

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

НЕЙРО

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. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

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 (Evpatoriya)
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, № 4

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(4):1–175.

Подписано в печать 2.12.2019

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>

Л Е К Ц И И

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

Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия как серьезная нежелательная реакция при психофармакотерапии шизофрении	4
---	---

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

Криптогенный инсульт	14
----------------------------	----

Парфенов В.А.

Когнитивные нарушения после инсульта	22
--	----

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

Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Перепелов В.А., Смирнов Д.С.,

Солодовников В.И., Труфанов М.И., Гридин В.Н.

Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампов и нейропсихологические показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера	28
---	----

Генкель В.В., Кузнецова А.С., Салашенко А.О., Лебедев Е.В., Шапошник И.И.

Прогностическая значимость умеренных когнитивных нарушений у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском	33
---	----

Ершов В.И., Чирков А.Н., Гончар-Зайкин А.П., Лященко С.Н., Лозинская Т.Ю.,

Гумалатова Н.В., Кузнецов Г.Э., Тенчурина Л.Р.

Математическое моделирование ишемического инсульта	38
--	----

Пойдашева А.Г., Синицын Д.О., Бакулин И.С., Супонева Н.А., Масленников Н.В.,

Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н., Пирадов М.А.

Определение мишени для транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентным к фармакотерапии депрессивным эпизодом на основе индивидуальных параметров функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (пилотное слепое контролируемое исследование)	44
---	----

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

Когнитивные и психические нарушения у пациентов с фокальной мышечной дистонией	51
--	----

Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Максимов В.Н.,

Гагулин И.В., Крымов Э.А., Гафарова А.В.

Полиморфизм Val158Met rs4680 гена <i>COMT</i> и жизненное истощение в открытой популяции 45–64 лет (международные эпидемиологические программы: BOZ MONICA, HAPIEE)	57
---	----

Шилкина О.С., Шнайдер Н.А., Зобова С.Н., Дмитренко Д.В., Москалева П.В.

Ассоциация носительства полиморфизмов rs206787 и rs516535 гена <i>BRD2</i> и rs3743123 гена <i>GJD2</i> с юношеской миоклонической эпилепсией у пациентов европейского происхождения в Сибири	61
---	----

Усольцева А.А., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н., Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А.

Генетические факторы риска развития поведенческих нежелательных реакций у пациентов с эпилепсией, принимающих левитирацетам	68
---	----

Фирсов К.В., Котов А.С.

Многолетний катамнез у пациентов с катастрофическими формами эпилепсии	77
--	----

Медведева Ю.И., Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М.

Нейрофизиологические показатели и данные нейровизуализации в прогнозировании течения структурной фокальной эпилепсии	82
--	----

Петрова Н.Н.

Клинико-функциональная оценка ремиссии у пациентов с рекуррентной депрессией	88
--	----

<i>Дадашева М.Н., Нуруллина Г.И., Горенков Р.В.</i> Цервикокраниалгия: обоснование и оценка клинической эффективности терапии российскими генериками декскетопрофена и толперизона	94
<i>Мороз Е.В., Захарычева Т.А., Антонюк М.В.</i> Клинический опыт применения пирибедила при хроническом цереброваскулярном заболевании с когнитивными нарушениями	100
О Б З О Р Ы	
<i>Петухова Н.В., Фархадов М.П., Замерград М.В., Грачев С.П.</i> Цифровые технологии в диагностике и лечении неврологических заболеваний	104
<i>Григорьева В.Н., Машкович К.А.</i> Метаморфопсия в неврологической практике	111
<i>Тювина Н.А., Николаевская А.О.</i> Бесплодие и психические расстройства у женщин. Сообщение 1	117
<i>Петров А.М., Ивашкова Е.В., Столяров И.Д.</i> Новые возможности терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза	125
<i>Менделевич Е.Г.</i> Боль в спине: диагностические и дифференциальные аспекты	130
<i>Антоненко Л.М., Застенская Е.Н.</i> Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению	136
<i>Емелин А.Ю., Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю.</i> Ошибки в ведении пациентов с болезнью Альцгеймера: анализ проблем и пути их решения	141
<i>Головачева В.А., Исайкин А.И.</i> Хроническая боль в нижней части спины: диагностика и современные принципы терапии	147
К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я	
<i>Ахмадеева Л.Р., Вашкевич А.Г., Булыгин К.В., Терезулова Д.Р.</i> Синдром рефрактерного эпилептического статуса FIRES + NORSE: описание редкого клинического случая	153
<i>Ковальчук Е.Ю., Повзун А.С., Костенко В.А., Брега А.В.</i> Острый коронарный синдром у пациента с транзиторной ишемической атакой: трудные вопросы антитромботической терапии (клинический случай)	156
<i>Ахмеджанова Л.Т., Исайкин А.И., Черненко О.А., Шор Ю.М., Меркулова Д.М., Качановский М.С., Щеглова Н.С.</i> Диабетическая шейно-плечевая радикулоплексопатия	160
Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я	
<i>Бойко А.Н., Спирин Н.Н., Власов Я.В., Захарова М.Н.</i> Современные требования к исследованиям лекарственных средств для патогенетического лечения рассеянного склероза	166
Р Е К О М Е Н Д А Ц И И С О В Е Т А Э К С П Е Р Т О В	
<i>Хачанова Н.В., Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Власов Я.В., Евдошенко Е.П., Сиверцева С.А., Шмидт Т.Е., Шумилина М.В.</i> Рекомендации экспертного совещания «Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: нерешенные вопросы и перспективы»	172

L E C T U R E

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

Antipsychotic-induced tardive dyskinesia as a serious adverse effect in the psychopharmacotherapy of schizophrenia	4
--	---

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

Cryptogenic stroke	14
--------------------------	----

Parfenov V.A.

Poststroke cognitive impairment	22
---------------------------------------	----

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

Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Perepelov V.A., Smirnov D.S.,

Solodovnikov V.I., Trufanov M.I., Gridin V.N.

Hippocampal magnetic resonance imaging morphometry and neuropsychological parameters in patients with Alzheimer's disease	28
---	----

Henkel V.V., Kuznetsova A.S., Salashenko A.O., Lebedev E.V., Shaposhnik I.I.

Prognostic significance of moderate cognitive impairment in patients at high and very high cardiovascular risk	33
--	----

Ershov V.I., Chirkov A.N., Gonchar-Zaykin A.P., Lyashchenko S.N.,

Lozinskaya T.Yu., Gumalatova N.V., Kuznetsov G.E., Tenchurina L.R.

Mathematical modeling of ischemic stroke	38
--	----

Poydasheva A.G., Sinitsyn D.O., Bakulin I.S., Suponeva N.A.,

Maslennikov N.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N., Piradov M.A.

Target determination for transcranial magnetic stimulation in patients with a pharmacotherapy-resistant depressive episode based on the individual parameters of resting-state functional magnetic resonance imaging (a pilot blind controlled trial)	44
---	----

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

Cognitive impairment and mental disorders in patients with focal muscular dystonia	51
--	----

Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Maksimov V.N.,

Gagulin I.V., Krymov E.A., Gafarova A.V.

COMT Val158Met (rs4680) polymorphism and vital exhaustion in an open 45–64-year-old population (international epidemiological WHO MONICA and HAPIEE programs)	57
---	----

Shilkina O.S., Shnayder N.A., Zobova S.N., Dmitrenko D.V., Moskaleva P.V.

Association of the carriage of <i>BRD2</i> rs206787 and rs516535 and <i>GJD2</i> rs3743123 polymorphisms with juvenile myoclonic epilepsy in Caucasian patients of Siberia	61
--	----

Usoltseva A.A., Dmitrenko D.V., Zobova S.N., Bochanova E.N., Shnayder N.A.

Genetic risk factors for behavioral adverse reactions in epileptic patients taking levetiracetam	68
--	----

Firsov K.V., Kotov A.S.

Long-term follow-up in patients with catastrophic epilepsies	77
--	----

Medvedeva Yu.I., Zorin R.A., Zhadnov V.A., Lapkin M.M.

Neurophysiological parameters and neuroimaging data in predicting the course of structural focal epilepsy	82
---	----

Petrova N.N.

Clinical and functional remission assessment in patients with recurrent depression	88
--	----

Dadasheva M.N., Nurullina G.I., Gorenkov R.V.

Cervicocranialgia: rationale for and evaluation of the clinical efficiency of therapy with the Russian generics of dextetopofen and tolperisone	94
---	----

<i>Moroz E.V., Zakharycheva T.A., Antonyuk M.V.</i>	
Clinical experience with piribedil in chronic cerebrovascular disease with cognitive impairment	100

R E V I E W S

<i>Petukhova N.V., Farkhadov M.P., Zamegrad M.V., Grachev S.P.</i>	
Digital technologies in the diagnosis and treatment of neurological diseases	104
<i>Grigoryeva V.N., Mashkovich K.A.</i>	
Metamorphopsia in neurological practice	111
<i>Tyuvina N.A., Nikolaevskaya A.O.</i>	
Infertility and mental disorders in women. Communication 1	117
<i>Petrov A.M., Ivashkova E.V., Stolyarov I.D.</i>	
New possibilities for the therapy of secondary progressive multiple sclerosis	125
<i>Mendelevich E.G.</i>	
Back pain: diagnostic and differential aspects	130
<i>Antonenko L.M., Zastenskaya E.N.</i>	
Persistent postural-perceptual dizziness: current approaches to diagnosis and treatment	136
<i>Emelin A.Yu., Litvinenko I.V., Lobzin V.Yu.</i>	
Errors in the management of patients with Alzheimer's disease: analysis of problems and ways of their solution	141
<i>Golovacheva V.A., Isaikin A.I.</i>	
Chronic lower back pain: diagnosis and current principles of therapy	147

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

<i>Akhmadeeva L.R., Vashkevich A.G., Bulygin K.V., Teregulova D.R.</i>	
Refractory status epilepticus syndrome FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) + NORSE (new-onset refractory status epilepticus): description of a rare clinical case	153
<i>Kovalchuk E.Yu., Povzun A.S., Kostenko V.A., Brega A.V.</i>	
Acute coronary syndrome in a patient with transient ischemic attack: challenges of antithrombotic therapy (a clinical case)	156
<i>Akhmedzhanova L.T., Isaikin A.I., Chernenko O.A., Shor Yu.M., Merkulova D.M., Kachanovsky M.S., Shcheglova N.S.</i>	
Diabetic cervicobrachial radiculoplexopathy	160

P H A R M A C O T H E R A P Y

<i>Boyko A.N., Spirin N.N., Vlasov Ya.V., Zakharova M.N.</i>	
Current requirements for studies of drugs for the pathogenetic treatment of multiple sclerosis	166

R E C O M M E N D A T I O N S F R O M E X P E R T M E E T I N G

<i>Khachanova N.V., Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z., Vlasov Ya.V., Evdoshenko E.P., Sivertseva S.A., Schmidt T.E., Shumilina M.V.</i>	
Recommendations from the Expert Meeting «Secondary progressive multiple sclerosis: unresolved issues and prospects»	172

Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия как серьезная нежелательная реакция при психофармакотерапии шизофрении

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Шизофрения — социально значимое расстройство с высокой распространенностью среди лиц молодого и среднего возраста. Нарушения движения, или экстрапирамидный синдром, относятся к потенциально обратимым антипсихотик-индуцированным нежелательным реакциям (НР), которые стигматизируют больных и ухудшают качество жизни. Поздняя (тардивная) дискинезия (ТД) — неврологическая НР со стороны экстрапирамидной системы, сопровождающаяся аномальными непроизвольными неритмичными хореоформными или атетоидными движениями (гиперкинезами), возникающими во время длительного приема антипсихотиков. Выделяют обратимую и персистирующую формы ТД.

В статье анализируются распространенность и предикторы ТД, а также вопросы ее диагностики.

Ключевые слова: антипсихотики; шизофрения; нежелательная реакция; экстрапирамидный синдром; тардивная дискинезия; предикторы; распространенность; диагностика.

Контакты: Елена Эдуардовна Вайман; vaimanelenadoc@gmail.com

Для ссылки: Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия как серьезная нежелательная реакция при психофармакотерапии шизофрении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):4–13.

Antipsychotic-induced tardive dyskinesia as a serious adverse effect in the psychopharmacotherapy of schizophrenia

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

*V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019*

Schizophrenia is a socially significant disorder with a high prevalence among young and middle-aged people. Movement disorders, or extrapyramidal syndrome, are potentially reversible antipsychotic-induced adverse effects (AEs) that stigmatize patients and worsen quality of life. Tardive dyskinesia (TD) is a neurological AE in the extrapyramidal system, which is accompanied by abnormal involuntary non-rhythmic choreiform or athetoid movements (hyperkineses) that occur during the long-term use of antipsychotics. The reversible and persistent forms of TD are identified.

The article analyzes the prevalence and predictors of TD, as well as the issues of its diagnosis.

Keywords: antipsychotics, schizophrenia; adverse effect; extrapyramidal syndrome; tardive dyskinesia; predictors, prevalence, diagnosis.

Contact: Elena Eduardovna Vaiman; vaimanelenadoc@gmail.com

For reference: Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia as a serious adverse effect in the psychopharmacotherapy of schizophrenia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):4–13.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13

Шизофрения — социально значимое расстройство с высокой распространенностью среди лиц молодого и среднего возраста, сопровождающееся стигматизацией и низкой приверженностью пациентов фармакотерапии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается около 500 млн больных с психическими расстройствами, из которых около 50 млн страдают шизофренией [1]. Шизофрения занимает лидирующее место по распространенности, прогрессивности и тяжести социальных последствий среди психических расстройств [2]. По данным В.Э. Пашковского и соавт. [3], наиболее высока частота параноидной шизофрении. Несмотря на расширение спектра

лекарственных средств (ЛС) для лечения шизофрении, в реальной клинической практике основными ЛС являются антипсихотики (АП), которые эффективны в отношении позитивных и негативных симптомов расстройства, улучшают долгосрочный прогноз. Эти ЛС подразделяются на АП первой генерации (АП I, типичные): галоперидол, аминазин, алимемазин и т. д. и АП второй генерации (АП II, атипичные): клозапин, рисперидон, амисульприд, zipрасидон, оланзапин и т. д.

Первым АП был хлорпромазин (аминазин), синтезированный в 1950 г., который использовался как антигистаминное средство при лечении шизофрении. Начиная с 1958 г.

Таблица 1. Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «лекарство — НР»

Вопрос	Да	Нет	Неизвестно
1. Были ли ранее достоверные сообщения об этой НР?	+1	0	0
2. НР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3. Улучшилось ли состояние больного (проявления НР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4. Возобновилась ли НР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5. Есть ли еще причины (кроме подозреваемого ЛС), которые могли вызвать НР?	-1	+2	0
6. Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в токсических концентрациях?	+1	0	0
7. Была ли НР более тяжелой после увеличения дозы ЛС и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8. Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное ЛС во время предыдущих его приемов?	+1	0	0
9. Была ли НР подтверждена объективно?	+1	0	0
10. Отмечалось ли повторение НР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Примечание. Степень достоверности взаимосвязи «лекарство — НР» при ответах на 10 вопросов: определенная — 9 баллов и более; вероятная — 5–8 баллов; возможная — 1–4 балла; сомнительная — 0 баллов.

синтезированы АП 1-го поколения: галоперидол, тиопроперазин, трифлуоперазин и др. Поскольку АП не только обладали антипсихотическим эффектом, но и вызывали нежелательные реакции (НР), в частности неврологические (экстрапирамидные) расстройства, эту группу ЛС назвали «нейролептики». Считалось, что выраженность и частота развития экстрапирамидных НР прямо пропорциональны терапевтическому действию АП. Однако при появлении АП II (клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, амисульприд, zipрасидон и др.), которые являлись причиной неврологических НР значительно реже, прежнее понимание термина «нейролептик» было поставлено под сомнение. В настоящее время для указанных ЛС как 1-го, так и 2-го поколения наиболее уместен термин «антипсихотики» [4]. Тем не менее низкая приверженность больных шизофренией регулярному и длительному (не менее 3 мес) применению АП на ранних стадиях заболевания в большинстве случаев объясняется развитием НР, а отказ от продолжения лечения из-за НР провоцирует обострение психического расстройства [4]. Антипсихотическое действие рассматриваемых ЛС обусловлено блокадой D₂-дофаминовых рецепторов в мезолимбической, мезокортикальной и тубероинфундибулярной областях мозга, отвечающих за неврологические и нейроэндокринные эффекты [5].

Нарушения движения, или экстрапирамидный синдром (ЭПС), — потенциально обратимая АП-индуцированная НР, которая стигматизирует больных и ухудшает качество их жизни [6]. ЭПС встречается более чем в 60% случаев при терапии АП I [5]. Результаты метаанализа клинических исследований показывают, что общая частота ЭПС при назначении всех АП II на 30–50% ниже, чем при использовании АП I [7].

Дефиниция АП-индуцированных негативных эффектов

«Нежелательная побочная реакция» — это любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция,

возникающая при использовании ЛС в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики. «Нежелательные лекарственные явления» (НЯ) — любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время приема ЛС, но которые не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением. НЯ могут совпадать по времени с приемом ЛС [8].

Различают *серьезные* НР, вызванные применением ЛС, приведшие к смерти, врожденным аномалиям или врожденным порокам развития (ВПР) либо представляющие угрозу жизни, требующие госпитализации или приведшие к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности [9], и *несерьезные* НР (все остальные). Согласно приказу Минздрава России от 26 августа 2010 г. №757н¹, все сообщения о НР (серьезных и непредвиденных НР) направляются в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития не позднее чем через 10 календарных дней с момента, когда стала известна соответствующая информация. Однако до настоящего времени поверхностное отношение практикующих врачей к несерьезным, как они считают, НР и их несвоевременная диагностика и регистрация приводят к росту заболеваемости и ухудшению качества жизни пациентов. Подавляющее большинство врачей оценивают частоту развития НР как «редко» и «очень редко» (59,6 и 19,6%). Среди причин, по которым врачи не сообщают о развитии НР по установленному в Российской Федерации регламенту, наиболее частой является «нехватка времени» (35,9%) и «незнание, куда и как отправить информацию» (23,7%) [10].

Определение степени достоверности причинно-следственной связи НР с ЛС является чрезвычайно важным этапом оценки сообщений о НР, которая проводится с 80-х годов прошлого столетия в национальных и региональных центрах по контролю безопасности лекарств во многих странах мира [8, 11, 12] и предполагает осуществление дифференциальной диагностики с целью получения доказа-

¹Редакция Федерального закона от 28 декабря 2017 г. №425-ФЗ. Собрание законодательства Российской Федерации. 2018. №1, Ст. 9.

Таблица 2. Системные НР при приеме АП

Система органов	НР	Источник
ЦНС	Острая (ранняя) дистония, ТД Акатизия Злокачественный нейролептический синдром Когнитивные нарушения Сонливость Спутанность сознания; судороги Сексуальная дисфункция Нейролептическая депрессия	T.S. Stroup и N. Gray, 2018 [13], T.R. Barnes и M.A. McPhillips, 1998 [14] T.R. Barnes и M.A. McPhillips, 1998 [14] T. Korchia и соавт., 2018 [15] J. John и соавт., 2016 [16] T.S. Stroup и N. Gray, 2018 [13] S. Alabed и соавт., 2018 [17] T.S. Stroup и N. Gray, 2018 [13] И.М. Рыженко, 2003 [18]
ССС	Нарушение сердечной проводимости Фибрилляция предсердий Артериальная гипотензия/гипертензия Миокардит	И.М. Рыженко, 2003 [18], C.U. Correll и соавт., 2018 [19] G. D'Urso и соавт., 2018 [20] K.A. Parks и соавт., 2018 [21] T.S. Stroup и N. Gray, 2018 [13]
ЖКТ	Сухость во рту Диспептические расстройства, запор, токсический гепатит	T.S. Stroup и N. Gray, 2018 [13] И.М. Рыженко, 2003 [18]
Орган зрения	Пигментная ретинопатия, катаракта	И.М. Рыженко, 2003 [18]
Система кроветворения	Лейкопения/нейтропения Тромбоцитопения, анемия, склонность к тромбозам (тромбофилия)	И.М. Рыженко, 2003 [18], J.M. Alvir и соавт., 1993 [22] И.М. Рыженко, 2003 [18]
Эндокринные	Гипергликемия Гиперпролактинемия Снижение уровня тестостерона у мужчин Аменорея, олигоменорея, галакторея, гинекомастия, бесплодие Увеличение массы тела Гипотермия/гипертермия Остеопороз	S. Mohapatra, 2016 [23] G. Guler и соавт., 2018 [24] И.М. Рыженко, 2003 [18] G. Guler и соавт., 2018 [24] T.S. Stroup и N. Gray, 2018 [13] И.М. Рыженко, 2003 [18] M. Raffin и соавт., 2018 [25]
Мочевыделительная система	Затрудненное мочеиспускание, недержание мочи	И.М. Рыженко, 2003 [18]
Водно-солевой баланс	Периферические отеки	И.М. Рыженко, 2003 [18]
Кожа и ее дериваты	Фотосенсибилизация, буллезный дерматит, пигментация	И.М. Рыженко, 2003 [18]

тельств причастности конкретного ЛС к возникшим у больного осложнениям [8].

Для выявления причинно-следственной связи между приемом ЛС, включая АП, и развитием НР в большинстве лечебных учреждений используется шкала Наранжо (табл. 1). Эта система критериев, состоящая из 10 вопросов, разработана в 70-е годы XX в. Результаты классифицируются как «определенные», «вероятные», «возможные» и «сомнительные».

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи «лекарство — НР» чрезвычайно важна при подготовке предложений для принятия административных решений: внесение дополнительной информации в инструкции по применению, рекомендации по ограничению применения, доз, показаний или запрещение применения ЛС [8]. Таким образом, при принятии решений в первую очередь учитываются категории «определенные» (что бывает относительно редко) и «вероятные» НР, а категории «возможные» и «сомнительные» исключаются. В случае рассмотрения новых ЛС может применяться и категория «возможные» НР, поскольку в этой ситуации на первый план выходит то, что наблюдаемая НР является новой [8].

Характеристика АП-индуцированных НР

На фоне приема АП (как в первые недели терапии, так и длительного) возможно развитие НР со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органа зрения, систем кроветворения, эндокринной, мочевыделительной, водно-солевого баланса и кожи и др. (табл. 2).

Особую тревогу вызывают НР со стороны ЦНС, среди которых наиболее частым и трудноуправляемым является ЭПС. Американская психиатрическая ассоциация рекомендует контролировать появление первых признаков АП-индуцированного ЭПС, в частности tardive dyskinesia (ТД), у пациентов с шизофренией каждые 3–12 мес в зависимости от индивидуальных (персональных) факторов риска самого пациента и типа назначенного АП. Стандарты включают терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) каждые 6 мес при применении АП I и каждые 12 мес при применении АП II. Частота ТЛМ в рамках скрининга ТД увеличивается в 2 раза у пожилых пациентов и пациентов с ранней дискинезией (непроизвольными движениями при приеме стартовых доз АП). Эти рекомендации, вероят-

Таблица 3. Симптомы антипсихотик-индуцированной ТД ([5] в модификации Е.Э. Вайман и соавт.)

Часть тела	Симптом
Язык	Волнообразные (червеобразные) движения (ранний признак); скручивание, заметающие движения при закрытом рте (симптом «конфеты во рту»); неравномерные отрывистые протрузионные движения (симптом «мухоловки»); искажение произвольных протрузионных движений, принимающих вид «тромбонных»
Ротоглотка	Дисфагия, дисфония
Губы	Сморщивание, выпячивание (включая симптом «заячьей губы»), втягивание, пыхтение, причмокивание, латеральная ретракция (симптом «трензеля»)
Челюсть	Открытие рта, стискивание челюстей (тризм), скрежетание зубами (бруксизм), передняя/латеральная протрузия
Лицо	Гримасничание, блефароклонус, блефароспазм, нерегулярное поднятие бровей, нахмуривание
Шея	Антероколлис (вниз с приведением подбородка); ретроколлис (запрокидывание головы кзади); латероколлис (наклон к плечу); тортиколлис (ротация головы к плечу)
Туловище	Унилатеральная дистония (боковой наклон туловища — синдром «пизанской башни»); спинальная гиперэкстензия; аксиальный гиперкинез («копуляционные» движения)
Диафрагма/межреберные мышцы	Нерегулярное дыхание
Верхние конечности	Приподнимание плеч, гиперпронация, хореоатетоидные движения отдельных пальцев и всех кистей
Нижние конечности	Перекалывание ноги на ногу, притоптывание, атетоз больших пальцев, ротация в колене, выворачивание стопы наружу/вовнутрь, топающие движения ногами

но, разумны для большинства пациентов, получающих АП, независимо от диагноза [6].

Дефиниция и факторы риска ТД

У лиц, принимающих АП, может развиться как острая, так и поздняя дискинезия (ТД) [26]. *Поздняя ТД* — неврологическая НР со стороны экстрапирамидной системы, сопровождающаяся аномальными непроизвольными неритмичными хореоформными или атетоидными движениями (гиперкинезами), возникающими во время приема АП или в течение 4 нед после их отмены и сохраняющимися как минимум 4 нед после дебюта ТД. В гиперкинезы при ТД вовлекаются мышцы языка, губ, лица, ротоглотки, шеи, пальцев кистей, туловища (табл. 3) [26].

Термин «*поздняя дискинезия*» первое время использовался наряду с термином «*ротолицевая дискинезия*», пока не было установлено, что проявления поздних дискинезий ограничиваются не только мимической мускулатурой, хотя чаще регистрируются именно в области лица [5]. В настоящее время *под ТД понимают любой гиперкинез, если он удовлетворяет двум основным критериям: 1) возникает вследствие длительного приема АП; 2) стойко сохраняется после отмены АП* [27]. Диагноз АП-индуцированной ТД обычно требует использования АП не менее 3 мес, а у пациентов старше 60 лет — не менее 1 мес [26].

Выделяют обратимую и персистирующую формы ТД. Обратимая форма ТД характеризуется полным регрессом гиперкинеза в течение нескольких месяцев или лет, персистирующая форма имеет более стойкое течение [28].

Особенно часто ТД развивается у пациентов с шизофренией, шизоаффективным или биполярным расстройствами, длительно принимающих АП. Но иногда ТД диаг-

ностируется и у других пациентов, например с фетальным алкогольным синдромом, нарушениями психомоторного развития и ВПР головного мозга, которые подвержены ТД даже на фоне монотерапии АП [26]. Как правило, ТД дебютирует через 2 мес после приема АП и сохраняется на протяжении 4–6 мес после их отмены [29], однако ТД может возникать и через несколько месяцев — несколько лет после начала приема АП [6].

Факторами риска ТД являются: пожилой возраст (пик заболеваемости приходится на 6–7-е десятилетие жизни) [28]; женский пол (в 25 раз чаще, чем у мужчин); раса и этнос (чаще у афроамериканцев) [6]; генетические факторы [30–32]; длительный прием АП; использование АП с дозированным высвобождением (депо) [31]; эмоциональные расстройства; когнитивные нарушения; алкогольная зависимость; зависимость от психоактивных веществ; курение; использование литиевых или противопаркинсонических ЛС; раннее появление АП-индуцированного ЭПС; сопутствующие заболевания (сахарный диабет и инфекции, вызванные ВИЧ) [6, 26].

ТД может развиваться у любого человека в любом возрасте при приеме АП [26]. Так, предполагается, что у молодых людей и подростков мужского пола чаще возникают острые дистонические реакции, в то время как пожилой возраст и женский пол в большей степени ассоциированы с поздней дискинезией и ригидной формой синдрома лекарственно-индуцированного паркинсонизма. Существенную роль в развитии ТД играют наследственная отягощенность по экстрапирамидным и психическим заболеваниям [31], а также предыдущая история низкой переносимости терапии АП [5] и неблагоприятный фармакогенетический профиль («медленный метаболизатор») для АП с печеночным и преимущественно печеночным путем метаболизма [32].

Таблица 4. Частота АП-индуцированной ТД в мире

Регион	Страна	Год	Частота, %	Выборка, n	Источник
Европа	Российская Федерация	2015	Мужчины – 62,0; женщины – 38,0	180 (128 мужчин и 52 женщины)	Е.Г. Корнетова и соавт., 2015 [1]
		2013	13,0	70	L.K. Hansen и соавт., 2013 [41]
		1997	51,0	100	O.A. Andreassen и соавт., 1997 [42]
		1998	20,0	Нет данных	C. Kelly и соавт., 1998 [43]
	Нидерланды	2000	41,5	53	L. Krabbendam и соавт., 2000 [44]
		2009	52,0	87	C.L. Mentzel и соавт., 2017 [45]
		2017	3,7	821	T.Q. Mentzel и соавт., 2017 [46]
	Франция	2016	24,0 (АП I – 32,0; АП II – 13,0)	Нет данных	A.S. Seigneurie и соавт., 2016 [47]
	Германия	2006	11,8	93	S. Gebhardt и соавт., 2006 [48]
	Австрия	1995	12,7	270	C.H. Miller и соавт., 1995 [49]
	Италия	2005	19,0	1745	R. Tomasi и соавт., 2005 [50]
	Испания	2015	5,8	265	M. Garcia-Amador и соавт., 2015 [51]
	Эстония	2016	44,4	72	M. Parksepp и соавт., 2016 [52]
	Польша	2014	16,4	573	T. Szafranski, 2014 [53]
	Венгрия	1994	Начало терапии – 30,2; через 5 лет – 36,5; через 10 лет – 31,7	63	G. Gardos и соавт., 1994 [54]
	Чехия	2008	Через 6 мес – 6,12; через 1 год – 15,3	98	K. Latalova, 2008 [55]
Азия	Китай	2002	40,6	Нет данных	S.A. Chong и соавт., 2002 [56]
		2014	44,5	584	M. Ye и соавт., 2014 [57]
		2014	4,1	413	C.R. Li и соавт., 2009 [58]
	Гонконг	2014	18,7	75	Y.T. Xiang и соавт., 2014 [59]
	Япония	2014	8,6	1046	Y.T. Xiang и соавт., 2014 [59]
	Южная Корея	2009	3,69	101	C.R. Li и соавт., 2009 [58]
		2014	7,1	238	Y.T. Xiang и соавт., 2014 [59]
		2002	29,0	Нет данных	S.A. Chong и соавт., 2002 [56]
	Малайзия	2009	20,3	227	C.L. Go и соавт., 2009 [60]
	Филиппины	2004	28,7	334	T. Bhatia и соавт., 2004 [61]
	Индия	2014	26,4	160	R.M. Achalia и соавт., 2014 [62]
		2017	10,6	170	T.M. Rajan и соавт., 2018 [63]
		2018	0,57	Нет данных	N. Desai и соавт., 2018 [64]
	Сингапур	1991	27,6	514	C.H. Tan и L.K. Tay, 1991 [65]
		2014	4,0	150	Y.T. Xiang и соавт., 2014 [59]
	Пакистан	2018	Мужчины – 1,21; женщины – 0,57	180	U. Asif и соавт., 2018 [66]
	Израиль	2004	40,4	151	T. Bhatia и соавт., 2004 [61]
		2007	Мужчины – 11,1; женщины – 18,2	Мужчины – 63; женщины – 44	V. Lerner и соавт., 2007 [67]
	Саудовская Аравия	2007	5,9	151	A. Osman и соавт., 2007 [68]
	Египет	1996	20,0	61	M.H. El-DeFrawi и соавт., 1996 [69]
Северная Америка	США	2011	Рисперидон: через 1 год – 5,3; через 2 года – 7,2; оланзапин: через 1 год – 6,7; через 2 года – 11,1	207	M.G. Woerner и соавт., 2011 [70]
		2010	19,7	401	S.W. Woods и соавт., 2010 [71]
		2013	3,2	158	Y. Lee и соавт., 2013 [72]
		2013	5,9	268	J. Coplan и соавт., 2013 [73]
		2014	44,5	584	M. Ye и соавт., 2014 [57]
	Канада	2013	1,2–8,9	259	D.M. Blumberg и соавт., 2013 [74]

Регион	Страна	Год	Частота, %	Выборка, n	Источник
Южная Америка	Бразилия Кюрасао	2004	16,7	91	J. de Jesus Mari и соавт., 2004 [75]
		2006	10,2	Нет данных	P.N. van Harten и соавт., 2006 [76]
Океания	Австралия Новая Зеландия	2004	11,5	78	P. Sachdev, 2004 [77]
		2016	АП I – 38,0; АП II – 3,0	Нет данных	A. O'Brien, 2016 [38]
Африка	Эфиопия Тунис Кения Нигерия	2014	4,2	361	T. Shibre и соавт., 2015 [78]
		2013	35,0	157	I. Sejl и соавт., 2013 [79]
		2002	11,9	202	N. Gate и соавт., 2002 [80]
		1987	37	70	O. Gureje, 1987 [81]
	Марокко Страны Южной Африки	1989	27	137	O. Gureje, 1989 [82]
		1988	20,5	200	D. Moussaoui и соавт., 1988 [83]
		1984 1987	17 31	278 Нет данных	T.J. Holden и соавт., 1984 [84] T.J. Holden, 1987 [85]

Частота ТД

По данным L.J. Cloud и соавт. [33], в последние годы возросло число пациентов, принимающих АП. В 2013 г. их было около 5 млн, и у 700 тыс. из них зарегистрирована ТД. В настоящее время невозможно предсказать, у кого из больных шизофренией возникнет дискинезия и в какой форме – ранняя или поздняя, легкая или тяжелая. Тем не менее частота ТД составляет 4–7% случаев в год в первые 5 лет применения АП I, этот показатель повышается у пациентов старше 55 лет и у больных с аффективными расстройствами [34].

