА и предотвращения рецидивов депрессии. Необходимо более широко внедрять в геронтологическую практику современные антидепрессанты, обладающие широким спектром действия и хорошей переносимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тювина НА, Балабанова ВВ. Деменции альцгеймеровского типа: современное состояние проблемы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(1):61-7. [Tyuvina NA, Balabanova VV. Dementia of the Alzheimer type: current state of the problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):61-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-61-67
2. Гаврилова СИ. Мягкое когнитивное снижение — доклиническая стадия болезни Альцгеймера? Consilium Medicum. 2004;(2):153-7. [Gavrilova SI. Is mild cognitive decline the pre-clinical stage of Alzheimer's? *Consilium Medicum*. 2004;(2):153-7. (In Russ.)].
3. Захаров ВВ, Яхно НН. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте — диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2004;(10):573-8. [Zakharov VV, Yakhno NN. Moderate cognitive impairment syndrome in the elderly: diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;(10):573-8. (In Russ.)].
4. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1133-42.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington, Am. Psychiatr. Pub; 2013.
6. Тювина НА, Балабанова ВВ. Лечение болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):80-5. [Tyuvina NA, Balabanova VV. Treatment for Alzheimer's diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):80-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-80-85
7. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 264 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii: rukovodstvo dlya vrachei* [Dementias. A guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 264 p.]
8. Коростелев ВИ. Особенности патогенеза, клиники и течения инволюционной и эндогенной депрессии. Вопросы диагностики психических и неврологических расстройств. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. 2016;(2):33—9. [Korostelev VI. Features of pathogenesis, clinic and course of involutional and endogenous depression. *Vestnik Baltiiskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta*. 2016;(2):33—9. (In Russ.)].
9. Захаров ВВ, Яхно НН. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: методическое пособие для врачей. Москва; 2005. 71 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Kognitivnye rasstroistva v pozhilom i starcheskom vozraste: metodicheskoe posobie dlya vrachei* [Cognitive disorders in the elderly and senile age. Methodical manual for doctors]. Moscow; 2005. 71 p.]
10. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотр. Женева, ВОЗ. Москва: Медицина; 1995. Том 1. С. 315, 317, 320, 510-511. [МКБ-10. *Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em, 10 peresmotr. Zheneva, VOZ* [ICD-10. International statistical classification of diseases and health problems, 10 revision. Geneva, WHO]. Moscow: Meditsina; 1995. Volume 1. P. 315, 317, 320, 510-511.]
11. Дамулин ИВ. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Яхно НН, редактор. Москва: Медицина; 2002. 85 с. [Damulin IV. *Bolezn' Al'tsgeimera i sosudistaya dementsiya* [Alzheimer's disease and vascular dementia]. Yakhno NN, editor. Moscow: Meditsina; 2002. 85 p.]
12. Дамулин ИВ, Яхно НН. Дегенеративные заболевания с когнитивными расстройствами. В кн.: Яхно НН, редактор. Болезни нервной системы. Том 2. Москва: Медицина; 2005. С. 189-207. [Damulin IV, Yakhno NN. Degenerative diseases with cognitive disorders. In: Yakhno NN, editor. *Bolezni nervnoi sistemy* [Diseases of the nervous system]. Volume 2. Moscow: Meditsina; 2005. P. 189-207.]
13. Hendrie HC. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*.

- 1998 Spring;6(2 Suppl 1):S3-18.
14. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006;(11):27-32. [Zakharov VV. All-Russian program of research of epidemiology and therapy of cognitive disorders in old age («Prometheus»). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;(11):27-32. (In Russ.)].
 15. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
 16. Науменко АА, Громова ДО, Трофимова НВ, Преображенская ИС. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):91-7. [Naumenko AA, Gromova DO, Trofimova NV, Preobrazhenskaya IS. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):91-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-91-97
 17. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО, Тараповская АА. Обзорные материалы международной Альцгеймеровской конференции (International conference on Alzheimer's disease). Вашингтон, США, 18-23 июля 2015. Неврологический журнал. 2015;20(6):65-9. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO, Tarapovskaya AA. Review of the proceedings of the International conference on Alzheimer's disease. Washington, USA, July 18-23, 2015. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;20(6):65-9. (In Russ.)].
 18. Колыхалов ИВ. Современные подходы к оптимизации терапии болезни Альцгеймера. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(6):87-92. [Kolykhalov IV. Modern approaches to optimization of Alzheimer's disease therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016;(6):87-92. (In Russ.)].
 19. Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression – A summary. *Front Hum Neurosci*. 2009 Sep 25;3:26. doi: 10.3389/neuro.09.026.2009. eCollection 2009.
 20. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2011 Nov;134(1-3):20-31. doi: 10.1016/j.jad.2010.11.011. Epub 2010 Dec 15.
 21. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p.]
 22. Lam RW, Filteau MJ, Milev R. Clinical effectiveness: the importance of psychosocial functioning outcomes. *J Affect Disord*. 2011 Aug;132 Suppl 1:S9-S13. doi: 10.1016/j.jad.2011.03.046. Epub 2011 Apr 22.
 23. McDermott LM, Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord*. 2009 Dec;119(1-3):1-8. doi: 10.1016/j.jad.2009.04.022. Epub 2009 May 9.
 24. 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.
 25. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Feb 1;11(2):141-68. doi: 10.1038/nrd3628.
 26. Парфенов ВА. Профилактика болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(3):8-13. [Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(3):8-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-159
 27. Mowla A, Ashkani H, Ghanizadeh A, et al. Do memory complaints represent impaired memory performance in patients with major depressive disorder? *Depress Anxiety*. 2008;25(10):E92-6.
 28. Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin GM. Toxic effects of depression on brain function: Impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry*. 2008 Jun;165(6):731-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07040574. Epub 2008 Apr 1.
 29. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(10):2029-40. doi: 10.1017/S0033291713002535. Epub 2013 Oct 29.
 30. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychol Med*. 2013 Oct;43(10):2017-26. doi: 10.1017/S0033291712002085. Epub 2012 Oct 26.
 31. Behnken A, Schöning S, Gerss J, et al. Persistent non-verbal memory impairment in remitted major depression – caused by encoding deficits? *J Affect Disord*. 2010 Apr;122(1-2):144-8. doi: 10.1016/j.jad.2009.07.010. Epub 2009 Aug 18.
 32. Airaksinen E, Wahlin A, Larsson M, Forsell Y. Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population-based three-year follow-up. *J Affect Disord*. 2006 Nov;96(1-2):107-10. Epub 2006 Jun 19.
 33. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, et al. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1998;393:6-11.
 34. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med*. 1998 Sep;28(5):1027-38.
 35. Sibille E, French B. Biological substrates underpinning diagnosis of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Sep;16(8):1893-909. doi: 10.1017/S1461145713000436. Epub 2013 May 14.
 36. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013 May;18(5):595-606. doi: 10.1038/mp.2012.33. Epub 2012 Apr 24.
 37. Kessing LV, Andersen PK. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jan;135(1):51-64. doi: 10.1111/acps.12667. Epub 2016 Nov 10.
 38. Abas MA, Sahakian BJ, Levy R. Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychol Med*. 1990 Aug;20(3):507-20.
 39. Гаврилова СИ. Болезнь Альцгеймера: современные представления о диагностике и терапии. Русский медицинский журнал. 1997;(20):7. [Gavrilova SI. Alzheimer's disease: current understanding of diagnosis and therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 1997;(20):7. (In Russ.)].
 40. Santoro A, Siviero P, Minicuci N, et al. Effects of donepezil, galantamine and rivastigmine in 938 Italian patients with Alzheimer's disease: a prospective, observational study. *CNS Drugs*. 2010 Feb;24(2):163-76. doi: 10.2165/11310960-000000000-00000.
 41. Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2012;16(21):1-470. doi: 10.3310/hta16210.
 42. Miller LJ. The use of cognitive enhancers in behavioural disturbances of Alzheimer's disease. *Consult Pharm*. 2007 Sep;22(9):754-62.
 43. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005593.
 44. Гаврилова СИ, Герасимов НП, Калын ЯБ и др. Долговременные эффекты глутаматергической терапии болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции (Результаты 26-недельного сравнительного клинического исследования в параллельных группах больных: леченных акатинолом мемантином и получавших симптоматическую нейролептическую терапию). Социальная и клиническая психиатрия. 2006;16(1):32-7. [Gavrilova SI, Gerasimov NP, Kalyn YaB, et al. Long-term effects of glutamatergic therapy of Alzheimer's disease at the stage of moderately severe and severe dementia (results of a 26-week comparative clinical study in parallel groups of patients treated with acatinol memantine and receiving symptomatic neuroleptic therapy). *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2006;16(1):32-7. (In Russ.)].

45. Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*. 2013 Jun;27(6):469-78. doi: 10.1007/s40263-013-0077-7.
46. Вознесенская ТГ, Медведева АВ, Яхно НН. Некогнитивные нейropsychические расстройства при болезни Альцгеймера и их коррекция. Неврологический журнал. 2010;15(4):18-25. [Voznesenskaya TG, Medvedeva AV, Yakhno NN. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease and their correction. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2010;15(4):18-25. (In Russ.)].
47. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioural and psychological symptoms related to dementia – a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2008 Jan;42(1):32-8. Epub 2007 Dec 4.
48. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe AD by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 May;23(5):537-45.
49. Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(2):138-45. Epub 2007 Jul 4.
50. Fan P. Effects of antidepressants on the inward current mediated by 5-HT₃ receptors in rat nodose ganglion neurones. *Br J Pharmacol*. 1994 Jul;112(3):741-4.
51. Gideons ES, Kavalali ET, Monteggia LM. Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jun 10;111(23):8649-54. doi: 10.1073/pnas.1323920111. Epub 2014 May 27.
52. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1888. doi: 10.1136/bmj.g1888.
53. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. *CNS Drugs*. 2015 Aug;29(8):695-712. doi: 10.1007/s40263-015-0267-6.
54. Kennedy SH, Avedisova A, Belaïdi C, et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25-50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Feb;26(2):378-389. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.09.006. Epub 2015 Sep 25.
55. Llorka P, Gourion D. Course of anhedonia and depressive symptoms in a population of depressed outpatients treated with agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(Suppl 2):S468. doi: 10.1016/S0924-977X(14)70749-7.
56. Callegari I, Mattei C, Benassi F, et al. Agomelatine Improves Apathy in Frontotemporal Dementia. *Neurodegener Dis*. 2016;16(5-6):352-6. doi: 10.1159/000445873. Epub 2016 May 27.
57. Karaïskos D, Pappa E, Katirtzoglou E. Agomelatine for treating apathy in Alzheimer's disease. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(Suppl 1):1.
58. Романов ДВ, Волель БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):101-10. [Romanov DV, Volel' BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):101-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110
59. Калын ЯБ, Сафарова ТП, Яковлева ОБ и др. Опыт применения вальдоксана (агомелатин) в геронтопсихиатрическом стационаре для лечения пожилых больных с депрессией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(11):55-62. [Kalyn YaB, Safarova TP, Yakovleva OB, et al. Experience of using valdoxan (agomelatine) in gerontopsychiatric hospital for the treatment of elderly patients with depression. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(11):55-62. (In Russ.)].
60. Медведев ВЭ, Коровякова ЭА, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):131-40. [Medvedev VE, Korovyakova EA, Frolova VI, Gushanskaya EV. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):131-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140

Поступила 6.08.2019

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.

Емельянова А.Ю.¹, Зиновьева О.Е.², Федосеев С.Р.², Мисюряева Е.В.¹

¹Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и ²кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Минздрава России, Москва, Россия

^{1,2}119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Неврологические осложнения алкогольной болезни и пути их коррекции

Проблема злоупотребления алкоголем и его социальных и медицинских последствий сохраняет актуальность на протяжении многих лет. Поражение нервной системы относится к наиболее частым проявлениям алкогольной болезни. Действие этанола и его метаболитов приводит к поражению всех отделов нервной системы и скелетных мышц. В статье представлен краткий обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной неврологическим проявлениям хронической алкогольной интоксикации. Рассмотрены современные представления о патогенезе алкогольной невропатии (АПН). Обсуждаются различия в клинической картине, течении и механизмах развития основных форм АПН — хронической токсической и остро-подострой, связанной с дефицитом тиамина. Отмечены трудности диагностики повреждения периферических нервов, особенно на ранних стадиях заболевания, описаны современные методы объективизации поражения тонких нервных волокон при хронической АПН. Представлены подходы к терапии алкоголь-индуцированного поражения периферической нервной системы с учетом ведущих механизмов патогенеза. Особое внимание уделено часто применяемым при данной патологии комбинированным формам витаминов группы В и препаратам альфа-липоевой кислоты, механизмам их терапевтического действия и оценке эффективности при АПН.

Ключевые слова: алкогольная болезнь; алкогольная интоксикация; алкогольная полиневропатия; дефицитарные состояния; диагностика; лечение.

Контакты: Ольга Евгеньевна Зиновьева; zinovyevaolga@yandex.ru

Для ссылки: Емельянова АЮ, Зиновьева ОЕ, Федосеев СР, Мисюряева ЕВ. Неврологические осложнения алкогольной болезни и пути их коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):124–128.

Neurological complications of alcoholic disease and ways of their correction

Emelyanova A. Yu.¹, Zinovyeva O. E.², Fedoseev S. R.², Misyuryaeva E. V.¹

¹A. Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases and ²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

The problem of alcohol abuse and its social and medical consequences has remained relevant for many years. Damage to the nervous system is one of the most common manifestations of alcoholic disease. The effect of ethanol and its metabolites results in damage to all parts of the nervous system and skeletal muscles. The paper provides a brief overview of Russian and foreign literature on the neurological manifestations of chronic alcohol intoxication. It considers modern ideas about the pathogenesis of alcoholic neuropathy (APN). It also discusses differences in the clinical presentation, course, and developmental mechanisms of the main (chronic toxic and acute/subacute) forms of APN associated with thiamine deficiency. The paper notes difficulties in diagnosing peripheral nerve damage, especially in the early stages of the disease and describes modern methods for objectifying damage to thin nerve fibers in chronic APN. It presents approaches to treating alcohol-induced damage to the peripheral nervous system, by taking into account the leading mechanisms of pathogenesis. Special attention is paid to B-complex vitamins and alpha-lipoic acid preparations frequently used in this disease, to the mechanisms of their therapeutic action, and to the evaluation of their efficacy in APN.

Keywords: alcoholic disease; alcohol intoxication; alcoholic polyneuropathy; deficiency states; diagnosis; treatment.