D.F. Connog и соавт. [35] обнаружили, что у 5,9% детей и лиц молодого возраста (7 лет – 21 год), которые получали АП в течение 3 мес, возникла ТД. У пожилых пациентов, леченных АП на протяжении 3 мес, частота ТД оказалась выше – 29%, а у пациентов, длительно принимавших АП, она равнялась 26–67% [26]. D. Tarsy и соавт. [30] также показали, что у пожилых пациентов АП-индуцированная ТД встречалась чаще, чем у детей (32% против 7,6%).

D.E. Tenback и соавт. [36] продемонстрировали, что у больных шизофренией первого эпизода частота АП-индуцированной ТД составляет около 4% и нарастает по мере увеличения длительности расстройства и возраста, достигая 12% у больных моложе 30 лет на протяжении нескольких лет после дебюта шизофрении; 25% у пациентов 30–50 лет; 40% у пациентов 60 лет и старше. Эти данные отчасти сопоставимы с результатами, полученными в других исследованиях, в которых встречаемость ТД у больных шизофренией составляла около 5% через 1 год, 27% через 5 лет, 43% через 10 лет и 52% через 15 лет приема АП I [27, 37, 30]. Ряд авторов считает, что ТД наблюдается реже – у 15–30% больных шизофренией, получающих длительное лечение АП [26]. Это согласуется с данными о том, что риск развития ТД выше и составляет 7 и 23% через год приема АП II и АП I соответственно [27, 38]. В исследованиях S. Japno и соавт. [39] и A. O'Brien [38] встречаемость АП-индуцированной ТД у больных шизофренией достигала 32 и 53% соответственно. В России проблема ТД также имеет высокую социальную значимость в связи с тем, что около 70–80% больных шизофренией получают терапию АП I, которые вызывают ЭПС в 50–70% наблюдений (табл. 4) [4, 27, 31, 40].

Патогенез и особенности клинического течения ТД

Предположительно ТД возникает в результате усиления активности дофаминовых D₂-подобных рецепторов, расположенных на мембране нейронов мезокортиколимбической системы, в частности в экстрапирамидной или нигростриатной области (базальные ганглии и их проводящие пути) [27]. Однако до настоящего времени патогенез АП-индуцированной ТД неясен, хотя в фармакогенетических исследованиях показано, что особая роль здесь принадлежит генетическим факторам, которые могут быть основой предрасположенности к развитию ТД у многих пациентов с шизофренией [27, 32, 86].

Гиперкинезы при ТД обычно характеризуются как хореоатетодические, но обычно они являются комплексными, повторяющимися и достаточно скоординированными в отличие от типичных хореоформных гиперкинезов. Часто сам больной шизофренией игнорирует подобные нарушения, и первыми обращают на это внимание другие люди (члены семьи, коллеги) [5]. Гиперкинезы при ТД могут частично подавляться усилием пациента на короткое время [87]. У большинства пациентов с ТД после отмены АП наступает некоторое улучшение, но возможно временное усиление симптомов, после чего их выраженность уменьшается [87].

Диагностика ТД

Диагностика ТД основывается на оценке клинической картины; наличии длительного приема АП в анамнезе и на момент осмот-

ра пациента; результатах дополнительных методов диагностики, включая диагностические шкалы, лабораторные данные, в том числе ТЛМ и фармакогенетическое тестирование и, по показаниям в трудных или сомнительных клинических случаях или в исследовательских целях, компьютерную (КТ), магнитно-резонансную (МРТ), позитронно-эмиссионную (ПЭТ) томографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) головного мозга, а также протонную магнитно-резонансную спектроскопию (П-МРС) подкорковых ядер головного мозга.

Критерии Schooler—Kane обычно используются для выявления вероятной АП-индуцированной ТД и требуют соблюдения трех условий: 1) возникновение симптомов ТД при приеме АП не менее 3 мес; 2) наличие гиперкинезов в двух или более частях тела, если они легкой степени тяжести, или в одной области, если они умеренной — тяжелой степени и выявлены с помощью рейтинговой шкалы (например, Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS); 3) отсутствие других причин, которые могут провоцировать ТД [6].

Лабораторные исследования включают [26, 32, 88, 89]:

- клинический анализ крови (для исключения полицитемии);

- исследование уровня меди, цинка, церулоплазмينا в сыворотке крови и уровня меди в моче (с целью исключения дефицита сывороточного церулоплазмينا вследствие мутации гена *ATP7B*, ответственного за развитие болезни Вильсона—Коновалова);

- исследование уровня гормонов щитовидной железы в сыворотке крови (для исключения патологии щитовидной железы);

- исследование антител к *Treponema pallidum* в сыворотке крови (для дифференциальной диагностики с нейросифилисом);

- исследование ДНК и антител к ВИЧ (с целью исключения нейроСПИДа);

- ТЛМ АП в крови;

- фармакогенетическое исследование (носительство однонуклеотидных полиморфных аллельных вариантов генов, ответственных за фармакодинамику и фармакокинетику АП).

КТ и МРТ головного мозга выполняют при АП-индуцированной ТД без патологических структурных изменений для исключения другой патологии (нейродегенеративные заболевания, нейроинфекции, объемные образования) [26].

ПЭТ и ОФЭКТ головного мозга позволяют выявить у пациентов с ТД повышенный метаболизм глюкозы в бледном шаре и прецентральной извилине [26].

П-МРС подкорковых ядер головного мозга демонстрирует нейронные метаболические повреждения в левом линзовидном ядре (скорлупа и бледный шар) у пациентов с ТД [26].

Генетическое тестирование необходимо для исключения болезни Гентингтона, болезни Вильсона—Коновалова, наследственных дискинезий [87].

ТЛМ проводится для оценки уровня АП в крови и исключения их кумуляции до токсического уровня [88].

Фармакогенетическое исследование позволяет уточнить носительство мутаций генов *HSPG2*, *PPP6*, *MTNRI*, *SLC18A2*, *PIP5K2A* и *CNR1*, а также полиморфизмов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *PgP*, *CYP2D6* и др. и подтвердить генетическую предрасположенность к развитию АП-индуцированной ТД [32, 89–92].

Дифференциальная диагностика

АП-индуцированной ТД

В дифференциальной диагностике АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией важно участие не только психиатра, но и невролога, в задачи которого входит исключение альтернативных, фоновых или сопутствующих неврологических заболеваний, в том числе болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, болезни Вильсона—Коновалова, наследственных дискинезий, сенильной хорей, ревматической хорей (хорея Синденгама), коркобазальной дегенерации, эпилепсии Кожевникова, эпилепсии у взрослых с умственной отсталостью, эпилепсии у детей с умственной отсталостью, эссенциального тремора, лобной эпилепсии, ВИЧ-ассоциированной деменции, нейросифилиса, синдрома Туретта, антифосфолипидного синдрома, нейролупуса, расстройств пищевого поведения [26, 87].

Заключение

Несмотря на высокую частоту АП-индуцированной ТД у больных шизофренией как наиболее частого неврологического осложнения АП, остаются нерешенными вопросы: кто и каким образом должен проводить скрининг больных шизофренией на ТД (психиатр и/или невролог, клинический фармаколог), а также дифференциальную диагностику и терапию таких состояний? Современное развитие медицины диктует необходимость междисциплинарного подхода к профилактике, диагностике и коррекции ТД с участием смежных специалистов (неврологов, психиатров, клинических фармакологов, врачей клинической лабораторной диагностики, генетиков, радиологов) и более широкого использования достижений персонализированной медицины (в частности, фармакогенетики).

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнетова ЕГ, Семке АВ, Дмитриева ЕГ и др. Клинические и социальные факторы риска tardive dyskinesia у пациентов с шизофренией в процессе лечения антипсихотиками. Бюллетень сибирской медицины. 2015;14(1):32–9. [Kornetova EG, Semke AV, Dmitrieva EG, et al. Clinical and social risk factors of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2015;14(1):32–9. (In Russ.)].

2. Семке АВ, Федоренко ОЮ, Лобачева ОА и др. Клинические, эпидемиологические и биологические предпосылки адаптации больных шизофренией как основа персонализированного подхода к антипсихотической терапии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2015;(3):19–25. [Semke AV, Fedorenko OYu, Lobacheva OA, et al. Clinical, epidemiological and biological preconditions of adaptation of patients with schizophrenia as a basis for personified approach to antipsychotic

- therapy. *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii*. 2015;(3):19–25. (In Russ.)].
3. Пашковский ВЭ, Софронов АГ, Федоровский ИД и др. Взаимосвязь между психосоциальными показателями и показателями госпитализаций в психиатрический стационар больных параноидной шизофренией. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2017;(2): 48–53. [Pashkovskiy VE, Sofronov AG, Fedorovskiy ID, et al. The correlation between

- psychosocial characteristics and psychiatric hospital admission rates of patients with paranoid schizophrenia. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2017; (2):48–53. (In Russ.).
4. Мосолов СН. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. Русский медицинский журнал. 2004;12(10): 646–52. [Mosolov SN. Modern antipsychotic pharmacotherapy for schizophrenia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12(10):646–52. (In Russ.).]
5. Ястребов ДВ. Экстрапирамидные расстройства, осложняющие проведение терапии антипсихотическими препаратами (современное понимание вопросов клиники, патогенеза и коррекции). Исследователь — практика. 2013;(1):36–44. [Yastrebov DV. Extrapyramidal disorders that complicate antipsychotic therapy (current understanding of clinical issues, pathogenesis and correction). *Issledovatel' — praktike*. 2013;(1):36–44. (In Russ.).]
6. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: Drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia — key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther*. 2018 Jul 19. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0.
7. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict. *Psychol Med*. 2009 Oct; 39(10):1591–602. doi: 10.1017/S0033291709005455. Epub 2009 Apr 1.
8. Методические рекомендации по определению степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция—лекарство». Москва; 2008. [Methodical recommendations for determining the degree of reliability of the causal link «Adverse reaction—drug». Moscow; 2008.]
9. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». <http://docs.cntd.ru/document/902209774>. [Federal Law of 12 April 2010 №61-FL «On Circulation of Medicines». <http://docs.cntd.ru/document/902209774>.]
10. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Зырянов СК и др. Оценка знаний врачей о системе фармаконадзора. Уральский медицинский журнал. 2016;(4):142–4. [Bochanova EN, Shnaider NA, Zyryanov SK, et al. Assessment of knowledge of physicians about pharmacovigilance system. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2016;(4):142–4. (In Russ.).]
11. Inmann WHW. Monitoring for drug safety. 2nd ed. Lancaster: MTP Press; 1986.
12. Karch FE, Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977 Mar;21(3):247–54.
13. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018 Oct;17(3): 341–356. doi: 10.1002/wps.20567.
14. Barnes TR, McPhillips MA. Novel antipsychotics, extrapyramidal side effects and tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998 Mar;13 Suppl 3:S49–57.
15. Korchia T, Blackman G, Cermolacce M, Richieri R. Neuroleptic malignant syndrome following reintroduction of an antipsychotic after overdose. *BMJ Case Rep*. 2018 Aug 3;2018. pii: bcr-2017-223922. doi: 10.1136/bcr-2017-223922.
16. John J, Bhatia T, Kukshal P, et al. Association study of MiRSNPs with schizophrenia, tardive dyskinesia and cognition. *Schizophr Res*. 2016 Jul;174(1-3):29–34. doi: 10.1016/j.schres.2016.03.031. Epub 2016 Apr 19.
17. Alabed S, Latifeh Y, Mohammad HA, Bergman H. Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 17;4: CD000203. doi: 10.1002/14651858.CD000203. pub4.
18. Рыженко ИМ. Побочные эффекты, связанные с особенностями применения антипсихотических средств. Провизор. 2003;(15). [Ryzhenko IM. Side effects associated with the use of antipsychotics. *Provizor*. 2003;(15). (In Russ.).] http://provisor.com.ua/archive/2003/N15/art_28.php?part_code=1&art_code=3771
19. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry*. 2018 Jun;17(2):149–160. doi: 10.1002/wps.20516.
20. D'Urso G, Anastasia A, Toscano E, et al. Aripiprazole-induced atrial fibrillation in a patient with concomitant risk factors. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2018 Oct;26(5):509–513. doi: 10.1037/pha0000219. Epub 2018 Jul 23.
21. Parks KA, Parks CG, Yost JP, et al. Acute blood pressure changes associated with antipsychotic administration to psychiatric inpatients. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018 Jul 19; 20(4). pii: 18m02299. doi: 10.4088/PCC.18m02299.
22. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. 1993 Jul 15;329(3):162–7.
23. Mohapatra S. Successful management of tardive dyskinesia with tiapine and clonazepam in a patient of schizophrenia with type 2 diabetes mellitus. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016 May 31;14(2):218–20. doi: 10.9758/cpn.2016.14.2.218.
24. Guler G, Kutuk MO, Kara H. Amenorrhea as a Side Effect of Low Dose Aripiprazole: An Adolescent Case. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018 Aug 31;16(3):343–345. doi: 10.9758/cpn.2018.16.3.343.
25. Raffin M, Bonnot O, Giannitelli M, et al. Hormonal risk factors for osteoporosis: different profile among antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 Nov 13. doi: 10.1089/cap.2017.0158. [Epub ahead of print]
26. Brasic JR. Tardive Dyskinesia. *Medscape*. <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview>
27. Федоренко ОЮ, Иванова СА, Семке АВ, Бохан НА. Тардивная дискинезия: успехи современной фармакогенетики. Современная терапия психических расстройств. 2017;(1):22–8. [Fedorenko OYu, Ivanova SA, Semke AV, Bokhan NA. Torsional dyskinesia: advances in modern pharmacogenetics. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistvo*. 2017;(1):22–8. (In Russ.).]
28. Левин ОС. Лекарственные дискинезии. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2014;(3):4–13. [Levin OS. Drug dyskinesia. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2014;(3):4–13. (In Russ.).]
29. Salem H, Pigott T, Zhang XY, et al. Antipsychotic-induced Tardive dyskinesia: from biological basis to clinical management. *Expert Rev Neurother*. 2017 Sep;17(9):883–894. doi: 10.1080/14737175.2017.1361322. Epub 2017 Aug 3.
30. Tarsy D, Lungu C, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handb Clin Neurol*. 2011;100:601–16. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00043-4.
31. Хубларова ЛА, Захаров ДВ, Михайлов ВА. Стратификация риска развития поздних лекарственных-индуцированных осложнений. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2017;(4):111–4. [Khublarova LA, Zakharov DV, Mikhailov VA. Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2017;(4):111–4. (In Russ.).]
32. Насырова РФ, Шнайдер НА, Миронов КО и др. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(10(4)):88–93. [Nasyrova RF, Schnaider NA, Mironov KO, et al. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;(10(4)): 88–93. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-88-93.
33. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics*. 2014 Jan;11(1):166–76. doi: 10.1007/s13311-013-0222-5.
34. Шацберг А, Де Баттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. 248 с. [Shatsberg A, De Battista Ch. *Rukovodstvo po klinicheskoi psikhofarmakologii* [Guidelines in clinical psychopharmacology]. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 248 p.]
35. Connor DF, Fletcher KE, Wood JS. Neuroleptic-related dyskinesias in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2001 Dec;62(12): 967–74.
36. Tenback DE, van Harten PN. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia. *Int Rev Neurobiol*. 2011;98:211–30. doi: 10.1016/B978-0-12-381328-2.00009-2.
37. Loonen AJ, Ivanova SA. New insights into the mechanism of drug induced dyskinesia.

- CNS Spectr. 2013 Feb;18(1):15-20.
38. O'Brien A. Comparing the risk of tardive dyskinesia in older adults with first generation and second generation antipsychotics: a systematic review and metaanalysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Jul;31(7):683-93. doi: 10.1002/gps.4399. Epub 2015 Dec 17.
39. Janno S, Holi M, Tuisku K, Wahlbeck K. Prevalence of neuroleptic induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. *Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):160-3.
40. Краснова ВН, Гурович ИЯ, Мосолов СН и др. Психиатрическая помощь больным шизофренией: клиническое руководство. Москва: Медпрактика-М; 2007. 260 с. [Krasnova VN, Gurovich IYa, Mosolov SN, et al. *Psikhiatricheskaya pomoshch' bol'nym shizofreniei: klinicheskoe rukovodstvo* [Psychiatric care for schizophrenia patients: a clinical guide]. Moscow: Medpraktika-M; 2007. 260 p.]
41. Hansen LK, Nausheen B, Hart D, Kingdon D. Movement disorders in patients with schizophrenia and a history of substance abuse. *Hum Psychopharmacol*. 2013 Mar;28(2):192-7. doi: 10.1002/hup.2305.
42. Andreassen OA, MacEwan T, Gulbrandsen AK, et al. Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 May;131(2):174-9.
43. Kelly C, McCreadie RG, MacEwan T, Carey S. Nithsdale schizophrenia surveys. 17. Fifteen year review. *Br J Psychiatry*. 1998 Jun;172:513-7.
44. Krabbendam L, van Harten PN, Picus I, Jolles J. Tardive dyskinesia is associated with impaired retrieval from long-term memory: the Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: IV. *Schizophr Res*. 2000 Mar 16;42(1):41-6.
45. Mentzel CL, Bakker PR, van Os J, et al. Effect of antipsychotic type and dose changes on tardive dyskinesia and parkinsonism severity in patients with a serious mental illness: The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study XII. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(3):279-285. doi: 10.4088/JCP.16m11049
46. Mentzel TQ, Lieve R, Bloemen O, et al. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. High incidence and prevalence of drug-related movement disorders in young patients with psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(2):231-238. doi: 10.1097/JCP.0000000000000666
47. Seigneurie AS, Sauvanaud F, Limosin F. Prevention and treatment of tardive dyskinesia caused by antipsychotic drugs. *Encephale*. 2016;42(3):248-254. doi: 10.1016/j.encep.2015.12.021
48. Gebhardt S, Härtling F, Hanke M, et al. Prevalence of movement disorders in adolescent patients with schizophrenia and in relationship to predominantly atypical antipsychotic treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Oct;15(7):371-82. Epub 2006 Apr 28.
49. Miller CH, Simioni I, Oberbauer H, et al. Tardive dyskinesia prevalence rates during a ten-year follow-up. *J Nerv Ment Dis*. 1995 Jun;183(6):404-7.
50. Tomasi R, de Girolamo G, Santone G, et al. Gruppo PROGRES. Drug prescription in Italian Residential Facilities. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2005;14(2):77-90. P
51. Garcia-Amador M, Merchan-Naranjo J, Tapia C, et al. Neurological adverse effects of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(6):686-693. doi: 10.1097/JCP.0000000000000419
52. Parksepp M, Ljubajev Ü, Täht K, Janno S. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders: an 8-year follow-up study in chronic schizophrenia inpatients. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(7):498-502. doi: 10.3109/08039488.2016.1164245
53. Szafranski T. Tardive dyskinesia in patients with schizophrenia treated with olanzapine — results from a 20-month, prospective, open study under naturalistic conditions. *Psychiatr Pol*. 2014;48(6):1155-65. doi: 10.12740/PP/23981
54. Gardos G, Casey DE, Cole JO, et al. Ten-year outcome of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 1994;151(6):836-41.
55. Latalova K. Tardive dyskinesia: determinants of temporal dynamics of its emergence. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(6):995-8.
56. Chong SA, Mahendran R, Machin D, et al. Tardive dyskinesia among Chinese and Malay patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):26-30.
57. Ye M, Tang W, Liu L, et al. Prevalence of tardive dyskinesia in chronic male inpatients with schizophrenia on long-term clozapine versus typical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(6):318-21. doi:10.1097/YIC.0000000000000041
58. Li CR, Chung YC, Park TW, et al. Clozapine-induced tardive dyskinesia in schizophrenic patients taking clozapine as a first-line antipsychotic drug. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 3):919-24. doi: 10.1080/15622970802481895.
59. Xiang YT, Li Y, Correll CU, et al. Common use of high doses of antipsychotic medications in older Asian patients with schizophrenia (2001-2009). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(4):359-66. doi: 10.1002/gps.4011
60. Go CL, Rosales RL, Caraos RJ, Fernandez HH. The current prevalence and factors associated with tardive dyskinesia among Filipino schizophrenic patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(9):655-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.02.015
61. Bhatia T, Sabeeha MR, Shriharsh V, et al. Clinical and familial correlates of tardive dyskinesia in India and Israel. *J Postgrad Med*. 2004;50(3):167-72.
62. Achalia RM, Chaturvedi SK, Desai G, et al. Prevalence and risk factors associated with tardive dyskinesia among Indian patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 2014 Jun;9:31-5. doi: 10.1016/j.ajp.2013.12.010. Epub 2014 Jan 4.
63. Rajan TM, Bharadwaj B, Rajkumar RP, Adole PS. Frequency and correlates of tardive dyskinesia in Indian patients with type I bipolar disorder. *Asian J Psychiatr*. 2018 Feb;32:92-98. doi: 10.1016/j.ajp.2017.12.001. Epub 2017 Dec 5.
64. Desai N, Patel PB, Shah S, et al. Prevalence and pattern of antipsychotic induced movement disorders in a tertiary care teaching hospital in India — a cross-sectional study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018 Jun;22(2):101-108. doi: 10.1080/13651501.2017.1381268. Epub 2017 Sep 27.
65. Tan CH, Tay LK. Tardive dyskinesia in elderly psychiatric patients in Singapore. *Aust N Z J Psychiatry*. 1991;25(1):119-22.
66. Asif U, Saleem Z, Yousaf M, et al. Genderwise clinical response of antipsychotics among schizophrenic patients: a prospective observational study from Lahore, Pakistan. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018;22(3):177-183. doi: 10.1080/13651501.2017.1395055
67. Lerner V, Libov I, Kaptsan A, et al. The prevalence of neuroleptic drug-induced tardive movement subsyndromes among schizophrenic and schizoaffective patients residing in the southern region of Israel. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2007;44(1):20-8.
68. Osman A, Marghalani M, Turkistani IY, et al. Neuroleptic-induced tardive dyskinesia among Arab psychotic patients. *East Mediterr Health J*. 2007;13(3):625-32.
69. El-DeFrawi MH, Hirsch G, Jurkiewicz A, Craig TJ. Tardive dyskinesia and pregnancy and delivery complications. *Child Psychiatry Hum Dev*. 1996;26(3):151-7.
70. Woerner MG, Correll CU, Alvir JM, et al. Incidence of tardive dyskinesia with risperidone or olanzapine in the elderly: results from a 2-year, prospective study in antipsychotic-naïve patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jul;36(8):1738-46. doi: 10.1038/npp.2011.55
71. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):463-74. doi: 10.4088/JCP.07m03890yel
72. Lee Y, Lin PY, Chang YY, et al. Antidepressant-induced tardive syndrome: a retrospective epidemiological study. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46(7):281-5. doi: 10.1055/s-0033-1354407
73. Coplan J, Gugger JJ, Tasleem H. Tardive dyskinesia from atypical antipsychotic agents in patients with mood disorders in a clinical setting. *J Affect Disord*. 2013;150(3):868-71. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.053
74. Blumberg DM, Mulsant BH, Kanellopoulos D, et al. The incidence of tardive dyskinesia in the study of pharmacotherapy for psychotic depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(3):391-7. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828bf059
75. De Jesus Mari J, Lima MS, Costa AN, et al. The prevalence of tardive dyskinesia after a nine month naturalistic randomized trial comparing olanzapine with conventional treatment for schizophrenia and related disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254(6):356-61.

76. Van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, van Os J. Incidence of tardive dyskinesia and tardive dystonia in African Caribbean patients on long-term antipsychotic treatment: the Curacao extrapyramidal syndromes study V. *J Clin Psychiatry*. 2006 Dec;67(12):1920-7.
77. Sachdev P. Early extrapyramidal side-effects as risk factors for later tardive dyskinesia: a prospective study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004;38(6):445-9.
78. Shibire T, Medhin G, Alem A, et al. Long-term clinical course and outcome of schizophrenia in rural Ethiopia: 10-year follow-up of a population-based cohort. *Schizophr Res*. 2015;161(2-3):414-20. doi: 10.1016/j.schres.2014.10.053
79. Sejl I, Oumaya A, Bouguerra C, et al. Tardive dyskinesia induced by classical antipsychotic drugs: a Tunisian sample of schizophrenics. *Encephale*. 2013;39(1):36-41. doi: 10.1016/j.encep.2012.08.004
80. Gatere N, Othieno CJ, Kathuku DM. Prevalence of tardive dyskinesia among psychiatric in-patients at Mathari Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*. 2002;79(10):547-9.
81. Gureje O. Tardive dyskinesia in schizophrenics. Prevalence, distribution and relationship to neurological «soft» signs in Nigerian patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;76(5):523-8.
82. Gureje O. The significance of subtyping tardive dyskinesia: a study of prevalence and associated factors. *Psychol Med*. 1989;19(1):121-8.
83. Moussaoui D, Douki S, Bentounsi B, et al. Epidemiology of tardive dyskinesias in the Maghreb. *Encephale*. 1988 Sep;14 Spec No:203-8.
84. Holden TJ, Sandler R, Myslobodsky M. Tardive dyskinesia-prevalence and subtypes at Valkenberg Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1984;28;66(4):132-4.
85. Holden TJ. Tardive dyskinesia in long-term hospitalised Zulu psychiatric patients. A prevalence study. *S Afr Med J*. 1987;71(2):88-90.
86. Lanning RK, Zai CC, Müller DJ. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics*. 2016;17(12):1339–1351.
87. Мисулис КЭ, Хед ТК. Справочник по неврологии Неттера. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. С. 207-8. [Misulis KE, Khed TK. *Spravochnik po nevrologii Nettera* [Netter's Handbook of neurology]. Moscow: MEDpress-inform; 2019. P. 207-8.]
88. Потанин СС. Использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при лечении обострений шизофрении в рутинной клинической практике. В кн.: Трансляционная медицина — инновационный путь развития современной психиатрии. Москва; 2014. С. 164-5. [Potanin SS. The use of therapeutic drug monitoring (TDM) in the treatment of exacerbations of schizophrenia in routine clinical practice. In: *Translyatsionnaya meditsina — innovatsionnyi put' razvitiya sovremennoi psikhiatrii* [Translational medicine-innovative way of development of modern psychiatry]. Moscow; 2014. P. 164-5.]
89. Балашов АМ. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии (часть II). Психиатрия и психофармакотерапия. 2007;9(1):31-6. [Balashov AM. Prospects of genetics and pharmacogenetics in psychiatry (part II). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2007;9(1):31-6. (In Russ.)].
90. Фурса ОО, Козловский ВЛ. Фармакогенетические особенности активности системы цитохромов P450 в метаболизме антипсихотических препаратов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(4):111-22. [Fursa OO, Kozlovskii VL. Pharmacogenetic aspects of the activity of cytochromes P450 in the metabolism of antipsychotics. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(4):111-22. (In Russ.)].
91. Lanning RK, Zai CC, Müller DJ. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics*. 2016;17(12):1339-51. doi: 10.2217/pgs.16.26
92. de Leon J, Susce MT, Pan RM, et al. Polymorphic variations in GSTM1, GSTT1, PgP, CYP2D6, CYP3A5, and dopamine D2 and D3 receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(5):448-56.

Поступила 23.01.2019

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.

Криптогенный инсульт

Кулеш А.А.^{1,2}, Дробаха В.Е.^{1,2}, Шестаков В.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ²ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия
¹614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²614107, Пермь, ул. Ким, 2

В статье рассматриваются эпидемиология и общая этиологическая характеристика криптогенного инсульта (КИ). Обсуждается концепция эмболического инсульта с неизвестным источником эмболии. Охарактеризованы наиболее значимые причины КИ, такие как пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, предсердная кардиопатия, атерома аорты, нестенозирующие атеросклеротические бляшки церебральных сосудов и злокачественные новообразования. Описаны подходы к диагностике и вторичной профилактике КИ, предложены этиологический и нейровизуализационный диагностические алгоритмы при КИ. Представлены также клинические наблюдения.

Ключевые слова: криптогенный инсульт; атерома дуги аорты; фибрилляция предсердий; рак; диагностика; профилактика.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):14–21.

Cryptogenic stroke

Kulesh A.A.^{1,2}, Drobakha V.E.^{1,2}, Shestakov V.V.¹

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 paper considers the epidemiology and general etiological characteristics of cryptogenic stroke (CS). It discusses the concept of embolic stroke with an unknown source of embolism. It also characterizes the most significant causes of CS, such as paroxysmal atrial fibrillation, atrial cardiopathy, aortic atheroma, non-stenotic cerebral atherosclerotic plaques, and malignant neoplasms. The paper describes approaches to the diagnosis and secondary prevention of CS and proposes etiological and neuroimaging diagnostic algorithms for CI. Clinical cases are also presented.

Keywords: cryptogenic stroke; aortic arch atheroma; atrial fibrillation; cancer; diagnosis; prevention.

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

For reference: Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):14–21.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21

Криптогенный инсульт (КИ) диагностируется у 10–40% больных с ишемическим инсультом (ИИ) [1]. В зависимости от используемой классификации криптогенным считается инсульт, причина которого осталась неизвестной при максимально возможном исследовании, а также при неполном диагностическом поиске или идентификации нескольких конкурирующих механизмов развития инсульта [1, 2]. Именно первая трактовка КИ представляется наиболее верной и будет использоваться в настоящей статье. Сложность проблемы КИ обусловлена тем, что существует более 200 причин инсульта, потенциально требующих анализа. После исключения при стандартном обследовании основных этиологических факторов, на каждый из которых приходится около 25% (кардиоэмболия из больших источников, болезнь крупных и мелких артерий), дополнительная диагностика наиболее часто позволяет выявить такие причины, как нестенозирующий атеросклероз, неатеросклеротические артериопатии (расслоение, васкулит), атерома дуги аорты (АДА), кардиоэмболия из источников среднего риска (неустойчивая пароксизмальная фибрилляция предсердий – ФП, дилатационная кардиомиопатия умеренной степени), парадоксальная эмболия на фоне открытого

овального окна (ООО) и гиперкоагуляционный статус [2]. Встречаемость данных факторов значительно варьируется, поэтому задачей настоящей статьи является рассмотрение наиболее частых механизмов развития КИ с представлением оптимального диагностического алгоритма. Проблемы инсульта на фоне ООО и церебральной болезни мелких сосудов обсуждались в наших предыдущих публикациях [3, 4].

Эпидемиология, общая этиологическая характеристика и прогноз

Доля пациентов с КИ в том или ином исследовании уменьшается при применении более новых и детализированных классификаций CCS (Causative Classification of Stroke System) и ASCOD (Atherosclerosis, Small-Vessel Disease, Cardiac Pathology, Other Causes, Dissection). При стандартном обследовании КИ определяется у 20–30% больных, тогда как при расширенном исследовании в специализированных центрах – лишь у 10–15% [5]. Считается, что трудно идентифицировать причины инсульта в молодом возрасте, однако КИ чаще наблюдается у больных 50 лет и старше. Это может быть обусловлено его гетерогенностью, увеличивающейся с возрастом, и подчеркивает, что в существующем понимании

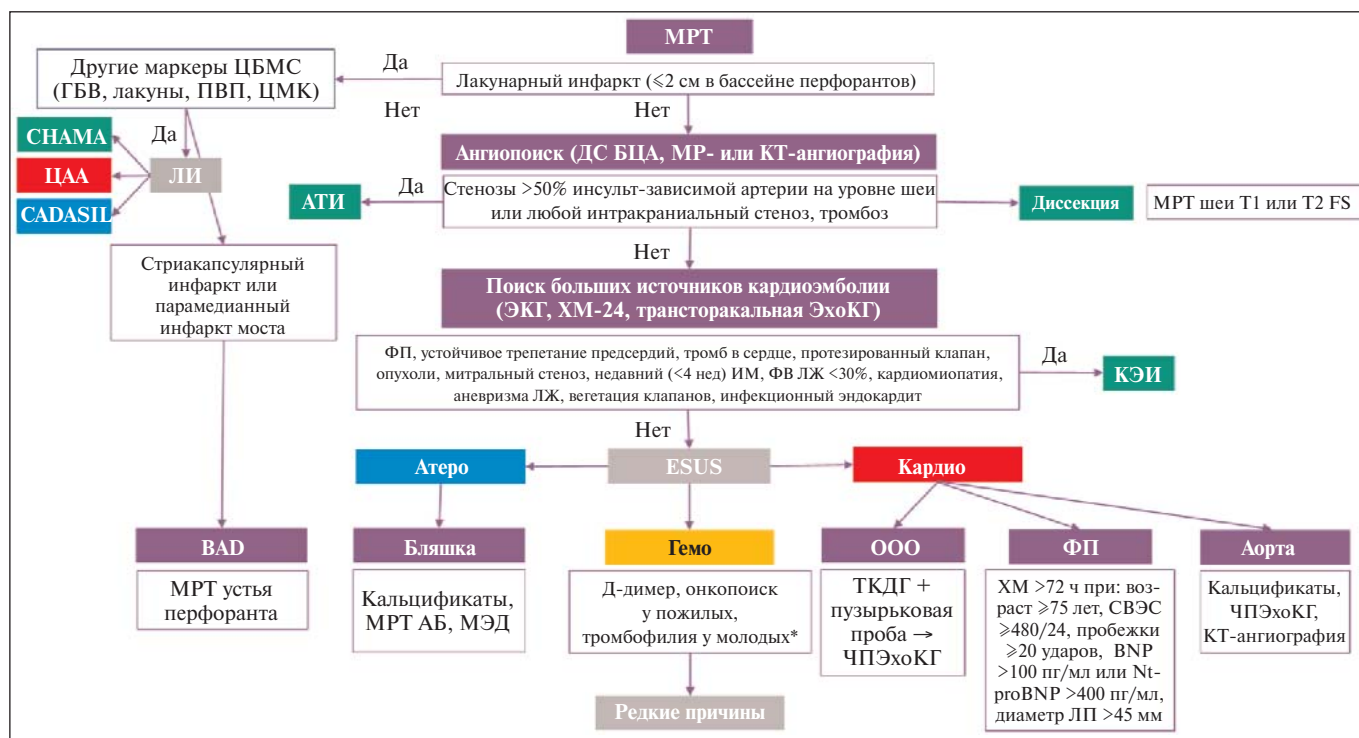


Рис. 1. Алгоритм диагностики КИ на основе концепции ESUS. ЦБМС — церебральная болезнь мелких сосудов; ГБВ — гиперинтенсивность белого вещества; ПВП — периваскулярные пространства; ЦМК — церебральные микрокровоизлияния; СНАМА — спорадическая неамилоидная микроангиопатия; ЦАА — церебральная амилоидная микроангиопатия; CADASIL — Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy; ЛИ — лакунарный инсульт; АТИ — атеротромботический инсульт; ДС — дуплексное сканирование; БЦА — брахиоцефальные артерии; ХМ — холтеровское мониторирование ЭКГ; ИМ — инфаркт миокарда; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; КЭИ — кардиоэмболический инсульт; ВАД — branch atheromatous disease; МЭД — микроэмболодетекция; ТКДГ — транскраниальная доплерография; ЧПЭхоКГ — чреспищеводная ЭхоКГ; СВЭС — суправентрикулярные экстрасистолы за 24 ч; BNP — натрийуретический пептид В-типа; ЛП — левое предсердие; * — пациенты без сосудистых факторов риска, с рецидивирующими артериальными или венозными тромбозами и положительным семейным анамнезом

КИ представляет собой не патогенетическую общность, а условную диагностическую конструкцию. Данный взгляд подтверждается результатами крупнейшего популяционного исследования OXVASC, в котором использовался наиболее широкий подход к диагностике КИ — на основании критериев TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), что не позволило обнаружить ни его убедительного сходства, ни убедительных различий с тремя основными вариантами ИИ [6]. В то же время исследования, направленные на выявление причин КИ, демонстрируют, что в 48% случаев причиной ИИ служит ОО, в 40% — пароксизмальная форма ФП и у оставшихся 14% пациентов — АДА [7]. Важным фактором, предопределяющим этиологию КИ, является возраст. У больных 18–45 лет наиболее частыми причинами ИИ являются: диссекция (28%), кардиогенная эмболия (12%), антифосфолипидный синдром (11%), коагулопатии неуточненного генеза (6%) и изолированный церебральный артериит (5%) [8]. В возрасте 31 года — 60 лет на первый план выступают ранний атеросклероз и приобретенные структурные заболевания сердца, а после 60 лет — скрытая ФП [2]. Кратко- и среднесрочный риск рецидива при КИ имеет промежуточное значение между высоким риском при атеротромботическом и низким риском при лакунарном инсульте: так, частота повторного инсульта через 3 мес достигает 5,6%, через 2 года — 20%, а через 5 лет — 33% [9].

Концепция эмболического инсульта с неопределенным источником эмболии (embolic stroke of undetermined source, ESUS)

В клинических исследованиях и (в меньшей степени) в рутинной практике используется концепция ESUS, предложенная в 2014 г. R.G. Hart и соавт. [5]. ESUS диагностируется у 80–90% пациентов с КИ и занимает 9–25% в структуре ИИ. Спектр причин ESUS: 1) кардиоэмболия на фоне источников низкого риска (миксоматозная дегенерация с пролапсом митрального клапана, кальцификация митрального кольца, стеноз аортального клапана, кальцификация аортального кольца, предсердная асистолия и синдром слабости синусового узла, неустойчивые пароксизмы предсердной тахикардии, или пробежки, стаз крови в ушке левого предсердия, аневризма межпредсердной перегородки, сеть Хиари, умеренная систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка, некомпактный миокард и эндомиокардиальный фиброз левого желудочка) и пароксизмальной ФП; 2) артериогенная эмболия на фоне уязвимых нестенозирующих атеросклеротических бляшек (АБ) прецеребральных артерий или расслоения; 3) аортогенная эмболия на фоне уязвимой атеромы дуги или нисходящего отдела аорты; 4) парадоксальная эмболия на фоне ОО, дефекта межпредсердной перегородки или легочной артерио-

венозной фистулы и 5) *канцер-ассоциированная эмболия* вследствие гиперкоагуляции, небактериального тромботического эндокардита и попадания опухолевых клеток. Источники кардиоэмболии низкого риска важны как потенциальная причина инсульта на популяционном уровне, но оценка их этиологической роли у конкретного больного затруднительна [2, 5, 7, 10, 11].

ESUS устанавливается при наличии нелакунарного инфаркта в сочетании с проходимыми экстра- и интракраниальными артериями (стеноз <50%), отсутствием больших источников кардиальной эмболии и других специфических причин инсульта. Минимальный объем обследования, необходимый для диагностики, включает: компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную (МРТ) томографию головного мозга, ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование сердечного ритма не менее 24 ч, исследование экстра- и интракраниальных артерий, кровоснабжающих зону инфаркта, с помощью селективной, МР- или КТ-ангиографии либо дуплексного сканирования в сочетании с транскраниальным доплером [5, 10] (рис. 1).

Главная идея ESUS заключается в единстве патогенеза тромбозов на фоне больших (когда доказана эффективность оральных антикоагулянтов) и малых или скрытых источников церебральной эмболии. Данный взгляд основывается, помимо патогенетических предпосылок, на показанном в подгрупповом анализе исследования WARSS преимуществе варфарина перед аспирином в отношении 2-летнего риска повторного ИИ или смерти с более существенным снижением риска у пациентов с эмболической локализацией очага и при наличии ООС [5]. В настоящее время в рамках концепции ESUS завершены исследования NAVIGATE ESUS (не выявлено преимуществ ривароксабана перед аспирином при повышении геморрагического риска [12]) и RE-SPECT ESUS (предварительно не найдено преимуществ дабигатрана перед аспирином; NCT02239120).

Кардиальные причины КИ

Клинически явная ФП служит причиной каждого 4-го инсульта. При этом у 15% больных о ФП известно на момент возникновения инсульта, еще у 8% пациентов она впервые выявляется на ЭКГ при поступлении в стационар и у других 5% — с помощью дополнительной телеметрии или 24-часового холтеровского мониторирования в стационаре [13]. Совершенствование технологий в последние годы позволяет мониторировать сердечный ритм от 1 года до 3 лет путем подкожной имплантации петлевого регистратора ЭКГ, а также более длительное время с использованием искусственных водителей ритма [14]. В существующих клинических рекомендациях срок мониторинга при КИ варьируется от 72 ч до 30 дней [15, 16]. В настоящее время опубликованы результаты рандомизированных исследований EMBRACE, CRYSTAL-AF и FIND AF randomised, в которых изучалась эффективность пролонгированного ЭКГ-мониторинга при КИ; в них продемонстрирована зависимость частоты выявления ФП от длительности наблюдения. Так, в исследовании CRYSTAL-AF использование петлевого регистратора, имплантированного в первые 3 мес после инсульта, при мониторинге в течение 6 мес способствовало обнаружению ФП у 8,9% пациентов против 1,4% при стандартном мониторингировании, после 1 года — у 12,4% против 2,0%

и после 3 лет — у 30% против 3%. Сравнительно высокая вероятность выявления первого эпизода ФП после инсульта связана с наличием следующих факторов: возраст ≥ 75 лет; ≥ 480 наджелудочковых экстрасистол за сутки; наиболее длинный эпизод предсердной тахикардии длительностью ≥ 20 сердечных циклов; BNP > 100 пг/мл или Nt-proBNP > 400 пг/мл; диаметр левого предсердия > 45 мм; этиология инсульта в виде артерио-артериальной эмболии; КИ или ESUS; кардиальные причины иные, нежели ФП. Поэтому после базового 72-часового мониторирования ЭКГ целесообразно стратифицировать риск с учетом представленных выше факторов, и при наличии высокой вероятности обнаружения ФП вторым этапом возможно проведение неинвазивного ЭКГ-мониторинга длительностью не менее 7 дней, при отрицательном результате поиск прекращается [17, 18].

Хотя ФП длительно считалась непосредственной причиной тромбообразования и кардиоэмболии, лишь у малой доли больных пароксизм ФП хронологически совпадает с инсультом или транзиторной ишемической атакой [19]. Поэтому ФП может быть маркером предсердной дисфункции или «кардиопатии», которая, в свою очередь, служит непосредственной причиной эмболических событий. Концепция предсердной кардиопатии (кардиомиопатии, атриопатии) заключается в том, что под действием разных этиологических факторов происходит развитие кардиомиопатии предсердий, которая путем механической дисфункции и прокоагуляторных изменений приводит к возникновению инсульта, а посредством электрической дисфункции и фиброза — к прогрессированию ФП, что также вносит вклад в патогенез ИИ [20]. Предсердная кардиопатия наблюдается у 65% пациентов с КИ, и 35–45% пациентов с КИ имеют кардиопатию без ФП [9]. К независимым маркерам предсердной дисфункции относятся: пароксизмальная наджелудочковая тахикардия; дисперсия зубца P; увеличение терминального индекса; уровень NT-proBNP; некоторые варианты морфологии ушка левого предсердия по данным МРТ сердца и его фиброз; сниженная пиковая систолическая скорость кровотока в ушке; биомаркеры гиперкоагуляторного статуса, а также полиморфизм генов, ассоциированных с ФП [20]. Поиск оптимального набора данных биомаркеров представляется многообещающим подходом у пациентов с КИ.

Назначение оральных антикоагулянтов с целью вторичной профилактики инсульта возможно только при верификации ФП [21]. Перспективным является выбор антитромботической стратегии на основании оценки признаков предсердной кардиопатии. Так, последующий анализ WARSS показал более высокую эффективность варфарина у пациентов с уровнем NT-proBNP > 750 пг/мл [5]. В настоящее время в исследовании ARCADIA проводится оценка гипотезы, согласно которой апиксабан превосходит аспирин в профилактике повторного инсульта у пациентов с ESUS и предсердной кардиопатией, которая устанавливается при наличии биомаркеров [22].

Атероматоз аорты

АДА рассматривается в качестве маркера системного атеросклероза и наиболее сильно ассоциирована с поражением периферических артерий, а также курением. Чаще всего атерома располагается на внутренней кривизне дуги аорты и в устьях трех ее ветвей. Под осложненной АДА понима-

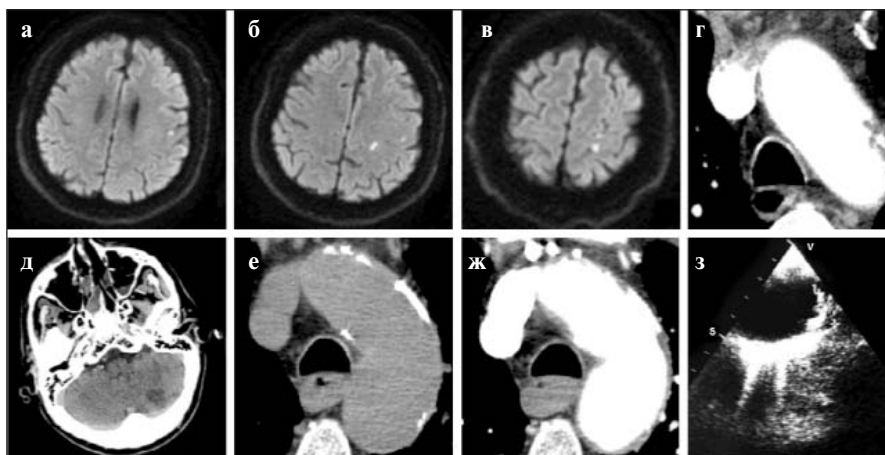


Рис. 2. ИИ на фоне АДА. Пациент А., 72 лет, страдает гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. В 1998 г. перенес инфаркт миокарда, в 2007 г. выполнено аортокоронарное шунтирование. Поступил с жалобами на неловкость в правой руке. При МРТ головного мозга выявлены мелкие рассеянные очаги повышения сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) в корковых отделах бассейна левой средней мозговой артерии (а–в). По данным дуплексного сканирования определен стеноз левых общей и внутренней сонных артерий (25%), при МР-ангиографии стенозов интракраниальных артерий не обнаружено. По результатам трансторакальной ЭхоКГ зафиксировано увеличение полости левого предсердия и диаметра восходящего отдела аорты. При холтеровском мониторировании ЭКГ наблюдалась наджелудочковая эктопическая активность в виде одиночных, парных и групповых экстрасистол и пароксизм наджелудочковой тахикардии (4 эпизода) с частотой сердечных сокращений до 152 в минуту, общей длительностью 25 с. Пузырьковый тест отрицательный. Согласно данным КТ-ангиографии, диаметр аорты в области корня — 40 мм, в восходящем отделе — 40 мм, в области дуги — 37 мм. В области дуги аорты видны АБ с включением кальция, распространяющиеся в просвет до 9 мм. АБ имеют неправильные очертания, с затеками контрастного вещества, не исключается формирование тромботических масс (осложненная атеросклерозом, г).

Пациент В., 72 лет, страдает гипертонической болезнью. Поступил с жалобами на интенсивное ротаторное головокружение и неустойчивость при ходьбе. При КТ головного мозга выявлен инфаркт левого полушария мозжечка (д). Ритм синусовый, по данным трансторакальной ЭхоКГ полости сердца не расширены. По результатам грудной аортографии визуализированы стенозы внутренней сонной артерии справа (80%) и слева (40%), позвоночной артерии справа (90%). Левая подключичная и позвоночная артерии проходимы, контур аорты неровный. Внутричерепные артерии по данным КТ-ангиографии не стенозированы. Обнаружена осложненная атеросклерозом дуги аорты (е, ж), которая также визуализирована при ЧПЭхоКГ — гетерогенная АБ (гиперэхогенная с гипоэхогенной центральной частью) с неровными контурами и кратерообразным углублением (з)

ют АБ толщиной ≥ 4 мм, с изъязвлением или подвижным компонентом. АДА имеется у 22% пациентов с установленной причиной инсульта и у 61% больных с неизвестной его этиологией. При ЧПЭхоКГ осложненная АДА наблюдается у 21–27% пациентов с инсультом и 5–9% лиц без инсульта. Риск инсульта возрастает с толщиной АБ, и АДА ≥ 4 мм является независимым фактором риска повторного инсульта наряду с ФП и каротидным стенозом $>70\%$ [23, 24]. Таким образом, в настоящее время АДА, особенно осложненная, рассматривается как один из факторов риска КИ и ESUS.

Развитие инсульта на фоне АДА возможно по эмболическому (фрагменты АБ или кристаллы холестерина) и гипоперфузионному (при локализации атеросклероза в устье основных ветвей) механизму [23]. АДА, расположенная в среднечис-

тальной части дуги, склонна к эмболизации в левый каротидный бассейн. И хотя основным источником церебральной эмболии служит атеросклероз восходящей части дуги аорты, атеросклероз в дистальной части дуги также может стать причиной эмболии вследствие ретроградного кровотока из нисходящего отдела аорты в диастолу [24, 25]. По данным МРТ эмболия на фоне АДА проявляется мелкими корковыми или расположенными в пограничных зонах очагами, рассеянными в пределах нескольких сосудистых бассейнов. Более крупные корковые очаги могут быть связаны с отщеплением фрагментов осложненной АДА [26].

Основными методами идентификации и характеристики АДА являются ЧПЭхоКГ и КТ-ангиография. ЧПЭхоКГ считается «золотым стандартом» диагностики АДА, при определении тромба дуги аорты ее чувствительность и специфичность составляют более 90%, однако она обладает существенными недостатками, основными среди которых являются инвазивность, плохая переносимость пациентом и потребность в седации. КТ-ангиография лишена подобных отрицательных сторон, ее проще выполнить в условиях сосудистого отделения. При применении ЧПЭхоКГ или КТ-ангиографии нестабильной (эмбологенной) АДА считается АБ в восходящей аорте или проксимальной дуге, соответствующая ≥ 1 из следующих критериев: 1) толщина комплекса интима-медиа ≥ 4 мм при ЧПЭхоКГ либо толщина прилегающей к стенке аорты АБ ≥ 6 мм при КТ-ангиографии или 2) изъязвленная АБ при ЧПЭхоКГ либо мягкая АБ при КТ-ангиографии. Включение в диагностику данных методов исследования позволяет снизить частоту КИ с 19,2 до 11% за счет увеличения показателей атеротромбо-

тического инсульта [7, 25]. Поиск АДА оправдан у пожилых пациентов: 1) с множественными инфарктами в пределах разных сосудистых бассейнов; 2) с мелкими инфарктами и 3) с корковыми инфарктами или очагами в пограничных зонах [18] (рис. 2).

Пациентам с инсультом на фоне АДА в первую очередь рекомендуется строгий контроль факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) [27]. В настоящее время не существует убедительных данных в пользу преимущества применения антиагрегантов или антикоагулянтов при вторичной профилактике ИИ на фоне АДА. Сравнение комбинации аспирина с клопидогрелем и варфарина при АДА >4 мм не продемонстрировало существенных различий в отношении профилактики инсульта [28]. Прием розувастатина в дозе 5 мг в течение

6 мес может привести к стабилизации АДА в сочетании со снижением уровня липопротеинов низкой плотности у пациентов с ИИ [29]. Таким образом, согласно действующим северо-американским рекомендациям, пациентам с ИИ на фоне АДА следует назначать антиагреганты и статины [16].

Нестенозирующий атеросклероз

Для определения инсульта как атеротромботического необходимо наличие ипсилатерального очагу стеноза >50% по ASCOD. Тем не менее в последнее время появляется все больше данных в пользу того, что нестенозирующий (<50%) атеросклероз брахиоцефальных артерий служит значимым фактором риска ESUS [30]. Нестенозирующая экстракраниальная АБ может стать источником артерио-артериальной эмболии, а интракраниальная АБ, помимо данного механизма, распространяться в устье перфорирующей артерии (*branch atheromatous disease*) [9].

В настоящее время можно говорить о смене парадигмы, которая заключается в том, что наравне со степенью стеноза не меньшее влияние на эмболический риск и лечебную тактику оказывают такие структурные параметры АБ, как наличие кровоизлияния, изъязвления, неоваскуляризации, истончения фиброзной капсулы и главным образом объем липидного некротического ядра. Данные признаки свидетельствуют об уязвимости АБ и ее принадлежности к V и, особенно, к VI типу по классификации Американской ассоциации сердца. Нестенозирующие АБ на стороне очага выявляются у каждого 3-го пациента с КИ. Среди АБ со стенозом $\geq 30\%$ VI тип наблюдается в 54% случаев у пациентов с инсультом и в 20% случаев у пациентов с бессимптомным течением. При этом 55% АБ VI типа обнаруживаются при стенозе <70% [30].

Определение эмболического потенциала АБ возможно с помощью высокоразрешающей МРТ сосудистой стенки, в том числе с оценкой накопления контрастного препарата (МРТ АБ), КТ (мультиспиральная КТ и КТ с двумя источниками излучения) и современных методик УЗИ (трехмерное сканирование, контрастирование микропузырьками, МЭД).

МРТ позволяет определить степень активности атеросклероза и уязвимости АБ. Наиболее информативными и часто применяемыми являются МР-последовательности T1 3D по методике сбора данных FSE (fast spin echo) и последовательность градиентного эха, позволяющая идентифицировать кровоизлияние в АБ и липидное некротическое ядро. В дополнение может быть использована методика «черной крови» (black-blood). Все указанные последовательности должны сопровождаться подавлением сигнала от жира. Контрастное усиление с гадолинием необходимо для дифференциации компонентов АБ (например, некротического ядра и фиброзной ткани), идентификации неоваскулярных зон и участков воспаления [9, 31]. Таким образом, высокоразрешающая МРТ сосудистой стенки может потребоваться пациентам: 1) с повторным инсультом в том же сосудистом бассейне; 2) с мелкими рассеянными инфарктами в пределах одного сосудистого бассейна и 3) с подозрением на BAD [18].

Транскраниальный доплер с определением церебральных микроэмболических сигналов (microembolic signals, MES) информативен в идентификации нестабильных АБ [31]. MES наблюдаются у 43% пациентов с клинически манифестным каротидным стенозом по сравнению с 10% больных с бессимптомным стенозом; наличие хотя бы од-

ного MES повышает риск развития церебральных событий у пациентов с инсультом в 7,5 раза и эмболических событий у пациентов без инсульта в 13,4 раза, тогда как отсутствие MES указывает на очень низкую вероятность клинической манифестации стеноза [32].

В клинических исследованиях не зафиксировано преимуществ антикоагулянтов перед антиагрегантами во вторичной профилактике инсульта у пациентов с интракраниальным атеросклерозом. Хирургическое лечение нестенозирующих АБ также не превосходит консервативную терапию во вторичной профилактике. Поэтому, как и при АДА, основное место во вторичной профилактике КИ на фоне нестенозирующего атеросклероза, в том числе интракраниального, занимают антиагреганты [27]. Назначение статинов (особенно в высоких дозах) ассоциировано с уменьшением толщины АБ. Изменение объема липидного ядра рассматривается в качестве наиболее информативного индикатора эффективности терапии статинами. Так, применение розувастатина при бессимптомных малых и умеренных стенозах приводит к уменьшению объема некротического ядра на 41% за год [30, 33]. В целом, как и в случае бессимптомных стенозов, считается, что наличие липидного некротического ядра, гематомы и изъязвления АБ является оптимальной клинической ситуацией для назначения высоких доз статинов. Более того, таким пациентам необходимы УЗИ-контроль и мониторинг клинических и МРТ-признаков эмболии, они также могут нуждаться в реваскуляризации, несмотря на небольшой процент стеноза [34].

Скрытый онкологический процесс

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания вносят основной вклад в структуру смертности, и все большее внимание экспертов уделяется их коморбидности. ИИ развивается у 7–15% пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО), как правило, в первые месяцы после диагностики рака. Вместе с тем у половины пациентов со ЗНО имеет место КИ. ЗНО наблюдаются у каждого 10-го госпитализированного пациента с инсультом, онкологический процесс сопровождается повышенным риском ИИ, а также его более тяжелым течением, рецидивированием и летальностью [35].

Механизмы ИИ у пациентов со ЗНО включают: гиперкоагуляцию, небактериальный тромботический эндокардит, парадоксальную и опухолевую эмболию, а также потенциацию классических причин инсульта (атеросклероз и ФП). Гиперкоагуляция при ЗНО вызвана активацией клеточных молекул адгезии муцином, секретируемым аденокарциномами, высвобождением тканевых факторов свертывания, приводящих к активации VII и XII факторов; повреждением эндотелиальных клеток цитокинами; активацией тромбоцитов; подавлением выработки протеина С; внутрисосудистым лимфоматозом, а также повышением вязкости крови при миелопролиферативных заболеваниях. Особым клиническим вариантом ассоциированной со ЗНО гиперкоагуляции является синдром Труссо — спонтанные рецидивирующие или мигрирующие эпизоды артериальной эмболии вследствие небактериального тромботического эндокардита, венозного тромбоза или их сочетания. У половины пациентов с инсультом и ЗНО выявляется микроэмболия по данным транскраниальной доплерографии, связанная с высоким уровнем Д-димера. Тромботические события

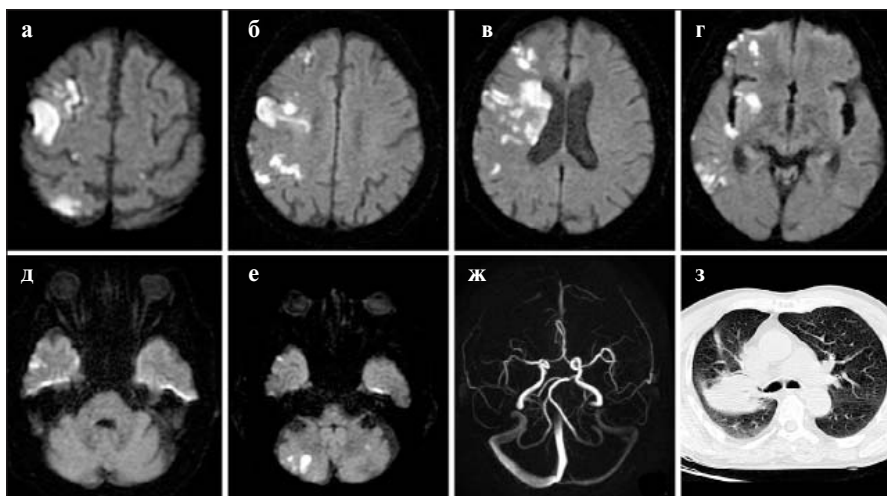


Рис. 3. Канцер-ассоциированный ИИ. Пациент С., 73 лет, страдает раком легкого (периферическое плоскоклеточное заболевание верхней доли правого легкого с централизацией, T3N×M1). В 10 ч утра внезапно возникли слабость в левых конечностях и нарушение речи. Помимо инсульта, диагностирован тромбоз плечевой артерии справа, выполнена тромбэктомия. При МРТ головного мозга обнаружены множественные фокусы инфаркта белого и серого вещества, имеющие гиперинтенсивные характеристики сигнала на ДВИ b-1000 (а–е), рассеянные в пределах обоих каротидных и базилярного (преимущественно справа) бассейнов без признаков нарушения проходимости внутримозговых сосудов по данным МР-ангиографии (ж). При дуплексном сканировании сонных артерий выявлены стенозы (<35%), позвоночные артерии проходимы. Кардиопоиск не выявил источника эмболии. При КТ грудной клетки диагностировано центральное объемное образование правого легкого с прорастанием в верхнедолевой бронх и его вторичной обтурацией (з)

особенно характерны для пациентов с аденокарциномами, опухолями легких, поджелудочной и молочной желез, а также желудка [1, 9, 35, 36].

У пациентов с КИ и скрытым онкологическим процессом отмечают повышенный уровень Д-димера, фибриногена и СРБ, наличие множественных очагов инфаркта в нескольких сосудистых бассейнах, а также нутритивная недостаточность, тогда как для развернутого онкологического процесса типичны очаги в пограничных зонах полушарий большого мозга и мозжечка [35, 37, 38] (рис. 3). У таких пациентов происходит постепенное формирование неврологического дефицита в течение нескольких часов или дней. Из-за наличия множественных очагов у пациентов с канцер-ассоциированным инсультом возникает энцефалопатия. Также у них в анамнезе присутствует системная артериальная или венозная тромбоэмболия. У большей части пациентов инсульт развивается на развернутой стадии ЗНО с метастазами, хотя в некоторых случаях он может быть первым проявлением онкологического заболевания [35, 37].

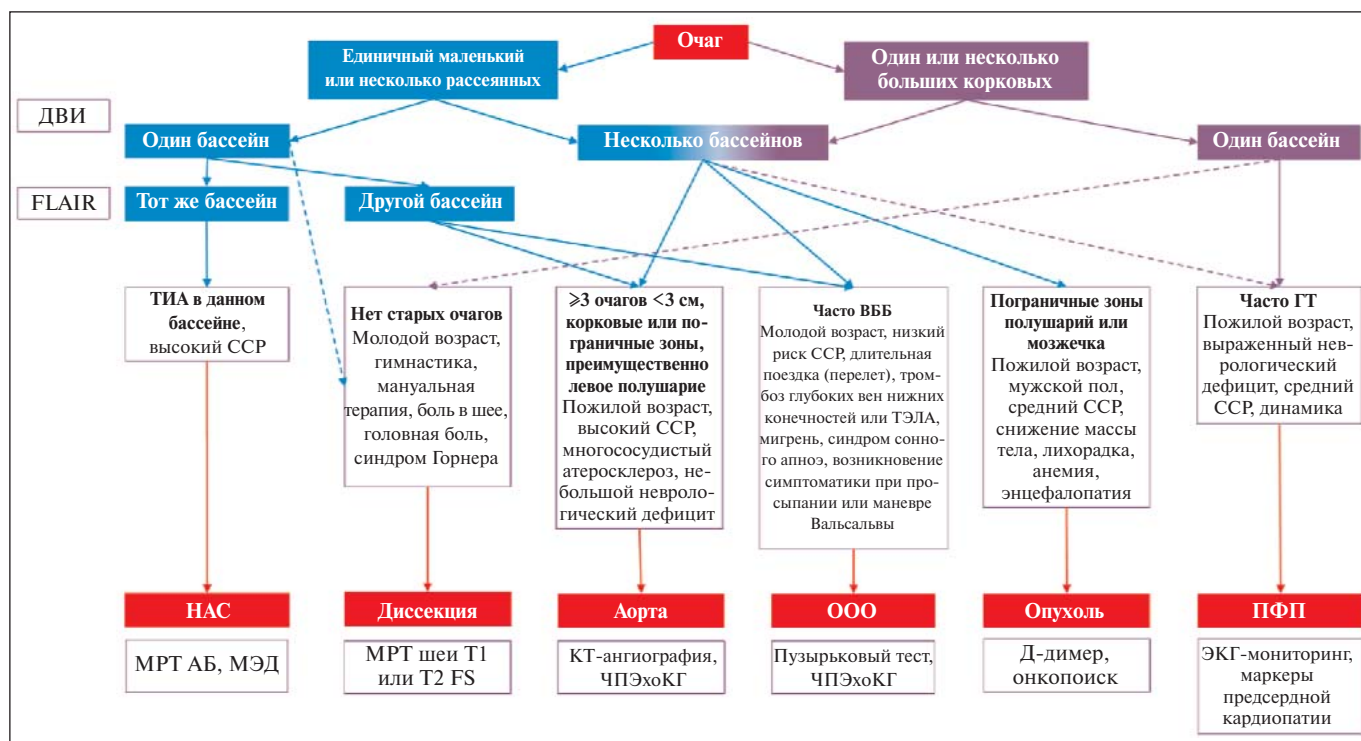


Рис. 4. Алгоритм обследования при КЭИ, основанный на МРТ-паттерне очагов. Пунктирной стрелкой указана менее вероятная причина; ГТ — геморрагическая трансформация; ВББ — вертебробазилярный бассейн; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; НАС — нестенозирующий атеросклероз; ПФП — пароксизмальная фибрилляция предсердий

Оценка уровня Д-димера и онкологический поиск целесообразны, особенно у пациентов пожилого возраста: 1) с недостаточной выраженностью традиционных факторов риска инсульта; 2) с атипичными симптомами; 3) с множественными инфарктами в разных сосудистых бассейнах. Онкологический поиск индивидуален, зависит от возраста и обычно включает оценку уровня Д-димера, СРБ, КТ грудной клетки, брюшной полости и таза [18].

Вопрос об оптимальном варианте антитромботической терапии у пациентов с канцер-ассоциированным инсультом остается открытым [35]. Особое внимание при лечении данной группы пациентов должно уделяться профилактике тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии [39].

Диагностические алгоритмы

Согласно позиции О.У. Bang и соавт. [18] и нашим собственным представлениям, первый этап диагностики при КИ заключается в детальном анализе МРТ-паттерна инсульта с оценкой распределения очагов на ДВИ и FLAIR (рис. 4). S. Ryoo и соавт. [7] показано, что КИ на фоне ООО развивается у пациентов молодого возраста, с относительно низким сердечно-сосудистым риском, при этом очаги часто располагаются в вертебробазилярном бассейне, тогда как при АДА КИ возникает в пожилом возрасте, на фоне высокого ССР, мелкие очаги выявляются в корковых или пограничных зонах. Пациенты с КИ на фоне ФП характеризуются пожилым возрастом, относительно невысоким ССР и большими корковыми инфарктами [7].

Помимо исследований, представленных на рис. 1 и 4, некоторые авторы предлагают на втором (развернутом) этапе диагностики проводить гематологическое тестирование с оценкой артериальных (всем пациентам) и венозных (при наличии правого шунта) коагуляционных тестов, а на третьем этапе (специализированное обследование) исключать генетические причины (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes – MELAS, CADASIL, болезнь Фабри), церебральный васкулит, проводить онкологический поиск, а также пролонгированный до 1–3 лет ЭКГ-мониторинг [2]. Гиперкоагуляционный статус встречается у 3–21% пациентов с ИИ и, за исключением антифосфолипидного синдрома, ассоциирован с венозными тромбозами [9]. Диагностическую ценность имеют тесты на тромбофилию у молодых пациентов без сосудистых факторов риска, с рецидивирующими артериальными или венозными тромбозами и положительным семейным анамнезом [40].