Contact: Olga Evgenyevna Zinovyeva; zinovyevaolga@yandex.ru

For reference: Emelyanova AYU, Zinovyeva OE, Fedoseev SR, Misyuryaeva EV. Neurological complications of alcoholic disease and ways of their correction. *Neurologiya, neuropsychiatrya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):124–128.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-124-128

Актуальность проблемы

Злоупотребление алкоголем и алкогольная зависимость представляют серьезную медико-социальную проблему для многих стран мира. Хроническая алкогольная интоксикация лежит в основе развития алкогольной болезни, рассматриваемой как комплекс психических, неврологических и соматических расстройств, связанных с регулярным

употреблением алкоголя [1]. Для женщин опасность представляют более 2–3 стандартных доз алкоголя в день, или 14 доз в неделю, для мужчин — более 3–4 доз в день, или 21 доза в неделю. Стандартная доза алкоголя — количество алкогольного напитка, эквивалентное 10 г чистого спирта [2].

Наиболее частыми проявлениями алкогольной болезни являются поражение периферической нервной системы —

алкогольная полиневропатия (АПН, диагностируется у 50–70% пациентов) и алкогольная миопатия (у 40–60%) [3]. По данным разных авторов, у 9–76% лиц, злоупотребляющих алкоголем, в течение 5 лет развиваются проявления хронической АПН, а у 97–100% пациентов, страдающих алкогольной болезнью, обнаруживаются асимптомные формы полиневропатии [4, 5].

Патогенез и клинические проявления поражения нервной системы при алкогольной болезни

В соответствии с ведущим механизмом патогенеза и особенностями течения и клиническими проявлениями выделяют две основные формы АПН: остро-подострую и хроническую, которая встречается значительно чаще [5, 6].

К характерным проявлениям хронической АПН относятся нарушения чувствительности: дизестезии, чувство жжения или горения в дистальных отделах ног, парестезии, болезненность при пальпации, крампи мышц голени и стоп, возможно развитие синдрома «беспокойных ног» [1, 4]. Распространен невропатический болевой синдром, частота которого при хронической АПН составляет около 30–40% [5]. Наиболее характерна дистальная мышечная слабость, однако у большого числа пациентов отмечается и проксимальная слабость, что, вероятно, обусловлено наличием хронической алкогольной миопатии [6, 7]. У 50% пациентов даже при длительном течении заболевания двигательные нарушения отсутствуют.

Вегетативные расстройства, такие как нарушение потоотделения, тахикардия покоя, изменение окраски кожных покровов, отечность и гиперпигментация кожи, дистрофические изменения ногтей, нарушения зрачковых реакций, отмечаются у большинства пациентов [8].

При неврологическом обследовании чаще всего выявляются снижение болевой и температурной чувствительности по полиневропатическому типу, в случаях тяжелого течения АПН возможно нарушение различных видов глубокой чувствительности. Уже на ранних стадиях болезни возникают снижение или выпадение ахилловых рефлексов, а при ее прогрессировании — снижение или выпадение коленных рефлексов, сухожильных рефлексов с рук, присоединение слабости и гипотрофии мышц конечностей.

Морфологическую основу хронической АПН составляет преимущественно аксональная дегенерация со вторичной миелопатией [5, 9].

В недавно проведенных клинических исследованиях установлено наличие у этанола и его метаболитов прямого дозозависимого токсического влияния на вегетативные и соматические нервные волокна. Оно реализуется за счет индуцирования глутаматной нейротоксичности, активации процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов и снижения активности антиоксидантных систем [10, 11]. Кроме того, этанол и его токсичные метаболиты нарушают формирование нормальной конфигурации белков цитоскелета нервного волокна, что замедляет аксональный транспорт [11, 12]. Чрезвычайно токсичным метаболитом этанола является ацетальдегид, повреждающее действие которого на нейроны осуществляется за счет подавления репликации ДНК клетки и образования внутри клетки цитотоксических белков [12].

Хронический алкоголизм, особенно в случае запойного течения, как правило, ассоциирован с дефицитом пита-

ния, развитием заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени и, следовательно, с дефицитом витамина В₁ (тиамин). Дефицит тиамин рассматривается в качестве ведущего патогенетического механизма АПН с острым или подострым течением [13, 14].

Тиамин — водорастворимый витамин, который не синтезируется в организме человека и незаменим в клеточном метаболизме. Витамин В₁ присутствует в организме в виде свободного тиамин и различных фосфорилированных форм. Тиамин пирозинат — наиболее активная форма этого витамина. Этанол уменьшает всасывание тиамин в тонком кишечнике, сокращает его запас в печени, снижает его внутриклеточное фосфорилирование [15]. В ЦНС и периферической нервной системе тиамин участвует в поддержании градиентов натрия и калия на клеточной мембране, что необходимо для нормального проведения нервного импульса. Витамин В₁ является ингибитором фермента холинэстеразы, расщепляющей медиатор ЦНС ацетилхолин. В результате дефицита витамина В₁ снижается встраивание липидов в миелин, нарушается биосинтез и метаболизм нейромедиаторов, в нейронах образуются зоны с лактатацидозом и внутриклеточным накоплением кальция, которые потенцируют нейротоксический эффект этанола и его метаболитов [15, 16].

При тиамин-дефицитной полиневропатии, как правило, отмечается острое или подострое (в течение 1 мес) развитие симптоматики, но возможно и длительное прогрессирование (более 1 года). При этом ноги поражаются практически в 100% случаев, а руки — более чем в 50%. У большинства пациентов отмечаются выраженные нарушения глубокой чувствительности, проявляющиеся синдромом сенситивной атаксии. Особенностью тиамин-дефицитной полиневропатии является раннее появление и доминирование в клинической картине двигательных нарушений, которые представлены периферическим нижним парализом или тетрапарезом, характерно снижение или выпадение сухожильных и периостальных рефлексов. У части больных в патологический процесс могут вовлекаться черепные нервы, что проявляется легкими бульбарными и глазодвигательными нарушениями. Болевой синдром и вегетативная дисфункция встречаются реже и выражены значительно меньше, чем при хронической АПН [13, 14, 17].

У многих пациентов имеются и другие проявления дефицита тиамин, в частности поражение ЦНС — энцефалопатия Вернике–Корсакова. Морфологической основой данного острого состояния служит двусторонний симметричный геморрагический некроз в области подкорковых церебральных структур (мамиллярные и медиальные ядра гипоталамуса) [15, 16]. Диагностика энцефалопатии Вернике–Корсакова, которая встречается при алкоголизме в 0,75–2,8% случаев, основывается на выявлении триады синдромов — спутанности сознания, глазодвигательных нарушений (нистагм, сходящееся косоглазие, нарушение зрачковых реакций) и атаксии. Заболевание развивается остро или подостро, течение его носит прогрессивный характер, летальность достигает 10–20% [9, 16]. Исходом энцефалопатии Вернике–Корсакова может быть деменция, однако при адекватной терапии тиамином восстанавливаются глазодвигательные функции, в течение нескольких дней или недель регрессируют апатия и сонливость. Нарушения ходьбы и памяти восстанавливаются существенно медленнее, часто в неполном объеме. Нередко сохраняются

мозжечковая атаксия и расстройства памяти различной степени выраженности. Мнестические нарушения носят изолированный характер, другие высшие мозговые функции остаются интактными, избирательно страдает память на текущие и недавние события (фиксационная амнезия), отмечаются ложные воспоминания (конфабуляции) [8].

Помимо энцефалопатии Вернике–Корсакова и полиневропатии, дефицит тиамина может приводить к возникновению мозжечковой дегенерации, дегенерации мозолистого тела (болезнь Маркьяфавы–Биньями), ретробулбарной невропатии и поражению других черепных нервов [8, 15, 16].

Методы диагностики

В случае подозрения на алкогольный генез полиневропатического синдрома необходимы прежде всего объективные данные анамнеза. Лабораторные показатели, как правило, отражают степень поражения печеночной ткани вследствие алкогольной интоксикации, возможно определение дефицита тиамина и других витаминов группы В в сыворотке крови.

Основным методом диагностики является электромиография (ЭНМГ). Для хронической АПН характерна симметричная сенсорно-моторная, преимущественно дистальная аксонопатия с признаками вторичной миелопатии. При ЭНМГ выявляется снижение амплитуды моторных и сенсорных ответов при стимуляции нервов. При острых формах АПН отмечаются главным образом признаки демиелинизации — уменьшение скорости распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей [6, 17].

Для диагностики поражения тонких волокон периферических нервов при хронической АПН разработаны новые методики: количественное сенсорное тестирование, длиннолатентные вызванные потенциалы на термическую стимуляцию кожи.

В последнее десятилетие для диагностики поражений периферической нервной системы все шире используется методика биопсии кожи с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата [18]. При качественной и количественной оценке соматических интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ) в биоптате выявляется нарушение кожной иннервации. Диагностическая эффективность кожной биопсии составляет 88% [18]. Представляют интерес исследования, показавшие корреляционную связь низкой плотности корневальных нервных волокон со снижением плотности ИЭНВ в дистальных отделах нижних конечностей, проводившиеся у пациентов с полиневропатией тонких волокон различной этиологии [19, 20].

Лечение

Основными условиями успешной терапии алкогольно-индуцированных заболеваний нервной системы являются отказ пациента от употребления алкоголя с восстановлением полноценного питания, коррекция состояния других органов и систем, физическая реабилитация пациента.

Основу патогенетической терапии составляют витамины группы В. Применение витаминов группы В является патогенетически обоснованным даже при отсутствии их дефицита. В клинической практике наиболее часто используют комбинированные препараты витаминов группы, содер-

жащие тиамин (витамин В₁), пиридоксин (витамин В₆) и цианокобаламин (витамин В₁₂).

Роль тиамина в поддержании функций нервной системы была рассмотрена выше. Как правило, используются его жирорастворимые производные — бенфотиамин, тиамина дисульфит, которые значительно лучше всасываются в кишечнике и проникают через гематоневральный и гематоэнцефалический барьер [8, 15].

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) необходим для развития миелиновой оболочки нервного волокна, синтеза метионина, в составе коферментов способствует репликации и росту клеток [17, 21].

Нейротропное действие витамина В₆ (пиридоксин) обеспечивается его участием в синтезе катехоламинов, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) из глутаминовой кислоты и серотонина из триптофана. А ГАМК и серотонин, в свою очередь, являются основными тормозными медиаторами ЦНС [12, 17].

Высокая эффективность комплекса витаминов группы В при алкогольном поражении нервной системы была доказана во многих клинических и экспериментальных работах [22]. Исследования последних лет создали серьезную теоретическую базу, подтверждающую антиноцицептивный эффект витаминов группы В при ноцицептивной и невропатической боли [7, 23].

Одним из наиболее широко применяемых комплексных препаратов витаминов группы В является Нейробион®, содержащий комбинацию нейротропных витаминов: тиамина, цианокобаламина и пиридоксина. Нейробион выпускается в пероральной (таблетки) и парентеральной (раствор для инъекций) формах, что дает возможность эффективно комбинировать кратковременные курсы парентерального введения и длительный пероральный прием этого лекарственного средства. Одна таблетка Нейробиона® содержит тиамина дисульфид 100 мг, пиридоксина гидрохлорида 200 мг и цианокобаламина 240 мкг. Таким образом, в состав Нейробиона® входит максимальная по сравнению с аналогичными средствами доза пиридоксина в сочетании с высокими дозами тиамина и цианокобаламина. Также следует отметить наличие тиамина дисульфид в составе липофильной формы тиамина, что обеспечивает его высокую биодоступность по сравнению с водорастворимой формой. Одна ампула Нейробиона® содержит тиамина 100 мг, пиридоксина 100 мг и цианокобаламина 1 мг, что позволяет получить максимальный нейропротективный эффект.

При АПН, сопровождающейся заболеваниями ЖКТ и нарушением всасывания в кишечнике (что наблюдается у многих пациентов), а также при тяжелых формах АПН, при энцефалопатии Вернике–Корсакова лечение следует начинать с парентерального введения препарата с последующим переходом на прием пероральных форм, что способствует более быстрому наступлению эффекта. Нейробион® назначают глубоко внутримышечно по 3 мл (1 ампула) в течение 9–12 дней. Затем в качестве поддерживающей терапии препарат рекомендуется использовать в таблетированной форме. Стандартный лечебный курс — 1 таблетка 3 раза в сутки на протяжении 1–3 мес в зависимости от тяжести клинических проявлений у конкретного пациента.

Нейробион® появился на отечественном рынке не так давно, но уже доказал свою клиническую эффективность и безопасность при комплексном лечении полиневропатий и

других заболеваний ЦНС и периферической нервной системы различной этиологии, а также болевых синдромов.

Учитывая роль окислительного стресса в патогенезе токсического действия этанола на периферические нервы, еще одной группой препаратов, использование которых для лечения АПН патогенетически обосновано, являются антиоксиданты. К наиболее эффективным и широко применяемым в клинической практике лекарственным средствам данной группы относятся препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. Альфа-липоевая кислота расценивается как витаминоподобное вещество, биологическая роль которого определяется его участием в окислительном декарбосилировании пировиноградной кислоты и других альфа-кетокислот. Тиоктовая кислота способна инактивировать свободные радикалы и повышать активность антиоксидантных систем организма посредством восстановления внутриклеточного уровня глутатиона и витамина Е, противодействовать окислительному стрессу, предупреждая ингибирование активности NO-синтетазы. В экспериментах показано, что препараты альфа-липоевой кислоты не только уменьшают проявления оксидантного стресса, но и влияют на увеличение содержания в нервном волокне нейротрофических факторов, в том числе фактора роста нервов, усиливают эндоневральный кровоток, таким образом уменьшая риск ишемического повреждения нервной ткани посредством повышения микроциркуляции. Применение тиоктовой кислоты способствует увеличению проникновения глюкозы в периферические нервы, регенерации нервных волокон, приводит к формированию коллатерального спраунтинга, а также к нормализации активности Na-K-АТФ-азы нейрона. Кроме того, получены доказательства прямого детоксикационного действия альфа-липоевой кислоты при этанол-обусловленной нейротоксичности *in vivo* [23]. В многолетних крупномасштабных многоцентровых исследованиях показана эффективность препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты у 70% пациентов с АПН. Альфа-липоевая кислота действует на сенсорные и моторные симптомы полиневропатии, а также оказывает умеренный анальгетический эффект [12, 17, 24]. Немаловажным является наличие у альфа-липоевой кислоты и гепатопротективного эффекта, учитывая высокую встречаемость у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, патологии печени.