Заключение

Таким образом, пациенты с КИ – наиболее сложная для диагностики категория больных с острым нарушением мозгового кровообращения, и установление данного типа инсульта является отправной точкой для дальнейшего диагностического поиска, основанного на тщательном анализе нейровизуализационных данных, а также на углубленном ангио- и кардиопоиске. Использование при этом диагностических алгоритмов позволит увеличить процент выявления причин КИ и, следовательно, подобрать адекватную вторичную профилактику, снизив частоту развития повторных инсультов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2016 Mar 21;7:37. doi: 10.3389/fneur.2016.00037. eCollection 2016.
2. Saver JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2065–74. doi: 10.1056/NEJMcп1503946.
3. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):13–22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22
4. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):4–11. [Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):4–11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11
5. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
6. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, et al. Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2015 Sep;14(9):903–913. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5. Epub 2015 Jul 27.
7. Ryoo S, Chung JW, Lee MJ, et al. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 22;5(3):e002975. doi: 10.1161/JAHA.115.002975.
8. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. Ишемический инсульт в молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(8):3–12. [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke at a young age. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):3–12. (In Russ.)].
9. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM. Cryptogenic Stroke: Research and Practice. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):527–540. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308447.
10. Шамалов НА, Кустова МА. Криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2S):42–9. [Shamalov NA, Kustova MA. Cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2S):42–9. (In Russ.)].
11. Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017 Apr;48(4):867–872. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414. Epub 2017 Mar 6.
12. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2191–2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686. Epub 2018 May 16.
13. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Apr;14(4):377–87. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70027-X. Epub 2015 Mar 4.
14. Albers GW, Bernstein RA, Brachmann J, et al. Heart Rhythm Monitoring Strategies for Cryptogenic Stroke: 2015 Diagnostics and Monitoring Stroke Focus Group Report. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 15;5(3):e002944. doi: 10.1161/JAHA.115.002944.
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27.
16. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in

- patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
17. Haeusler KG, Gröschel K, Köhrmann M, et al. Expert opinion paper on atrial fibrillation detection after ischemic stroke. *Clin Res Cardiol*. 2018 Oct;107(10):871-880. doi: 10.1007/s00392-018-1256-9. Epub 2018 Apr 27.
18. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1186-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003720. Epub 2014 Feb 27.
19. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014 May 27;129(21):2094-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825. Epub 2014 Mar 14.
20. Elkind MSV. Atrial Cardiopathy and Stroke Prevention. Review. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Sep 12;20(11):103. doi: 10.1007/s11886-018-1053-0.
21. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(3):55-60. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(3):55-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-55-60
22. Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019 Feb;14(2):207-214. doi: 10.1177/1747493018799981. Epub 2018 Sep 10.
23. Kong Q, Ma X. Contributing Mechanisms of Aortic Atheroma in Ischemic Cerebrovascular Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Dec;24(12):2653-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.033. Epub 2015 Oct 27.
24. Zavala JA, Amarrenco P, Davis SM, et al. Aortic arch atheroma. *Int J Stroke*. 2006 May;1(2):74-80. doi: 10.1111/j.1747-4949.2006.00026.x.
25. Cui X, Wu S, Zeng Q, et al. Detecting atheromatous plaques in the aortic arch or supra-aortic arteries for more accurate stroke subtype classification. *Int J Neurosci*. 2015 Feb;125(2):123-9. doi: 10.3109/00207454.2014.915825. Epub 2014 May 21.
26. Kim SW, Kim YD, Chang HJ, et al. Different infarction patterns in patients with aortic atheroma compared to those with cardioembolism or large artery atherosclerosis. *J Neurol*. 2018 Jan;265(1):151-158. doi: 10.1007/s00415-017-8685-7. Epub 2017 Nov 24.
27. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. *Неврологический журнал*. 2014;19(2):4-10. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke: international guidelines and clinical practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;19(2):4-10. (In Russ.)].
28. Amarenco P, Davis S, Jones EF, et al. Clopidogrel Plus Aspirin Versus Warfarin in Patients With Stroke and Aortic Arch Plaques. *Stroke*. 2014 May;45(5):1248-57. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004251. Epub 2014 Apr 3.
29. Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka Y, et al. Rosuvastatin may stabilize atherosclerotic aortic plaque: transesophageal echocardiographic study in the EPISTEME trial. *Atherosclerosis*. 2015 Apr;239(2):476-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.021. Epub 2015 Feb 16.
30. Bulwa Z, Gupta A. Embolic stroke of undetermined source: The role of the nonstenotic carotid plaque. *J Neurol Sci*. 2017 Nov 15;382:49-52. doi: 10.1016/j.jns.2017.09.027. Epub 2017 Sep 20.
31. Brinjikji W, Huston J^{3rd}, Rabinstein AA, et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurol Sci*. 2017 Nov 15;382:49-52. doi: 10.1016/j.jns.2017.09.027. Epub 2017 Sep 20.
32. Ritter MA, Dittrich R, Thoenissen N, et al. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. A systematic review of the literature. *J Neurol*. 2008 Jul;255(7):953-61. doi: 10.1007/s00415-008-0638-8. Epub 2008 May 6.
33. Migrino RQ, Bowers M, Harmann L, et al. Carotid plaque regression following 6-month statin therapy assessed by 3T cardiovascular magnetic resonance: comparison with ultrasound intima media thickness. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011 Aug 3;13:37. doi: 10.1186/1532-429X-13-37.
34. DeMarco JK, Spence JD. Plaque Assessment in the Management of Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2016 Feb;26(1):111-27. doi: 10.1016/j.nic.2015.09.009. Epub 2015 Oct 17.
35. Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: A review of an underappreciated pathology. *Ann Neurol*. 2018 May;83(5):873-883. doi: 10.1002/ana.25227. Epub 2018 Apr 30.
36. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 22;70(8):926-938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047.
37. Kim SJ, Park JH, Lee MJ, et al. Clues to Occult Cancer in Patients with Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2012;7(9):e44959. doi: 10.1371/journal.pone.0044959. Epub 2012 Sep 12.
38. Achiha T, Takagaki M, Oe H, et al. Voxel-Based Lesion Mapping of Cryptogenic Stroke in Patient with Advanced Cancer: A Detailed Magnetic Resonance Imaging Analysis of Distribution Pattern. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Jul;26(7):1521-1527. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.038. Epub 2017 Mar 28.
39. Парфенов ВА. Профилактика венозных тромбозомических осложнений при ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(3):49-54. [Parfenov VA. Prevention of venous thromboembolic events in ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(3):49-54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2341
40. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2000 Dec;31(12):3067-78.

Поступила 20.06.2019

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.

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

Когнитивные нарушения после инсульта

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой одну из ведущих причин инвалидности после перенесенного инсульта, они встречаются более чем у половины больных и у каждого третьего—пятого достигают выраженной степени (деменции). У больных, перенесших инсульт, КН часто вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и нейродегенеративных поражений. Лечение и профилактика прогрессирования КН основаны на профилактике инсульта, нелекарственных и лекарственных методах улучшения когнитивных функций. Нормализация артериального давления на фоне антигипертензивной терапии является наиболее эффективным направлением предупреждения прогрессирования КН у больных, перенесших инсульт. Обсуждается применение Актовегина у больных с КН после перенесенного инсульта. Представлены результаты собственного 5-летнего наблюдения 350 больных, перенесших инсульт.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные нарушения; профилактика повторного инсульта; Актовегин.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов В.А. Когнитивные нарушения после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):22–27.

Poststroke cognitive impairment

Parfenov V.A.

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

Cognitive impairment (CI) is one of the leading causes of disability after stroke; CI is observed in more than half of patients and reaches a pronounced degree (of dementia) in every three to five patients. CI in poststroke patients is often caused not only by focal vascular lesions of the brain, but also by the presence of concomitant vascular and neurodegenerative diseases. The treatment and prevention of progressive CI are based on stroke prevention, non-drug and drug methods to improve cognitive functions. Blood pressure normalization during antihypertensive therapy is most effective in preventing the progression of CI in stroke patients. The use of Actovegin in patients with CI after stroke is discussed. The results of the author's own 5-year follow-up of 350 patients with stroke are presented.

Keywords: post-stroke cognitive impairment; prevention of recurrent stroke; Actovegin.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov V.A. Poststroke cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):22–27.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-22-27

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой одну из ведущих причин инвалидности после перенесенного инсульта; ранняя диагностика, лечение и профилактика постинсультных КН (ПИКН) относятся к актуальнейшим проблемам современной неврологии [1, 2]. Наличие КН является одним из основных факторов риска летального исхода в течение 5 лет после ишемического инсульта [3].

Инсульт как фактор риска когнитивных нарушений

Перенесенный инсульт, как клинически явный, так и «немой», выявляемый при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, рассценивается как основной фактор риска развития КН [4].

КН обнаруживаются более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, и у 6–32% пациентов ПИКН достигают степени деменции [4]. Частота ПИКН существенно

различается по данным разных исследований, что может быть связано как с разницей в возрасте и в сочетанных заболеваниях пациентов, включенных в исследования, так и с применением различных критериев диагностики, наборов нейропсихологических тестов [5]. В проведенном в 12 странах исследовании 30% больных имели менее 27 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), что расценено как наличие КН [6]. Проведенные в Швеции и Великобритании исследования показали, что ПИКН по данным КШОПС обнаруживаются у 24–39% пациентов, но при использовании развернутого нейропсихологического обследования они выявляются у подавляющего большинства (96%) пациентов через 3 мес с момента инсульта [7, 8]. Во Франции у пациентов, перенесших первый в жизни инсульт и не имевших признаков деменции до его развития, КН были выявлены в 47% случаев через 3 мес с момента инсульта [9]. В Финляндии спустя 3 мес после инсульта нарушение хотя бы одной когнитивной функции обнаружено у боль-

шинства (83%) пациентов, при этом у половины из них ПИКН носили полифункциональный характер [10].

Выделено несколько механизмов, по которым инсульт вызывает выраженные КН [11]:

1) одиночный инфаркт «стратегических зон», непосредственно участвующих в регуляции и поддержании когнитивных процессов (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, базальные ганглии, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина);

2) множественное очаговое поражение серого и белого вещества головного мозга при повторных инсультах, как клинически явных, так и «немых», выявляемых при рентгеновской КТ или МРТ;

3) сопутствующее инфаркту головного мозга поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия) различного генеза (сосудистого, токсического, дисметаболического);

4) декомпенсация (актуализация) существовавшей до развития инсульта нейродегенеративной патологии, преимущественно болезни Альцгеймера.

Ведущее значение в развитии ПИКН имеет не объем инфаркта или кровоизлияния, а поражение стратегических для когнитивных функций областей головного мозга. Развитие лакунарного инфаркта в области зрительного бугра ассоциируется со снижением когнитивных функций, оцениваемых по КШОПС, а лакунарного инфаркта в области скорлупы/бледного шара — со снижением памяти [12].

Вместе с тем даже лакунарный инфаркт, протекающий с классическим «чисто двигательным» или «чисто чувствительным» синдромом, ассоциируется с возрастанием риска развития КН [13]. Почти половина пациентов, перенесших лакунарный субкортикальный инфаркт, имели КН в период от 2 нед до 6 мес с момента заболевания [14].

Роль сочетанных заболеваний

Важно отметить, что КН у больного, перенесшего инсульт, могут быть вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и дегенеративных или других поражений, которые могут усилиться (декомпенсироваться) после развития инсульта [2, 4, 11]. У многих пациентов КН после инсульта вызваны сочетанием сосудистого и нейродегенеративного поражения головного мозга, преимущественно болезни Альцгеймера, которая сама по себе повышает риск развития инсульта за счет церебральной амилоидной ангиопатии, характерной для этого заболевания [2, 4, 11]. Точный прижизненный нозологический диагноз у пациентов с синдромом деменции нередко вызывает значительные трудности. Так, по данным клинко-морфологических сопоставлений лакунарные инфаркты и лейкоареоз при аутопсии выявляются у 16–48% больных с прижизненным диагнозом «болезнь Альцгеймера», а у 77% больных с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция» обнаруживаются морфологические признаки болезни Альцгеймера (сенильные бляшки и нейрофибриллярные сплетения) [15].

Выраженные ПИКН (деменция) диагностируются у 10–30% пациентов через 3 мес после перенесенного инсульта, при этом 10% пациентов уже имели деменцию до инсульта, а у пациентов, перенесших повторный инсульт, деменция обнаруживается почти в 30% случаев [16]. В проспективном наблюдении пациентов, перенесших инсульт, че-

рез 4 года деменция имела место у 21,5%, причем более чем в трети случаев (37%) наблюдалась типичная клиническая картина болезни Альцгеймера [17].

Как показывают клинко-патологоанатомические сопоставления, у больных с выраженными после инсульта КН (деменцией) отмечается достоверное уменьшение размеров гиппокампа в сравнении с возрастной нормой [18]. Не ясно, связано ли это с перенесенным инсультом, хроническим цереброваскулярным заболеванием или сочетанной болезнью Альцгеймера.

Вероятность возникновения КН после инсульта повышается при увеличении возраста и других факторов риска КН: чем старше пациент, тем выше риск возникновения постинсультной деменции. После инсульта риск развития сосудистых и дегенеративных (альцгеймеровских) КН повышен у курильщиков и пациентов, имеющих артериальную гипертензию (АГ), гиперлипидемию, сахарный диабет, мерцательную аритмию [5, 19–21]. Повторный инсульт, наличие повреждения головного мозга в анамнезе повышают вероятность развития КН; развитие деменции после первого инсульта, в свою очередь, повышает риск повторного инсульта [22].

Результаты аутопсии головного мозга пациентов с постинсультной деменцией свидетельствуют о сочетании в половине случаев цереброваскулярного заболевания и болезни Альцгеймера [23].

Проявления и диагностика

После перенесенного инсульта возможно сочетание нескольких неврологических и нейропсихологических синдромов у одного больного; локализация и выраженность повреждения головного мозга играют ведущую роль в развитии этих синдромов [1, 2].

Сосудистые КН, связанные с инсультом, характеризуются острым началом. В дальнейшем возможны как их стабилизация, обратное развитие, так и прогрессирование, особенно при повторных инсультах. В клинической картине у таких пациентов характерно сочетание КН с «очаговой» неврологической симптоматикой, вызванной инсультом. «Локальные» КН зависят от локализации очагового сосудистого поражения головного мозга. КН, связанные с «диффузным» поражением головного мозга, проявляются брадифренией (замедленность темпа когнитивных процессов), трудностью концентрации внимания, отвлекаемостью, повышенной утомляемостью при умственной работе; трудностью переключения внимания и смены парадигмы деятельности, инертностью, персеверациями; недостаточностью когнитивного контроля, импульсивностью при принятии решения, снижением критики; нарушением памяти по типу недостаточности воспроизведения.

Диагноз «сосудистая деменция», согласно критериям Национального института неврологических заболеваний и инсульта и Международной ассоциации по исследованиям и образованию в области нейронаук (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) [24], основывается на наличии: 1) деменции; 2) клинических, анамнестических или нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания (перенесенных инсультов или субклинических эпизодов локальной церебральной ишемии); 3) временной и причинно-следственной связи

между сосудистым поражением головного мозга и КН. Характерны развитие деменции в первые 3 мес после инсульта, внезапное начало КН или ступенчатое прогрессирование когнитивного дефекта.

Диагностика легких или умеренных ПИКН основывается на: 1) жалобах пациента и/или близких ему людей на нарушения памяти и другие КН; 2) наличии легких или умеренных КН по данным нейропсихологических методов исследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) отсутствии выраженных нарушений повседневной активности и деменции; 5) наличии клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания; 6) отсутствии данных, свидетельствующих о наличии других заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [4].

Возможные причины сосудистых КН представлены в таблице.

Лечение

Лечение пациентов с ПИКН направлено на профилактику инсульта и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии, улучшение когнитивных функций.

Профилактика инсульта основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении АГ, сахарного диабета, а в случае ишемического инсульта — на антитромботической терапии, приеме статинов [1, 2]. Регулярная физическая активность после перенесенного ин-

сульта снижает как риск повторного инсульта, так и вероятность развития и прогрессирования ПИКН [25].

Нормализация артериального давления (АД) — одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта [26–28]. У больных, перенесших инсульт, снижение АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется с замедлением развития ПИКН и тенденцией к уменьшению числа случаев деменции [26].

Для вторичной профилактики ишемического инсульта требуется проведение антитромботической терапии, в большинстве случаев — использование статинов и у части пациентов (при наличии значительного стеноза внутренней сонной артерии) — проведение каротидной эндартерэктомии [29, 30]. После перенесенных некардиоэмболических ишемических инсультов используют антитромбоцитарные средства: ацетилсалициловую кислоту (аспирин) в дозе 75–325 мг/сут, клопидогрел (плавикс) по 75 мг/сут или комбинацию 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения (агренокс) 2 раза в сутки. После перенесенных кардиоэмболических инсультов в большинстве случаев применяют варфарин в суточной дозе от 2,5 до 10 мг под контролем международного нормализующего коэффициента или — при неклапанной фибрилляции предсердий — новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривараксабан).

При выраженных ПИКН (деменции) для улучшения когнитивных функций можно использовать ингибиторы ацетилхолинэстеразы, уменьшающие холинергический дефицит, и/или блокатор глутаматных рецепторов акалатинол

Патологическая основа сосудистого КН (по [13], с изменениями)

Сосудистое поражение головного мозга

1. Поражение крупных сосудов или атеротромботическое заболевание:
 - а) множественные инфаркты;
 - б) инфаркт в стратегической для когнитивных функций области головного мозга
2. Поражение мелких сосудов:
 - а) множественные лакунарные инфаркты в белом веществе и/или подкорковых ядрах;
 - б) ишемические изменения белого вещества головного мозга;
 - в) расширение периваскулярных пространств;
 - г) корковые микроинфаркты и микрокровоизлияния
3. Кровоизлияние:
 - а) внутримозговое кровоизлияние;
 - б) корковые и подкорковые микрокровоизлияния;
 - в) субарахноидальное кровоизлияние
4. Гиперперфузия:
 - а) гиппокампальный склероз;
 - б) ламинарный корковый склероз

Типы сосудистого поражения:

- 1) атеросклероз;
- 2) сердечные, атеросклеротические и системные эмболии;
- 3) артериолосклероз;
- 4) липогиалиноз;
- 5) амилоидная ангиопатия;
- 6) инфекционные и неинфекционные васкулиты;
- 7) венозные коллагенозы;
- 8) дуальная или паренхиматозная артериовенозная фистула;
- 9) наследственные ангиопатии — церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальной аутосомно-рецессивной лейкоэнцефалопатией (CARASIL);
- 10) гигантоклеточный артериит;
- 11) мешотчатые аневризмы;
- 12) фибромускулярная дисплазия, болезнь Мойя-Мойя;
- 13) системные микроангиопатии без воспалительной клеточной инфильтрации;
- 14) церебральный венозный тромбоз

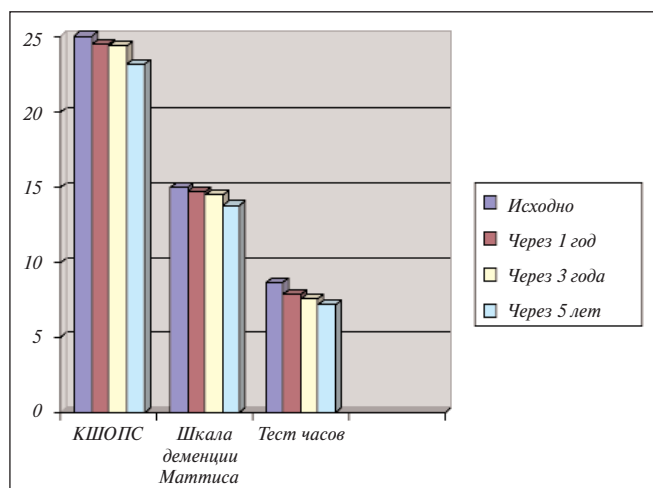


Рис. 1. Ухудшение показателей когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования (КШОПС, шкала деменции Маттиса и тест часов, баллы) в течение 5 лет наблюдения

мемантин [2, 4]. Для улучшения когнитивных функций пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуются различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность (когнитивное стимулирование), регулярная физическая активность [2, 4].

Результаты собственных исследований

Наблюдались 350 пациентов (49% мужчин, средний возраст — $65 \pm 17,7$ года), перенесших инсульт (93% — ишемический, 7% — геморрагический) в сроки от 3 мес до 7 лет (в среднем — 4 года и 5 мес), с целью профилактики повторного инсульта и КН в поликлинике № 151 Москвы в период с 2005 по 2013 г. [31]. Пациенты исходно имели относительно небольшую степень неврологического дефицита (1–3 балла по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США) и степени инвалидности (60–100 баллов по индексу Бартел). Когнитивные функции оценивались по КШОПС, шкале деменции Маттиса, тесту рисования часов, запоминанию 12 слов. Повторные исследования через 1 год проведены у 337 пациентов, через 3 года — у 305 пациентов, через 5 лет — у 270 пациентов.

За период наблюдения развилось 89 повторных инсультов (75 ишемических, 5 геморрагических и 9 неустановленного характера), 45 (12,8%) больных умерли от повторного инсульта. Всего умер 61 (17,4%) из 350 больных.

При первом обследовании у 59 (17%) больных не выявлено КН, у 218 (62%) — установлены умеренные КН, у 73 (21%) — выраженные КН, соответствующие деменции легкой или умеренной степени. В наблюдаемой нами группе пациентов, имеющих небольшую степень неврологического дефицита, наличие КН служило одной из основных причин инвалидности пациентов по индексу Бартел.

В течение 5 лет наблюдалось ухудшение когнитивных функций по различным тестам (рис. 1) и нарастание тяжести КН (рис. 2).

Снижение когнитивных функций было максимальным у больных, перенесших повторный инсульт, но оно имело место и у больных, которые не переносили повторного инсульта за весь период наблюдения. Полученные

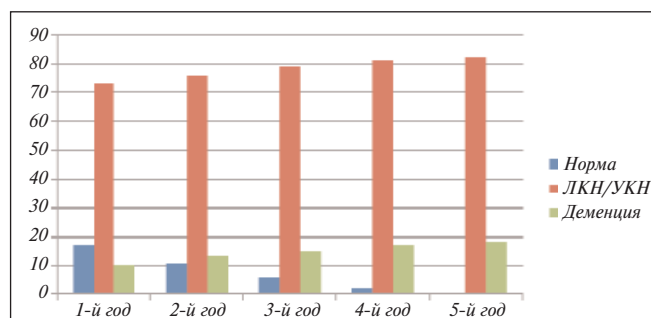


Рис. 2. Увеличение частоты умеренных и выраженных КН в течение 5 лет наблюдения. ЛКН/УКН — легкие/умеренные когнитивные нарушения

данные согласуются с рядом других исследований, в которых также отмечалось ухудшение когнитивных функций после перенесенного инсульта. Наблюдение пациентов, перенесших инсульт, в Новой Зеландии [32] через 2 года с момента инсульта показало снижение когнитивных функций по Монреальской шкале когнитивных функций на 2,8 балла по сравнению с результатами в начале исследования, а через 4 года у 84% пациентов определялись КН.

В нашем исследовании в регрессионной модели Кокса в качестве показателей статистически значимых предикторов, оказывающих влияние на развитие ПИКН после ишемического инсульта, были определены степень инвалидности по Бартел ($p=0,049$), достижение оптимальных цифр АД ($p=0,015$), наличие в анамнезе артериальной гипертензии ($p=0,002$), наличие и степень депрессии ($p=0,0001$).

Полученные данные показали, что снижение АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется с замедлением развития ПИКН, что согласуется с данными других авторов [26]. Достижение нормальных значений АД у пациентов с АГ, цереброваскулярным заболеванием рассматривается как ведущее направление профилактики развития и прогрессирования КН [27, 33]. В метаанализе, включившем 19 рандомизированных (18 515 пациентов) и 11 обычных исследований (831 674 пациента), отмечено, что снижение АД на фоне антигипертензивной терапии позволяет снизить частоту всех случаев деменции на 9% [34]. В наблюдаемой нами группе у многих пациентов можно было предположить наличие сочетанной болезни Альцгеймера, при которой также возможен небольшой эффект от нормализации АД; АГ в настоящее время рассматривается как фактор, ускоряющий реализацию генетической предрасположенности к болезни Альцгеймера: около 8% случаев болезни Альцгеймера ассоциируются с АГ, возникшей в среднем возрасте [27].

Применение Актовегина, исследование ARTEMIDA

Среди лекарственных средств, применяемых при сосудистых КН (ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, мемантин, цитиколин и др.), определенный интерес представляет биологический препарат Актовегин, обладающий плейотропным действием, реализующимся за счет антигипоксанта, нейропротективного и ангиопротективного эффектов [35].

Влияние Актовегина на когнитивные функции изучалось в ряде исследований у пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием (мультиинфарктной деменцией) и болезнью Альцгеймера [36, 37]. Результаты показали, что после лечения пациенты, получавшие Актовегин, достоверно превосходили пациентов, получавших плацебо (ПЛ), по степени улучшения когнитивных функций, поведенческих и эмоциональных показателей в повседневной жизни, а также по результатам общих клинических шкал.

Эффективность препарата в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с ишемическим инсультом была изучена в крупном многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании ARTEMIDA, в которое было включено 503 пациента из 35 центров в Беларуси, Казахстане и России [38]. Пациенты, имевшие КН, на 5–7-й день от начала развития инсульта методом рандомизации получали Актовегин или ПЛ по 2000 мг внутривенно ежедневно (≤ 20 инфузий) с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1200 мг/сут (две таблетки по 200 мг 3 раза в день) в течение 6 мес. Затем лечение Актовегином и ПЛ прекращалось, и пациентов наблюдали в течение последующих 6 мес. Через 6 мес терапии препарат Актовегин убедительно доказал свое превосходство над ПЛ по первичной

конечной точке: изменению по шкале ADAS-Cog+ относительно ПЛ. Стойкий терапевтический эффект сохранялся еще на протяжении 6 мес после завершения терапии. Кроме того, отмечалась также тенденция к уменьшению числа пациентов с диагнозом «деменция» через 6 и 12 мес в группе больных, принимавших Актовегин, по сравнению с группой ПЛ, в которой наличие клинически верифицированной деменции выявлялось на 30% чаще. Стоит также отметить, что Актовегин показал удовлетворительную безопасность — количество нежелательных явлений в исследовании было сопоставимо в обеих группах.

Таким образом, после перенесенного инсульта КН отмечаются более чем у половины больных и у каждого третьего—пятого достигают выраженной степени (деменции). КН часто вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и нейродегенеративных поражений. Лечение и профилактика прогрессирования ПИКН основаны на профилактике инсульта, коррекции сосудистых факторов риска, нелекарственных и лекарственных методах улучшения когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 180 с. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh* [Cognitive impairment in cerebrovascular diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 180 p. (In Russ.)].
2. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroystva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p. (In Russ.)].
3. Gaynor E, Rohde D, Large M, et al. Cognitive Impairment, Vulnerability, and Mortality Post Ischemic Stroke: A Five-Year Follow-Up of the Action on Secondary Prevention Interventions and Rehabilitation in Stroke (ASPIRE-S) Cohort. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Sep;27(9):2466–73. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.002
4. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42:2672–713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
5. Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.* 2014;2(8):80–96.
6. Rist PM, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke. *Stroke.* 2013;44:1790–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.680728
7. Gutierrez Perez C, Savborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26:622–9. doi:10.1002/gps.2573
8. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke.* 2013;44:138–45. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.670844
9. Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis.* 2014;40:1029–38. doi: 10.3233/JAD-131580
10. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol.* 2015; 22(9):1288–94. doi: 10.1111/ene.12743
11. O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al, eds. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Cerebrovascular disease and dementia. 2nd ed. London; N.Y.: Martin Dunitz; 2004.
12. Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80: 478–83. doi: 10.1136/jnnp.2008.160440
13. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206–18. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034
14. Jacova C, Pearce LA, Costello R, et al. Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial. *Ann Neurol.* 2012;72:351–62. doi: 10.1002/ana.23733
15. Barker WW, Luis CA, Kashuba A. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(4): 203–12. doi: 10.1097/00002093-200210000-00001
16. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8: 1006–18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4
17. Altieri M, Di Piero V, Pasquini M, et al. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. *Neurology.* 2004 Jun 22;62(12):2193–7. doi: 10.1212/01.WNL.0000130501.79012.1A
18. Gemmell E, Tam E, Allan L, et al. Neuron volumes in hippocampal subfields in delayed poststroke and aging-related dementias. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014;73:305–11. doi: 10.1097/NEN.0000000000000054
19. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Int J Stroke.* 2012;7:61–73. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x
20. Mohd Zulkifly MF, Ghazali SE, Che Din N, et al. The influence of demographic, clinical, psychological and functional determinants on post-stroke cognitive impairment at day care stroke center, Malaysia. *Malays J Med Sci.* 2016;23(2):53–64.
21. Arba F, Quinn T, Hankey GJ, et al. Determinants of post-stroke cognitive impairment: analysis from VISTA. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(6):603–7. doi: 10.1111/ane.12637
22. Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:722–6. doi: 10.1136/jnnp-2012-304084
23. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement.* 2007;3:40–53. doi: 10.1016/j.jalz.2006.09.002

24. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular Dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250-60. doi: 10.1212/WNL.43.2.250
25. Oberlin LE., Waiwood AM, Cumming TB, et al. Effects of physical activity on post-stroke cognitive function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3093-100. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017319
26. Ankolekar S, Geeganage C, Anderton P, et al. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):168-74. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.052
27. Gorelick PB. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2014;71:1211-3. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2014
28. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, et al. Blood pressure control to prevent decline in cognition after stroke. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:311-6. doi: 10.2147/VHRM.S82839
29. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507. doi: 10.1159/000131083
30. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
31. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные расстройства (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2018;10(1):37-42 [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
32. Mahon S, Parmar P, Barker-Collo S, et al. Determinants, prevalence, and trajectory of long-term post-stroke cognitive impairment. Results from a 4-year follow-up of the ARCOS-IV study. *Neuroepidemiology*. 2017;49(3-4):129-34. doi: 10.1159/000484606
33. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med*. 2014;275(3):229-50. doi: 10.1111/joim.12178
34. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53
35. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, et al. 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
36. 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.
37. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, Schweizer A, Kuntz C. Confirmed Clinical Efficacy of Actoveginmin Elderly Patients with Organic Brain Syndrome. *Pharmacopsychiat*. 1995;28:125-33. doi: 10.1055/s-2007-979604
38. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn A. 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

Поступила 5.03.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Такеда Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампов и нейропсихологические показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера

Яхно Н.Н.¹, Коберская Н.Н.^{1,2}, Перепелов В.А.¹, Смирнов Д.С.², Солодовников В.И.², Труфанов М.И.², Гридин В.Н.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН, Одинцово, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²143000, Московская область, Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, 7а

Болезнь Альцгеймера (БА) является ведущей причиной развития деменции в популяции. Сложности диагностики БА послужили стимулом для активного изучения различных современных методов, повышающих точность диагностики текущего нейродегенеративного процесса при этом заболевании. Одним из таких направлений является постпроцессорная обработка данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) с точным расчетом объема различных анатомических образований — МР-морфометрия.

Цель исследования — определение возможной взаимосвязи результатов оценки высших мозговых функций с редукцией объема гиппокампов, рассчитанного с помощью МР-морфометрии, у пациентов с БА с легкой и умеренной деменцией по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы.

Пациенты и методы. Обследованы 41 пациент с БА с легкой и умеренной деменцией в возрасте $70,63 \pm 8,38$ года и здоровые лица. Всем участникам исследования проводилось нейропсихологическое тестирование, включавшее: краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест на память «12 слов» с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, тест на зрительную память Бентона, тест литеральных и категориальных ассоциаций, тест рисования часов, тест последовательного соединения цифр (ТПСЦ), часть А.

МРТ выполняли на МР-томографе Siemens Magnetom Skyra с индукцией магнитного поля 3 Тл. Для конвертации изображений применялся программный продукт SPM (Statistical Parametric Mapping) software, а для оценки объема гиппокампа — FSL (FMRIB Software Library).

Результаты и обсуждение. Установлено статистически достоверное уменьшение объема гиппокампов у пациентов с БА по сравнению с группой здоровых. У пациентов с различной степенью выраженности деменции статистически достоверных различий в объеме гиппокампов не обнаружено. Пациенты с легкой и умеренной деменцией различались по всем показателям нейропсихологических тестов, за исключением теста «12 слов» и теста Бентона. Отмечена статистически достоверная корреляция суммарного объема гиппокампов с показателями тестов КШОПС, БТЛД, «12 слов», рисования часов и категориальных ассоциаций.

Заключение. МР-морфометрия гиппокампа в сочетании с нейропсихологическими тестами является информативным методом в диагностике БА. Имеется связь между степенью атрофии гиппокампов и нейропсихологическими характеристиками пациентов.

Ключевые слова: деменция; болезнь Альцгеймера; магнитно-резонансная томография; морфометрия.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Яхно НН, Коберская НН, Перепелов ВА и др. Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампов и нейропсихологические показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):28–32.

Hippocampal magnetic resonance imaging morphometry and neuropsychological parameters in patients with Alzheimer's disease

Yakhno N.N.¹, Koberskaya N.N.^{1,2}, Perepelov V.A.¹, Smirnov D.S.², Solodovnikov V.I.², Trufanov M.I.², Gridin V.N.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Center for Information Technologies in Design, Russian Academy of Sciences, Odintsovo, Moscow Region, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²7a, Marshal Biryuzov St., Odintsovo, Moscow Region 143000

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia in the population. Difficulties in diagnosing AD have served as an incentive for actively studying different current methods that increase the accuracy of diagnosis of the current neurodegenerative process in this disease. One of these areas is the post-processing of magnetic resonance imaging (MRI) data, by exactly calculating the volume of various anatomical formations, namely MRI morphometry.

Objective: to determine the possible relationship between the results of evaluating the higher brain functions and the reduction in the hippocampal volume calculated by MRI morphometry in AD patients with mild and moderate dementia and in healthy controls.

Patients and methods. Examinations were made in 41 AD patients aged 70.63 ± 8.38 years with mild and moderate dementia and in healthy individuals. All study participants underwent neuropsychological testing that included the Mini-Mental State Examination (MMSE), the frontal lobe dysfunction battery (FLDB); immediate and delayed 12-word recall trials (12-word test); Benton's revised visual retention test; test of literal and categorical associations; clock drawing test; and series number test, Part A. MRI was performed on a Siemens Magnetom Skyra

3T MRI scanner. Statistical Parametric Mapping software was used to convert images and the volume of the hippocampus was estimated by FMRIB Software Library.

Results and discussion. A statistically significant decrease in hippocampal volumes was established in patients with AD compared with healthy individuals. No statistically significant differences in hippocampal volumes were found in patients with varying degrees of dementia. Patients with mild and moderate dementia differed in all indicators of neuropsychological tests, with exception for the 12-word test and Benton's test. There was a statistically significant correlation of the total volume of the hippocampi with the indicators of MMSE, FLDB, 12-word test, clock drawing test, and test of categorical associations.

Conclusion. Hippocampal MRI morphometry in combination with neuropsychological tests is an informative technique in the diagnosis of AD. There is a relationship between the degree of hippocampal atrophy and the neuropsychological characteristics of patients.

Keywords: dementia; Alzheimer's disease; magnetic resonance imaging; morphometry.

Contact: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru

For reference: Yakhno NN, Koberskaya NN, Perepelov VA, et al. Hippocampal magnetic resonance imaging morphometry and neuropsychological parameters in patients with Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):28–32.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-28-32

Болезнь Альцгеймера (БА) — ведущая причина нарушения когнитивных функций у лиц старшей возрастной группы [1–4]. Диагностика БА включает клиническое обследование пациента с нейropsychологическим тестированием и лабораторные и нейровизуализационные методы. Экспертами американского Национального института старения (the National Institute on Aging, NIA) и Ассоциации болезни Альцгеймера (Alzheimer's Association, AA) для повышения уровня диагностики нейродегенеративного процесса при БА было предложено использование различных нейровизуализационных методик, в том числе магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5].

По мере прогрессирования БА отмечается редукция объема вещества головного мозга с преимущественным вовлечением височной (медialные, базальные и латеральные отделы) и теменной (медialные и латеральные отделы) долей головного мозга, а также поясной извилины. [6–12]. Эти изменения, выявляемые при МРТ, являются надежным и перспективным, хотя и не абсолютно специфичным маркером БА. В качестве диагностического МР-маркера наибольшее распространение получила оценка объема гиппокампа как визуальная, так и с применением специального программного обеспечения постпроцессорной обработки массива МР-данных [10–16].

Цель исследования — анализ морфометрических показателей объемов гиппокампа в сопоставлении с данными нейropsychологического исследования пациентов с БА на стадиях легкой и умеренной деменции.

Пациенты и методы. Был обследован 41 пациент с БА с легкой (n=21) и умеренной (n=20) деменцией; группу контроля составили 6 здоровых лиц без жалоб на нарушение когнитивных функций. Пациенты, включенные в исследование, соответствовали критериям диагноза БА NIA и AA 2011 г. [5].

Всем пациентам и здоровым лицам проводилось нейropsychологическое исследование с использованием количественных нейropsychологических шкал: краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), батареи тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), теста на память «12 слов» с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, теста на зрительную память Бентона, тестов латеральных и категориальных ассоциаций, рисования часов, последовательного соединения цифр (ТПСЦ), часть А

[17]. Пациентов распределяли по тяжести деменции на основании показателя КШОПС: легкая деменция — 20–24 балла, умеренная деменция — 12–19 баллов.

МРТ проводили на высокопольном МР-томографе Magnetom Skyra 3.0T (Siemens AG, Германия) с использованием 16-канальной катушки для исследования головы и шеи. МР-протокол включал структурные: T2 Turbo Spin-Echo; T2 Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR); 3D Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MPRAGE) и функциональные: Diffusion Weighted- и Susceptibility Weighted Imaging-импульсные последовательности, а также бесконтрастную времяпролетную МР-ангиографию 3D Time of flight.

Для численных расчетов был написан скрипт на языке программирования R с использованием библиотеки FSLR [18]. В рамках предложенного метода сначала был применен скрипт `spm_dicom_convert` для преобразования МРТ-снимков из формата DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) [19] в формат NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) [20]. Далее для преобразованных снимков была использована утилита BET (Brain Extraction Tool) FSL [21] для удаления с изображений внемозговых структур (оболочки головного мозга, кости черепа, мягкие ткани). Основным инструментом для выделения гиппокампа служила утилита FIRST FSL [22].

Результаты обследования заносили в индивидуальную формализованную карту пациента и затем подвергали статистической обработке с использованием стандартного пакета SPSS v.17 и R v. 3.3.2. Для анализа значимых различий между двумя выборками применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, для анализа связи между различными переменными — корреляционный анализ Спирмена.

Результаты. По всем нейropsychологическим показателям пациенты с БА с легкой и умеренной деменцией статистически достоверно отличались от лиц контрольной группы (табл. 1). Группы пациентов с БА с различной степенью выраженности деменции статистически достоверно различались между собой по всем шкалам, кроме тестов «12 слов» и Бентона.

В табл. 2 представлены результаты МР-морфометрии гиппокампов. Пациенты с БА статистически достоверно отличались от группы здоровых лиц по объему правого и левого гиппокампов и их суммарному объему. Различий по этим

Таблица 1. Показатели нейропсихологического исследования у пациентов с БА и здоровых лиц

Показатель	Здоровые лица	Общая группа пациентов с БА	Пациенты с легкой деменцией	Пациенты с умеренной деменцией
Возраст, годы	64,67±11,23	70,63±8,38	71,76±8,69	69,05±7,59
КШОПС, баллы	29,33±0,57	18,53±4,19 *	21,90±1,41*	16,20±2,50*#
БТЛД, баллы	17,00±0,00	11,80±2,38*	13,48±2,11*	10,85±2,28*#
Литеральные ассоциации, количество слов	16,00±3,61	7,63±3,93*	9,33±3,08*	5,90±3,46*#
Категориальные ассоциации, количество слов	20,67±9,29	6,93±4,26*	8,76±3,42*	5,05±2,61*#
Тест рисования часов, баллы	9,67±0,58	5,26±2,39*	6,10±1,99*	3,95±1,93*#
ТПСЦ, часть А, с	73,33±42,57	197,28±119,05*	139,75±99,13*	274,01±101,63*#
Тест «12 слов», количество слов:				
НВ	12,00±0,00	3,1±1,88*	3,76±1,45*	3,05±1,93*
ОВ	12,00±0,00	3,6±2,49*	4,52±2,48*	3,75±3,01*
Тест Бентона, баллы	11,33±1,52	7,1±3,31*	8,05±2,65	5,01±3,37*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (здесь и в табл. 2); # — $p < 0,05$ при сравнении групп пациентов с разной тяжестью деменции; НВ — непосредственное воспроизведение; ОВ — отсроченное воспроизведение.

Таблица 2. Показатели МР-морфометрии головного мозга у пациентов с БА и здоровых лиц

Показатель	Здоровые лица	Общая группа пациентов с БА	Пациенты с легкой деменцией	Пациенты с умеренной деменцией
Левый гиппокамп, мм ³	2748,272±248,0101	1983,927±466,6571*	1996,51±343,41*	1952,05±534,96*
Правый гиппокамп, мм ³	2531,415±664,5164	1964,186±409,971*	1896,70±339,37*	1991,81±439,64*
Суммарный объем гиппокампов, мм ³	5234,427±1137,982	3948,113±735,7295*	3893,21±593,06*	3943,86±753,34*

показателям между группами пациентов с легкой и умеренной деменцией не обнаружено.

При корреляционном анализе нейропсихологических показателей пациентов с данными МР-морфометрии выявлены следующие статистически значимые связи суммарного объема гиппокампов с баллом КШОПС ($r=0,332$, $p<0,02$) и баллом БТЛД ($r=0,317$, $p<0,03$); общим количеством слов в тесте «12 слов», названных самостоятельно и с подсказкой при непосредственном воспроизведении ($r=0,380$, $p<0,01$); количеством слов в тесте «12 слов», названных самостоятельно при отсроченном воспроизведении ($r=0,357$, $p<0,01$); общим количеством слов в тесте «12 слов» при непосредственном и отсроченном воспроизведении ($r=0,402$, $p<0,006$); количеством названных категориальных ассоциаций ($r=0,339$, $p<0,02$) и тестом рисования часов ($r=0,436$, $p<0,003$).

Обсуждение. Результаты нейропсихологического исследования показали, что группы пациентов с разной степенью выраженности деменции различались по показателям всех использованных тестов, кроме теста «12 слов» на непосредственное и отсроченное воспроизведение и теста Бентона, наиболее корректно оценивающих функцию памяти, хотя и наблюдалась тенденция к снижению показателей этих тестов с утяжелением деменции. Известно, что нарушения памяти, в первую очередь эпизодической, страдают при БА уже на додементной стадии. Дальнейшее ухудшение

памяти с утяжелением деменции оказывается не столь значительным. По данным D.P. Salmon и M.W. Bondi [23], показатели памяти стабильно снижаются за несколько лет до развития синдрома деменции у пациентов с БА, а затем быстро ухудшаются в период, непосредственно предшествующий диагнозу деменции, но мало изменяются в течение следующих 3 лет.

По данным МР-морфометрии больные с БА отличались от здоровых испытуемых по объемам обоих гиппокампов и их суммарному объему. Это соответствует результатам исследований других авторов [4, 9–11, 13, 15, 16, 24–26]. В ряде работ [27, 28] объем гиппокампов колебался от 1600 до 3000 мм³. По нашим данным, он составляет около 2000 мм³. Однако при сравнении объемов гиппокампов у пациентов с различной тяжестью деменции достоверных различий не обнаружено, что согласуется с сообщениями о том, что нейровизуализационные изменения головного мозга опережают развитие и утяжеление когнитивного дефекта [8, 9, 15, 16, 27, 28]. Структурные и функциональные изменения мозга при нарастании деменции от легкой до умеренной степени, вероятно, в большей степени касаются не гиппокампов, а других отделов мозга и их связей. Об этом свидетельствует и динамика когнитивных функций. Тем не менее корреляционный анализ показал хотя и невысокую, но статистически достоверную связь суммарного объема гиппокампов с показателями скрининговых шкал (КШОПС, БТЛД), тес-

тами на непосредственное и отсроченное воспроизведение, категориальных ассоциаций и рисования часов. Связь амнестических и неамнестических когнитивных расстройств с объемом гиппокампов обнаружили и другие авторы [13, 15, 25, 29–34].

Работа выполнена в рамках гранта РНФ 17-11-01288 «Разработка теоретических основ, математических и программных средств автоматизации анализа морфологических и функциональных данных магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов с когнитивными нарушениями».

Заключение. Таким образом, полученные в нашей работе результаты подтверждают информативность анализа объема гиппокампов для диагностики БА и связь этого показателя с нейропсихологическими характеристиками пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения и Международная организация по проблемам болезни Альцгеймера. Деменция: приоритет общественного здравоохранения [Dementia: a public health priority]. 2012. https://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/ru/
2. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АВ и др. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AV, et al. *Dementsii: rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia: a guide for doctors]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
3. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Железняк ИС, Бойков ИВ. Болезнь Альцгеймера: учебное пособие. Санкт-Петербург: ВМедА им. С. М. Кирова; 2016. 76 с. [Emelin AY, Lobzin VYu, Zheleznyak IS, Boikov IV. *Bolezn' Al'tsgeimera: uchebnoe posobie* [Alzheimer's disease: a study guide]. Saint-Petersburg: VMedA im. S.M. Kirova; 2016. 76 p.]
4. Левин ОС. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. 448 с. [Levin OS. *Diagnostika i lechenie kognitivnykh narushenii i dementsii v klinicheskoi praktike* [Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice]. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 448 p.]
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21.
6. Braak H, Braak E. Morphological criteria for the recognition of Alzheimer's disease and the distribution pattern of cortical changes related to this disorder. *Neurobiol Aging*. 1994 May-Jun; 15(3):355-6; discussion 379-80.
7. Jack CR Jr, Barnes J, Bernstein MA, et al. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2. *Alzheimers Dement*. 2015 Jul;11(7):740-56. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.002.
8. Kinnunen KM, Cash DM, Poole T, et al. Presymptomatic atrophy in autosomal dominant Alzheimer's disease: A serial magnetic resonance imaging study. *Alzheimers Dement*. 2018 Jan;14(1):43-53. doi: 10.1016/j.jalz.2017.06.2268. Epub 2017 Jul 22.
9. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. Impact of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2004 to 2014. *Alzheimers Dement*. 2015 Jul;11(7):865-84. doi: 10.1016/j.jalz.2015.04.005.
10. Chow N, Hwang KS, Hurtz S, et al. Comparing 3T and 1.5T MRI for mapping hippocampal atrophy in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Apr;36(4):653-60. doi: 10.3174/ajnr.A4228. Epub 2015 Jan 22.
11. Promteangtrong C, Kolber M, Ramchandra P, et al. Multimodality Imaging Approach in Alzheimer disease. Part I: Structural MRI, Functional MRI, Diffusion Tensor Imaging and Magnetization Transfer Imaging. *Dement Neuropsychol*. 2015 Oct-Dec;9(4):318-329. doi: 10.1590/1980-57642015DN94000318.
12. Del Sole A, Malaspina S, Magenta Biasina A. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Funct Neurol*. 2016 Oct/Dec; 31(4):205-215.
13. Scallan RI, Schott JM, Stevens JM, et al. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 2;99(7):4703-7.
14. Staffaroni AM, Elahi FM, McDermott D, et al. Neuroimaging in Dementia. *Semin Neurol*. 2017 Oct;37(5):510-537. doi: 10.1055/s-0037-1608808. Epub 2017 Dec 5.
15. Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, et al. Automated 3D Mapping of hippocampal atrophy and its clinical correlates in 400 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. *Hum Brain Mapp*. 2009 Sep;30(9):2766-88. doi: 10.1002/hbm.20708.08
16. Peng GP, Feng Z, He FP, et al. Correlation of Hippocampal Volume and Cognitive Performances in Patients with Either Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2015 Jan;21(1):15-22. doi: 10.1111/cns.12317. Epub 2014 Aug 21.
17. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Невро-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 320 с. [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320 p.]
18. Muschelli J, Sweeney E, Lindquist M, Crainiceanu C. FSLR: Connecting the FSL Software with R. *R J*. 2015 Jun;7(1):163-175.
19. Bidgood WD Jr, Horii SC, Prior FW, Van Syckle DE. Understanding and using DICOM, the data interchange standard for biomedical imaging. *J Am Med Inform Assoc*. 1997 May-Jun;4(3):199-212. doi:10.1136/jamia.1997.0040199
20. Neuroimaging Informatics Technology Initiative. NIfTI-1 Data Format. <https://www.nitrc.org/docman/view.php/26/204/TheNIfTI1Format2004.pdf>
21. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002 Nov;17(3):143-55.
22. Patenaude B, Smith SM, Kennedy D, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 2011 Jun 1;56(3):907-22. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.046. Epub 2011 Feb 23.
23. Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:257-82. doi: 10.1146/annurev.psych.57.102904.190024.
24. Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 Dec;15(4):445-54.
25. Лобзин ВЮ, Киселёв ВН, Фокин ВА и др. Применение магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений. Вестник российской военно-медицинской академии. 2013;(3):1-7. [Lobzin VYu, Kiselev VN, Fokin VA, et al. Application of magnetic resonance morphometry in the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Vestnik rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2013;(3):1-7. (In Russ.)].
26. Незнанов НГ, Ананьева НИ, Залуцкая НМ и др. Нейровизуализация гиппокампа: роль в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2018;(4):3-11. [Neznanov NG, Anan'eva NI, Zalutskaya NM, et al. Brain imaging of the hippocampus: role in the diagnosis of Alzheimer's disease at an early stage. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2018;(4):3-11. (In Russ.)].
27. Smith AD. Imaging the progression of Alzheimer pathology through the brain. *Proc*

- Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 2;99(7):4135-7.
28. Schuff N, Woerner N, Boreta L, et al. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain*. 2009 Apr;132(Pt 4):1067-77. doi: 10.1093/brain/awp007. Epub 2009 Feb 27.
29. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*. 2003 Feb;18(2):525-41.
30. Apostolova LG, Green AE, Babakchanian S, et al. Hippocampal atrophy and ventricular enlargement in normal aging, mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012 Jan-Mar; 26(1):17-27. doi: 10.1097/WAD.0b013e3182163b62.
31. Arlt S, Buchert R, Spies L, et al. Association between fully automated MRI-based volumetry of different brain regions and neuropsychological test performance in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Jun;263(4):335-44. doi: 10.1007/s00406-012-0350-7. Epub 2012 Sep 1.
32. Wolk DA, Dickerson BC. Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2011 Jan 15;54(2):1530-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.005. Epub 2010 Sep 9.
33. Dawe RJ, Bennett DA, Schneider JA, Arfanakis K. Neuropathologic correlates of hippocampal atrophy in the elderly: a clinical, pathologic, postmortem MRI study. *PLoS One*. 2011;6(10):e26286. doi: 10.1371/journal.pone.0026286. Epub 2011 Oct 17.
34. Bonner-Jackson A, Mahmoud SY, Miller JB, et al. Verbal and non-verbal memory and hippocampal volumes in a memory clinic population. *Alzheimers Res Ther*. 2015 Oct 15;7(1):61. doi: 10.1186/s13195-015-0147-9.

Поступила 10.10.2019

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.

Прогностическая значимость умеренных когнитивных нарушений у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском

Генкель В.В., Кузнецова А.С., Салашенко А.О., Лебедев Е.В., Шапошник И.И.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Цель исследования — оценка прогностической значимости когнитивных нарушений (КН), выявляемых с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском (КВР).

Пациенты и методы. В исследование включено 111 мужчин и женщин 40–75 лет с высоким и очень высоким КВР. Высокий КВР был установлен у 30 (27,0%) пациентов, очень высокий КВР — у 81 (73,0%). Медиана балла КШОПС у обследованных составляла 28,0 (27,0–28,0). У 71 (63,9%) пациента показатель КШОПС равнялся ≥ 28 баллам. Умеренные когнитивные нарушения (УКН) выявлены у 40 (36,1%) больных. Длительность периода наблюдения достигала 24,6 (14,4–34,5) мес.

За комбинированную конечную точку были приняты смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация.

Результаты и обсуждение. События, составляющие комбинированную конечную точку, произошли у 40 (36,0%) пациентов. По данным анализа Каплана–Мейера, пациенты с УКН (24–27 баллов по КШОПС) отличались значимо более низкой выживаемостью при наблюдении более 2 лет. При использовании регрессии Кокса установлено, что УКН ассоциировались с увеличением в 2,56 раза относительного риска (ОР) развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, составляющих конечную точку (95% ДИ 1,22–5,33; $p=0,013$).

Прогностическая ценность КН, в частности в отношении развития кардиоваскулярных событий, наблюдалась у пациентов различных возрастных групп. КШОПС — простой скрининговый тест, который должен шире использоваться, в том числе для выявления пациентов с повышенным КВР.

Заключение. Наличие УКН связано с увеличением ОР развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения; кардиоваскулярный риск; краткая шкала оценки психического статуса; выживаемость.

Контакты: Вадим Викторович Генкель; henkel-07@mail.ru

Для ссылки: Генкель ВВ, Кузнецова АС, Салашенко АО и др. Прогностическая значимость умеренных когнитивных нарушений у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):33–37.

Prognostic significance of moderate cognitive impairment in patients at high and very high cardiovascular risk

Henkel V.V., Kuznetsova A.S., Salashenko A.O., Lebedev E.V., Shaposhnik I.I.

Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

64, Vorovsky St., Chelyabinsk 454092

Objective: to assess the prognostic significance of cognitive impairment (CI) detected using the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale in patients at high and very high cardiovascular risk (CVR).

Patients and methods. The investigation enrolled 111 men and women aged 40–75 years at high and very high CVR. High and very high CVR was established in 30 (27.0%) and 81 (73.0%), respectively. The median MMSE score in the examinees was 28.0 (27.0–28.0). The MMSE score was equal to ≥ 28 in 71 (63.9%) patients. Moderate CI (MCI) was found in 40 (36.1%) patients. The follow-up duration was 24.6 (14.4–34.5) months.

The combined endpoint was taken to be death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction or unstable angina requiring hospitalization, nonfatal stroke, and coronary revascularization.

Results and discussion. The events constituting the combined endpoint occurred in 40 (36.0%) patients. The Kaplan–Meier analysis showed that patients with MCI (24–27 MMSE scores) had a significantly lower >2-year survival rate. The Cox regression analysis established that MCI was associated with a 2.56-fold increase in the relative risk (RR) of the adverse cardiovascular events constituting the endpoint (95% CI, 1.22–5.33; $p=0.013$).

The prognostic value of CI, in particular with respect to the development of cardiovascular events, was observed in various age groups of patients. MMSE is a simple screening test that should be used more widely, including for the identification of patients at increased CVR.

Conclusion. The presence of MCI is associated with the RR of adverse cardiovascular events.

Keywords: moderate cognitive impairment; cardiovascular risk; Mini-Mental State Examination scale; survival.

Contact: Vadim Viktorovich Henkel; henkel-07@mail.ru

For reference: Henkel VV, Kuznetsova AS, Salashenko AO, et al. Prognostic significance of moderate cognitive impairment in patients at high and very high cardiovascular risk. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):33–37.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-33-37

Когнитивные нарушения (КН) являются одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества, что связано, с одной стороны, с увеличением их распространенности на фоне прогрессирующего старения населения, а с другой — с ростом материальных затрат национальных систем здравоохранения на лечение и поддержание жизнедеятельности пациентов с деменцией [1, 2].

Крайне важно, что в последние годы повышается частота умеренных когнитивных нарушений (УКН), определяемых как минимальное снижение когнитивных функций в отсутствие значимого нарушения самостоятельной повседневной активности [3, 4]. Распространенность УКН у лиц 60–64 лет составляет около 6,7%, 65–69 лет — 8,4%, старше 70 лет — 7,5–36,5% [3]. У пациентов стационаров в возрасте старше 65 лет КН наблюдаются почти в 40% случаев, что ассоциируется с ухудшением как краткосрочного, так и отдаленного прогноза [5]. Наличие УКН может служить предиктором развития деменции в течение жизни. Так, по данным крупных проспективных исследований, основными предикторами развития деменции в пожилом возрасте являются наличие сосудистых факторов риска и исходный когнитивный статус в зрелом возрасте [6]. Таким образом, у пациентов с УКН и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) крайне высок риск как конверсии УКН в деменцию, так и возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [7, 8].

Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) — один из наиболее изученных и широко используемых инструментов скрининга КН в клинической практике [9]. С учетом установленной взаимосвязи КН и сердечно-сосудистого риска (КСР) актуальным является вопрос о прогностической значимости КН в отношении развития сердечно-сосудистых событий.

В исследовании J. An и соавт. [10] изучалась прогностическая роль КН, выявленных с помощью КШОПС, в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Авторами был проведен анализ исследования BLSA (Beijing Longitudinal Study of Aging), включавшего 1996 участников, средний возраст которых составлял 69 лет. У пациентов, имевших балл по КШОПС от 24 до 27, относительный риск (ОР) смерти от ССЗ достигал 1,67 (95% ДИ 1,15–2,44; $p=0,008$) с поправкой на вмешивающиеся факторы. Было установлено, что снижение балла КШОПС на каждые 5 пунктов ассоциировалось с увеличением ОР смерти от всех причин на 34% и сердечно-сосудистой смерти на 56%. По мнению ряда авторов, снижение балла КШОПС указывает на цереброваскулярное повреждение у пациентов с высоким КСР и может служить инструментом оценки риска как цереброваскулярных катастроф, так и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в целом [11].

Цель исследования — определение прогностической значимости КН, выявляемых с помощью КШОПС, у пациентов с высоким и очень высоким КСР.

Пациенты и методы. В исследование включены мужчины и женщины 40–75 лет, имевшие высокий и очень высо-

кий КСР, установленный в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по сердечно-сосудистой профилактике 2016 г. [12]. Необходимым условием включения пациентов в исследование было подписанное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета. *Критериями не включения (и/или исключения)* в исследование являлись: острый период нарушения мозгового и коронарного кровообращения; тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации — СКФ <30 мл/мин/1,73 м²); злокачественные новообразования; психические заболевания; злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами.

У всех пациентов брали кровь в утренние часы, натощак. Определяли следующие показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ). Состояние углеводного обмена оценивали по уровню гликированного гемоглобина; функциональное состояние почек — по уровню сывороточного креатинина с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Исследовали также концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ).

Всем пациентам проводили ультразвуковое дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна. Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии (ОСА) с бифуркацией, внутренние сонные артерии, наружные сонные артерии. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) определяли в автоматическом режиме с обеих сторон в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА. Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм, или на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, или на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [13]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру поперечного сечения сосуда. Процент стеноза определяли непосредственно в месте локализации АСБ, что соответствовало методу ECST (The European Carotid Surgery Trial).

Всем пациентам выполняли ультразвуковое сканирование артерий нижних конечностей (АНК). В продольном и поперечном сечении с обеих сторон осматривали следующие артерии на доступных участках: общие бедренные артерии, поверхностные бедренные артерии, подколенные артерии, артерии берцового сегмента и тыла стопы. Степень стенозирования исследуемых сосудов определяли планиметрически и с использованием гемодинамических доплерографических критериев.

Комбинированной конечной точкой являлись смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация.

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты (n=111)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	61,0 [55,0–66,5]
Мужчины/женщины, n (%)	56 (50,4)/55 (49,6)
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,0 (25,0–31,0)
Ожирение, n (%)	40 (36,3)
Абдоминальное ожирение, n (%)	74 (66,6)
Курение, n (%)	32 (28,2)
ИБС, n (%)	79 (71,7)
ПИК, n (%)	35 (31,5)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	28 (25,2)
Инсульт в анамнезе, n (%)	8 (7,20)
Перебегающая хромота, n (%)	27 (24,3)
СД 2-го типа, n (%)	46 (41,4)
АГ, n (%)	95 (85,5)
ХСН, n (%)	70 (63,1)
Дезагреганты, n (%)	79 (71,7)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	63,0 (56,7)
Ингибиторы РААС, n (%)	80 (72,0)
Диуретики, n (%)	18 (16,2)
Статины, n (%)	73 (65,7)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	29 (26,1)
Инсулинотерапия, n (%)	16 (14,4)
ОХС, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,00 (3,88–5,74)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,95 (1,97–3,90)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,22 (1,04–1,55)
ТГ, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,41 (1,07–1,90)
ВчСРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,38 (1,26–5,51)
Гликированный гемоглобин, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,30 (4,80–6,43)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	58,0 (49,2–69,7)
ТКИМ ОСА, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]: слева справа	0,86 (0,74–1,00) 0,89 (0,76–1,02)
АСБ в сонных артериях, n (%)	87 (78,4)
Максимальный стеноз сонных артерий, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,0 (25,0–45,0)
АСБ в АНК, n (%)	77 (69,4)
Стеноз АНК ≥50%, n (%)	39 (35,1)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ПИК — постинфарктный кардиосклероз; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ингибиторы РААС — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного интервала (25-й; 75-й перцентили). Для анализа выживаемости в группах применяли метод Каплана–Мейера, для сравнения двух кривых — лог-ранговый критерий. С целью выявления факторов риска для выживаемости использовали регрессионный пошаговый анализ Кокса. Зависимым (прогнозируемым) признаком при этом считали время до наступления исхода, независимыми признаками — изучаемые факторы. Критический уровень значимости (p) для всех процедур статистического анализа данных принимали равным 0,05.

В исследование включено 111 пациентов с высоким и очень высоким КВР. Высокий КВР был установлен у 30 (27,0%) пациентов: у 9 (8,10%) из них выявлено снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м²; у 11 (9,90%) — один выраженный фактор риска ССЗ в виде тяжелой артериальной гипертензии (АГ) или гиперхолестеринемии; у 10 (9,00%) — риск по SCORE ≥5% и ≤10%. Очень высокий КВР был определен у 81 (73,0%) больного: у 79 (71,2%) — ИБС; у 2 (1,80%) — сахарный диабет (СД) 2-го типа в сочетании с большими факторами риска ССЗ. Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице.

Таким образом, большинство пациентов страдали атеросклеротическими ССЗ: более 70% из них имели ИБС, 24,3% — перемежающуюся хромоту, 31,5% перенесли инфаркт миокарда. Сердечная недостаточность диагностирована у 63,1% больных. Более чем в 2/3 наблюдений выявлены АСБ в периферических артериях.

Медиана балла КШОПС у пациентов составляла 28,0 (27,0–28,0). У 71 (63,9%) пациента значение КШОПС было ≥28 баллов. УКН установлены у 40 (36,1%) больных. КН, достигавших уровня деменции, у наших пациентов не отмечено. Длительность наблюдения — 24,6 (14,4–34,5) мес.

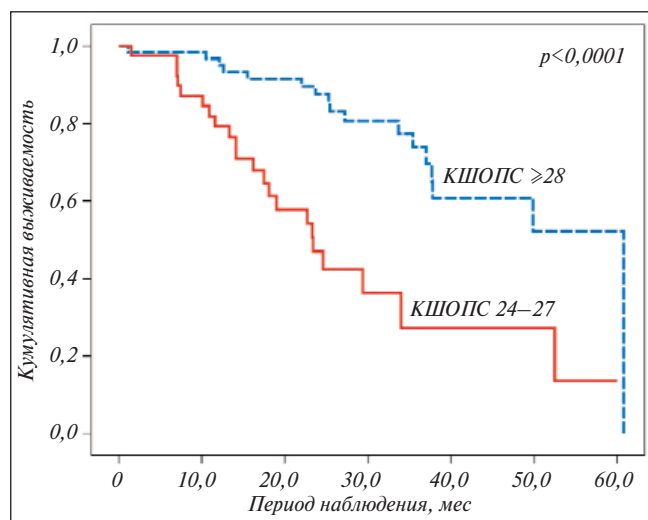
Результаты. Комбинированной конечной точки достигли 40 (36,0%) пациентов: кардиоваскулярная смерть зарегистрирована у 7 (6,30%); нефатальный инфаркт миокарда или инсульт — у 4 (3,60%); нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, — у 29 (26,1%). При этом экстренная коронарная ангиография была проведена 8 (7,20%) пациентам, стентирование коронарных артерий — 3 (2,70%).

Как показал анализ Каплана—Мейера, пациенты с УКН (24–27 баллов по КШОПС) отличались значимо более низкой выживаемостью при наблюдении более 2 лет (см. рисунок).

По данным регрессии Кокса, УКН ассоциировались с увеличением в 2,56 раза ОР (95% ДИ 1,22–5,33; $p=0,013$) развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, составляющих конечную точку, с поправкой на пол, возраст, АГ, курение, ожирение, СД 2-го типа и уровень СКФ, ХС ЛНП и вЧСРБ.

Обсуждение. Хорошо известно, что широкий спектр факторов риска ССЗ приводит как к развитию КН, так и к высокой смертности. Атеросклероз и ассоциированные с ним заболевания рассматриваются как связующее звено между кардиоваскулярными факторами риска, с одной стороны, и КН и смертью от ССЗ — с другой. Так, тяжелый атеросклероз сонных артерий, по данным метаанализа К. Stefanidis и соавт. [14], соотносится с увеличением ОР наличия КН в 1,59 раза (95% ДИ 1,12–2,26; $p=0,01$).

Вместе с тем сведений о прогностической значимости КН у пациентов с высоким КВР недостаточно. В нашем исследовании у пациентов с высоким и очень высоким КВР (24–27 баллов по КШОПС) по сравнению с пациентами с нормальными значениями (≥ 28 баллов по КШОПС) отмечалось увеличение в 2,56 раза (95% ДИ 1,22–5,33) ОР развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий за 24,6 (14,4–34,5) мес наблюдения. М. O'Donnell и соавт. [15] провели одно из крупнейших исследований прогностической роли КН у пациентов с высоким КВР. Авторы проанализировали исследования ONTARGET и TRANSCEND, включавшие 30 959 участников, которые были протестированы с помощью КШОПС [15]. За время наблюдения, медиана которого составляла 56 мес, показатель КШОПС 29–27 баллов ассоциировался с увеличением ОР смерти от ССЗ в 1,07 раза (0,96–1,02); 26–24 балла — в 1,17 раза (1,02–1,35), а < 24 баллов — в 1,77 раза (1,52–2,07) с поправкой на вмешивающиеся факторы. При этом снижение балла по КШОПС было связано со значимым возрастанием ОР инсульта и госпитализации в связи с ХСН, но не инфаркта миокарда. Авторы пришли к заключению, что балл по КШОПС может быть сопоставим с такими показателями, как СКФ, дисфункция левого желудочка или лодыжечно-плечевой индекс, в качестве суррогатного маркера субклинического поражения сосудов и предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15].



Кривые Каплана—Мейера для кардиоваскулярных событий в зависимости от балла по КШОПС

G. Twigg и соавт. [16] провели ретроспективное исследование, в которое были включены 2 277 188 участников, прошедших оценку когнитивных функций в возрасте 16–19 лет. При наблюдении в течение 19,2 года (10,7–29,5 года) ОР смерти от ССЗ составил 1,76 (95% ДИ 1,52–2,04) для участников, у которых значения теста GIT (general intelligence tests) соответствовали нижнему квинтилю (в сравнении с верхним квинтилем). Также прогностическая значимость КН (в том числе оцениваемых по КШОПС) сохранялась в популяции пациентов старшего возраста — 65–100 лет [17, 18]. Таким образом, прогностическая ценность КН, в частности в отношении развития кардиоваскулярных событий, наблюдалась у пациентов разных возрастных групп.

В настоящее время головной мозг рассматривается как важное звено сердечно-сосудистого континуума и орган-мишень атеросклероза, а его структура и функции требуют такой же диагностики и мониторинга, как сердце, почки и периферические артерии [19]. КШОПС — простой скрининговый тест, который должен шире использоваться в практике терапевтов и кардиологов, в том числе для выявления пациентов с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11, 19].

Ограничениями данного исследования служат отсутствие данных магнитно-резонансной томографии головного мозга, а также относительно небольшой объем нейропсихологического обследования пациентов.