К широко применяемым и хорошо зарекомендовавшим себя в клинической практике препаратам альфа-липоевой кислоты относится Берлитион®. Препарат выпускается в виде таблеток, содержащих 300 мг альфа-липоевой кислоты, а также в ампулированной форме с концентратом для приготовления раствора для инфузий, содержащих 300 или

600 мг альфа-липоевой кислоты. Лечение полиневропатий предполагает пероральный прием Берлитиона® в суточной дозе 600 мг в течение не менее 2 мес, с повторными курсами 2 раза в год в случае хронического течения заболевания. При тяжелых повреждениях периферических нервов целесообразно начинать терапию с внутривенного введения препарата в дозе 600 мг в течение 2 нед с последующим переходом на пероральный прием в той же дозе на протяжении 6–8 нед. Следует учитывать, что этанол существенно снижает терапевтическую активность препарата, поэтому отказ от употребления алкоголя является обязательным условием эффективного лечения. Необходимо также принимать во внимание, что Берлитион® может усиливать эффект гипогликемических средств, поэтому у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом следует контролировать уровень глюкозы в крови и при необходимости корректировать дозу противодиабетических препаратов.

Тиоктовая кислота образует комплексные соединения с металлами, в том числе с кальцием, магнием и железом. Прием препаратов, содержащих эти элементы, а также употребление молочных продуктов допускается не ранее чем через 6–8 ч после приема препарата Берлитион®. Противопоказания к терапии касаются в основном повышенной чувствительности к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата [25].

Было показано, что на фоне лечения препаратом Берлитион® уменьшалась выраженность невропатической боли, парестезий и крампи у пациентов с АПН. При клиническом неврологическом обследовании отмечалось уменьшение зоны чувствительных расстройств, а в случае двигательного дефекта — нарастание силы в конечностях. Нейрофизиологические методы исследования (результаты ЭНМГ) в динамике также свидетельствовали об улучшении проводимости по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей [4, 24, 25].

Для терапии невропатического болевого синдрома при АПН применяют антиконвульсанты карбамазепин, габапентин, прегабалин и антидепрессанты (трициклические — амитриптилин; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — флуоксетин, пароксетин; ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина — венлафаксин, дулоксетин) [4, 7]. Часто требуется комбинированная терапия с использованием препаратов с различными механизмами действия и по возможности неперекрывающимся спектром побочных эффектов. Длительность и эффективность комплексного лечения АПН зависит от выраженности неврологического дефицита и динамики клинических и нейрофизиологических показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стрижаков Л, Бровко М, Шоломова В, Пулин А, Фомин В. Сложности диагностики поражения внутренних органов при алкогольной болезни. *Врач*. 2016;(10):21–5. [Strizhakov L, Brovko M, Sholomova V, Pulin A, Fomin V. The complexity of the diagnosis of internal organs in alcohol disease. *Vrach*. 2016;(10):21–5. (In Russ.)].
2. Rehm J, Kanteres F, Lachenmeier DW. Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. *Drug Alcohol Rev*. 2010 Jul;29(4):426–36. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00140.x.
3. Ангельчева ОИ, Зиновьева ОЕ, Яхно НН. Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме: учебное пособие. Москва: МЕДпресс-Информ; 2009. 70 с. [Angel'cheva OI, Zinov'eva OE, Yakhno NN. *Nervno-myshechnye narusheniya pri khronicheskom alkogolizme: uchebnoe posobie* [Neuromuscular disorders in chronic alcoholism. Textbook]. Moscow: MEDpress-Inform; 2009. 70 p.]
4. Казанцева ЮВ, Зиновьева ОЕ. Алкогольная полиневропатия: патогенез, клиника, лечение. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и Психиатрия*. 2012;(1):26–31. [Kazantseva YuV, Zinov'eva OE. Alcoholic polyneuropathy: pathogenesis, clinic, treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i Psichiatriya*. 2012;(1):26–31. (In Russ.)].
5. Carter J, Sharon E, Stern T. The Management of Alcohol Use Disorders: The Impact of

- Pharmacologic, Affective, Behavioral, and Cognitive Approaches. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2014 Aug 21;16(4). doi: 10.4088/PCC.14f01683. eCollection 2014.
6. Hyun-Jung Y, Seong-Ho K. Overview of symptoms, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis of various acquired polyneuropathies. *Hanyang Med Rev* 2017;(37):34-9.
7. Mellion M, Gilchrist JM, de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic or both? *Muscle Nerve.* 2011 Mar; 43(3):309-16. doi: 10.1002/mus.21946.
8. Никифоров ИИ, Ракитин ММ, Меркин АГ. Неврологические осложнения алкоголизма. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):95–100. [Nikiforov II, Rakitin MM, Merkin AG. *Neurological complications of alcoholism. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(4):95–100. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-95-100
9. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2018 Nov 22. doi: 10.1007/s00415-018-9123-1. [Epub ahead of print]
10. Hammoud N, Jimenez-Shahed J. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clin Liver Dis.* 2019 Feb;23(1):141-155. doi: 10.1016/j.cld.2018.09.010.
11. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Mar;73(3): 348-62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x.
12. Hamel J, Logigian EL. Acute nutritional axonal neuropathy. *Muscle Nerve.* 2018 Jan; 57(1):33-39. doi: 10.1002/mus.25702. Epub 2017 Jun 19.
13. Dervaux A, Laqueille X. Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence. *Presse Med.* 2017 Mar;46(2 Pt 1):165-171. doi: 10.1016/j.lpm.2016.07.025. Epub 2016 Nov 3.
14. Ломиворотов ВВ, Дерягин МН, Абубакиров МН и др. Дефицит тиамина и его коррекция при критических состояниях. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;14(5):73-81. [Lomivorotov VV, Deryagin MN, Abubakirov MN, et al. Thiamine deficiency and its correction in critical conditions. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2017; 14(5):73-81. (In Russ.)].
15. de la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2014 Jan; 127(1):71-90. doi: 10.1007/s00401-013-1233-3. Epub 2013 Dec 27.
16. Remiche G, Kadhim H, Maris C, Mavrouidakis N. Peripheral neuropathies, from diagnosis to treatment, review of the literature and lessons from the local experience. *Rev Med Brux.* 2013 Sep;34(4):211-20.
17. Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology.* 2009 Feb;54(3):273-85. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03096.x. Epub 2008 Jul 15.
18. Azmi S, Ferdousi M, Petropoulos IN, et al. Corneal Confocal Microscopy Identifies Small-Fiber Neuropathy in Subjects With Impaired Glucose Tolerance Who Develop Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Aug;38(8):1502-8. doi: 10.2337/dc14-2733. Epub 2015 Apr 15.
19. Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R, et al. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp Neurol.* 2010 May;223(1): 245-50. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.08.033. Epub 2009 Sep 11.
20. Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА, Строков ИА. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. Русский Медицинский Журнал. 2009;17(11):776-83. [Akhmedzhanova LT, Solokha OA, Strokov IA. B vitamins in the treatment of neurological diseases. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2009;17(11):776-83. (In Russ.)].
21. Zeng L, Alongkronrusmee D, van Rijn RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *J Pain Res.* 2017 Jan 20; 10:219-228. doi: 10.2147/JPR.S125987. eCollection 2017.
22. Geller M, Oliveira L, Nigri R, Mezitis SG, et al. B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain. *Vitam Miner.* 2017;6(2):161.
23. Бустаманте Д, Лодж Д, Маркоччи Л и др. Метаболизм α-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии. Международный медицинский журнал. 2001;(2): 133–42. [Bustamante D, Lodzh D, Markochchi L, et al. Metabolism of α-lipoic acid in the liver in various forms of pathology. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal.* 2001;(2): 133–42. (In Russ.)].
24. Манвелов ЛС. Современные подходы к диагностике и лечению полиневропатий. Нервные болезни. 2012;(4):46-8. [Manvelov LS. Modern approaches to the diagnosis and treatment of polyneuropathies. *Nervnye bolezni.* 2012; (4):46-8. (In Russ.)].
25. Головачева ВА, Строков ИА. Лечение диабетической и алкогольной полинейропатий: возможности и перспективы фармакотерапии. Русский медицинский журнал. 2014;22(16):1193-97. [Golovacheva VA, Strokov IA. Treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathy: possibilities and prospects of pharmacotherapy. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2014;22(16):1193-97. (In Russ.)].

Поступила 30.08.2019

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.

Захаров В.В., Вахнина Н.В.

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

Достижения нейрометаболической терапии

Актовегин — производное крови телят, которое содержит более 200 биологически активных соединений. В экспериментальных условиях показано, что Актовегин уменьшает нейротоксический эффект амилоида, нейтрализует активные формы кислорода, нормализует эндотелиальную функцию сосудов небольшого калибра. На модели нейробластомы показано, что препарат не стимулирует опухолевый рост. Клинический опыт использования Актовегина свидетельствует о его несомненной эффективности при умеренных когнитивных нарушениях сосудистого генеза и при хронической симметричной дистальной диабетической полиневропатии, а также в качестве дополнительной терапии деменции первично-дегенеративной и сосудистой природы. В настоящее время активно изучается клиническая эффективность Актовегина при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей.

Ключевые слова: Актовегин; сосудистые когнитивные нарушения; полиневропатия.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Захаров ВВ, Вахнина НВ. Достижения нейрометаболической терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):129–136.

Advances in neurometabolic therapy

Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

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

Actovegin is a calf blood extract that contains more than 200 biologically active compounds. Experiments have shown that Actovegin reduces the neurotoxic effect of amyloid, neutralizes reactive oxygen species, and normalizes the endothelial function of small vessels. The drug has not been shown to stimulate tumor growth in the neuroblastoma model. Clinical experience with Actovegin suggests that the drug has an undoubted efficacy in treating moderate vascular cognitive impairment and chronic distal symmetric diabetic polyneuropathy and that it is used as additional therapy for primary degenerative and vascular dementia. The clinical efficacy of Actovegin in chronic obliterating diseases of the lower-limb arteries is being actively studied now.

Keywords: Actovegin; vascular cognitive impairment; polyneuropathy.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Zakharov VV, Vakhnina NV. Advances in neurometabolic therapy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):129–136.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-129-136

Нейрометаболическая терапия имеет широкие показания при самых разнообразных заболеваниях нервной системы. Целью нейрометаболической терапии является, во-первых, создание метаболической защиты нейронов от ишемии, гипоксии и других повреждающих воздействий (нейропротекция). Во-вторых, на фоне оптимизации церебрального метаболизма происходит активация процессоров нейрональной пластичности и нейрорепарации (нейротрофический эффект). Именно эти процессы лежат в основе функционального восстановления после инсульта, черепно-мозговой травмы или иного острого локального или диффузного поражения головного мозга. Поэтому нейрометаболическая терапия способствует уменьшению степени и темпа повреждения нервной системы при различных патологических состояниях и мобилизует внутренние резервы головного мозга для преодоления последствий таких повреждений. Важным клиническим эффектом нейрометаболической терапии является улучшение когнитивных функций у пациен-

тов с различными сосудистыми и нейродегенеративными церебральными заболеваниями. В настоящее время в нашей стране нейрометаболическая терапия используется в качестве основного лечения когнитивных нарушений (КН) у пациентов с легкими и умеренными (недементными) расстройствами высших мозговых функций, в восстановительном периоде инсульта, черепно-мозговой травмы, иного острого локального или диффузного повреждения нервной системы.

Актовегин представляет собой классический нейрометаболический препарат, который хорошо зарекомендовал себя у российских неврологов и врачей других специальностей в результате 35-летнего успешного применения в клинической практике в нашей стране.

Состав Актовегина

Актовегин получают из крови телят методом ультрафильтрации. В процессе производства Актовегина из первоначального сырья удаляют все молекулы массой >5000 Да,

включая любые белки, эндотоксины и антигены. Состав Актовегина неоднократно уточнялся с помощью современных высокотехнологичных методик, таких как газовая и жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектроскопией. Установлено, что в состав лекарственного средства входит более 200 биологически активных соединений, в том числе незаменимые аминокислоты, биогенные амины, полиамины, сфинголипиды, эйкозаноиды, гексозы, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат, ацетилкарнитин, фосфолипиды и др. Перечисленные вещества оказывают многообразное положительное воздействие на нейрональные мембраны и внутриклеточный метаболизм, включая процессы синтеза белка и аденозинтрифосфата, а также на функцию эндотелия церебральных микрососудов. Важно подчеркнуть, что Актовегин полностью лишен белковых молекул, поэтому практически не вызывает аллергических реакций и абсолютно безопасен в отношении трансмиссивных белковых заболеваний. После завершения процесса ультрафильтрации отсутствие белка в полученном препарате обязательно верифицируется с помощью электрофореза в SDS-полиакриламидном геле. Все молекулы, содержащиеся в Актовегине, присутствуют в человеческом организме в норме и представляют собой естественные метаболиты, поэтому Актовегин оказывает плейотропное действие на нейрональный метаболизм, изменяя его исключительно в пределах физиологического гомеостаза [1–3].

Механизмы действия Актовегина

В многочисленных доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что благоприятное нейропротективное, нейротрофическое и когнитивное воздействие Актовегина связано со следующими механизмами:

- активация внутриклеточных окислительных процессов, что приводит к увеличению утилизации кислорода без роста потребности в нем, повышает синтез аденозинтрифосфата, что в конечном итоге повышает выживаемость клеток в условиях ишемии и гипоксии (антигипоксический эффект) [4–7];

- активация трансмембранного транспорта глюкозы внутрь нейронов и повышение утилизации глюкозы – инсулиноподобный эффект без воздействия на рецепторы к инсулину; предполагается, что в основе данного эффекта лежит усиление высвобождения инозитололигосахаридов из клеток гепатоцитов [8–14];

- уменьшение содержания активных форм кислорода, ингибирование процессов перекисного окисления липидов (антиоксидантный эффект) [15, 16];

- стимуляция иммунокомпетентных клеток, активация факторов, регулирующих процессы тканевого воспаления и апоптоза (NF- κ B) [2];

- нормализация функции эндотелия микроциркуляторного русла, увеличение кровотока по капиллярам (антиишемический эффект) [17].