Заключение. Таким образом, наличие УКН ассоциировалось с увеличением ОР развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий с поправкой на пол, возраст, АГ, курение, ожирение, СД 2-го типа, уровень СКФ, ХС ЛНП и вЧСРБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. Медицинский совет. 2017;(1S):6–12. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditsinskii*

2. Камчатнов ПР. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(3-1):87–91. [Kamchatnov PR. Cognitive reserve, cognitive impairment and possibilities of their pharmacological correction. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(3-1):87–91. (In Russ.)].

3. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cog-

- nitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16; 90(3):126-135. doi: 10.1212/WNL.00000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
4. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006;11(1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological clinical practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(1):4-12. (In Russ.)].
5. Reynish EL, Hapca SM, De Souza N, et al. Epidemiology and outcomes of people with dementia, delirium, and unspecified cognitive impairment in the general hospital: prospective cohort study of 10,014 admissions. *BMC Med*. 2017 Jul 27;15(1):140. doi: 10.1186/s12916-017-0899-0.
6. Knopman DS, Gottesman RF, Sharrett AR, et al. Mild Cognitive Impairment and Dementia Prevalence: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;2:1-11. doi.org/10.1016/j.dadm.2015.12.002
7. Ball J, Løchen ML, Carrington MJ, et al. Mild cognitive impairment impacts health outcomes of patients with atrial fibrillation undergoing a disease management intervention. *Open Heart*. 2018 Feb 7;5(1):e000755. doi: 10.1136/openhrt-2017-000755. eCollection 2018.
8. Vassilaki M, Cha RH, Aakre JA, et al. Mortality in mild cognitive impairment varies by subtype, sex, and lifestyle factors: the Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis*. 2015; 45(4):1237-45. doi: 10.3233/JAD-143078.
9. Iatraki E, Simos PG, Bertsias A, et al. Cognitive screening tools for primary care settings: examining the 'Test Your Memory' and 'General Practitioner assessment of Cognition' tools in a rural aging population in Greece. *Eur J Gen Pract*. 2017 Dec;23(1):171-178. doi: 10.1080/13814788.2017.1324845.
10. An J, Li H, Tang Z, et al. Cognitive Impairment and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Over 20-Year Follow-up: Results From the BLSA. *J Am Heart Assoc*. 2018 Aug 7;7(15):e008252. doi: 10.1161/JAHA.117.008252.
11. Angermann CE, Frey A, Ertl G. Cognition matters in cardiovascular disease and heart failure. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1721-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehs128. Epub 2012 May 29.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1; 37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.
13. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. doi: 10.1159/000343145. Epub 2012 Nov 1.
14. Stefanidis K, Askew CD, Greaves K, et al. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev*. 2018 Mar; 28(1):1-15. doi: 10.1007/s11065-017-9359-z. Epub 2017 Aug 30.
15. O'Donnell M, Teo K, Gao P, et al. Cognitive impairment and risk of cardiovascular events and mortality. *Eur Heart J*. 2012 Jul; 33(14):1777-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehs053. Epub 2012 May 2.
16. Twig G, Tirosh A, Derazne E, et al. Cognitive function in adolescence and the risk for premature diabetes and cardiovascular mortality in adulthood. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Dec 5;17(1):154. doi: 10.1186/s12933-018-0798-5.
17. Skoog J, Backman K, Ribbe M, et al. A Longitudinal Study of the Mini-Mental State Examination in Late Nonagenarians and Its Relationship with Dementia, Mortality, and Education. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Jun;65(6): 1296-1300. doi: 10.1111/jgs.14871. Epub 2017 Mar 21.
18. Zhou Y, Dong B, et al. Predictors of 49-month mortality in Chinese nonagenarians and centenarians in PLAD study. *Aging Clin Exp Res*. 2015 Dec;27(6):821-7. doi: 10.1007/s40520-015-0355-y. Epub 2015 Apr 7.
19. DeCarli C. Assessing the brain as an end-organ of vascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Jun 26;9(8):435-6. doi: 10.1038/nrcardio.2012.92. Zou C.

Поступила 31.03.2019

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.

Математическое моделирование ишемического инсульта

Ершов В.И.^{1,3}, Чирков А.Н.^{1,2}, Гончар-Зайкин А.П.¹, Лященко С.Н.¹, Лозинская Т.Ю.¹, Гумалатова Н.В.^{1,3},
Кузнецов Г.Э.^{1,3}, Тенчурина Л.Р.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия;
²ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, Россия; ³Университетский научно-клинический
центр неврологии, нейрохирургии и нейрореаниматологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова»,
Оренбург, Россия

¹460000, Оренбург, ул. Советская, 6; ²460018, Оренбург, ул. Аксакова, 23; ³460000, Оренбург, проспект Победы, 140В

Цель исследования — определение прогностического значения показателей водно-электролитного баланса в острейшем периоде тяжелого ишемического инсульта (ИИ).

Пациенты и методы. Обследовано 150 больных с тяжелым ИИ различной локализации и патогенетических подтипов. Изучалось влияние осмолярности и уровня натрия плазмы крови в 1-е сутки заболевания на течение и прогноз ИИ.

Результаты и обсуждение. Установлено, что наиболее распространенным видом нарушений водно-электролитного статуса у пациентов с тяжелым ИИ является гипернатриемический гиперосмолярный синдром, который развивается в дебюте тяжелого ИИ, служит фактором неблагоприятного исхода и сопровождается высокой летальностью.

Частота летальных исходов при гипоосмолярных синдромах выше, чем при нормальных значениях осмолярности плазмы крови, но существенно ниже, чем при гиперосмолярных синдромах. CSW (cerebral salt wasting) ассоциируется с более высокой летальностью, чем SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone), что является подтверждением худшего прогноза при гиповолемии, чем при нормо- и гиперволемии. Развитие синдрома несахарного диабета в дебюте ИИ отражает степень разрушения стволовых структур головного мозга и, соответственно, ассоциируется с максимальным уровнем летальных исходов. ИИ кардиоэмболического патогенетического подтипа характеризуется более тяжелым течением и более высоким уровнем вероятной летальности как при гипоосмолярных, так и при нормоосмолярных состояниях.

Заключение. Нарушения водно-электролитного гомеостаза имеют существенное прогностическое значение для исхода ИИ. При этом ведущая роль принадлежит гиперосмолярному гипернатриемическому синдрому, при котором наиболее высока вероятность летального исхода и требуются постоянный мониторинг состояния пациента и высокая скорость принятия решений, направленных на коррекцию данного состояния. Терапевтическая тактика при синдроме несахарного диабета зависит от срока ИИ. Риск летального исхода при кардиоэмболическом патогенетическом подтипе ИИ выше, чем при атеротромботическом инсульте, при любых уровнях осмолярности и натрия плазмы крови.

Ключевые слова: ишемический инсульт; патогенетический подтип; осмолярность.

Контакты: Вадим Иванович Ершов; ervad2010@yandex.ru

Для ссылки: Ершов ВИ, Чирков АН, Гончар-Зайкин АП и др. Математическое моделирование ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):38–43.

Mathematical modeling of ischemic stroke

Ershov V.I.^{1,3}, Chirkov A.N.^{1,2}, Gonchar-Zaykin A.P.¹, Lyashchenko S.N.¹, Lozinskaya T.Yu.¹, Gumalatova N.V.^{1,3}, Kuznetsov G.E.^{1,3},
Tenchurina L.R.^{1,3}

¹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia; ²Orenburg Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russia; ³University Research and Clinical Center for Neurology, Neurosurgery, and Neurointensive Care, N.I. Pirogov City Clinical Hospital, Orenburg, Russia

¹6, Sovetskaya St., Orenburg 460000; ²23, Aksakov St., Orenburg 460018; ³140B, Pobeda Prospect, Orenburg 460000

Objective: to determine the prognostic value of the indicators of fluid and electrolyte balance in the acutest period of severe ischemic stroke (IS).

Patients and methods. A total of 150 patients with severe IS of various locations and pathogenetic subtypes were examined. The impact of plasma osmolarity or sodium levels on the course and prognosis of IS was studied on day 1 of the disease.

Results and discussion. It has been established that in patients with severe IS, the most common type of fluid and electrolyte imbalance is hyperosmolar hypernatremic syndrome that develops at the onset of severe IS, serves as a factor for poor outcome, and is accompanied by high mortality. The rate of fatal outcomes in hypoosmolar syndromes is higher than that in normal plasma osmolarity, but significantly lower than that in hyperosmolar syndromes. Cerebral salt wasting (CSW) is associated with a higher mortality rate than syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), which confirms a worse prognostic value in hypovolemia than in normo- and hypervolemia. The development of diabetes insipidus at the onset of IS reflects the degree of brainstem structural destruction and, accordingly, is associated with the highest rate of fatal outcomes. The cardioembolic pathogenetic subtype of IS is characterized by a more severe course and a higher probable mortality rate in both hypoosmolar and normosmolar conditions.

Conclusion. Impaired fluid and electrolyte homeostasis is of significant prognostic value for the outcome of IS. In this case, the leading role is played by the hyperosmolar hypernatremic syndrome, in which the probability of a fatal outcome is highest and there is a need for continuous patient health monitoring and high-speed decision-making aimed to correct this condition. Therapeutic policy for diabetes insipidus depends on the duration of IS. The risk for fatal outcome in the cardioembolic pathogenetic subtype of IS is higher than that in atherothrombotic stroke, at any plasma osmolality and sodium levels.

Keywords: ischemic stroke; pathogenetic subtype; osmolality.

Contact: Vadim Ivanovich Ershov; ervad2010@yandex.ru

For reference: Ershov VI, Chirkov AN, Gonchar-Zaykin AP, et al. Mathematical modeling of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):38–43.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-38-43

Ишемический инсульт (ИИ) занимает одно из ведущих мест среди причин инвалидизации и высокой смертности во всем мире [1–6]. Наиболее существенные и прогностически значимые нарушения, связанные непосредственно с ишемическим поражением головного мозга, происходят в остром периоде инсульта, длящемся до 5 сут [7, 8]. Острый период инсульта манифестирует системными расстройствами водно-электролитного состояния [9]. Это центральный сольтеряющий синдром (cerebral salt wasting, CSW), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH), синдром несахарного диабета [10–13]. Возникновение этих синдромов связано с дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы и нарушением выработки центрального и переднего натрийуритического факторов [14–19]. Принято считать, что кардиоэмболический подтип ИИ отличается более тяжелым течением и худшим прогнозом по сравнению с атеротромботическим [20–25]. В то же время отсутствуют сведения о влиянии осмолярности плазмы крови и уровня натрия на прогноз различных патогенетических подтипов ИИ [21, 26–28]. Обоснованно возникает вопрос: каково прогностическое значение нарушений водно-солевого равновесия в разные сроки развития заболевания [21, 29, 30]?

Цель исследования – определение прогностического значения нарушений водно-электролитного гомеостаза в остром периоде тяжелого ИИ.

Пациенты и методы. В соответствии с дизайном исследования была отобрана группа из 150 пациентов в возрасте 30–80 лет с тяжелым ИИ атеротромботического и кардиоэмболического подтипов (>14 баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США – National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) в 1-е сутки заболевания. Диагноз ИИ основывался на клинических данных и был подтвержден результатами комплексной компьютерной томографии. Подтип инсульта устанавливали по критериям TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment). В условиях реанимационного отделения сосудистого центра пациентам проводилась максимально унифицированная интенсивная и специальная терапия на основании европейских рекомендаций 2008 г. (The European Stroke Organisation, ESO), а также стандартов Минздрава России.

У всех пациентов осуществляли пролонгированное лабораторное мониторирование уровня электролитов плазмы, прежде всего натрия, в течение первых 5 сут. Определяли осмолярность плазмы крови и уровень натрия мочи. В 1-е сутки ИИ исследовали содержание антидиуретического гормона (АДГ). Волемичность и объем циркулирующей крови оценивали посредством эхокардиографии. О нали-

чии синдромов несахарного диабета, CSW и SIADH судили по уровню АДГ и центрального натрийуритического пептида (BNP).

Пациентов исключали из исследования в случае ИИ с состояниями, характеризующимися изменением осмолярности плазмы неэлектролитной природы.

Изучали зависимость вероятности летального исхода от осмолярности плазмы крови у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ИИ в определенные сроки острейшего периода методом нелинейной регрессии. В качестве базовой математической модели было принято уравнение Берталанфи с модификациями. Различия между моделями определяли для фиксированных отрезков исходного показателя.

Для статистической обработки результатов использовали критерии Фишера и Стьюдента. Значимыми считали различия между группами при $p < 0,05$.

Результаты. У 60 пациентов был кардиоэмболический подтип ИИ, у 90 – атеротромботический. Среди пациентов с кардиоэмболией умерли 26 (43,3%), с атеротромбозом – 32 (35,5%). SIADH наблюдался у 10 (6,7%) пациентов, из них у 2 с кардиоэмболическим подтипом ИИ и у 8 с атеротромботическим. CSW выявлен у 2 (1,3%) больных: у 1 с кардиоэмболическим подтипом ИИ и у 1 с атеротромботическим. Клинически развернутый синдром несахарного диабета имелся у 6 (4 %) больных: у 3 с кардиоэмболическим подтипом ИИ и у 3 с атеротромботическим. Гиперосмолярный гипернатриемический синдром в 1-е сутки заболевания развился у 30 больных. При этом у 10 (6,7%) из них (у 3 с атеротромбозом и у 7 с кардиоэмболией) он носил гиповолемический характер. У 20 (13,3%) больных отмечалась нормо- или гиперволемия: у 13 с атеротромбозом, у 7 с кардиоэмболией.

Летальность при гиповолемическом синдроме достигала $70 \pm 7,33\%$, в то время как при нормо- и гиперволемии она составляла $30 \pm 7,33\%$ ($p < 0,05$). При высоких показателях осмолярности уровень летальности не зависел от патогенетического подтипа ИИ. Данные таблицы демонстрируют, что развитие гиповолемического гиперосмолярного синдрома в исследуемой группе было связано со значительной депрессией выработки АДГ. Причем уровень АДГ был ниже при кардиоэмболическом ИИ ($1,4 \pm 0,02$ пмоль/л), чем при атеротромботическом ($1,8 \pm 0,02$ пмоль/л). Кроме того, у пациентов с кардиоэмболией отмечалось значительное увеличение уровня гормонально неактивного мозгового BNP (до $1980 \pm 6,7$ пг/л). Сочетание низкого уровня АДГ и высокого содержания NT-proBNP у пациентов с кардиоэмболическим инсультом было обусловлено большим объемом поражения структур головного мозга и, соответственно, более

Изменение уровней АДГ и NT-proBNP у пациентов с тяжелым ИИ различных патогенетических подтипов

Показатель	Гипернатриемия (n=30)			
	гиповолемия, 33,4±5,48* (n=10) КЭ-подтип, 70±27,53* (n=7)	АТ-подтип, 30±27,53 (n=3)	нормо- и гиперволемия, 60,6±7,63* (n=20) КЭ-подтип, 35±19,53* (n=7)	АТ-подтип, 65±19,53* (n=13)
Осмолярность плазмы, мосмоль/л	301,5±1,05	296,4±1,05	296,3±1,03	294,5±1,03
Уровень натрия плазмы, ммоль/л	151,3±1,17	146,4±1,17	145,7±1,14	143,6±1,14
АДГ, пмоль/л	1,4±0,02	1,8±0,02	1,7±0,015	2,4±0,015
NT-proBNP, пг/л	1980±6,7	830±6,7	500±4,5	220±4,5
NIHSS, баллы	27±1,25	16,5±1,25	15±1,13	15,0±1,13

Примечание. Представлены средние показатели. В скобках — процент больных. * — $p < 0,05$; КЭ — кардиоэмболический, АТ — атеротромботический подтип ИИ.

грубым неврологическим дефицитом (средний балл по NIHSS 27±1,25). При этом средние значения осмолярности и натрия плазмы крови также превышали норму. У пациентов с атеротромботическим ИИ в группе гиперосмолярных гиповолемических синдромов достоверно зафиксировано повышение уровня NT-proBNP до 830±6,7 пг/л, причем показатели натрия и осмолярности плазмы крови стремились к нормальным (146,4±1,17 ммоль/л и 296,4±1,05 мосмоль/л соответственно). Тяжесть инсульта по шкале NIHSS также была значительно ниже (16,5±1,25 балла).

В группе пациентов с нормо- и гиперволемическим гиперосмолярным синдромом при кардиоэмболическом ИИ наблюдалось снижение уровня АДГ (1,7±0,015 пмоль/л) при относительно невысоком уровне NT-proBNP (500±4,5 пг/л). Осмолярность и уровень натрия в плазме крови практически не превышали нормальные показатели (296,3±1,03 мосмоль/л и 145,7±1,14 ммоль/л соответственно). У больных с атеротромботическим ИИ с нормо- и гиперволемическим синдромом зафиксированы нормальные значения АДГ и NT-proBNP (2,4±0,015 пмоль/л и 220±4,5 пг/л соответственно). У больных с нормо- и гиперволемическими синдромами при различных патогенетических подтипах ИИ его тяжесть была сопоставима и составила в среднем 15,0±1,13 балла по NIHSS.

У всех пациентов с гиповолемической гипернатриемией и у части пациентов с нормоволемической гипернатриемией отмечалось снижение уровня АДГ <1,4 пмоль/л, что являлось своеобразным биохимическим маркером тяжести ИИ и свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс подкорковых структур.

Предлагаемый подход к построению модели математического прогнозирования, несомненно, приближает нас к решению поставленной задачи. Модели зависимости вероятной летальности от осмолярности плазмы крови для ИИ различных патогенетических подтипов имеют общий логико-математический вид и могут быть описаны модификациями уравнения Берталанфи, которое приведено ниже:

$$Y = \frac{Y_0 \cdot Y_b}{(Y_0^k + (Y_b^k - Y_0^k) \cdot e^{-mx})^{1/k}},$$

где X — уровень натрия плазмы или осмолярность; Y — вероятность летального исхода (в %); Y_0 и Y_b — соответственно

минимальное и максимальное значения уровня летальности при ИИ (в %); k , m — неопределенные коэффициенты, вычисленные методом наименьших квадратов, единые для всех значений X ; e — основание натурального логарифма.

При изучении зависимости вероятной летальности от осмолярности плазмы крови для 1-х суток развития ИИ были выявлены следующие закономерности (рис. 1). До отметки 290–295 мосмоль/л не происходит значимого увеличения уровня вероятной летальности. После достижения порога в 297 мосмоль/л, согласно полученной кривой, прогноз ИИ становится неблагоприятным. А при осмолярности плазмы 300 мосмоль/л показатель вероятной летальности стремится к 100.

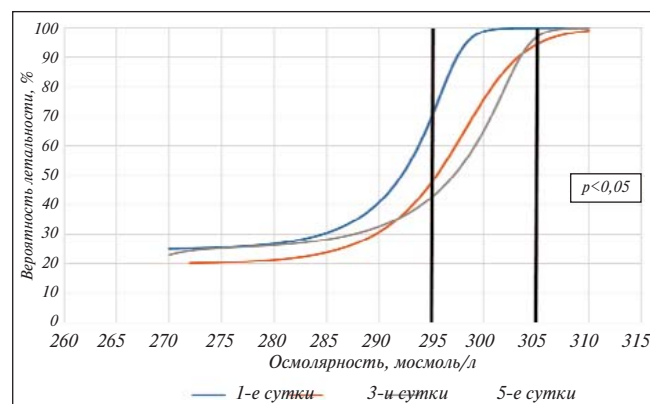


Рис. 1. Модель зависимости вероятной летальности от показателя осмолярности плазмы крови в 1-е, на 3-и и 5-е сутки после развития тяжелого ИИ

На 3-и и 5-е сутки заболевания графики зависимости вероятной летальности от показателя осмолярности плазмы оказались смещены вправо по сравнению с 1-ми сутками инсульта, что указывало на лучший прогноз при сопоставимых значениях осмолярности. Таким образом, было установлено статистически значимое различие влияния показателя осмолярности плазмы крови на вероятную летальность пациентов с ИИ в 1-е и на 3-и сутки после развития заболевания ($p < 0,05$). Пороговый уровень осмолярности плазмы крови при этом в 1-е сутки составляет 290 мосмоль/л, на 3-и сутки — 294,0 мосмоль/л.

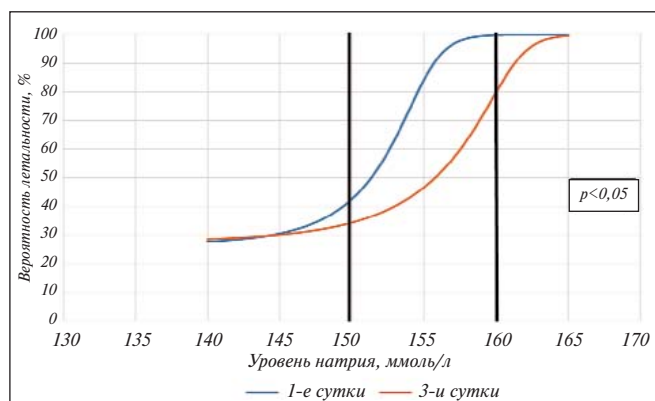


Рис. 2. Модель зависимости вероятной летальности от уровня натрия в плазме крови в 1-е и на 3-и сутки после развития тяжелого ИИ

При оценке зависимости вероятной летальности от уровня натрия плазмы для 1-х суток получены схожие закономерности (рис. 2). Было показано, что нормальным значениям натрия в плазме крови при тяжелом ИИ соответствует относительно невысокий уровень вероятной летальности — от 28 до 30%. Резкое увеличение вероятной летальности отмечается, начиная с уровня 150,1 ммоль/л. А при превышении показателя в 155 ммоль/л прогноз становится крайне неблагоприятным.

В 1-е и на 3-и сутки развития ИИ при значениях натрия в плазме крови от 134 до 145 ммоль/л ситуация сопоставимая: течение заболевания относительно благоприятное, и уровень вероятной летальности минимальный. Однако после прохождения порога в 150 ммоль/л зависимость вероятной летальности от уровня натрия плазмы крови в 1-е и на 3-и сутки статистически значимо различается ($p < 0,05$). Можно предположить, что начиная с 3-х суток отмечается более высокая устойчивость пациентов к гипернатриемии, и это, вероятно, объясняется включением механизмов компенсации в ответ на прогрессирование отека головного мозга и повышение внутричерепного давления. Пороговый уровень натрия в плазме крови, превышение которого связано со значительным увеличением риска летального исхода, для 1-х суток составляет 150 ммоль/л, а для 3-х суток — 156 ммоль/л.

При изучении зависимости вероятной летальности от показателя осмолярности плазмы крови у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ИИ были выявлены следующие закономерности (рис. 3). Графические данные указывают на стереотипные закономерности для обоих патогенетических подтипов ИИ. Однако очевидно, что при одинаковых значениях осмолярности плазмы крови в 1-е сутки заболевания кардиоэмболический инсульт отличался отрицательным прогнозом и более высоким уровнем вероятной летальности. Для осмолярности плазмы крови от 270,0 до 280,0 мосмоль/л данные различия носят статистически достоверный характер ($p < 0,05$).

Наименьший уровень летальности соответствует осмолярности плазмы крови от 275 до 290 мосмоль/л. Причем колебания вероятной летальности для кардиоэмболического инсульта лежат в пределах 38,1–41,5%, а для атеротромботического — 26,6–30,1%. Пациенты этой группы имели грубый неврологический дефицит, но находились в ясном

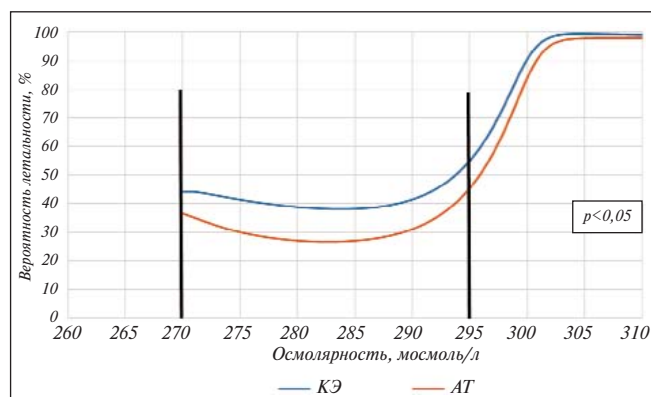


Рис. 3. Зависимость уровня вероятной летальности от показателя осмолярности плазмы крови для ИИ кардиоэмболического (КЭ) и атеротромботического (АТ) подтипов

сознании. Данные показатели осмолярности плазмы крови тождественны нормальным и, соответственно, характеризуются наименьшим уровнем вероятной летальности во всей исследуемой группе.

При достижении порога осмолярности плазмы крови в 297 мосмоль/л увеличивается тенденция к росту вероятной летальности. Критическим как для кардиоэмболического, так и для атеротромботического патогенетического подтипа ИИ в 1-е сутки заболевания является значение осмолярности 297 мосмоль/л, при котором отмечается резкое увеличение числа летальных исходов. На этом этапе различия между графическими «кривыми» перестают быть статистически значимыми, а становятся сопоставимыми для обоих патогенетических подтипов. При осмолярности плазмы крови 303 мосмоль/л и выше вероятность летального исхода для обоих подтипов ИИ стремится к 100%.

Обсуждение. Согласно полученным данным, угнетение синтеза АДГ является существенным показателем объема поражения головного мозга и фактором, определяющим неблагоприятный исход при ИИ. Наличие достоверных прогностических различий при одинаковом уровне исходных показателей может явиться основанием для изменения тактики ведения больного, относящегося к группе с отрицательным прогнозом, что требует дальнейшего изучения влияния осмолярности плазмы крови в различные сроки развития острейшего периода заболевания на течение и прогноз ИИ кардиоэмболического и атеротромботического подтипов.

Показано, что частота летальных исходов при гипоосмолярных синдромах выше, чем при нормальных значениях осмолярности плазмы крови, но существенно ниже, чем при гиперосмолярных синдромах. Причем CSW ассоциируется с более высокой летальностью, чем SIADH. Данное утверждение не противоречит мнению других авторов. Так, большинство исследователей сходятся в том, что смертность в группе пациентов с ИИ и гипонатриемическим синдромом превышает таковую у пациентов с нормальным уровнем натрия. При этом представленные в литературе данные о степени влияния гипонатриемии на исходы ИИ неоднозначны [13]. Ряд авторов указывает на отсутствие непосредственного увеличения частоты летальных исходов в данной группе в период госпитализации по поводу инфаркта мозга и вместе тем отмечает рост смертности в первые

3 года после перенесенного инсульта. Другие исследователи подтверждают непосредственное влияние гипонатриемии на показатели госпитальной летальности. При этом не подвергается сомнению то, что гипонатриемические синдромы при ИИ представлены в большинстве случаев двумя состояниями — SIADH и CSW.

Основная часть исследователей придерживается мнения, что повышение осмолярности и уровня натрия в дебюте ИИ является одним из прогностических критериев неблагоприятного исхода [13, 26]. Для натрия это 160 ммоль/л, а для осмолярности — 296 мосмоль/л. Интересно, что данные значения определены для дебюта ИИ. Мы не нашли сведений об изменении степени влияния уровня натрия и осмолярности плазмы на исходы заболевания в различные сроки. Также большинство авторов согласны в том, что гиповолемия также является самостоятельным предиктором неблагоприятного исхода ИИ, и это подтверждено и в нашем исследовании.

Нам представляется, что формирование синдрома несахарного диабета и, соответственно, существенное повышение осмолярности плазмы крови объясняются наличием драматического повреждения структур головного мозга, в том числе гипоталамо-гипофизарной области. Таким образом, можно полагать, что гиперосмолярный синдром является отражением степени разрушения стволовых структур головного мозга — синдромом «выпадения». Следовательно, чем выше осмолярность, тем больше объем повреждения гипоталамо-гипофизарной области, при условии адекватности проводимой терапии. Меньшую роль гипоосмолярных синдромов в танатогенезе ИИ можно объяснить как относительной редкостью развития этих состояний (в 8% слу-

чаев в исследованной нами группе), так и лучше разработанной тактикой их коррекции. Более высокая летальность при CSW является отражением утверждения, что гиповолемические синдромы имеют худший прогноз, чем нормо- и гиперволемические.

Обсуждаются различия в течении кардиоэмболического и атеротромботического ИИ [16, 23]. Согласно полученной в нашем исследовании математической модели, ИИ кардиоэмболического патогенетического подтипа характеризуется более тяжелым течением и более высоким уровнем вероятной летальности как при гипоосмолярных, так и при нормоосмолярных состояниях. Очевидно, что процесс формирования водно-электролитных нарушений у пациентов с инфарктом мозга обусловлен в первую очередь объемом и локализацией повреждения. При этом следует помнить, что тяжесть кардиоэмболического варианта ИИ определяется не только непосредственным повреждением вещества головного мозга, но и состоянием сердечно-сосудистой системы.

Заключение. Нарушения водно-электролитного гомеостаза имеют существенное прогностическое значение для исхода ИИ. При этом ведущая роль принадлежит гиперосмолярному гипернатриемическому синдрому, при котором наиболее высока вероятность летального исхода и требуются постоянный мониторинг состояния пациента и высокая скорость принятия решений, направленных на коррекцию данного состояния. Терапевтическая тактика при синдроме несахарного диабета зависит от давности ИИ. Риск летального исхода при кардиоэмболическом патогенетическом подтипе ИИ выше, чем при атеротромботическом инсульте, при любых уровнях осмолярности и натрия плазмы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Социальная поддержка и риск инсульта: эпидемиологическое исследование населения в возрасте 25–64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ MONICA-psycho-social). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):12–20. [Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Social support and stroke risk: an epidemiological study of a population aged 25–64 years in Russia/Siberia (the WHO MONICA-psycho-social program). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):12–20. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-12-20
2. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;107(6):4–10. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. The problem of stroke in the Russian Federation: the time of active joint actions. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(6):4–10. (In Russ.).]
3. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Камчатнов ПР и др. Церебральный инсульт. Consilium Medicum. 2014;16(12):13–7. [Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR, et al. Cerebral stroke. *Consilium Medicum*. 2014;16(12):13–7. (In Russ.).]
4. Клочихина ОА, Стаховская ЛВ. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(6):63–9. [Klochikhina OA, Stakhovskaya LV. Analysis of epidemiological indicators of stroke according to territorial and population registers 2009–2012. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(6):63–9. (In Russ.).]
5. Стаховская ЛВ, Клочихина ОА, Богатырева МД и др. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(5-1):4–10. [Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, et al. Epidemiology of stroke in Russia based on the results of the territorial and population register (2009–2010). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(5-1):4–10. (In Russ.).]
6. Favate AS. Epidemiology of ischemic stroke. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):967–980. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.013.
7. 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: 0.14412/2074-2711-2018-1-24-31
8. Филимонова ПА, Волкова ЛИ, Алашеев АМ и др. Внутрибольничный инсульт у пациентов после кардиохирургических операций и инвазивных вмешательств на сердце. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):38–45. [Filimonova PA, Volkova LI, Alashev AM, et al. In-hospital stroke in patients after cardiac surgery or invasive interventions. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):38–45. (In Russ.).] Doi: 0.14412/2074-2711-2017-4-38-45
9. Widimsky P. What is new in ischemic stroke? *Dialogues in Cardiovascular Medicine*. 2017;22(3):25–26.

10. Савин ИА, Попугаев КА, Ошоров АВ и др. Несахарный диабет в остром периоде субарахноидального кровоизлияния. Анестезиология и реаниматология. 2007;(2): 57-62. [Savin IA, Popugaev KA, Oshorov AV, et al. Diabetes insipidus in the acute period of subarachnoid hemorrhage. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2007;(2):57-62. (In Russ.)].
11. Шекочихин ДЮ, Козловская НЛ, Копылов ФЮ и др. Гипонатриемия: клинический подход. Терапевтический архив. 2017;89(8): 134-40. [Shchekochikhin DYU, Kozlovskaya NL, Kopylov FYU, et al. Hyponatremia: a clinical approach. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(8): 134-40. (In Russ.)].
12. Balasubramanian A, Flareau D, Sourbeer J. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *Hospital Physician*. 2007 Apr;39:33-6.
13. Kembuan MAHN, Sekeon SAS. Electrolyte disturbances among acute stroke patients in Manado, Indonesia. *GJMEDPH*. 2014;3(1).
14. Савин ИА, Горячев АС. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации. Москва; 2015. [Savin IA, Goryachev AS. *Vodno-elektrolitnye narusheniya v neuroreanimatsii* [Water-electrolyte disorders in neuro-resuscitation]. Moscow; 2015.]
15. Peri A, Parenti G, Pirozzi N, et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Endocrinol Invest*. 2010 Oct;33(9):671-82. doi: 10.1007/BF03346668. Epub 2010 Oct 8.
16. Rost N, Biffi A, Cloonan L, et al. Brain Natriuretic Peptide Predicts Functional Outcome in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012 Feb; 43(2):441-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.629212. Epub 2011 Nov 23.
17. Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jun;162 Suppl 1:S13-8. doi: 10.1530/EJE-09-1057. Epub 2010 Feb 17.
18. Sviri GE, Shik V, Raz B, Soustiel JF. Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003 Oct; 145(10):851-60; discussion 860.
19. Vinay PA, Daneault S, Seck M, et al. SIADH syndrome related to the dying process. *Medicine Palliative*. 2011;10(3):137-143.
20. Янишевский СН. Современные стратегии повышения эффективности и безопасности профилактики и лечения эмболического инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, возможности нейтрализующей терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):116-20. [Yanishevskii SN. Current strategies to improve the efficiency and safety of prevention and treatment of embolic stroke in non-valvular atrial fibrillation: possibilities of neutralizing therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):116-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-116-120
21. Чирков АН, Ершов ВИ. Прогностическое значение водно-электролитных нарушений в острейший период тяжелого ишемического инсульта. Анестезиология и реаниматология. 2016;61(6):404-7. [Chirkov AN, Ershov VI. Prognostic value of water-electrolyte disorders in the acute period of severe ischemic stroke. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016; 61(6):404-7. (In Russ.)].
22. Kim YD, Hong HJ, Cha MJ, et al. Determinants of infarction patterns in cardioembolic stroke. *Eur Neurol*. 2011;66(3):145-50. doi: 10.1159/000330563. Epub 2011 Aug 26.
23. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes, a population-based study. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2735-40.
24. Mehndiratta P, Worrall BB, Chapman SS. Etiologic stroke subtypes: updated definition and efficient workup strategies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015 Jan;17(1):357. doi: 10.1007/s11936-014-0357-7.
25. Memon RA, Dahri AH, Memon S. Frequency and type of stroke in hypertensive patients. *Medical Forum Monthly*. 2011;22(10):31-34.
26. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, et al. Influence of Raised Plasma Osmolality on Clinical Outcome After Acute Stroke. *Stroke*. 2000 Sep;31(9):2043-8.
27. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, et al. Etiologic Diagnosis of Ischemic Stroke Subtypes With Plasma Biomarkers. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2280-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505354. Epub 2008 Jun 5.
28. Wessler BS, Kent DM. Controversies in cardioembolic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015 Jan;17(1):358. doi: 10.1007/s11936-014-0358-6.
29. Ершов ВИ, Чирков АН. Алгоритмы коррекции водно-электролитных нарушений у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3/2):31-4. [Ershov VI, Chirkov AN. Algorithms for correction of water-electrolyte disorders in patients with severe ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3/2): 31-4. (In Russ.)].
30. Ершов ВИ, Чирков АН. Гиперволемическая гипернатриемия в дебюте тяжелого ишемического инсульта как предиктор неблагоприятного исхода. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(6):10-3. [Ershov VI, Chirkov AN. Hypervolemic hypernatremia in the onset of severe ischemic stroke as a predictor of adverse outcome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(6):10-3. (In Russ.)].