Нейропротективный и нейротрофический эффекты Актовегина были подробно изучены в работе М. Elmlinger и соавт. [16] на модели эмбриональных нейронов гиппокампа крыс. Нейроны были взяты у 18-дневных эмбрионов, культивированы стандартным образом и наблюдались в течение 10 дней на фоне применения различных доз Актовегина или без применения исследуемого препарата. После 10 дней инкубации число живых клеток оказалось достоверно боль-

шим (в 2,4 раза) на фоне использования Актовегина, чем в контрольной культуре нейронов. Этот эффект был дозозависимым и прослеживался начиная с дозы 10 мкг/мл. Одновременно отмечались увеличение плотности дендритной сети в обработанной лекарством культуре по сравнению с необработанной и достоверное превосходство обработанной культуры по числу активных синапсов (в 3,6 раза; $p < 0,001$). Не было получено, однако, существенного роста аксонов после применения Актовегина. Также было показано, что Актовегин дозозависимым образом защищает нейроны от повреждающего воздействия амилоидного белка и процессов перекисного окисления липидов. Как известно, отложение в паренхиме головного мозга патологического амилоидного белка рассматривается в настоящее время в качестве первого этапа патогенеза самого распространенного нейродегенеративного заболевания – болезни Альцгеймера. Церебральный амилоидный белок реализует свое нейротоксическое действие через активацию тканевого воспаления, перекисное окисление липидов, глутаматергическую эксайтотоксичность и другие механизмы. В цитируемой экспериментальной работе основной фрагмент амилоидного белка добавлялся к эмбриональным нейронам гиппокампа крыс, обработанным в разных концентрациях Актовегином или нативных. Было выявлено, что вызванная амилоидным белком A β 25–35 индукция апоптоза в значительной степени нивелируется при использовании терапевтических доз Актовегина. В другой экспериментальной модели апоптоз индуцировали добавлением к клеточной культуре тетрабутилгидропероксида – вещества с мощным прооксидантным эффектом. Однако в культурах, обработанных терапевтическими дозами Актовегина, содержание активных форм кислорода было достоверно ($p < 0,001$) меньшим, чем в отсутствие лекарственного средства [15].

По экспериментальным данным, Актовегин не только обладает нейропротективным эффектом, но и оказывает положительное влияние на эндотелий сосудистой стенки. В исследовании А.А. Fedorovich и соавт. [17] 28 условно здоровым добровольцам внутривенно вводилось 1 или 2 г лекарственного вещества, после чего методом лазерной капилляроскопии оценивали изменения периферического кровотока. Было показано, что через 2–6 ч после введения Актовегина фиксируется значительное увеличение кровенаполнения в периферических метаартериолах и капиллярах, которое достоверно превосходит аналогичные изменения после введения физиологического раствора (рис. 1). Анализ колебаний перфузии крови по микроциркуляторному руслу свидетельствовал, что реактивная периферическая вазодилатация после введения Актовегина развивалась главным образом за счет изменения реактивности эндотелия микрососудов. Одновременно было зафиксировано некоторое положительное влияние на мышечную оболочку микрососудов. Полученные результаты позволяют считать Актовегин средством патогенетической терапии сосудистого поражения головного мозга при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД) и других заболеваниях, где эндотелиальная дисфункция играет важную роль [17].

О положительном когнитивном эффекте Актовегина сообщают S. Meilin и соавт. [18]. У экспериментальных животных вызывали транзиторную глобальную ишемию головного мозга, а затем оценивали их способность к пространственной ориентировке в заданиях с водным лабирин-

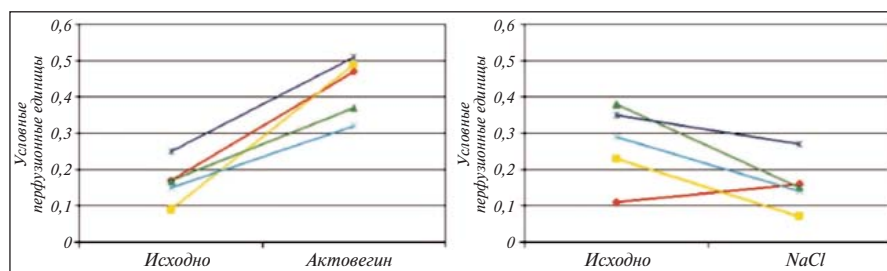


Рис. 1. Динамика максимальных значений амплитуды эндотелиального ритма в процессе острого фармакологического теста у 5 испытуемых после введения Актовегина и физиологического раствора (NaCl) [17]

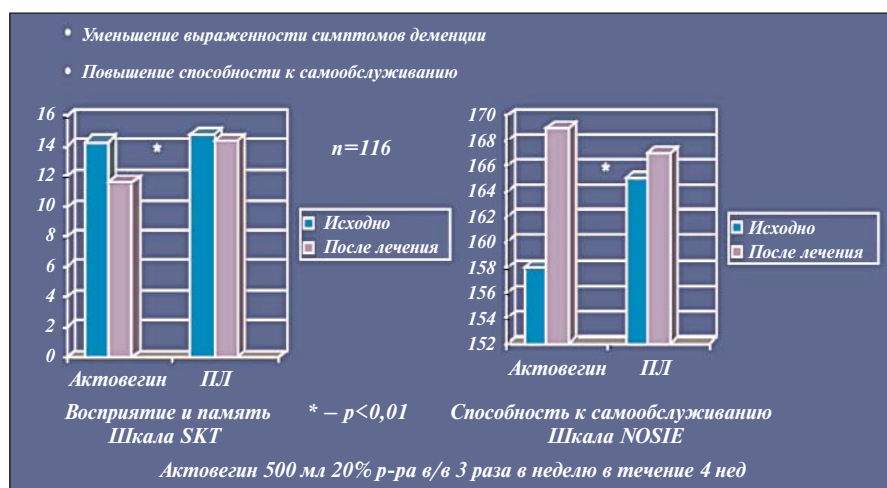


Рис. 2. Опыт применения Актовегина у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией [19]

том. Было показано, что лечение Актовегином способствует более быстрому нахождению экспериментальным животным выхода из лабиринта. При патоморфологическом исследовании авторы обнаружили достоверно большую выживаемость нейронов гиппокампов обоих полушарий на фоне лечения Актовегином по сравнению с контрольной группой животных. Увеличение выживаемости нейронов на фоне Актовегина было продемонстрировано и во многих других экспериментальных моделях церебральной ишемии.

Помимо нейротропных эффектов Актовегина, многочисленные исследования свидетельствуют о способности данного препарата ускорять заживление ран и уменьшать выраженность радиационного повреждения периферических тканей. Есть отдельные сообщения о снижении на фоне применения Актовегина риска тромбозов, благоприятном влиянии препарата на сердечный выброс и функцию кардиомиоцитов [1, 2].

Клинические исследования Актовегина

Актовегин имеет достоверную доказательную базу клинической эффективности при деменциях различной этиологии, синдроме умеренных когнитивных нарушений (УКН) и диабетической полиневропатии.

В работе W.M. Negtmann и соавт. [19] Актовегин применяли в смешанной группе пациентов с деменцией, в которую вошли как лица, страдающие болезнью Альцгеймера, так и пациенты с выраженными стадиями сосудистого поражения головного мозга (рис. 2). Многомодальный

плейотропный эффект изучаемого препарата делает возможным и обоснованным подобный дизайн исследования, так как Актовегин воздействует на патогенетические механизмы, общие для обеих распространенных форм деменции. Исследование было выполнено по двойному слепому рандомизированному проспективному методу. Пациенты (n=120) получали Актовегин в дозе 2000 мг в виде внутривенных капельных вливаний трижды в неделю в течение 4 нед или аналогичное по внешнему виду placebo (ПЛ). Для оценки эффективности использовались как нейропсихологические методики (принятый в Германии так называемый «короткий синдромный тест»), так и психометрические шкалы для оценки эмоционально-поведенческой сферы и опросники, которые позволяют оценить степень самостоятельности пациентов, а следовательно, клиническую значимость полученных результатов. В итоге было выявлено, что пациенты, получавшие Актовегин, после лечения достоверно превосходили больных из группы ПЛ как по когнитивным, так и по поведенческим показателям и параметрам самостоятельности в повседневной жизни. Различия дос-

тигали статистической значимости как при анализе общей популяции, так и в группах первично-дегенеративной и сосудистой деменции отдельно.

В сходном по дизайну исследовании S. Kanowsky и соавт. [20] 60 пациентов с синдромом деменции различной этиологии получали внутривенные вливания 20% раствора Актовегина в дозе 250 мл ежедневно в течение 4 нед или ПЛ. К окончанию терапии пациенты, получавшие действующий препарат, достоверно превосходили группу ПЛ как по нейропсихологическим тестам, так и по эмоционально-поведенческим показателям и общим клиническим шкалам.

После внедрения в клиническую практику ацетилхолинэргических препаратов и мемантина актовегин используется как дополнительное лечение первично-дегенеративной или сосудистой деменции. Обычно он назначается пациентам, уже стабилизированным благодаря применению так называемой базисной терапии для усиления эффективности антидементных препаратов. Он может использоваться также в качестве альтернативной терапии при наличии противопоказаний к приему ингибиторов ацетилхолинэстеразы или мемантина.

Однако с учетом нейропротективного эффекта Актовегина наибольший интерес врачей и исследователей вызывает использование данного препарата до развития выраженных КН. Следует отметить, что международным научным сообществом до сих пор не разработан общепринятый протокол ведения пациентов с легкими или умеренными КН, поэтому изучение нейропротективных препаратов на этой стадии особенно актуально.

В наиболее крупном рандомизированном контролируемом исследовании эффективности Актовегина при синдроме УКН – ARTEMIDA [21] участвовали пациенты с постинсультным вариантом сосудистых КН легкой и умеренной выраженности. У пациентов в остром периоде нетяжелого ишемического инсульта при условии ясного сознания проводилось нейропсихологическое исследование. Если у пациента выявлялись легкие или умеренные КН, он был рандомизирован. Часть пациентов получали исследуемый препарат вначале в виде внутривенных вливаний (2000 мг ежедневно во время нахождения в стационаре, но не более 21 вливания), а затем перорально по 400 мг 3 раза в день в течение 6 мес. Остальные пациенты получали аналогичное по внешнему виду ПЛ. Всего в исследовании приняли участие более 500 пациентов с синдромом сосудистых УКН. Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на 21-й день, через 3, 6 и 12 мес лечения. Превосходство Актовегина над ПЛ было зафиксировано уже через 3 мес терапии и сохранялось в течение всего срока наблюдения (1 год; рис. 3). Представляет интерес тот факт, что последние 6 мес на-

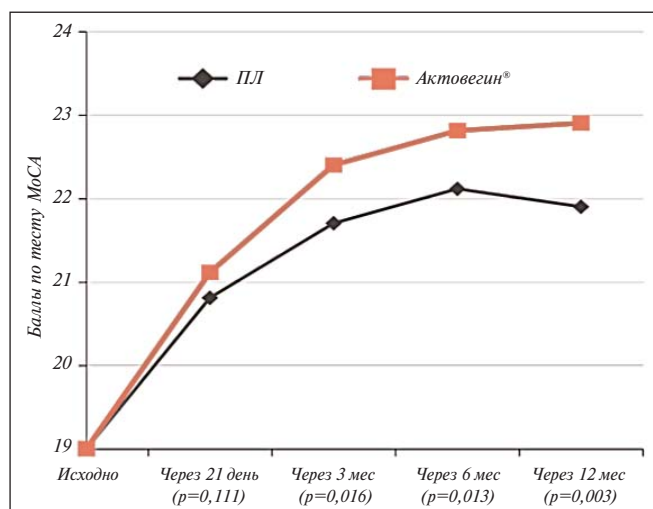


Рис. 3. Динамика результата МоСА-теста на фоне терапии Актовегином у пациентов с синдромом УКН сосудистой природы [21]

блюдения пациенты не получали терапию исследуемым препаратом. Тем не менее величина терапевтического эффекта продолжала возрастать. Вероятно, в основе отсроченного эффекта препарата лежит его влияние на ключевые нейротрофические факторы и их отсроченное активирующее воздействие на церебральные репаративные процессы. Важно подчеркнуть, что Актовегин является единственным на сегодняшний день препаратом с доказанной в рандомизированном исследовании эффективностью при сосудистых УКН.

Интерес к применению Актовегина при КН, не достигающих выраженности деменции, присутствует и у европейских коллег. В одной работе [22] применяли Актовегин в двойном слепом исследовании у пациентов с синдромом хронической ишемии головного мозга. Пациенты были рандомизированы на три группы по 40 человек: 1-я группа получала Актовегин по 400 мг 3 раза в день, 2-я группа – Актовегин по 600 мг 3 раза в день и 3-я группа – ПЛ. Длительность лечения составила 3 мес. Эффективность терапии

оценивали с помощью большого числа нейропсихологических методик, включая тесты на память, внимание, решение задач, темп познавательной деятельности и т. д. В результате было показано, что к окончанию срока терапии пациенты, получавшие Актовегин, имеют достоверное преимущество над ПЛ по большинству использованных в работе методик. При этом величина эффекта существенно нарастала к третьему визиту (через 3 мес лечения) по сравнению с предыдущим лечением. Это говорит о целесообразности более продолжительных курсов лекарственной терапии. В то же время не получено различий между сравниваемыми режимами дозирования Актовегина: увеличение дозы до 600 мг 3 раза в день не давало никаких дополнительных преимуществ по сравнению с дозой 400 мг 3 раза в день.

W.D. Oswald и соавт. [23] изучали влияние Актовегина на темп познавательного процесса. Это очень важный показатель, который отражает функционирование неспецифических срединных стволово-подкорковых структур головного мозга и коррелирует с другими показателями внимания. Следует отметить, что снижение темпа познавательного процесса (брадифрения) является основным и самым ранним признаком подкоркового типа КН, к которому относятся в том числе сосудистые КН. Пациенты с формальным диагнозом «психоорганический синдром» (n=128) были рандомизированы на две группы и получали лечение в течение 3 мес. Пациенты терапевтической группы получали Актовегин перорально в стандартной дозировке (400 мг 3 раза в день). В результате заранее определенная первичная конечная точка была достигнута: авторы показали, что лечение Актовегином способствует достоверному регрессу брадифрении.

В нескольких ранних зарубежных работах [24–26] отмечено свойство Актовегина позитивно влиять на электрофизиологические показатели пожилых людей с признаками возрастного когнитивного снижения. Наблюдался регресс относительной мощности медленноволновой биоэлектрической активности головного мозга и уменьшение латентного периода когнитивного вызванного потенциала Р300. Это соответствует общепринятому представлению о желательном профиле действия ноотропных препаратов и соотносится с приведенными выше клиническими данными.