Поступила 8.10.2019

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.

Определение мишени для транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентным к фармакотерапии депрессивным эпизодом на основе индивидуальных параметров функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (пилотное слепое контролируемое исследование)

Пойдашева А.Г.¹, Синицын Д.О.¹, Бакулин И.С.¹, Супонева Н.А.¹, Масленников Н.В.², Цукарзи Э.Э.², Мосолов С.Н.², Пирадов М.А.¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

¹125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²119034, Москва, Кропоткинский пер., 23

Высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) одобрена FDA (Food and Drug Administration) для терапии фармакорезистентных депрессивных расстройств. Одним из подходов, способных увеличить результативность метода, может стать индивидуальное определение мишени для стимуляции.

Цель исследования — сравнение эффективности и переносимости стандартного и персонифицированного протоколов рТМС.

Пациенты и методы. В исследование включено 30 пациентов с фармакорезистентным депрессивным расстройством, которые псевдорандомизированно распределены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и тяжести эпизода. В основной группе мишень локализовалась в точке в пределах дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) левого полушария с максимальной отрицательной функциональной связностью с субгенуальной поясной корой. В группе контроля точка стимуляции отстояла на 5 см впереди от первичной моторной коры (зона кисти). Всем пациентам проведено 20 сессий высокочастотной рТМС ДЛПФК. Для клинической оценки использовались шкала депрессии Бека и краткая форма опросника качества жизни SF-36 (The Short Form-36) до начала, после 10 и 20 процедур рТМС соответственно. Переносимость оценивалась с помощью стандартизированных опросников во время и в течение 24 ч после каждой процедуры.

Результаты и обсуждение. В основной группе значимая редукция баллов по шкале депрессии Бека и увеличение балла в разделе «Психическое здоровье» SF-36 наблюдались как после 10, так и после 20 сеансов рТМС, в контрольной группе — только после 20 сеансов. Редукция баллов по шкале депрессии Бека до и после 10 и 20 сессий соответственно значимо не различалась в двух группах. Проведенное исследование может считаться пилотным в области поиска алгоритмов повышения эффективности рТМС ДЛПФК при фармакорезистентной депрессии с использованием алгоритма персонификации выбора мишени. Продemonстрировано более быстрое наступление клинического эффекта у пациентов основной группы. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Во время сессии пациентов беспокоили головокружение, головная боль, сокращение мимической мускулатуры, в течение 24 ч после процедуры — головная боль, изменения настроения.

Заключение. В обеих группах рТМС удовлетворительно переносилась и была эффективна, однако персонифицированный подбор мишени ускорил наступление клинического эффекта.

Ключевые слова: ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; депрессия; функциональная магнитно-резонансная томография покоя; функциональная связность.

Контакты: Александра Георгиевна Пойдашева; alexandra.poydasheva@gmail.com

Для ссылки: Пойдашева АГ, Синицын ДО, Бакулин ИС и др. Определение мишени для транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентным к фармакотерапии депрессивным эпизодом на основе индивидуальных параметров функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (пилотное слепое контролируемое исследование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):44–50.

Target determination for transcranial magnetic stimulation in patients with a pharmacotherapy-resistant depressive episode based on the individual parameters of resting-state functional magnetic resonance imaging (a pilot blind controlled trial)

Poydasheva A.G.¹, Sinityn D.O.¹, Bakulin I.S.¹, Suponeva N.A.¹, Maslennikov N.V.², Tsukarzi E.E.², Mosolov S.N.², Piradov M.A.¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia; ²V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367; ²23, Kropotkinsky Lane, Moscow 119034

High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of pharmacotherapy-resistant depressive disorders (DD). Individual target determination for stimulation can be one of the approaches that can increase the efficiency of the technique.

Objective: to compare of the effectiveness and tolerability of standard and personalized rTMS protocols.

Patients and methods. The investigation enrolled 30 patients with pharmacotherapy-resistant DD who were pseudo-randomized into two groups matched for age, gender, and episode severity. In the study group, the target was located at a point within the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) with maximum negative functional connectivity of the subgenual cingulate cortex. In the control group, the stimulation point was 5 cm anterior to the primary motor cortex (hand area). All the patients underwent 20 sessions of high-frequency rTMS DLPFC. For clinical evaluation, the investigators used the Beck Depression Inventory (BDI) and the 36-item Short Form Health Survey (SF-36) questionnaire before and after 10 and 20 rTMS sessions, respectively. Tolerability was assessed using the standardized questionnaires during and within 24 hours after each session. **Results and discussion.** The study group showed a significant reduction in BDI scores and an increase in the SF-36 ("Mental Health" section) scores after both 10 and 20 rTMS sessions; the control group had those only after 20 sessions. The two groups exhibited no significant differences in the reduction of BDI scores before and after 10 and 20 sessions, respectively.

The investigation can be considered to be pilot in searching for algorithms to enhance the efficiency of rTMS DLPFC in pharmacotherapy-resistant depression using the algorithm for personification of target selection. It demonstrated the more rapid onset of a clinical effect in the study group patients. No serious adverse events were reported. The patients had dizziness, headache, and contraction of the facial muscles during the session; headache and mood changes within 24 hours after it.

Conclusion. In both groups, rTMS was satisfactorily tolerated and effective; however, personalized target selection accelerated the onset of a clinical effect.

Keywords: repetitive transcranial magnetic stimulation; depression; resting-state functional magnetic resonance imaging; functional connectivity.

Contact: Aleksandra Georgievna Poydasheva; alexandra.poydasheva@gmail.com

For reference: Poydasheva AG, Sinitsyn DO, Bakulin IS, et al. Target determination for transcranial magnetic stimulation in patients with a pharmacotherapy-resistant depressive episode based on the individual parameters of resting-state functional magnetic resonance imaging (a pilot blind controlled trial). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):44–50.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-44-50

Депрессивное расстройство является одним из наиболее распространенных психических заболеваний. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общее число больных с депрессией с 2005 по 2015 г. увеличилось на 18,4%. В настоящий момент во всем мире депрессией страдает более 300 млн человек [1]. Основными терапевтическими стратегиями при рекуррентной депрессии являются фармакотерапия и психотерапевтические методики [2]. Однако несмотря на успехи фармакологии и появление в последние годы большого числа новых антидепрессантов, согласно исследованиям реальной эффективности (real-world effectiveness) препаратов, у трети пациентов депрессивный эпизод купируется при инициальной терапии, еще у трети — при добавлении 1–3 дополнительных препаратов [3]. У оставшейся трети пациентов диагностируется фармакорезистентная депрессия, ассоциированная только с 10–20% вероятностью наступления ремиссии [4]. В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение метода ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) для терапии фармакорезистентных депрессивных расстройств [5].

Метод рТМС — это последовательное нанесение на проекцию функциональных зон коры головного мозга нескольких (как правило, более 1000) электромагнитных стимулов с заданной постоянной частотой. Установлено, что рТМС оказывает долговременные эффекты на возбудимость коры, обусловленные влиянием на механизмы синаптической пластичности, в частности посредством активации глутаматных NMDA-рецепторов постсинаптической мембраны и формирования в результате этого феноменов долговременного потенцирования и долговременного ингибирования. Кроме того, в ряде исследований отмечено действие рТМС на секрецию нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, глиальные клетки, генетический аппарат нейронов и др. [6].

В последние 10–15 лет опубликованы результаты десятков рандомизированных контролируемых исследований, показавших эффективность различных протоколов рТМС в терапии фармакорезистентной депрессии [7]. Наиболее часто используемым протоколом является высокочастотная рТМС зоны дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) левого полушария. Согласно рекомендациям по применению рТМС в клинической практике, этому протоколу присвоен уровень доказательности А [8]. Однако доля пациентов, отвечающих на рТМС-терапию, составляет в среднем 50–55%, тогда как достичь клинической ремиссии удастся лишь в 30–35% случаев [9]. При этом недостаточная результативность рТМС связана в первую очередь с высокой межиндивидуальной вариабельностью эффекта, одной из причин которой может быть неоптимальный выбор мишени для стимуляции [9]. В настоящее время для клинической практики рекомендован «алгоритм 5 см», основанный на данных магнитно-резонансной морфометрии, полученных при исследовании большой популяции. В этом алгоритме в качестве мишени для стимуляции выбирается точка, отстоящая на 5 см кпереди от «горячей точки» двигательного представительства мышц кисти. Очевидным недостатком данного подхода является игнорирование индивидуальных размеров головы пациента. При использовании подобного алгоритма только у 36% испытуемых мишень располагалась в пределах ДЛПФК, тогда как у остальных 64% — на границе дорсолатеральной премоторной коры и ДЛПФК, что не могло не влиять на размер оказываемого эффекта [10]. Применение навигационных систем ТМС с возможностью точной анатомической локализации мишени в пределах ДЛПФК увеличивает эффективность терапии [11]. Однако и в ДЛПФК существует функциональная неоднородность, что требует поиска еще более прецизионных подходов к выбору мишени для стимуляции [12]. Современные методы нейровизуализации, в частности исследование функциональной коннективности (ФК) с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя

(фМРТn), позволяют не только изучать патофизиологию различных заболеваний [13], но и персонифицировать стратегию выбора мишени для стимуляции. При депрессии показаны разнонаправленные изменения активности BOLD-сигнала субгенуальной поясной коры (Cg) и ДЛПФК (причем если для Cg установлена гиперактивация, то для ДЛПФК, напротив, — снижение активности), нормализующиеся после эффективного лечения [14]. М.Д. Fox и соавт. [12] сообщили, что эффект рТМС при терапии депрессии тем выше, чем выше отрицательная ФК между стимулируемой зоной в ДЛПФК и Cg. Эти авторы предложили использовать метод оценки seed-коннективности для определения участка в ДЛПФК с максимальной негативной коннективностью с Cg, который впоследствии и станет мишенью для стимуляции [15].

Цель настоящего исследования — сравнение клинической эффективности и переносимости двух протоколов рТМС: со стандартным (согласно «алгоритму 5 см») и персонифицированным (путем оценки индивидуальной ФК) подбором мишени для стимуляции у больных с фармакорезистентным депрессивным эпизодом в рамках рекуррентного депрессивного расстройства.

Пациенты и методы. *Методика исследования.* В исследование включали пациентов 17–70 лет с фармакорезистентным депрессивным эпизодом умеренной или тяжелой степени выраженности без психотических симптомов в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (F 33.2 и F 33.3 по МКБ-10). Критерием терапевтической резистентности являлось отсутствие клинического эффекта двух или более курсов антидепрессантов разных фармакологических групп в адекватных дозах длительностью не менее 4 нед. В исследование не включали пациентов, имевших противопоказания к проведению МРТ и ТМС, беременных, лиц с тяжелой соматической патологией.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 9-4/16 от 05.10.16) и соответствовал принципам Хельсинкской декларации. Перед началом исследования все пациенты подписывали форму добровольного информированного согласия. Во время участия в исследовании все пациенты получали прежнюю, недостаточно эффективную антидепрессивную терапию, при этом дозы препаратов не изменяли.

Первичным критерием оценки эффективности терапии являлась редукция общего балла по самоопроснику для оценки депрессии Бека в динамике через 10 и 20 сеансов рТМС. Критерием ответа на терапию считалась редукция суммарного балла по этому опроснику более чем на 50% от исходного [16]. Вторичным критерием эффективности терапии была оценка качества жизни пациентов, которую проводили с помощью краткой формы опросника качества жизни (The Short Form-36, SF-36). Пациенты заполняли опросники трижды: до начала процедур рТМС (T0), после 10 (T1) и после 20 (T2) процедур. Наконец, третьим параметром была оценка переносимости рТМС с помощью двух специально разработанных опросников, оценивающих возникновение нежелательных явлений (НЯ) во время и в течение 24 ч после каждой процедуры. Для удобства анализа опросники были разделены на три подраздела: головная боль (с подробным описанием ее характера, локализации, длительности и интенсивности); неболевые неприятные

ощущения (сокращения мимических мышц, ощущения зуда в области стимуляции) и другие НЯ (сонливость, трудность концентрации внимания, головокружение и др.). В завершение анкеты пациент подтверждал желание продолжить процедуры или отказаться от них.

МРТ-данные. Всем пациентам до начала сеансов рТМС проводили нейровизуализационное исследование на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Verio (Erlangen, Siemens) с величиной магнитной индукции 3 Тл. В протокол сканирования входили следующие режимы: режим T1-взвешенных изображений с изотропным вокселем для получения анатомических данных высокого разрешения с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях (MPR), объемной реконструкции вещества головного мозга и наложения на них функциональных данных (TR 1900 мс, TE 2,47 мс, толщина среза 1 мм, количество срезов 176, время сканирования 4 мин 18 с); режим «мультипланарное градиентное эхо» для получения функциональных данных покоя (фМРТn) с целью проведения анализа ФК (ep2d_bold_moco: TR 2400 мс, TE 30 мс; flip angle 90°, matrix 64×64; FoV 192×192 mm², 36 срезов в аксиальной проекции). Препроцессинг полученных нейровизуализационных данных проводился с помощью программного обеспечения (ПО) CONN functional connectivity toolbox (<https://www.nitrc.org/projects/conn>), версия 17f и SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) и состоял из следующих последовательных шагов: сегментация структурных изображений, выравнивание функциональных изображений (коррекция движений головы в томографе во время проведения исследования), коррекция времени срезов, корегистрация структурных и функциональных изображений, нормализация в стандартное пространство MNI (Montreal Neurological Institute), обнаружение/удаление выбросов с помощью инструмента для обнаружения артефактов и пространственное сглаживание с гауссовым ядром шириной 8 мм. При этом для каждого пациента проводился контроль общего количества сканов-выбросов (менее половины). Удаление шумов было выполнено путем вычитания вклада следующих факторов с помощью линейной регрессии:

- 1) BOLD-сигнала от белого вещества и цереброспинальной жидкости (5 главных компонент каждого сигнала);
- 2) артефактов (по одному регрессору на каждый обнаруженный некорректный скан);
- 3) параметров движения (12 регрессоров: 6 параметров движений + 6 их производных первого порядка по времени).

Полученный в результате такой обработки сигнал был отфильтрован по частоте в интервале 0,008–0,09 Гц.

Определение мишени для рТМС. Все пациенты методом псевдорандомизации были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и тяжести депрессивного эпизода. Для каждого пациента основной группы (n=17) в ПО CONN была построена карта seed-коннективности, в которой в качестве seed-региона использовали Cg — сферу диаметром 10 мм с центром в координатах MNI (6, 16, -10). На втором этапе создавалась маска карты ФК, после чего проводилась процедура обратной нормализации, т. е. приведение созданной в нормализованном пространстве маски к индивидуальной структуре головного мозга. После окончания обработки созданная маска загружалась в аппарат для навигационной ТМС NBS Eximia Nexstim (рис. 1). В качестве мишени для рТМС использовалась точка, имевшая мак-

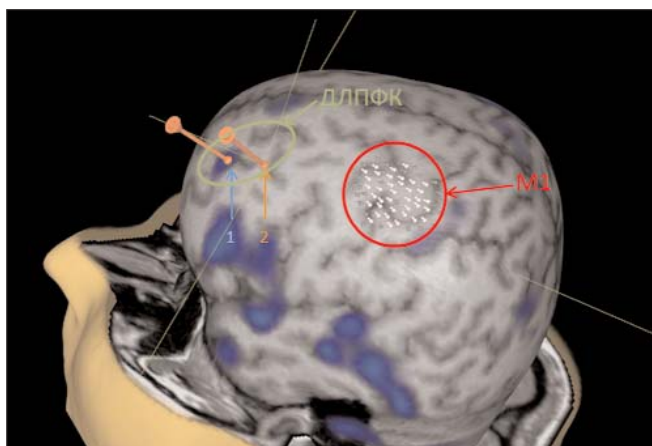


Рис. 1. Локализация мишени для навигационной рТМС. М1 — первичная моторная кора с картой моторного представительства мышцы, отводящей большой палец правой руки; 1 — мишень, определенная путем анализа индивидуальной фМРТn; 2 — мишень, определенная стандартным способом

Клинико-демографические характеристики пациентов с депрессией

Параметр	Контрольная группа (n=13)	Основная группа (n=17)	p-value
Возраст	41,5 [36; 46,5]	33,5 [28; 42]	>0,05
Мужчины/женщины	1/12	7/10	>0,05
Шкала депрессии Бека	22,5 [18; 27]	25,5 [20,5; 30,5]	>0,05

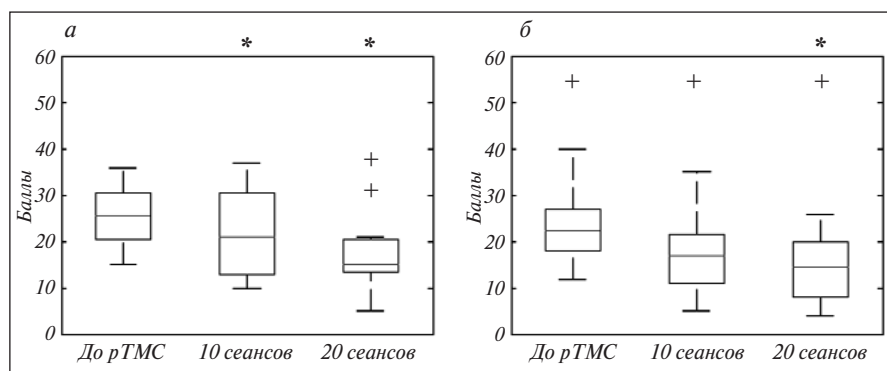


Рис. 2. Редукция суммарного балла по шкале депрессии Бека после 10 и 20 сеансов рТМС ДЛПФК левого полушария в основной (а) и контрольной (б) группах. Здесь и на рис. 3: * — статистически значимые различия по сравнению с оценкой до начала рТМС

симальный отрицательный коэффициент корреляции с Ст и анатомически находившаяся в пределах ДЛПФК. У пациентов контрольной группы (n=13) зону стимуляции выбирали на 5 см кпереди от точки с максимальной амплитудой вызванного моторного ответа (ВМО), зарегистрированного с помощью накожных электродов с *m. abductor pollicis brevis*. При этом проводили визуальный контроль положения точки стимуляции в пределах ДЛПФК.

РТМС. Пациентам обеих групп проведено 20 сеансов (в течение 4 недель, 5 дней в неделю с 2 выходными днями) высокочастотной рТМС левой ДЛПФК с использованием

аппарата Magstim Rapid2, калиброванного под навигационную систему NBS Eximia Nexstim. На протяжении сессии, а также в последующие дни стимуляции осуществляли контроль постоянной локализации катушки в пределах определенной на предварительном этапе мишени. Интенсивность стимуляции составляла 100% моторного порога покоя, который рассчитывали предварительно у каждого пациента, согласно алгоритму Rossini–Rothwell, с регистрацией ВМО с *m. abductor pollicis brevis*. Частота стимуляции составила 20 Гц, длительность трейна — 2 с, длительность межтрейнового интервала — 28 с, общее количество стимулов в каждую сессию — 3200.

Исследование переносимости рТМС. Все пациенты после каждой сессии рТМС заполняли два оригинальных, специально разработанных опросника, оценивающих возникновение НЯ непосредственно во время сессии, а также в последующие 24 ч.

Статистическая обработка. Статистический анализ проводился с помощью ПО MATLAB R2017a © (<https://www.mathworks.com>). Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили].

При анализе сопоставимости групп, а также при сравнении основной и контрольной групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна—Уитни. Для анализа динамики количественных признаков у пациентов одной группы применяли W-критерий Вилкоксона. Анализ влияния протокола выбора мишени для рТМС на долю пациентов, ответивших на лечение, проводили с помощью точного критерия Фишера. Порог статистической значимости был установлен на уровне $p=0,05$.

Результаты. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту и выраженности депрессивного расстройства, определенного по шкале депрессии Бека (см. таблицу).

Выраженность депрессивной симптоматики после курса рТМС статистически значимо снизилась как в основной, так и в контрольной группе (рис. 2).

Однако следует отметить, что в основной группе статистически значимое уменьшение баллов по шкале депрессии Бека отмечалось уже после

10 сеансов рТМС ($p=0,0071$) и сохранялось после 20 сеансов ($p=0,00037$), тогда как в контрольной группе значимое снижение баллов наблюдалось только после проведения 20 сеансов рТМС ($p=0,0039$), а после 10 процедур статистически значимых изменений не отмечалось ($p=0,0547$).

При исследовании влияния рТМС на качество жизни отмечена аналогичная закономерность. В контрольной группе увеличение баллов по разделу «Психический компонент» шкалы SF-36 становилось статистически значимым после проведения 20 ($p=0,0020$), но не 10 ($p=0,5195$) сеансов рТМС. В основной группе значимое изменение баллов на-

блюдалось как после 10 ($p=0,0465$), так и после 20 ($p=0,00024$) сеансов рТМС (рис. 3).

Влияния рТМС на физический компонент качества жизни ни в основной, ни в контрольной группе ни в одной из временных точек не установлено.

Наконец, на финальном этапе анализа сравнивали динамику изменения оценки по шкале депрессии Бека в основной и контрольной группах после 10 и 20 сеансов рТМС. Статистически значимых различий не получено ($p=0,8886$; рис. 4)

Доля респондеров (пациентов, у которых суммарный балл по шкале депрессии Бека после проведения рТМС снизился более чем на 50% по сравнению с исходным) в основной группе составила 47,1%, в контрольной — 38,5 %, без статистически значимой разницы между группами ($p=0,72$).

Серьезных НЯ не зарегистрировано. Наиболее часто во время сессии пациентов беспокоили головокружение, головная боль, сокращения мимической мускулатуры. В течение 24 ч после процедуры чаще регистрировались головная боль, изменения настроения, трудности концентрации внимания и боль в области шеи. Статистически значимых различий в частоте НЯ как во время процедуры, так и в течение суток после нее между основной и контрольной группами не выявлено.

Обсуждение. Использование предложенного алгоритма персонализации выбора мишени с применением анализа индивидуальных карт ФК позволяет достичь значимого уменьшения выраженности депрессивной симптоматики в более ранние сроки (через 10 сеансов). Это свидетельствует о наличии в основной группе более быстрого эффекта рТМС, тогда как отсутствие статистически значимых различий между группами в обеих точках оценки связано, по-видимому, с малым размером выборок и, соответственно, с низкой мощностью исследования. В обеих группах доля пациентов, не ответивших на терапию, составила более трети, что согласуется с данными литературы [9]. Статистически значимого влияния группы на эту долю в нашем исследовании не показано и, таким образом, выдвинутое нами предположение о том, что персонализированный алгоритм может увеличивать эффект рТМС, не подтвердилось. Полученный результат может быть объяснен рядом факторов, в частности недостаточной патофизиологической обоснованностью выбора мишени для стимуляции в пределах ДЛПФК, методологическими ограничениями, связанными в первую очередь с воспроизводимостью результатов фМРТп и влиянием на них уровня бодрствования в момент нахождения в томографе, субъективных когнитивных состояний (например, воспоминаний, представления музыки, счета и др.), а также недостаточной валидностью и психометрической ценностью самоопросника Бека для оценки антидепрессивного эффекта по сравнению с врачебными шкалами.

Использование алгоритма персонализации позволяет более точно локализовать мишень в пределах ДЛПФК, однако в связи с вышеизложенным возникает вопрос: явля-

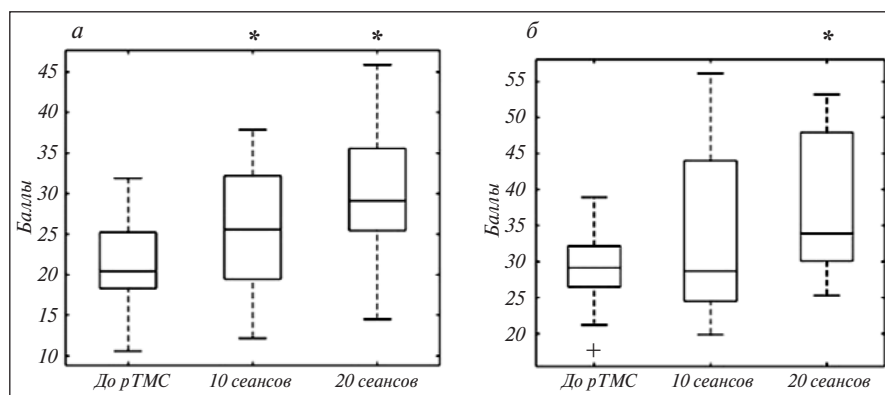


Рис. 3. Динамика оценки пациентами раздела «Психический компонент» опросника SF-36 после 10 и 20 сеансов рТМС ДЛПФК левого полушария в основной (а) и контрольной (б) группах

ется ли ДЛПФК оптимальной зоной для стимуляции? В настоящий момент ведущей патофизиологической гипотезой развития депрессивного расстройства считается концепция дисбаланса моноаминов [14]. Практически все существующие антидепрессанты воздействуют на тот или иной отдел моноаминергической системы. Однако существование терапевтически резистентных депрессивных расстройств, а также отставленное начало действия препаратов позволяют предполагать, что наблюдаемый дисбаланс является следствием каких-то других первичных нарушений [17]. Наиболее доказанной в различных функциональных и структурных прижизненных нейровизуализационных, а также в посмертных морфологических исследованиях является определяющая роль поражения Сг в развитии депрессии. Снижение объема серого вещества в данной области отмечается уже на ранних стадиях заболевания и у молодых людей с высоким семейным риском развития резистентного к терапии депрессивного расстройства [14]. Глубокая стимуляция этого региона оказывается достаточно эффективной при резистентных депрессиях [18]. Глубинная локализация Сг не позволяет воздействовать на нее с помощью рТМС. Это является одной из причин, по которой в качестве мишени была выбрана поверхностно расположенная ДЛПФК, функционально взаимосвязанная с Сг. Однако ДЛПФК — не единственная область, для которой показано нарушение ФК с Сг при депрессии. В последние годы предложены новые мише-

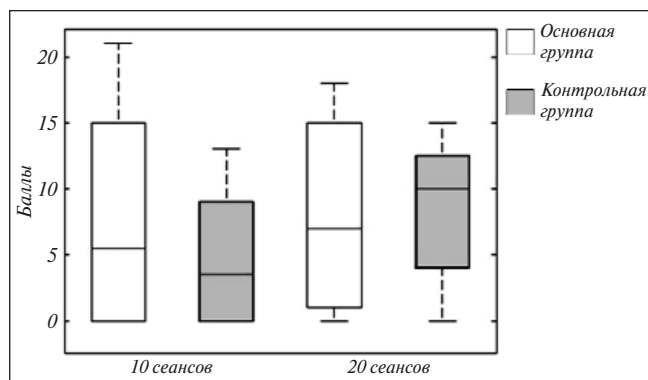


Рис. 4. Сравнение величины редукции суммарного балла по шкале депрессии Бека в основной и контрольной группах после 10 и 20 сеансов рТМС

ни для рТМС, например дорсомедиальная префронтальная кора (ДМПФК). T.V. Salomons и соавт. [19] установили, что оценка ФК между ДМПФК и Сг может быть использована как предиктор клинического ответа на рТМС этой области. Также производителями разработаны Н-катушки для магнитной стимуляции, которые позволяют напрямую воздействовать на глубинные отделы мозга, однако вопрос об их преимуществе перед стандартными восьмиобразными катушками остается открытым [20].

Другой возможной причиной отсутствия ожидаемого нами большего эффекта в группе персонифицированного подбора терапии могли стать методологические ограничения, в частности, воспроизводимость используемого для анализа алгоритма подсчета карт ФК и, соответственно, воспроизводимость координат мишени для стимуляции. Хотя в ряде работ была отмечена высокая общая воспроизводимость данных фМРТп, анализ внутрииндивидуальной вариативности, проводившийся в единичных исследованиях [21], показал, что локализация доминантных пиков в ДЛПФК, соответствующих максимальному отрицательному значению коэффициента корреляции с Сг, высоко вариативна. В частности, минимальная дистанция между двумя мишенями, определяемыми у одного субъекта в ходе двух разделенных по времени сессий, составила 26,3 мм [21]. В том же исследовании было выявлено, что межсессионные различия при анализе двух 15-минутных последовательностей фМРТп были на четверть меньше, чем при анализе только одной последовательности, что позволило авторам предложить стратегию повышения качества данных путем увеличения количества отсчетов. Однако нельзя забывать, что это неизбежно приведет и к увеличению времени пребывания пациента в томографе и тем самым повысит вероятность возникновения артефактов от движений головы с последующей необходимостью их более строгой коррекции. Перспективным решением для данного направления может стать использование «ультрабыстрых последовательностей», которые позволяют получать большее количество данных за меньшее время, а также томографов с более высокой индукцией магнитного поля. Но даже эти методы не приведут к тотальному снижению вариативности, так как частично она обусловлена не физическими, а физиологическими факторами, в частности изменяющимися во времени когнитивными состояниями, для уменьшения влияния которых на воспроизводимость данных фМРТп был разработан ряд методик [22]. Однако полностью контролировать вклад этого фактора не представляется возможным.

Кроме того, к методологическим ограничениям следует отнести и использование самоопросника Бека. Данная шкала уступает по психометрической ценности врачебным шкалам для оценки депрессивной симптоматики, например шкале Гамильтона и шкале Монтгомери–Айсберг для оценки депрессии, которые наиболее часто применяются в исследованиях. Учитывая высокий уровень плацебо-эффекта у пациентов с резистентными депрессиями [23], отсутствие объективизации степени тяжести расстройства также можно отнести к недостаткам. Положительными сторонами шкалы депрессии Бека являются быстрота заполнения, а также отсутствие необходимости в «ослеплении» исследователя.

В настоящем исследовании показана удовлетворительная переносимость и безопасность метода рТМС у пациентов с рекуррентной депрессией: серьезных НЯ не зарегистрировано, а спектр и частота возникавших неприятных ощущений соответствовали описанным в литературе [5].

Таким образом, проведенное исследование может считаться пилотным в области поиска алгоритмов повышения эффективности рТМС ДЛПФК при фармакорезистентной депрессии с использованием алгоритма персонификации выбора мишени. Было продемонстрировано более быстрое наступление клинического эффекта у пациентов основной группы, при этом эффект у них сохранялся и после окончания 20 сеансов рТМС, тогда как в контрольной группе эффект наступал только после 20 сеансов рТМС. Необходимы дальнейшие исследования достаточной мощности с использованием ультрабыстрых МР-последовательностей, позволяющих получать более надежные данные фМРТп, с поиском новых алгоритмов для определения мишени (например, подсчет ФК по групповым данным), а также новых мишеней и протоколов стимуляции.

Заключение. Использование результатов анализа индивидуальной ФК по данным фМРТп может быть перспективным направлением в поиске средств повышения эффективности методов неинвазивной стимуляции мозга у пациентов с терапевтически резистентной депрессией. Полученные в настоящем пилотном исследовании данные позволяют надеяться, что персонификация терапии с помощью индивидуального подбора мишени в перспективе позволит снизить долю пациентов, не отвечающих на лечение, а также ускорить наступление клинического эффекта и станет предпосылкой для разработки новых, менее длительных протоколов стимуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>
2. Мосолов СН, Костюкова ЕГ. Лечение больных с рекуррентным депрессивным расстройством. В кн.: Александровский ЮА, Незнанова НГ, редакторы. Психиатрия: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. С. 347–78.
3. Mosolov SN, Kostyukova EG. Treatment of patients with recurrent depressive disorder. In: Aleksandrovskii YuA, Neznanova NG, editors. *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo* [Psychiatry: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 347–78.]
4. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov 1;163(11):1905. doi: 10.1176/appi.ajp.163.11.1905
5. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 8:17–25.
6. Perera T, George MS, Grammer G, et al. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul*. 2016 May-Jun;9(3):336–346. doi: 10.1016/j.brs.2016.03.010. Epub 2016 Mar 16.
7. Chervakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci*.