В основе положительного когнитивного эффекта Актовегина, вероятно, лежит его влияние на эндотелиальную дисфункцию и ремоделирование капиллярного русла, о чем уже говорилось ранее. В работе А.А. Федоровича и Г.Н. Соболевой [27] метод лазерной капилляроскопии ногтевого ложа проводился пациентам с АГ до и после курсового лечения Актовегином. Пациенты с АГ (n=40) были разделены на две группы: в обеих группах уже на момент включения в исследование был достигнут адекватный контроль основного заболевания. Однако увеличение кровотока по микроциркуляторному руслу наблюдалось только у тех пациентов, которым было проведено курсовое лечение Актовегином. Улучшение микроциркуляции сопровождалось достоверной положительной динамикой в когнитивной сфере, в первую очередь по результатам тестов на внимание и темп познавательной деятельности. Таким образом, только антигипертензивной терапии, вероятно, недостаточно для нивелирования эндотелиальной дисфункции. Чтобы получить более полный клинический эффект, необходимо сочетать антигипертензивную терапию с патогенетическим нейро-

метаболическим лечением, и в качестве препарата выбора можно рекомендовать Актотевин.

Об улучшении когнитивных функций на фоне АГ сообщают также некоторые другие авторы [28, 29]. Мы наблюдали достоверное улучшение когнитивных функций у пациентов с недементными КН на фоне СД, причем это улучшение было достоверным и клинически значимым как в группе относительно «чистой» диабетической энцефалопатии, где все остальные факторы риска церебральной патологии были минимизированы, так и при сочетании СД с АГ, атеросклерозом и другими сосудистыми факторами риска [30].

Механизм действия Актотевина позволяет использовать данный препарат не только при церебральной патологии, но и при заболеваниях периферической нервной системы. На сегодняшний день серьезной неврологической и эндокринологической проблемой остается хроническая дистальная симметричная диабетическая полиневропатия. Следует сказать, что современные международные рекомендации ограничиваются лишь достижением метаболического контроля и симптоматическим лечением болевого синдрома, если последний имеет место. Однако клиническая практика свидетельствует, что достижение адекватного метаболического контроля является обязательным, но недостаточным. Как и при АГ, контроль основного заболевания сам по себе не приводит к обратному развитию имеющихся неврологических осложнений. Необходимо также проведение патогенетической терапии.

Многие экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что хроническая симметричная дистальная полиневропатия развивается по патогенетическим механизмам, сходным с теми, которые вызывают поражение головного мозга при микроангиопатии. Установлено, что ключевую роль в развитии данного неврологического механизма играют свободнорадикальное повреждение эндотелия сосу-

Наиболее масштабное изучение эффективности нейрометаболической терапии при диабетической полиневропатии проведено в исследовании D. Zigler и соавт. [31]. В нем участвовало 567 пациентов с СД 2-го типа и хронической дистальной симметричной полиневропатией. Пациенты были рандомизированы на две группы: основная группа получала Актотевин в дозе 2000 мг в виде ежедневных внутривенных вливаний, общим числом 20. В дальнейшем эти пациенты получали исследуемый препарат перорально по 400 мг 3 раза в день в течение 6 мес. Вторая группа пациентов получала аналогичное по внешнему виду и форме введения ПЛ. Эффективность терапии оценивали по общепринятым для оценки тяжести полиневропатии методикам: общей шкале субъективных симптомов (англ. Total Symptom Score), объективной шкале Neuropathy impairment score low limbs (NIS-LL) и изменению порога вибрационной чувствительности. Также оценивали качество жизни пациента. В результате исследования группа Актотевина достоверно превосходила ПЛ по шкале субъективных симптомов. Регрессировали «стреляющие», жгучие боли и парестезии, уменьшилось ощущение онемения. Объективно отмечалось достоверное понижение порога вибрационной чувствительности. Не было достигнуто статистической значимости различий по общему показателю шкалы NIS-LL, но по отдельным, очень важным для пациента показателям (например, сенсорные расстройства) пациенты группы Актотевина также достоверно превосходили получивших ПЛ. В итоге наблюдалось достоверное преимущество группы Актотевина по показателю качества жизни. Таким образом, Актотевин в настоящее время может с полным основанием расцениваться как эффективный препарат для патогенетического лечения самого частого неврологического осложнения СД — хронической симметричной дистальной полиневропатии (см. таблицу).

Изменение ключевых клинических характеристик на фоне использования Актотевина у пациентов с диабетической полиневропатией [31]

Показатель	Актотевин (n=276)	ПЛ (n=280)	Разница (95% доверительный интервал)	p
Оценка по шкале TSS	-5,5±2,6	-4,7±2,9	-0,86 (от -1,22 до -0,50)	<0,0001
«Стреляющая» боль	-1,2±1,2	-1,0±1,2	-0,20 (от -0,32 до -0,08)	0,0015
Жгучая боль	-1,5±1,1	-1,3±1,2	-0,26 (от -0,38 до -0,14)	<0,0001
Парестезия	-1,3±1,1	-1,2±1,1	-0,21 (от -0,33 до -0,09)	0,0007
Онемение	-1,4±1,1	-1,2±1,1	-0,24 (от -0,38 до -0,10)	0,0010
Порог вибрационной чувствительности	-3,6±4,5	-2,9±4,7	-5 (от -9 до -1)	0,017
Сенсорная функция по шкале NIS-LL	-2,1±2,1	1,7±2,1	-0,38 (от -0,64 до -0,12)	0,0045
Психическое здоровье по опроснику SF-36	5,5±10,6	3,8±10,1	1,53 (0,17–2,88)	0,027

дов микроциркуляторного русла, эндотелиальная дисфункция с формированием патологического шунтирования крови в обход капилляров и хроническая ишемия. Поэтому предпринимаются попытки использования препаратов с антиоксидантным и эндотелий-протективным эффектом при диабетической полиневропатии.

Эффективность Актотевина при диабетической полиневропатии была показана и в ряде других, менее масштабных, исследований. При этом в работе Ф.Э. Моргеновой и соавт. [32] клиническое улучшение сопровождалось снижением содержания в крови малонового диальдегида, который является одним из основных показателей актив-

ности оксидантного стресса. Поэтому можно сделать вывод, что в основе положительного эффекта Актовегина при диабетической полиневропатии лежит в том числе его благоприятное влияние на процессы перекисного окисления липидов.

При экстракраневральной патологии имеется положительный опыт использования Актовегина при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) и осложненных формах хронической венозной недостаточности (ХВН). В ряде отечественных и зарубежных рандомизированных плацебоконтролируемых либо с активным контролем исследований с небольшой выборкой было показано, что препарат увеличивал дистанцию безболевого ходьбы у пациентов с ХОЗАНК стадии IIB, а также сокращал сроки лечения венозных трофических язв на всех стадиях течения раневого процесса, способствовал более быстрому купированию отеочно-болевого синдрома [33–38]. В настоящее время проходит крупное международное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в которое планируется включить 366 пациентов с ХОЗАНК IIB стадии из России и ряда стран СНГ [39].

Интересны также аспекты применения Актовегина в спортивной медицине. В последние годы в неспециализированной прессе были опубликованы противоречивые дискуссии сторонников и противников применения препарата в спорте высоких достижений. Как известно, актовегин увеличивает поступление кислорода и глюкозы, усиливает клеточный метаболизм, а в недавнем исследовании *in vitro* было продемонстрировано увеличение окислительного фосфорилирования в митохондриях мышечных волокон с нарушенной проницаемостью базальной мембраны у человека (полученных у нетренированных лиц с избыточной массой тела) при острой экспозиции препарата [40]. Эти данные стали основой для множества спекуляций, базирующихся на несистематических наблюдениях, что Актовегин может улучшать физические характеристики спортсменов, а также, вероятно, содержит компоненты, обладающие анаболическим действием [41]. Однако при тестировании препарата Актовегин в антидопинговых лабораториях гормонов роста или запрещенных гормонов при ультрафильтрации молекул с массой до 6000 Да обнаружено не было. На сегодняшний день, в соответствии со «Списком запрещенных препаратов и методов» WADA, Международного олимпийского комитета, Национального олимпийского комитета Германии и многих других национальных антидопинговых агентств, Актовегин не запрещен для потребления спортсменами в период соревнований или вне его [42]. Результаты последнего аналитического исследования F.X. Reichel и соавт. [43] продемонстрировали, что Актовегин содержит крайне низкие концентрации половых анаболических гормонов (тестостерона и кортизола); вместе с тем содержание ряда ингредиентов было значительно выше, чем в человеческой сыворотке. Помимо этого, было обнаружено значительное увеличение миозина в мышечных клетках C2C12, а также увеличение площади мышечных трубочек после дробления Актовегина по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что ряд компонентов препарата может играть важную роль в регуляции пролиферации мышечных клеток и способствовать улучшению регенерации скелетных мышц. Полученные данные могут объяснять положительное влияние препарата на заживление повреждений мышц, что было показано в предшествующих исследованиях [44].

Безопасность Актовегина

Важными особенностями Актовегина являются безопасность его применения и хорошая переносимость, в том числе у пожилых и старых людей с различными сопутствующими заболеваниями. Препарат по сути не имеет какого-либо ожидаемого спектра нежелательных явлений. Побочные эффекты в основном сводятся к аллергическим реакциям, которые возникают редко.

Касаясь вопроса риска развития трансмиссивных заболеваний при использовании Актовегина, необходимо снова подчеркнуть, что специфика производственного процесса исключает возможность попадания прионных частиц в конечную субстанцию [45]. Более того, поставщики теллячьей крови проходят процедуру аудита, проводимого компанией на регулярной основе, а ветеринарные сертификаты подтверждают пригодность всех телят для употребления в пищу человеком. Биологическая безопасность используемого сырья в отношении прионных заболеваний была подтверждена сертификатом соответствия Европейского директората по качеству лекарственных средств, при этом установлено, что производство Актовегина удовлетворяет всем требованиям по предотвращению губчатой энцефалопатии, предусмотренным документом Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА).

Использование препаратов с нейротрофическим эффектом иногда вызывает беспокойство практикующих врачей в связи с теоретическим риском стимуляции опухолевого роста. Однако в отношении Актовегина имеются доказательства отсутствия подобного риска. Так, в эксперименте М.Г. Винокурова и соавт. [46] было показано, что в условиях *in vitro* Актовегин не увеличивает количество опухолевых нейробластомных клеток линии SK-N-S при культивировании в течение 72 ч по сравнению с контролем; более того, препарат в высоких концентрациях снижает их количество, вызывая клеточную гибель.

В заключение следует сказать, что использование нейрометаболических препаратов началось много лет назад эмпирически и долгое время основывалось в большей степени на собственном клиническом опыте, а не на данных исследований. Однако в настоящее время требования доказательной медицины заставляют проводить новые экспериментальные и клинические исследования давно известных лекарственных препаратов. Эти исследования позволяют уже с точки зрения современных научных знаний понять механизмы действия, доказать известную из опыта клиническую эффективность, уточнить место нейрометаболических препаратов в терапии неврологических расстройств, а иногда — развеять необоснованные страхи относительно их безопасности и переносимости.

1. Buchmayer F, Pleiner J, Elminger MW, et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(3-4):80-8. doi: 10.1007/s10354-011-0865-y
2. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, Pflüger M, Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci.* 2012;322(1):222-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.069
3. Herrschaft H, Kunze U, Gleim F. The action of Actovegin on cerebral blood flow and cerebral metabolism in man. *Med Welt.* 1977;28:339-45.
4. Jager KH, Leybold K, Mittenzwei H, et al. The promotional of cell respiration by a blood extract. *Arzneimittel-Forschung / Drug Res.* 1965;15:750-4.
5. De Groot, Brecht M, Machicao F. Evidence for a factor protective against hypoxic liver parenchymal cell injury in a protein-free blood extract. *Res Comm Chem Path Pharm.* 1990;68:125-8.
6. Reichel H, Weiss C, Leichtweiss HP. The effects of a blood extract on the oxygen uptake of isolated artificially perfused kidneys and skeletal muscles in rats. *Arzneim-Forsch.* 1965;15(756):757.
7. Kuninaka T, Senga Y, Senga H, Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract. *J Cell Physiol.* 1991;146(1):148-55. doi: 10.1002/jcp.1041460119
8. Bachmann W, Forster H, Mehnert H. Experimental studies in animals on the effect of a protein-free blood extract on the metabolism of glucose. *Arzneimittel-Forschung / Drug Res.* 1968;18:1023-7.
9. Parade D, Biro G, Ketti H, et al. Studies on the insulin-like action of a low molecular-weight blood extract on the glucose metabolism of isolated isolated tissue of the rat in vitro. *Arzneimittel-Forschung / Drug Res.* 1968;18:1019-21.
10. Mohnike G, Lippmann HG, Dieckmann I, et al. Zur Wirkung eines Extraktes aus Kalberblut im Stoffwechsel der Glucose. *Arzneimittel-Forschung / Drug Res.* 1968;18:1021.
11. Machicao F, Mühlbacher Ch, Haring HU. Inositol phospho-ooligosaccharides from a dialysate [Actovegin] obtained from blood mimic the effect on lipogenesis glucose transport and lipolysis in rat adipocytes. *Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel.* 1989;10(2):111.
12. Machicao F, Sixt B, Seffer E, et al. Adipocytes release inositol phosphate oligosaccharides with insulin like activity similarly as found in hemodialysate. In: IV International Symposium on Insulin Receptor and Insulin Action, Verona, Italy; 1990. P. 124.
13. Machicao F, Mushack J, Seffer E, et al. Mannose, glucosamine and inositol monophosphate inhibit the effects of insulin on lipogenesis. Further evidence for a role for inositol phosphate-oligosaccharides in insulin action. *Biochem J.* 1990;266:909-16.
14. Jacob S, Dietze GJ, Machicao F, et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with hemodialysate. *Arzneimittelforschung.* 1996;(3):269-72.
15. Dieckmann A, Kriebel M, Andriambeloson E, et al. Treatment with Actovegin improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;120(3):132-8.
16. Elminger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro. *Neuromolecular Med.* 2011;13(4):266-74. doi: 10.1007/s12017-011-8157-7
17. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res.* 2012;84:86-93. doi: 10.1016/j.mvr.2012.03.011
18. Meilin S, Machicao F, Elminger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. *J Cell Mol Med.* 2014;18(8):1623-30. doi: 10.1111/jcmm.12297
19. Herrmann WM, Bohn-Olszewsky WJ, Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Zeitschrift für Geriatrie.* 1992;5:46-55.
20. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, et al. Confirmed Clinical Efficacy of Actoveginmin Elderly Patients with Organic Brain Syndrome. *Pharmacopsychiat.* 1995;28:125-33. doi: 10.1055/s-2007-979604
21. 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;48:1262-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321
22. Янсен В, Брукнер ГВ. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин форте. Русский медицинский журнал. 2002;10(12):1-4 [Yannsen V, Brukner GV. Treatment of chronic cerebrovascular insufficiency using actovegin forte pills. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2002;10(12):1-4 (In Russ.)].
23. Oswald WD, Steiger W, Oswald B, Kuntz G. Die Verbesserung fluidier kognitiver leistung als indikator fuer die klinische Wirksamkeit einer nootropen Substanz. Eine Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie mit Actovegin). *Zeitschrift für Gerontopsychologie und Psychiatrie.* 1991;4:209-20.
24. Saletu B, Gruenberg J, Linzmayer L, et al. EEG Brain Mapping and Psychometry in Age-Associated Memory Impairment after Acute and 2-Week Infusions with the Gemoderivative Actovegin: Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Neuropsychobiology.* 1990;91(24):135-48. doi: 10.1159/000119476
25. Saletu B, Grünberger I, Linzmayer L, Stahr H. Zur Funktionsverbesserung des alternen Gehirns: Placebokontrollierte Pharmalto-EEG und psychometrische Studien mit einem stoffwechselaktiven Hamoderivat (Actovegin). *Gerontol.* 1984;17:271-9.
26. Semiitsch HV, Anderer P, Saletu B, Hochmayer I. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative Actovegin in age-associated memory impairment. *Neuropsychobiology.* 1990-1991;24:49-56. doi: 10.1159/000119042
27. Федорович АА, Соболева ГН. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Эффективная фармакотерапия. 2015;23:42-51 [Fedorovich AA, Soboleva GN. Correction of cognitive impairment with Actovegin in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2015;23:42-51 (In Russ.)].
28. Михайлова НМ, Селезнева НД, Калын ЯБ и др. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;7(2):68-75 [Mikhailova NM, Selezneva ND, Kalyn YaB, et al. Efficacy of treatment with actovegin elderly patients with mild cognitive decline syndrome of vascular genesis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;7(2):68-75 (In Russ.)].
29. Остроумова ОД. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью. Медицинский алфавит. 2012;(4):4-8 [Ostroumova OD. Correction of cognitive impairment with Actovegin in patients with essential hypertension. *Meditsinskii Alfavit.* 2012;(4):4-8 (In Russ.)].
30. Захаров ВВ, Сосина ВБ. Возможности антигипоксантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. Лечащий врач. 2010;(3):87-91 [Zakharov VV, Sosina VB. Possibilities of antihypoxic drugs in the treatment of moderate cognitive impairment in patients with diabetes mellitus. *Lechashchii Vrach.* 2010;(3):87-91 (In Russ.)].
31. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1479-84. doi: 10.2337/dc09-0545
32. Моргоева ФЭ, Аметов АС, Строков ИА. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина. Русский медицинский журнал. 2005;(6):302-6 [Morgoeva FE, Ametov AS, Stokov IA. Diabetic encephalopathy and polyneuropathy: Actovegin's therapeutic potential. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2005;(6):302-6 (In Russ.)].

33. Horsch S, Claeys L, Diehm C, et al. [Assessment of the clinical effectiveness of actihaemyl in Fontaine stage Ib intermittent claudication]. *Vasa Suppl.* 1992;37:64-5.
34. Angelkort B, Ruhlmann KU, de la Haye R, et al. Influence of deproteinized hemodialysate on rest pain and walking distance in the presence of peripheral chronic arterial occlusive disease. *Angiology.* 1992;43:47-58. doi: 10.1177/000331979204300106
35. Учкин ИГ, Зудин АМ, Багдасарян АГ, Федорович АА. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микроциркуляторного русла. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2014;20(2):27-36 [Uchkin IG, Zudin AM, Bagdasaryan AG, Fedorovich AA. The effect of pharmacotherapy of chronic obliterating diseases of lower limb arteries on the state of the microvasculature. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya.* 2014; 20(2):27-36 (In Russ.)].
36. Stein R, Seuser J. Local use of Actovegin ampoule solution in crural ulcer. *Med Welt.* 1986;37:173-6.
37. Учкин ИГ, Мосесов АГ, Цырульников АА. Актовегин как компонент комплексной терапии осложненных форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Русский медицинский журнал.* 2007; 12(15):981-5 [Uchkin IG, Mosesov AG, Tsyruľ'nikov AA. Actovegin as a component of the complex therapy of complicated forms of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2007; 12(15):981-5 (In Russ.)].
38. Хисматов РР, Трухова ВВ, Макарова НН, Гусева СЛ. Актовегин в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии. *Русский медицинский журнал.* 2008;30(16):2022-4 [Khismatov RR, Trukhova VV, Makarova NN, Guseva SL. Actovegin in the treatment of trophic ulcers of the lower extremities of venous etiology. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2008;30(16):2022-4 (In Russ.)].
39. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03469349?term=Actovegin&rank=1>
40. Sondergard SD, Dela F, Helge JW, Larsen S. Actovegin, a nonprohibited drug increases oxidative capacity in human skeletal muscle. *Eur J Sport Sci.* 2016;16:801-7. doi: 10.1080/17461391.2015.1130750
41. Lee P, Rattenberry A, Connelly S, Nokes L. Our experience on Actovegin, is it cutting edge? *Int J Sports Med.* 2011;32:237-41. doi: 10.1055/s-0030-1269862
42. WADA. Список запрещенных препаратов (2017 г.). Доступно по ссылке: <https://www.wadaama.org/en/media/news/2016-09/wadapublishes-2017-prohibited-list> [WADA, List of prohibited drugs (2017). Available by reference: <https://www.wadaama.org/en/media/news/2016-09/wadapublishes-2017-prohibited-list>]
43. Reichl FY, Holdt LM, Teupser D, et al. Comprehensive analytics of Actovegin® and its effect on muscle cells. *Int J Sports Med.* 2017; 38:809-18. doi: 10.1055/s-0043-115738
44. Pforringer W, Pfister A, Kuntz G. The treatment of Achilles paratendinitis: results of a double-blind, placebo-controlled study with a deproteinized hemodialysate. *Clin J Sport Med.* 1994;4:92-9. doi: 10.1097/00042752-199404000-00005
45. Бойченко МН, Волчкова ЕВ, Пак СГ. Биопрепараты и прионные болезни, возможна ли этиологическая связь? *Фарматека.* 2012;s3-12:47-54 [Boichenko MN, Volchkova EV, Pak SG. Biopreparations and prion diseases, is etiological connection possible? *Farmateka.* 2012;s3-12:47-54 (In Russ.)].
46. Винокуров МГ, Юринская ММ, Князев АВ, Асташкин ЕИ. Влияние гемодеривата крови телят на жизнеспособность, апоптоз и некроз клеток нейробластомы человека SK-N-SH. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2017;80(3):31-5 [Vinokurov MG, Yurinskaya MM, Knyazev AV, Astashkin EI. Effect of calf blood hemoderivate on viability, apoptosis and necrosis of human neuroblastoma cells SK-N-SH. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2017; 80(3):31-5 (In Russ.)].

Поступила 20.03.2019

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.

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,2}, Семенов В.А.^{2,3}, Стаховская Л.И.⁴, Рудаков К.В.^{1,2}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия; ²Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия; ⁴НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
¹119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²119234, Москва, Ленинские горы, 1; ³650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ⁴117997, Москва, ул. Островитянова, 1

О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ

Хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) широко используются как хондропротекторы. Интеллектуальный анализ данных 42 051 публикации, посвященной эффектам ХС/ГС, показал, что нарушения метаболизма ХС и глюкозамина характерны для ишемических, нейродегенеративных заболеваний, судорожных расстройств или состояний и нейропсихической патологии (шизофрения, аффективные расстройства). Результаты экспериментальных исследований указывают на целесообразность использования ХС и ГС в терапии ишемических и нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: нейропротекция; нейротрофический эффект; хондроитина сульфат (Хондрогард); глюкозамина сульфат (Сустагард Артро); интеллектуальный анализ данных.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):137–143.

On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,2}, Semenov V.A.^{2,3}, Stakhovskaya L.I.⁴, Rudakov K.V.^{1,2}

¹Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ²Big Data Storage and Analysis Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ³Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ⁴Research Institute of Cerebrovascular Disease and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119234; ³22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056; ⁴1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) are widely used as chondroprotectors. Data mining of 42,051 publications on the effects of CS/GS showed that impairments in their metabolism were characteristic of ischemic, neurodegenerative diseases, convulsive disorders or conditions, and neuropsychological diseases (schizophrenia, affective disorders). The results of experimental studies indicate that it is expedient to use CS and GS in the therapy of ischemic and neurodegenerative diseases.

Keywords: neuroprotection; neurotrophic effect; chondroitin sulfate (Hondroquard); glucosamine sulfate (Sustaquard artro); data mining.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu., Semenov VA, et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):137–143.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143

Сложность ишемического каскада и молекулярных механизмов нейродегенерации подразумевает многоуровневое патофизиологическое воздействие лекарств, используемых для лечения пациентов [1–3].

Цереброваскулярная патология, и прежде всего ишемический инсульт (ИИ), может провоцировать формирование коморбидной патологии. Например, постинсультные артропатии, встречающиеся у 20% пациентов с ИИ, часто возникают вследствие перерастяжения суставной сумки под действием силы тяжести паретичной конечности и паралича мышцы [4] и резко ухудшают качество жизни пациентов [5]. Даже если перерастяжения суставной сумки не происходит, весьма часто отмечается рефлекторная симпатическая

дистрофия (синдром Стейнброкера, или синдром плечо – кисть), характеризующаяся болью, ограничением подвижности плечевого сустава с последующим присоединением вегетативно-трофических нарушений в области кисти и лучезапястного сустава и требующая назначения хондропротекторов [6]. Хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) – широко используемые хондропротекторы при остеоартрите и других заболеваниях суставов [7, 8].

Необходимость сочетанного назначения многих препаратов (полипрагмазия) порождает проблему многочисленных побочных эффектов. Так, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) характеризуются хорошим обезболивающим эффектом благодаря модуляции ме-

таболизма простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы 2 (ЦОГ2). Однако многие НПВП могут также ингибировать и другие ферменты (в частности, ЦОГ1), что вызывает развитие серьезных осложнений, в том числе язвы желудка, желудочно-кишечного тракта, кровотечений, кардиотоксичности и др. [9]. Поэтому в лечении коморбидной патологии проблема выбора наиболее подходящих препаратов стоит особенно остро.

Исследования ХС и ГС с помощью хемоактивного [10–12], хемотранскриптного [13], протеомного [14, 15] подходов к анализу свойств препаратов подтверждают, что эти хондропротекторы характеризуются комплексным действием — противовоспалительным, обезболивающим и антиоксидантным [7].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа публикаций, посвященных нейропротективным эффектам ХС/ГС. По запросу «glucosamine OR chondroitin» в базе данных биомедицинской литературы Pubmed была найдена 42 051 ссылка, а по запросу «(glucosamine OR chondroitin) AND (neuroprotect* OR neuron* OR neurotroph* OR dendri*)» — 2317 ссылок. Был проведен систематический компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [16, 17] и метрического [18, 19] подходов к задачам распознавания/классификации.

Результаты систематического компьютеризованного анализа публикаций

В ходе систематического анализа обнаруженных источников были выделены 235 наиболее информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по биологическим ролям ХС/ГС от публикаций в контроле. В качестве контроля использовали 2317 случайно выбранных статей из 39 734 публикаций, найденных по запросу «(glucosamine OR chondroitin) NOT neuroprotect* NOT neuron* NOT neurotroph* NOT dendri*» в базе данных Pubmed. Экспертный анализ полученного списка наиболее информативных биомедицинских терминов показал, что 60 из 235 терминов встречались достоверно чаще (в 2–70 раз; $p < 0,05$ для каждого из терминов) в выборке публикаций по ХС/ГС, чем в контроле. Метрический анализ информативных ключевых слов позволил выделить три кластера терминов, которые описывают последствия нарушений обмена ХС/ГС и, соответственно, неврологические роли ХС и ГС: кластер 1 — «Нейродегенеративная патология»; кластер 2 — «Ишемия» и кластер 3 — «Судорожные расстройства».

Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикации исследований по диагнозам МКБ-10 показал, что с нарушениями метаболизма ХС/ГС достоверно ассоциирован ряд диагнозов в МКБ-10 (рис. 1, а, б), в том числе нейродегенеративная патология (G30 Бо-

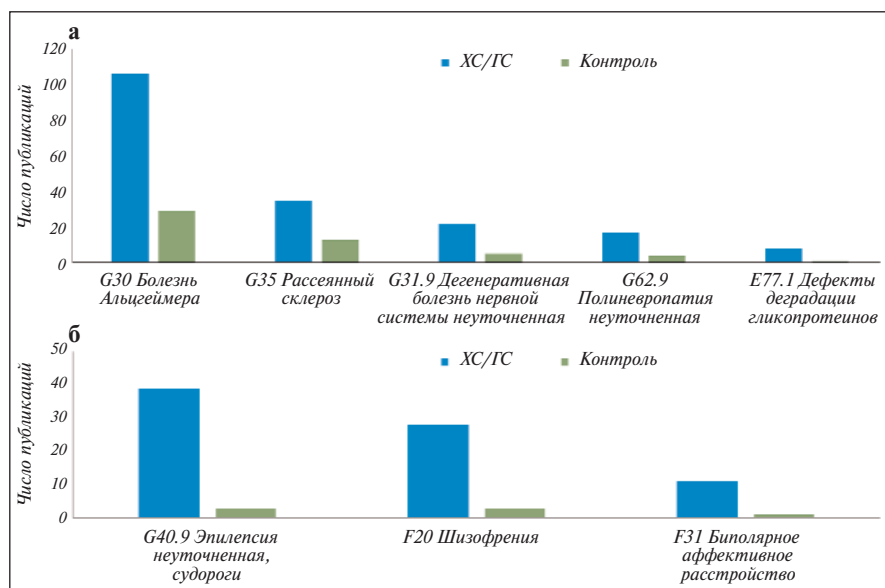


Рис. 1. Результаты рубрикации исследований ХС/ГС по диагнозам МКБ-10: а — нейродегенеративная патология; б — другие нарушения

лезнь Альцгеймера; G35 Рассеянный склероз; G31.9 Дегенеративная болезнь нервной системы неуточненная; G62.9 Полиневропатия неуточненная; E77.1 Дефекты деградации гликопротеинов), а также G40.9 Эпилепсия неуточненная, судороги; F20 Шизофрения; F31 Биполярное аффективное расстройство.

В целом анализ массива литературы позволил выделить следующие направления исследований неврологических ролей ХС/ГС: молекулярно-физиологические роли ХС и ГС в нервной системе; роли ХС/ГС при ишемической, нейродегенеративной патологии и болевых расстройствах.

Молекулярно-физиологические роли ХС и ГС в нервной системе

Молекулы ХС и ГС необходимы для синтеза гелевой основы внеклеточного матрикса (ВКМ) — сети гликопротеинов, коллагеновых и эластиновых волокон, являющейся основой соединительной ткани. Диффузный ВКМ распределен по всему мозгу, заполняет перисинаптическое пространство и соединяет нейроны в единое целое. Важность ХС/ГС подчеркивается в концепции так называемого *четырёхкомпонентного синапса* — функциональной единицы ЦНС, включающей не только пре- и постсинаптические окончания нейронов (которые, собственно, и осуществляют передачу сигнала), но и «перинеурональные сети» (ПНС), образованные ВКМ и клетками глии. ПНС, структура которых контролируется и поддерживается астроцитами, вносят важный вклад в регуляцию пластичности синапсов и регенерации аксонов [20], задают направление роста нейронных конусов, способствуют созреванию синапсов, регулируют дифференцировку нервных стволовых клеток (НСК) [21] (рис. 2). Влияние ХС в составе ПНС на синапсы осуществляется, в частности, посредством взаимодействия с нейрональными рецепторами RPTP α , NgR1 и NgR3 [22].

ХС способствует формированию эндогенных «ниш», *повышающих выживаемость НСК*, принципиально важных для восстановления нервной ткани после травматических

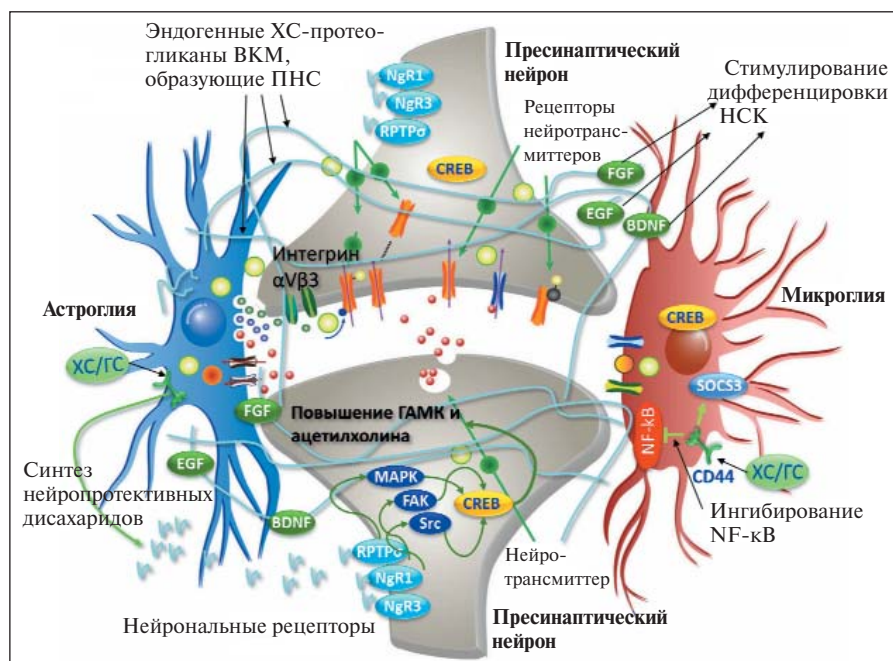


Рис. 2. Нейропротективные роли ХС/ГС в рамках концепции четырехкомпонентного синапса

повреждений. В эксперименте, при инкапсуляции НСК субвентрикулярной зоны мозга крысы в культуре с добавлением ХС, жизнеспособность клеток составляла $88,5 \pm 6,1\%$, тогда как в контроле – лишь 6% [23]. Действительно, ХС-протеогликанов специфически взаимодействуют с факторами роста (BDNF, плейотрофин, EGF, FGF и др.) и молекулами, направляющими рост нейронов [24, 25], индуцируют дифференцировку нейронов посредством активации сигнальных путей MAPK и Src [26]. ХС-протеогликанов также тормозят дифференцировку НСК в астроциты, что важно для восстановления повреждений нейронов [27].

На все описанные выше процессы существенное влияние оказывают *паттерны сульфатирования ХС-протеогликанов* [28]. Например, увеличение соотношения 4-сульфатированного ХС (ХС-4) к 6-сульфатированному ХС (ХС-6) необходимо для стабилизации ПНС и повышения порога судорожной готовности нейронов [29]. ХС типа D, содержащий дисульфатированные дисахаридные звенья «глюкозамин-2-О-сульфат – ацетилгалактозамин-6-О-сульфат», выступает в качестве внеклеточного лиганда для нейронального интегрин $\alpha V \beta 3$ и способствует росту нейритов посредством активации киназ FAK и Src/Fyn [30].

В эксперименте показано, что интрапаренхимальное введение ХС улучшает выживаемость НСК и нейропротекцию после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Крысам вводили взвесь клеток НСК и смеси ХС (86% ХС-4, 5% ХС-6, 6% ХС-4,6) непосредственно в очаг ЧМТ. Окрашивание по Нисслю через 4 нед после воспроизведения ЧМТ продемонстрировало значительно улучшенную нейропротекцию у животных, получавших ХС, по сравнению с контролем ($p < 0,05$) [31].

Таким образом, ХС-протеогликанов в составе ПНС играют существенную роль в поддержании связности нервной ткани и функционирования нейронов. Соответственно, на-

рушения структуры эндогенных ХС-протеогликанов тесно соотносятся с нейропатологией. Например, при *рассеянном склерозе* отмечаются изменения структуры и количества эндогенных ХС-протеогликанов версикана, агрекана, нейрокана и дерматансульфата на фоне повреждения миелиновых оболочек нервов [32]. При *шизофрении* наблюдается значительное уменьшение количества ПНС [33]. Повышенный синтез абнормальных ХС-протеогликанов у пациентов, перенесших *инсульт*, приводит к образованию глиального рубца, который препятствует росту аксонов и реорганизации поврежденных нейронных сетей [34]. Абнормальные формы эндогенных ХС-протеогликанов также выявляются при *болезни Альцгеймера* и *эпилепсии* [35].

Короткие олигосахаридные фрагменты ХС, образующиеся при ферментативной переработке ХС-протеогликанов, усиливают нейрит-стимулирующий потенциал нервной

ткани [36]. Поэтому ферментативная переработка абнормальных эндогенных ХС-протеогликанов повышает нейропластичность. Например, *хондроитиназа ABC*, расщепляющая ХС-протеогликанов, способствует неврологическому восстановлению после острых повреждений головного мозга на доклинических моделях ишемического инсульта и ЧМТ [37, 38].

Положительные эффекты хондроитиназы ABC во многом обусловлены образованием дисахаридов, проявляющих нейропротекторные свойства. Эти свойства сульфатированных дисахаридов, образующихся при деградации эндогенных ХС-протеогликанов, связаны с повышением уровня белка SOCS-3 (ингибитор цитокиновой активности) и с подавлением активности провоспалительного фактора NF-κB [39].

Приведенные выше результаты фундаментальных и клинических исследований свойств эндогенных ХС-протеогликанов позволяют предположить, что введение экзогенных (фармацевтических) форм ХС и ГС будет сопровождаться эффектами, аналогичными описанным выше для хондроитиназы ABC. В самом деле, внутримышечное (в/м) введение фармацевтических форм ХС активирует рецептор CD44 на поверхности клеток ВКМ (фибробластов и др.), что приводит к повышению активности гиалуронидаз, которые инициируют переработку цепей ХС в мышечном депо в более короткие олигосахариды [15]. Эти олигосахаридные фрагменты распространяются по межклеточной жидкости мышцы, поступают в кровь и, вследствие весьма низкой молекулярной массы (< 1 кДа), могут преодолевать гематоэнцефалический барьер. При попадании в жидкие среды мозга олигосахариды ХС используются как «строительный материал» для репарации ВКМ и ПНС. Также олигосахариды, образующиеся из ХС, ингибируют провоспалительный фактор NF-κB, матриксные металлопротеиназы (MMP) 1, MMP3 (избыточная активность которых дегради-

рует ВКМ) и MMP24 (медиатор воспалительной гипералгезии). Введение пациенту ГС будет снижать О-гликозмирование нейрональных белков [14], что также способствует синтезу ВКМ и нейропротекции.

Нейропротективные свойства ХС в условиях ишемического стресса

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что модуляция метаболизма ХС и ГС приводит к повышению выживаемости нейронов в условиях ишемии. Например, инфузия хондроитиназы ABC тормозила потери нейронов, увеличивала уровни нейрональных белков GAP-43 и синуклеина, что свидетельствует об усилении роста аксонов и улучшении синаптической пластичности [40].

Экзогенное введение фармацевтических форм ХС снижало гибель нейронов в срезах гиппокампа крыс, подвергнутых депривации кислорода и глюкозы в культуре. Нейропротекция под действием ХС была ассоциирована с ингибированием митоген-активируемой протеинкиназы MAPK-p38, провоспалительного фактора транскрипции NFκB и индуцибельной синтетазы оксида азота iNOS [41].

Эксперименты на линии клеток SH-SY5Y нейробластомы человека показали, что ХС проявляет антиоксидантное и нейропротекторное действие, активируя сигнальный путь PKC/PI3K/Akt и индуцируя антиоксидантный фермент гемоксигеназу-1. ХС защищает нейроны коры от эксайтотоксического воздействия глутамата путем подавления активации каспазы-3. Дисахарид, полученный в результате деградации ХС, защищал нейроны при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и увеите, уменьшая секрецию ФНОα и блокируя NF-κB [42]. Нейропротективным действием характеризуются ХС с различными паттернами сульфатирования – ХС-6 [43], ХС-4,6, предотвращающий эксайтотоксичность посредством снижения активности каспазы-3 [44] и др.

Нейропротективные свойства ГС при ишемии головного мозга

О-гликозилирование нейрональной синтетазы азота способствует апоптозу нейронов при эксайтотоксическом воздействии глутамата. Непосредственная блокировка рецепторов N-метил-D-аспартата или самой синтетазы азота может приводить к серьезным нежелательным эффектам (в том числе к перевозбуждению определенных участков коры головного мозга). В эксперименте ингибирование процесса О-гликозилирования синтетазы азота защищает нейроны от избыточного апоптоза [45]. ГС является одним из ингибиторов О-гликозамин-N-ацетилтрансферазы [14], которая и осуществляет О-гликозилирование нейрональной синтетазы азота.

У гипертензивных крыс с моделью ишемического инсульта (обратимая окклюзия средней мозговой артерии), получавших производные ГС, наблюдалось значительное снижение воспаления, объема инфаркта и пенумбры на фоне улучшения неврологических симптомов [46]. В другом исследовании внутрибрюшинное введение ГС способствовало уменьшению объема инфаркта (до 14,3±7,4% его объема в группе плацебо), восстановлению двигательных функций и преодолению неврологического дефицита. ГС ингибировал индуцированную липополисахаридом активацию провоспалительного каскада NF-κB, в том числе повышенное О-гли-

козилирование субъединицы p65 NF-κB путем частичного ингибирования О-гликозамин-N-ацетилтрансферазы [47].

Прием ГС до воспроизведения модели гипоксии мозга у рыбок *Danio Rerio* подавлял воспаление нервной ткани, способствовал сохранению пространственной памяти и повышению выживаемости, что было ассоциировано со снижением уровней маркеров гипоксии мозга: нейроглобина, синтетазы оксида азота NOS₂, глиального фибриллярного кислого белка и белка S100. ГС препятствует снижению когнитивных и мнестических функций посредством увеличения активности нейропротективного фактора транскрипции CREB, повышения уровней гамма-аминомасляной кислоты и ацетилхолина в мозге [48].

Участие ХС в торможении нейродегенеративных процессов

В модели бокового амиотрофического склероза у крыс (сверхэкспрессия мутантной формы гена Cu/Zn-супероксиддисмутазы) отмечались нарушения экспрессии тирозинфосфатазы РТР-сигма (белка – рецептора ХС-протеогликанов в астроцитах, который обеспечивает клеточную микро-среду, оптимальную для регенерации нейронов) [49].

Восстановление физиологической микросреды нейронов возможно посредством использования фармацевтических форм ХС *in vitro*. Защитное влияние перорального приема низкомолекулярных форм ХС на очаги мозга, поврежденные бета-амилоидом, проявляется в снижении уровня активных форм кислорода (АФК), деполяризации митохондриальной мембраны, экспрессии белка каспазы-3 и, как следствие, в уменьшении апоптоза нейронов. Применение фармацевтических форм ХС у мышей с амилоидным повреждением мозга повышало уровни холинацетилтрансферазы, супероксиддисмутазы-1, глутатионпероксидазы, уменьшало содержание малонового диальдегида и ацетилхолинэстеразы [50], что способствовало улучшению выживаемости нейронов и уменьшению когнитивного дефицита.

Участие ХС/ГС в торможении болевых синдромов

Пероральный прием ХС (300 мг/кг/сут, курс 20 сут) приводил к преодолению тактильной аллодинии, вызванной частичной перевязкой седалищного нерва у мышей. При этом ХС способствовал снижению фосфорилирования p38 митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и ингибировал киназу c-Fos в ипсилатеральных нейронах дорсального рога спинного мозга, на которые поступал сигнал от ноцицептивных нервов [51]. Пероральный прием ХС (600 мг/кг/сут, курс 10 сут) ослаблял постоянную тактильную аллодинию, индуцированную формалином, что также сопровождалось ингибированием МАРК-p38 и c-Fos [52].

Важно отметить, что рассмотренные выше потенциальные нейропротективные эффекты экзогенных ХС и ГС возможны только в случае применения высокоочищенных форм ХС/ГС. Дело в том, что примеси токсичных металлов (свинца, ртути, кадмия и др.) и белковых аллергенов, присутствующие в низкокачественных субстанциях ХС/ГС, будут провоцировать воспаление и аллергические реакции. Примером субстанций ХС и ГС надлежащего качества являются микрокристаллические субстанции, концентрированные до 99% действующего вещества («Биоиберики, С.А.У., Испания»): ХС в составе препарата Хондрогард; ГС в составе препарата

Сустагард Артро («Сотекс»). Клиническая практика показывает, что для терапии болевого синдрома при остеоартрите весьма эффективна так называемая интермиттирующая схема, включающая в/м инъекции ХС (Хондрогард 2,0 мл, 200 мг) через день (дни 1, 3, 5, 7) и ГС (Сустагард Артро 3,0 мл, 200 мг) через день (дни 2, 4, 6, 8 и др.). При использовании этой схемы обезболивающий эффект сохранялся в течение 3 мес после отмены терапии [53]. У пациентов с протрузией грыж межпозвоночных дисков, получавших интермиттирующую терапию Хондрогардом и Сустагардом Артро, также наблюдалась отчетливая положительная динамика неврологической симптоматики (боли, парестезии), подтвержденная положительной динамикой по данным МРТ [54].

Заключение

Пожилые пациенты, страдающие цереброваскулярной патологией и коморбидными заболеваниями суставов, получают препараты разных фармакологических групп, в том числе нейропротекторы и хондропротекторы ХС и ГС. Результаты проведенного в настоящей работе

интеллектуального анализа 42 051 публикации, посвященной эффектам ХС/ГС, показали, что снижение синтеза и абнормальные формы эндогенных ХС/ГС характерны для заболеваний не только хрящевой ткани, но и ЦНС и периферической нервной системы. Более того, имеющиеся данные позволяют утверждать, что экзогенно вводимые ХС/ГС могут проявлять нейропротективное действие при ишемии мозга, нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях (болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, полиневропатия, рассеянный склероз), а также при судорожных состояниях, шизофрении и аффективных расстройствах. Соответственно, применение стандартизированных фармацевтических форм ХС и ГС пациентами с остеоартритом может эффективно дополнять комплексную терапию сопутствующих ишемических, нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваний.

*Работа выполнена при поддержке гранта
РФФИ №19-07-00356.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Торшин ИЮ, Громова ОА. Мультимодальный эффект церебролизина против воинствующего редукционизма. Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. 2008;(3): 83-91. [Torshin IYu, Gromova OA. Multimodal effect of Cerebrolisin against militant reductionism. *Nevrologicheskii vestnik im. V.M. Bekhtereva*. 2008;(3):83-91. (In Russ.)].
2. Путилина МВ. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. Врач. 2012;(4):69-73. [Putilina MV. Combined neuroprotective therapy for cerebrovascular diseases. *Vrach*. 2012;(4):69-73. (In Russ.)].
3. Парфенов ВА. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(1):19-22. [Parfenov VA. Low back pain: causes, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(1):19-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2009-17
4. Столярова ЛГ, Ткачева ГР. Реабилитация больных с постинсультными двигательными расстройствами. Москва: Медгиз; 1978. 216 с. [Stolyarova LG, Tkacheva GR. *Reabilitatsiya bol'nykh s postinsul'tnymi dvigatel'nyimi rasstroistvami* [Rehabilitation of patients with post-stroke motor disorders]. Moscow: Medgiz; 1978. 216 p.] postinsul'tnymidvigatel'nymirasstroistvami [Rehabilitation of patients with post-stroke motor dysfunction]. Moscow: Medgiz; 1978. 216 p. (in Russian).
5. Теленков АА, Кадыков АС, Вуйчик НБ и др. Постинсультные артропатии: феноменология, структурные изменения суставов. Альманах клинической медицины. 2015; (39):39-44. [Telenkov AA, Kadykov AS, Vuitsik NB, et al. Post-stroke arthropathy: phenomenology, structural changes of the joints. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2015; (39):39-44. (In Russ.)].
6. Широков ВА. Боль в плече. Патогенез. Диагностика. Лечение. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. 240 с. [Shirokov VA. *Bol' v pleche. Patogenez. Diagnostika. Lechenie* [Shoulder pain. Pathogenesis. Diagnostics. Treatment]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 240 p.]
7. Лиля АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88-97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
8. Парфенов ВА. Нервные болезни. Москва: МИА; 2018. 496 с. [Parfenov VA. *Nervnye bolezni* [Nervous diseases]. Moscow: MIA; 2018. 496 p.]
9. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Bol' v nizhnei chasti spiny: mify i real'nost'* [Low back pain: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p.]
10. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2): 78-85. [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):78-85. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85
11. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):47-54. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):47-54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-47-54
12. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. Хемореактомный анализ антиромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2019;13(1):129-34. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Chemoreactome analysis of the antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):129-34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134
13. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на

- перспективы лечения коморбидных заболеваний. Современная ревматология. 2018; 12(4):129-36. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129-36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136
14. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):38-44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38-44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
15. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):117-24. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
16. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274.
17. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483-96.
18. Torshin IYu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013;23(2):319-27.
19. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(2):184-99.
20. Pantazopoulos H, Berretta S. In Sickness and in Health: Perineuronal Nets and Synaptic Plasticity in Psychiatric Disorders. *Neural Plast*. 2016;2016:9847696. doi: 10.1155/2016/9847696. Epub 2015 Dec 29.
21. Canning DR, Brelsford NR, Lovett NW. Chondroitin sulfate effects on neural stem cell differentiation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2016 Jan;52(1):35-44. doi: 10.1007/s11626-015-9941-8.
22. Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Chondroitin sulfate proteoglycans: Key modulators in the developing and pathologic central nervous system. *Exp Neurol*. 2015 Jul;269:169-87. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.04.006.
23. Karumbaiah L, Enam SF, Brown AC, et al. Chondroitin Sulfate Glycosaminoglycan Hydrogels Create Endogenous Niches for Neural Stem Cells. *Bioconj Chem*. 2015 Dec 16;26(12):2336-49. doi: 10.1021/acs-bioconjchem.5b00397. Epub 2015 Oct 20.
24. Djerbal L, Lortat-Jacob H, Kwok J. Chondroitin sulfates and their binding molecules in the central nervous system. *Glycoconj J*. 2017 Jun;34(3):363-76. doi: 10.1007/s10719-017-9761-z. Epub 2017 Jan 18.
25. Rauvala H, Paveliev M, Kuja-Panula J, Kuleshkaya N. Inhibition and enhancement of neural regeneration by chondroitin sulfate proteoglycans. *Neural Regen Res*. 2017 May;12(5):687-691. doi: 10.4103/1673-5374.206630.
26. Wu Y, Sheng W, Chen L, et al. Versican V1 isoform induces neuronal differentiation and promotes neurite outgrowth. *Mol Biol Cell*. 2004 May;15(5):2093-104. doi: 10.1091/mbc.e03-09-0667. Epub 2004 Feb 20.
27. Liu C, Fan L, Xing J, et al. Inhibition of astrocytic differentiation of transplanted neural stem cells by chondroitin sulfate methacrylate hydrogels for the repair of injured spinal cord. *Biomater Sci*. 2019 Apr 23;7(5):1995-2008. doi: 10.1039/c8bm01363b.
28. Miyata S, Kitagawa H. Formation and remodeling of the brain extracellular matrix in neural plasticity: Roles of chondroitin sulfate and hyaluronan. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2017 Oct;1861(10):2420-2434. doi: 10.1016/j.bbagen.2017.06.010. Epub 2017 Jun 15.
29. Yutsudo N, Kitagawa H. Involvement of chondroitin 6-sulfation in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*. 2015 Dec;274(Pt B):126-33. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.07.009. Epub 2015 Jul 29.
30. Shida M, Mikami T, Tamura JI, Kitagawa H. Chondroitin sulfate-D promotes neurite outgrowth by acting as an extracellular ligand for neuronal integrin alphaVbeta3. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019 Sep;1863(9):1319-1331. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.06.004. Epub 2019 Jun 8.
31. Betancur MI, Mason HD, Alvarado-Velez M, et al. Chondroitin Sulfate Glycosaminoglycan Matrices Promote Neural Stem Cell Maintenance and Neuroprotection Post-Traumatic Brain Injury. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017 Mar 13;3(3):420-430. doi: 10.1021/acsbomaterials.6b00805. Epub 2017 Feb 13.
32. Sobel RA, Ahmed AS. White matter extracellular matrix chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycans in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001 Dec;60(12):1198-207. doi: 10.1093/jnen/60.12.1198.
33. Pantazopoulos H, Woo TU, Lim MP, et al. Extracellular matrix-glial abnormalities in the amygdala and entorhinal cortex of subjects diagnosed with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Feb;67(2):155-66. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.196.
34. Hobohm C, Gunther A, Grosche J, et al. Decomposition and long-lasting downregulation of extracellular matrix in perineuronal nets induced by focal cerebral ischemia in rats. *J Neurosci Res*. 2005 May 15;80(4):539-48. doi: 10.1002/jnr.20459.
35. Miyata S, Kitagawa H. Chondroitin sulfate and neuronal disorders. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jun 1;21:1330-40. doi: 10.2741/4460.
36. Zuo J, Neubauer D, Dyess K, et al. Degradation of chondroitin sulfate proteoglycan enhances the neurite-promoting potential of spinal cord tissue. *Exp Neurol*. 1998 Dec;154(2):654-62. doi: 10.1006/exnr.1998.6951.
37. Koh CH, Pronin S, Hughes M. Chondroitinase ABC for neurological recovery after acute brain injury: systematic review and meta-analyses of preclinical studies. *Brain Inj*. 2018;32(6):715-729. doi: 10.1080/02699052.2018.1438665. Epub 2018 Feb 13.
38. Suzuki H, Ahuja CS, Salewski RP, et al. Neural stem cell mediated recovery is enhanced by Chondroitinase ABC pretreatment in chronic cervical spinal cord injury. *PLoS One*. 2017 Aug 3;12(8):e0182339. doi: 10.1371/journal.pone.0182339. eCollection 2017.
39. Rolls A, Cahalon L, Bakalash S, et al. A sulfated disaccharide derived from chondroitin sulfate proteoglycan protects against inflammation-associated neurodegeneration. *FASEB J*. 2006 Mar;20(3):547-9. doi: 10.1096/fj.05-4540fje. Epub 2006 Jan 5.
40. Chen XR, Liao SJ, Ye LX, et al. Neuroprotective effect of chondroitinase ABC on primary and secondary brain injury after stroke in hypertensive rats. *Brain Res*. 2014 Jan 16;1543:324-33. doi: 10.1016/j.brainres.2013.12.002. Epub 2013 Dec 8.

41. Martin-de-Saavedra MD, del Barrio L, Canas N, et al. Chondroitin sulfate reduces cell death of rat hippocampal slices subjected to oxygen and glucose deprivation by inhibiting p38, NFκB and iNOS. *Neurochem Int.* 2011 May;58(6):676-83. doi: 10.1016/j.neuint.2011.02.006. Epub 2011 Feb 16.
42. Egea J, Garcia AG, Verges J, et al. Antioxidant, antiinflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Jun;18 Suppl 1:S24-7. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.016. Epub 2010 Apr 24.
43. Lin R, Rosahl TW, Whiting PJ, et al. 6-Sulphated chondroitins have a positive influence on axonal regeneration. *PLoS One.* 2011; 6(7):e21499. doi: 10.1371/journal.pone.0021499. Epub 2011 Jul 1.
44. Sato Y, Nakanishi K, Tokita Y, et al. A highly sulfated chondroitin sulfate preparation, CS-E, prevents excitatory amino acid-induced neuronal cell death. *J Neurochem.* 2008 Mar;104(6):1565-76. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05107.x. Epub 2007 Nov 7.
45. Chen R, Gong P, Tao T, et al. O-GlcNAc Glycosylation of nNOS Promotes Neuronal Apoptosis Following Glutamate Excitotoxicity. *Cell Mol Neurobiol.* 2017 Nov;37(8):1465-1475. doi: 10.1007/s10571-017-0477-1. Epub 2017 Feb 25.
46. Fluri F, Grunstein D, Cam E, et al. Fullerenols and glucosamine fullerenes reduce infarct volume and cerebral inflammation after ischemic stroke in normotensive and hypertensive rats. *Exp Neurol.* 2015 Mar;265:142-51. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.01.005. Epub 2015 Jan 24.
47. Hwang SY, Shin JH, Hwang JS, et al. Glucosamine exerts a neuroprotective effect via suppression of inflammation in rat brain ischemia/reperfusion injury. *Glia.* 2010 Nov 15; 58(15):1881-92. doi: 10.1002/glia.21058.
48. Lee Y, Lee S, Park JW, et al. Hypoxia-Induced Neuroinflammation and Learning-Memory Impairments in Adult Zebrafish Are Suppressed by Glucosamine. *Mol Neurobiol.* 2018 Nov;55(11):8738-8753. doi: 10.1007/s12035-018-1017-9. Epub 2018 Mar 27.
49. Shijo T, Warita H, Suzuki N, et al. Aberrant astrocytic expression of chondroitin sulfate proteoglycan receptors in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Res.* 2018 Feb;96(2):222-233. doi: 10.1002/jnr.24127. Epub 2017 Jul 28.
50. Zhang Q, Li J, Liu C, et al. Protective effects of low molecular weight chondroitin sulfate on amyloid beta (Aβ)-induced damage in vitro and in vivo. *Neuroscience.* 2015 Oct 1;305:169-82. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.002. Epub 2015 Aug 5.
51. Nemoto W, Yamada K, Nakagawasai O, et al. Effect of repeated oral administration of chondroitin sulfate on neuropathic pain induced by partial sciatic nerve ligation in mice. *J Pharmacol Sci.* 2018 Aug;137(4):403-406. doi: 10.1016/j.jphs.2018.03.003. Epub 2018 Mar 23.
52. Nemoto W, Yamada K, Ogata Y, et al. Chondroitin sulfate attenuates formalin-induced persistent tactile allodynia. *J Pharmacol Sci.* 2016 Aug;131(4):275-8. doi: 10.1016/j.jphs.2016.07.009. Epub 2016 Aug 5.
53. Удовика МИ. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов. *Русский медицинский журнал.* 2017;(7): 446-50. [Udovika MI. Comparative effectiveness of injectable and oral symptomatic slow action drugs in the treatment of primary and posttraumatic osteoarthritis of the knee joints. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2017;(7):446-50. (In Russ.)].
54. Гутянский ОГ, Честнов АА. Опыт применения комплексного лечения дискогенных радикулопатий у спортсменов. *Медицинский Совет.* 2017;(11):28-34. [Gutyanskii OG, Chestnov AA. Experience of application of complex treatment of discogenic radiculopathy in athletes. *Meditsinskii Sovet.* 2017;(11): 28-34. (In Russ.)].

Поступила 20.08.2019

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.