- 2015 Jun 16;9:303. doi: 10.3389/fnhum.2015.00303. eCollection 2015.
7. Цукарзи ЭЭ, Ильин СА, Мосолов СН. Применение транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при терапевтически резистентных депрессиях. Современная терапия психических расстройств. 2015;(4):25–32. [Tsukarzi EE, Il'in SA, Mosolov SN. The use of transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in therapeutically resistant depression. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2015;(4):25–32. (In Russ.)].
8. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014 Nov;125(11):2150–2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021. Epub 2014 Jun 5.
9. Berlim MT, Van Den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*. 2013 Mar 18;44(2):225–39. doi: 10.1017/s0033291713000512
10. Herwig U, Padberg F, Unger J, et al. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: Examination of the reliability of «standard» coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry*. 2001 Jul;50(1):58–61. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01153-2
11. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Jan 14;34(5):1255–62. doi: 10.1038/npp.2008.233
12. Fox MD, Buckner RL, White MP, et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry*. 2012 Oct 1;72(7):595–603. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.04.028. Epub 2012 Jun 1.
13. Семенова ОВ, Тимербаева СЛ, Коновалов РН. Возможности метода функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в изучении патофизиологии первичной фокальной дистонии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017;11(2):44–50. [Semenova OV, Timerbaeva SL, Konovalov RN. Possibilities of the method of functional magnetic resonance tomography of rest in the study of pathophysiology of primary focal dystonia. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2017;11(2):44–50. (In Russ.)].
14. Hasler G. Pathophysiology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*. 2010 Oct;9(3):155–6. doi: 10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x
15. Fox MD, Liu H, Pascual-Leone A. Identification of reproducible individualized targets for treatment of depression with TMS based on intrinsic connectivity. *Neuroimage*. 2013 Feb 1;66:151–60. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.082. Epub 2012 Nov 7.
16. Riedel M, Müller HJ, Obermeier M, et al. Response and remission criteria in major depression – a validation of current practice. *J Psychiatr Res*. 2010 Nov;44(15):1063–8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.03.006. Epub 2010 May 5.
17. Мосолов СН. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(11):29–40. [Mosolov SN. Current biological hypotheses of recurrent depression (review). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):29–40. (In Russ.)].
18. Morishita T, Fayad SM, Higuchi M, et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-resistant Depression: Systematic Review of Clinical Outcomes. *Neurotherapeutics*. 2014 May 28;11(3):475–84. doi: 10.1007/s13311-014-0282-1
19. Salomons TV, Dunlop K, Kennedy SH, et al. Resting-state cortico-thalamic-striatal connectivity predicts response to dorsomedial prefrontal rTMS in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Sep 13;39(2):488–98. doi: 10.1038/npp.2013.222
20. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: A prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*. 2015 Feb;14(1):64–73. doi: 10.1002/wps.20199
21. Ning L, Makris N, Camprodon JA, Rath Y. Limits and reproducibility of resting-state functional MRI definition of DLPFC targets for neuromodulation. *Brain Stimul*. 2019 Jan–Feb;12(1):129–138. doi: 10.1016/j.brs.2018.10.004
22. Wang J, Han J, Nguyen VT, et al. Improving the test-retest reliability of resting state fMRI by removing the impact of sleep. *Front Neurosci*. 2017 May 8;11:249. doi: 10.3389/fnins.2017.00249
23. Razza LB, Moffa AH, Moreno ML, et al. A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Feb 2;81:105–113. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.016

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.

Когнитивные и психические нарушения у пациентов с фокальной мышечной дистонией

Толмачева В.А.¹, Гришина Д.А.¹, Романов Д.В.^{2,3}

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

При фокальной мышечной дистонии (ФМД) мало изучены непроизвольные проявления.

Цель исследования — анализ особенностей когнитивных (КН) и психических нарушений при ФМД.

Пациенты и методы. Обследовано 15 пациентов с ФМД (7 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 25 до 80 лет (средний возраст $59,8 \pm 14,7$ года). У 10 (66,7%) пациентов отмечалась цервикальная дистония, у 5 (33,3%) — блефароспазм. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц (7 мужчин и 8 женщин, средний возраст $58,2 \pm 14,9$ года). Проводились неврологическое, стандартизированное психиатрическое обследование, нейропсихологические тесты, применялись шкала депрессии Бека и шкала тревоги Спилберга.

Результаты и обсуждение. У пациентов с ФМД выявлены умеренные КН по типу нарушения управляющих функций. Депрессия диагностирована у 9 (60%) пациентов, в большинстве случаев ($n=8$) она соответствовала картине затяжных психогенно спровоцированных состояний. У 6 (40%) пациентов с ФМД имелись тревожные и соматизированные расстройства.

Патофизиология непроизвольных проявлений ФМД, вероятно, зависит от множества причин, включая связь между различными клиническими факторами и нарушением функционирования базальных ганглиев. Данные об ассоциации эмоциональных расстройств и КН при ФМД противоречивы. Психические нарушения, по-видимому, способны выступать в качестве дополнительного фактора, утяжеляющего проявления дистонии.

Заключение. Умеренные КН у пациентов с ФМД могут быть обусловлены эмоциональными расстройствами, которые утяжеляют проявления заболевания. Диагностика и коррекция эмоциональных расстройств перспективны при ведении пациентов с ФМД.

Ключевые слова: фокальная мышечная дистония; непроизвольные расстройства; когнитивные нарушения; психические расстройства.

Контакты: Виолетта Александровна Толмачева; vtolmacheva@yandex.ru

Для ссылки: Толмачева ВА, Гришина ДА, Романов ДВ. Когнитивные и психические нарушения у пациентов с фокальной мышечной дистонией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):51–56.

Cognitive impairment and mental disorders in patients with focal muscular dystonia

Tolmacheva V.A.¹, Grishina D.A.¹, Romanov D.V.^{2,3}

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

Non-motor manifestations in focal muscular dystonia (FMD) have been little studied.

Objective: to analyze the characteristics of cognitive impairment (CI) and mental disorders (MDs) in FMD.

Patients and methods. Fifteen patients (7 men and 8 women) aged 25 to 80 years (mean age, 59.8 ± 14.7 years) with FMD were examined. Cervical dystonia and blepharospasm were noted in 10 (66.7%) and 5 (33.3%) patients, respectively. A control group consisted of 15 healthy individuals (7 men and 8 women) (mean age, 58.2 ± 14.9 years). Neurological and standardized psychiatric examinations and neuropsychological tests were performed; the Beck Depression Inventory and the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory were used.

Results and discussion. Patients with FMD were found to have moderate CI as impaired control functions. Depression was diagnosed in 9 (60%) patients; it corresponded to the pattern of protracted psychogenically provoked conditions in most cases ($n = 8$). Six (40%) patients with FMD had anxiety and somatic disorders.

The pathophysiology of non-motor manifestations of FMD is likely to depend on many factors, including the relationship between different clinical factors and basal ganglia dysfunction. The data on the association between emotional disorders and CI in FMD are contradictory. MDs can seem to be as an additional factor that aggravates the manifestations of dystonia.

Conclusion. In patients with FMD, moderate CI can be due to emotional disorders that aggravate the manifestations of the disease. The diagnosis and correction of emotional disorders are promising in the management of patients with FMD.

Keywords: focal muscular dystonia; non-motor disorders; cognitive impairment; mental disorders.

Contact: Violetta Aleksandrovna Tolmacheva; vtolmacheva@yandex.ru

For reference: Tolmacheva VA, Grishina DA, Romanov DV. Cognitive impairment and mental disorders in patients with focal muscular dystonia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):51–56.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-51-56

Фокальная мышечная дистония (ФМД) — двигательное расстройство, характеризующееся стойкими и нерегулярными мышечными сокращениями, обуславливающими появление патологических, как правило, повторяющихся движений и/или патологических положений, нарушающих определенные действия в вовлеченных областях тела; она может сопровождаться тремором, обычно усиливается при произвольных движениях и ассоциирована с избыточной мышечной активностью [1]. В обновленных консенсусных положениях определено несколько направлений классификации дистоний: по этиологии (первичные, вторичные), по возрасту манифестации и по вовлеченности различных частей тела (фокальные, сегментарные, мультифокальные, генерализованные и генерализованные дистонии) [1]. Цервикальная дистония (ЦД) и блефароспазм являются наиболее частыми формами фокальной дистонии, распространенность которых достигает приблизительно 5 на 100 тыс. [2]. С момента первого описания Г. Оппенгеймом в 1911 г. дистония рассматривалась как заболевание, проявляющееся исключительно двигательными нарушениями.

Как и при болезни Паркинсона, недвигательные симптомы дистонии, такие как боль, нарушение сна, утомляемость и когнитивные нарушения (КН), а также психические расстройства, не всегда являются следствием двигательных симптомов этих заболеваний, а нередко представляют собой ассоциированные, относительно самостоятельные феномены. Они вносят значительный вклад в инвалидизацию пациентов и оказывают влияние на качество жизни [3, 4].

Данные о наличии КН при ФМД неоднозначны. Одни авторы считают, что КН характерны для пациентов с ФМД [5–10], другие придерживаются противоположной точки зрения [11, 12]. Такие расхождения могут быть связаны с различием нейропсихологических методов, применяемых для диагностики КН в разных исследованиях.

Частота психических расстройств в течение жизни у больных дистонией достигает 91,4% (35% в общей популяции) [13]. При этом риск развития депрессии в течение жизни варьируется от 15 до 53,4%, а тревожных расстройств — от 26,4 до 83,3% [14, 15]. В исследованиях типа случай-контроль также установлено, что частота, например, депрессии на момент обследования у больных дистонией также значимо выше, чем в сопоставимых по возрасту и полу группах контроля. Так, депрессивные расстройства, диагностированные с помощью клинического интервью SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders), наблюдались у 26,9% больных ФМД и только у 6% здоровых лиц в сопоставимой группе контроля ($p < 0,01$) [16].

Несмотря на многочисленные сведения о высокой коморбидности психических расстройств при ФМД, их клинические особенности и взаимное влияние мало изучены.

Цель исследования — анализ особенностей КН и психических расстройств при ФМД.

Пациенты и методы. Обследовано 15 пациентов с ФМД (7 мужчин и 8 женщин) в возрасте 25–80 лет (средний возраст $59,8 \pm 14,7$ года). У 10 (66,7%) пациентов отмечалась ЦД, у 5 (33,3%) — блефароспазм. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц (7 мужчин и 8 женщин, средний возраст $58,2 \pm 14,9$ года), которые не предъявляли жалоб когнитивного характера, не страдали заболеваниями ЦНС и психическими расстройствами. Всем пациентам и лицам контрольной группы проводили неврологическое обследование. Диагноз ФМД устанавливали в соответствии с критериями, разработанными международными экспертами [17].

Нейропсихологическое исследование включало: краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест на память «12 слов» с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, исследование литеральных и категориальных ассоциаций, тест последовательного соединения цифр (часть А) и цифр и букв (часть В), тест рисования часов, Бостонский тест называния, тест символьно-цифрового кодирования, тест на зрительную память Бенсона. Для оценки эмоциональных расстройств применялись шкала депрессии Бека и шкала тревоги Спилбергера [18]. Тяжесть двигательных нарушений при ЦД оценивалась по рейтинговой шкале спастической кривошеи западного Торонто [19].

Всем пациентам с ФМД, после получения добровольного информированного согласия, для выявления актуальных либо перенесенных в течение жизни психических расстройств экспертом-психиатром проводилось стандартизированное психиатрическое обследование с помощью диагностического структурированного интервью MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview, краткое международное нейропсихиатрическое интервью для МКБ-10) [20]. Обследование дополнялось методикой оценки психических расстройств в общей медицине, направленной на определение связи психопатологических феноменов с неврологическим заболеванием и механизма их формирования [21].

У 8 пациентов имелось высшее образование, у 7 — среднее специальное или среднее. Длительность заболевания составляла в среднем от 12 до 276 мес ($64,8 \pm 63,5$ мес). Все пациенты получали ботулинотерапию, у 80% из них отмечен положительный эффект. Пациенты не принимали бензодиазепины и антихолинергические препараты. Большинство больных ($n=11$) самостоятельно жалоб когнитивного характера не предъявляли, 4 пациента указали на снижение умственной работоспособности и внимания (табл. 1).

Выраженность тревожности по шкале Спилбергера оценивали следующим образом: <30 баллов — низкая; 31–44 балла — умеренная; ≥45 баллов — высокая. Уровень депрессии по шкале Бека: 0–9 баллов — отсутствие; 10–15 баллов — легкая депрессия (субдепрессия); 16–19 баллов — умеренная; 20–29 баллов — выраженная (средней тяжести) и 30–63 балла — тяжелая депрессия.

Результаты обследования заносили в индивидуальную регистрационную карту пациента и затем подвергали статисти-

Таблица 1. Характеристика пациентов с ФМД, n (%)

Показатель	Пациенты с ФМД
Возраст, годы:	
<60	8 (53,3)
≥60	7 (46,7)
Пол:	
мужской	7 (46,7)
женский	8 (53,3)

стической обработке с использованием стандартного пакета SPSSv.17. Для анализа значимых различий между двумя выборками использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, для анализа связи между различными переменными – корреляционный анализ Спирмена.

Результаты. Характеристика КН при ФМД представлена в табл. 2.

Ведущими КН у пациентов с ФМД оказались нарушения управляющих функций по типу инактивности, трудностей смены парадигмы деятельности. Об этом свидетельствовали значимые различия с контрольной группой по показателям «категориальные ассоциации» и «динамический праксис» БТЛД. Анализ нарушений памяти у пациентов с ФМД указывает на трудности самостоятельного воспроизведения при сохранности запоминания новой информации. Последнее подтверждается эффективностью подсказок при воспроизведении: суммарный балл непосредственного и отсроченного вос-

произведения значимо не различался с таковым в контрольной группе. Значимые различия с контрольной группой отмечены в тесте на зрительную память Бентона (см. табл. 2).

При корреляционном анализе не найдено значимых ассоциаций возраста пациентов с ФМД, возраста начала заболевания, длительности болезни с нейропсихологическими показателями.

При анализе эмоционального состояния отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$) у пациентов с ФМД и лиц контрольной группы по показателям депрессии, личностной и реактивной тревожности (табл. 3).

На основании оценки эмоционального состояния пациентов с первичной дистонией (шкала депрессии Бека, шкала тревожности Спилбергера) были выделены группа с наличием и группа с отсутствием эмоциональных расстройств (табл. 4).

По полу, возрасту, нейропсихологическим показателям не найдено различий в зависимости от наличия или отсутствия эмоциональных расстройств. При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с эмоциональными расстройствами была выявлена статистически значимая корреляция между показателями шкалы депрессии Бека и теста последовательного соединения цифр (части А и В): соответственно $r = 0,716$, $r = 0,921$, $p < 0,05$; отрицательная корреляция между показателями ситуационной тревожности по шкале Спилбергера и теста последовательного соединения цифр (часть В): $r = -0,723$, $p < 0,05$. В группе пациентов без эмоциональных расстройств получена значимая корреляция

Таблица 2. Показатели когнитивных функций у пациентов с ФМД (в баллах, $M \pm m$)

Показатель	Пациенты с ФМД	Контрольная группа	p
Интегральные показатели когнитивных функций, суммарный балл			
КШОПС	28,9±1,1	29,1±0,8	>0,05
БТЛД	16,9±1,1	17,5±0,8	>0,05
Управляющие функции:			
литеральные ассоциации	13,0±4,6	15,3±2,9	>0,05
категориальные ассоциации	14,6±3,8	18,4±2,2	<0,01
абстрагирование (БТЛД)	2,9±0,4	2,8±0,4	>0,05
динамический праксис (БТЛД)	2,5±0,7	2,9±0,5	<0,05
простая реакция выбора (БТЛД)	3,0±0,0	2,9±0,3	>0,05
Пространственные функции:			
тест рисования часов	9,5±0,9	9,9±0,3	>0,05
субтест «рисунок» (КШОПС)	0,9±0,3	0,9 ± 0,3	>0,05
Память:			
непосредственное воспроизведение (тест «12 слов»), в том числе			
самостоятельное	7,7±1,2	9,4±1,6	<0,01
с подсказкой	4,2±1,3	2,5±1,6	<0,01
суммарный балл	11,9±0,3	11,9±0,3	>0,05
отсроченное воспроизведение (тест «12 слов»), в том числе			
самостоятельное	7,3±1,5	9,3±1,4	<0,01
с подсказкой	4,4±1,2	2,7±1,4	<0,01
суммарный балл	11,7±0,6	11,9±0,2	>0,05
тест на зрительную память Бентона	10,7±2,2	12,8±1,6	<0,05
Гнозис:			
Бостонский тест называния, число категориальных подсказок	39,0±1,1	39,1±0,9	>0,05
Речь:			
Бостонский тест называния, число фонематических подсказок	39,2±0,9	38,9±0,7	>0,05

Таблица 3. Показатели эмоционального состояния у пациентов с ФМД и лиц контрольной группы (в баллах, $M \pm m$)

Показатель	Пациенты с ФМД	Контрольная группа	p
Общий балл по шкале депрессии Бека	19,4±13,5	9,2±5,0	≤0,005
Личностная тревожность по шкале Спилбергера	34,4±9,3	26,3±6,0	≤0,014
Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера	35,4±11,2	25,1±6,6	≤0,013

Таблица 4. Характеристика пациентов с ФМД с наличием и отсутствием эмоциональных расстройств

Показатель	Группа без ЭР (n=6)	Группа с ЭР (n=9)	p
Пол, n (%): мужской женский	2 (33,3) 4 (66,7)	5 (55,6) 4 (44,6)	≤0,41
Возраст, годы, $M \pm m$	58,7±20,9	60,6 ± 10,2	≤0,90
Общий балл по шкале депрессии Бека, $M \pm m$	9,0±4,6	26,3±13,0	≤0,001
Личностная тревожность по шкале Спилбергера, баллы, $M \pm m$	27,0±7,2	39,3±7,0	≤0,01
Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера, баллы, $M \pm m$	25,8±10,3	41,8±6,3	≤0,008

Примечание. ЭР – эмоциональные расстройства.

между показателями ситуационной тревожности по шкале Спилбергера и теста последовательного соединения цифр (часть А): $r=0,928$, $p<0,01$; отрицательная корреляция между показателями личностной тревожности по шкале Спилбергера и общим баллом БТЛД: $r = -0,857$, $p<0,05$.

В результате психиатрического интервью депрессия была диагностирована у 9 (60%) больных. При этом депрессивный синдром соответствовал картине эндогенной депрессии (депрессивный эпизод по МКБ-10, F32.1) лишь в 1 наблюдении (витальная тоска, идеи самообвинения, не связанные с проявлениями дистонии, пассивные суицидальные мысли, типичный суточный ритм состояния с утренним ухудшением состояния). В большинстве случаев ($n=8$) депрессия соответствовала картине затяжных психогенно спровоцированных состояний: реактивно или нозогенно индуцированные депрессии (дистимия, F34 либо расстройство адаптации, пролонгированная депрессивная реакция, F43.21). При реактивных депрессиях ($n=5$) содержательный комплекс, как и в случае эндогенной депрессии, не ассоциировался с проявлениями ФМЖ. Речь идет о предшествовавших манифестации ФМД реакциях утраты (смерть близкого человека) или возникших по механизму ключевого переживания затяжных реактивно спровоцированных депрессиях (длительные внутрисемейные конфликты, многолетние судебные разбирательства и др.). Содержание психогенного комплекса и психопатологическая структура реактивного состояния полностью определялись психотравмирующей ситуацией и до манифестации дистонии были лишены нозогенной составляющей, несмотря на признание факта неврологического страдания и соответствующей симптоматики. Однако в некоторых случаях ($n=2$) особенностью таких психогений являлось присоединение к реактивному комплексу нозогенных феноменов после манифестации ФМД. При нозогенных депрессиях ($n=3$) содержательный комплекс определялся психотравмирующим влиянием

манифестации/утяжеления дистонии, зависел от особенностей ее течения и претерпевал обратное развитие при редукции либо эффективном контроле симптомов. Содержание депрессии определялось не столько семантикой диагноза (ФМД мало известна большинству пациентов, в отличие от онкологических заболеваний), сколько собственно двигательными симптомами ФМД. При этом гипотимия сопровождалась ипохондрической фиксацией на усилении моторных нарушений (гиперкинез) и болевых феноменов, страхом утраты трудоспособности, потери контроля над двигательными актами как на людях, так и при выполнении бытовых/профессиональных действий.

У остальных 6 (40%) пациентов выявлены тревожные и соматизированные расстройства: у 3 – нозогенные социофобические тревожные реакции (расстройства адаптации, тревожный тип, F43.2), у 1 – паническое расстройство (F41.0) с явлениями невротической ипохондрии, у 2 – недифференцированное соматоформное расстройство (F45.1).

При социофобических тревожных реакциях анксиозные проявления возникали сразу после развития выраженных симптомов ФМД и были обусловлены психотравмирующим действием «заметности» дистонических нарушений (кривошея, блефароспазм) для окружающих, страхом их негативной оценки и, соответственно, тревогой, связанной с ожиданием социальных контактов.

В свою очередь, паническое расстройство и соматизированные симптомокомплексы, сопровождавшиеся кардинальной и респираторной вегетативной дисфункцией, предшествовали манифестации дистонии и не были связаны непосредственно с неврологической патологией, как и реактивные и эндогенные депрессии. Однако в этих случаях наблюдались явления амплификации неврологических нарушений – приступы тревоги и/или вегетативной дисфункции сопровождались усилением проявлений ФМД и провоцировали эпизоды гиперкинеза.

Обсуждение. Результаты проведенного нейропсихологического анализа выявили наличие КН при ФМД. Анализ нейропсихологической симптоматики показал, что в основе КН у пациентов с ФМД лежит нарушение управляющих функций (снижение активности и инициативы, трудности переключения с одного этапа когнитивной деятельности на следующий). Наши данные согласуются с результатами других исследований [5–7, 9, 10, 22].

Анализ нарушений памяти у пациентов с ФМД свидетельствует о наличии трудностей самостоятельного воспроизведения при сохранности запоминания новой информации. Это подтверждается тем, что внешняя организация процесса запоминания полностью коррелировала с показателями памяти. В основе мнестических расстройств у пациентов с ФМД могут лежать нарушения управляющих функций, обусловленные вторичной дисфункцией лобных долей головного мозга. Это соответствует представлениям о том, что ключевую роль в патогенезе ФМД играют базальные ганглии и таламокортикальные связи [23].

Следует отметить, что большинство пациентов с ФМД не предъявляли жалоб когнитивного характера. В то же время при клиничко-нейропсихологическом обследовании у пациентов с ФМД были выявлены легкие изменения в отдельных тестах. Интегральные показатели когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал (например, КШОПС) достоверно не отличались от таковых в контрольной группе. Таким образом, тяжесть КН у пациентов с ФМД соответствовала критериям умеренного КН [24].

В большинстве исследований показано, что выраженность двигательных расстройств при ФМД не соотносится с тяжестью двигательных проявлений (депрессивных, тревожных расстройств, КН) и, соответственно, требует особого терапевтического подхода [25, 26]. Отсутствие связи между когнитивным дефицитом и степенью тяжести двигательного компонента ФМД, по-видимому, свидетельствует о независимости этого симптома в структуре заболевания, что может быть обусловлено вовлечением корковых взаимосвязей с базальными ганглиями, а также дисфункцией других «немоторных» отделов (поясная извилина, затылочная и височная доли) [27]. В нашем исследовании результаты когнитивных тестов также не зависели от выраженности моторных проявлений.

Более сложно определить взаимосвязь тревоги, депрессии и других психических нарушений с имеющимися двигательными проявлениями. У части пациентов с ФМД эти симптомы служат реакцией на двигательный и косметический дефект, а в части случаев такая зависимость не обнаруживается. Взаимосвязь тревожных расстройств и депрессии с тяжестью ФМД недостаточно ясна [15, 16, 28]. В целом результаты нашего исследования и большинства других работ [24, 29, 30] подтверждают наличие тревожных и депрессивных расстройств при ФМД. Патопсихология тревожных расстройств связана с нарушением нейрональных связей между полосатым телом и префронтальной корой, миндалевидным телом и голубоватым пятном. Не исключено, что психические симптомы у пациентов с ФМД связаны в том числе и с дисфункцией этих связей. D. Di Giuda и соавт. [31] продемонстрировали наличие обратной связи между тяжестью депрессивных и тревожных симптомов и функцией допаминергической передачи в левой скорлупе.

Таким образом, патофизиология двигательных проявлений ФМД, вероятно, зависит от множества причин, включая связь между различными клиническими факторами и нарушением функционирования базальных ганглиев. В нашем исследовании у пациентов с ФМД обнаружены умеренные КН, тревожные и депрессивные расстройства. Данные об ассоциации эмоциональных и когнитивных расстройств при ФМД противоречивы. В одних исследованиях наблюдалась корреляция между тяжестью депрессии и показателями управляющих функций [6, 7], в других такой связи не найдено [5, 9, 22]. По нашим данным, депрессия ухудшает показатели управляющих функций, умеренные КН у пациентов с ФМД могут быть обусловлены наличием эмоциональных расстройств. Таким образом, будущие исследования должны быть направлены на уточнение взаимосвязи данных нарушений.

Среди психических расстройств при ФМД можно выделить непосредственно вызванные неврологической патологией (нозогенные депрессивные и тревожные/социофобические реакции) либо относительно независимые от ФМД (реактивные и эндогенные депрессии, паническое и соматизированное расстройства), появившиеся до дебюта дистонии. Первые, как правило, носят транзиторный характер и редуцируются при успешной коррекции неврологических симптомов, хотя и могут рецидивировать при повторных обострениях либо персистировать при невозможности достижения полной ремиссии дистонии. В свою очередь, вторые, будучи, как и ФМД, затяжными или хроническими состояниями, возникшими до манифестации дистонии, сохраняются и после дебюта неврологической патологии.

Полученные нами данные о психических расстройствах согласуются с результатами исследований других авторов [16, 28], в которых психические расстройства также диагностировались с помощью клинического интервью (SCID). Так, G. Fabbri и соавт. [16] у 51 пациента с ФМД (цервикальная, ларингеальная, блефароспазм, писчий спазм) и коморбидными психическими расстройствами наблюдали возникновение последних до дебюта дистонии в 68,6% случаев, что сопоставимо с нашими наблюдениями (60%). Однако, в отличие от представленных в литературе данных, в этой работе психические расстройства проанализированы дифференцированно — проведена их квалификация и структура в зависимости от времени дебюта (до или после развития дистонии) с выделением непосредственно связанных с ФМД нозогенных расстройств.

По нашим данным, при ФМД доминируют депрессивные и тревожные нарушения (60 и 26,7% соответственно), что отчасти согласуется с результатами как G. Fabbri и соавт. [16] (депрессия — 22,4%, тревожные расстройства — 21,3%), так и R. Lencz и соавт. [28] (депрессия — 33,7%, тревожные расстройства — 37,2%). Но, в противоположность исследованию G. Fabbri, у наших пациентов не было обсессивно-компульсивных расстройств, а в 2 наблюдениях диагностировано недифференцированное соматоформное расстройство. Такие расхождения могут быть обусловлены относительно небольшими размерами сопоставляемых выборок и, как следствие, возможными систематическими ошибками отбора.

Заключение. Вопрос о патофизиологических механизмах ассоциации ФМД и психических расстройств остается открытым, и его обсуждение не входит в задачи настоящей

публикации. Однако сочетание анализируемых расстройств на фенотипическом уровне, видимо, может рассматриваться как клинически значимое. Так, психические нарушения, вероятно, способны оказывать патопластическое действие на течение дистонии, выступая в качестве дополнительного фактора, утяжеляющего проявления неврологического заболевания. Например, характеризующиеся флюктуациями анксиозные феномены при паническом расстройстве или

явления соматизированной тревоги при их нарастании (развернутая паническая атака либо обострение «тревоги о здоровье») могут, в свою очередь, провоцировать усиление моторной дистонической симптоматики. Это делает актуальной как психотерапию, так и психофармакотерапию сопутствующих ФМД психических расстройств, что может способствовать оптимизации лечения двигательных расстройств, связанных с эмоциональным статусом больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013 Jun 15;28(7):863-73. doi: 10.1002/mds.25475. Epub 2013 May 6.
2. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: A Mov Disord. 2012 Dec;27(14):1789-96. doi: 10.1002/mds.25244. Epub 2012 Oct 31.
3. Soeder A, Kluger BM, Okun MS, et al. Mood and energy determinants of quality of life in dystonia. *J Neurol.* 2009 Jun;256(6):996-1001. doi: 10.1007/s00415-009-5060-3. Epub 2009 Mar 10.
4. Толмачева ВА, Нодель МР, Салоухина НИ. Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):135-40. [Tolmacheva VA, Nodel MR, Saloukhina NI. Non-motor disorders in cervical dystonia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(3):135-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-135-140
5. Foley JA, Vinke RS, Limousin P, Cipolotti 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.
6. Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Cognitive executive function in dystonia. *Mov Disord.* 2003 Dec;18(12):1470-81.
7. 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.
8. Balas M, Peretz C, Badarny S, et al. Neuropsychological profile of DYT1 dystonia. *Mov Disord.* 2006 Dec;21(12):2073-7.
9. Romano R, Bertolino A, Gigante A, et al. Impaired cognitive functions in adult-onset primary cranial cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Feb;20(2):162-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.10.008. Epub 2013 Oct 17.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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. Review.
14. 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.
15. 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.
16. Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov Disord.* 2010 Mar 15;25(4):459-65. doi: 10.1002/mds.22983.
17. Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *Eur J Neurol.* 2019 Jan;26(1):5-17. doi: 10.1111/ene.13762. Epub 2018 Aug 18.
18. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 320 с. [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320 p.]
19. Consky E, Basinski A, Belle L, Ranawaya R, Lang AE. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability [abstract]. *Neurology* 1990;40(suppl 1):445.
20. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33; quiz 34-57.
21. 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.]
22. Bugalho P, Correa B, Guimaraes J, Xavier M. Set-shifting and behavioral dysfunction in primary focal dystonia. *Mov Disord.* 2008 Jan 30; 23(2):200-6.
23. Jinnah HA, Neychev V, Hess EJ. The Anatomical Basis for Dystonia: The Motor Network Model. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017 Oct 23;7:506. doi: 10.7916/D8V69X3S. eCollection 2017.
24. Petersen RC, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment: EADC – ADCS. *Research and Practice in Alzheimer's Disease.* 2005;10:38-46.
25. 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.
26. Yang J, Luo C, Song W, et al. Altered regional spontaneous neuronal activity in blepharospasm: a resting state fMRI study. *J Neurol.* 2013 Nov;260(11):2754-60. doi: 10.1007/s00415-013-7042-8. Epub 2013 Jul 31.
27. Zoons E, Booi J, Nederveen AJ, et al. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia – A review. *Neuroimage.* 2011 Jun 1;56(3):1011-20. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.045. Epub 2011 Feb 22.
28. Lencer R, Steinlechner S, Stahlberg J, et al. Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Oct;80(10):1176-9. doi: 10.1136/jnnp.2008.170191
29. Lehn A, Mellick G, Boyle R. Psychiatric disorders in idiopathic-isolated focal dystonia. *J Neurol.* 2014 Apr;261(4):668-74. doi: 10.1007/s00415-014-7244-8. Epub 2014 Jan 22.
30. Barahona-Correa B, Bugalho P, Guimaraes J, Xavier M. Obsessive-compulsive symptoms in primary focal dystonia: a controlled study. *Mov Disord.* 2011 Oct;26(12):2274-8. doi: 10.1002/mds.23906. Epub 2011 Aug 9.
31. Di Giuda D, Camardese G, Cocciaolillo F, Fasano A. Dopaminergic dysfunction and psychiatric symptoms in movement disorders: a 123I-FP-CIT SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Dec;39(12):1937-48. doi: 10.1007/s00259-012-2232-7. Epub 2012 Sep 14.

Поступила 20.09.2019

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.

Полиморфизм Val158Met rs4680 гена *COMT* и жизненное истощение в открытой популяции 45–64 лет (международные эпидемиологические программы: ВОЗ MONICA, HAPIEE)

Гафаров В.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}, Максимов В.Н.¹, Гагулин И.В.^{1,2}, Крымов Э.А.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра «НИИ цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия; ²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия
^{1,2}630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования — изучить ассоциацию полиморфных генотипов rs4680 гена катехол-О-метилтрансферазы (Catechol-O-methyl transferase, *COMT*) с жизненным истощением (ЖИ) в популяции 45–64 лет.

Пациенты и методы. В рамках IV скрининга международной программы HAPIEE, программы ВОЗ MONICA-psychosocial в 2003–2005 гг. была обследована репрезентативная выборка населения в возрасте 45–64 лет (781 мужчина и 869 женщин). Все участники исследования заполняли шкалу для определения ЖИ программы ВОЗ MONICA-psychosocial. Было проведено генотипирование полиморфизма Val158Met (rs4680) гена *COMT*. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона. Во всех видах анализа уровень статистической значимости был принят равным $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Как в общей популяции (48,6%), так и среди мужчин (44,4%) и женщин (51,5%), наиболее распространенным был гетерозиготный полиморфизм G/A гена *COMT*. Среди лиц с высоким уровнем ЖИ (ВЖИ) в общей популяции чаще встречался генотип A/A (18,6%), у женщин он выявлен в 13,3% случаев, у мужчин — в 30,8%. Генотип гена G/G преобладал у лиц со средним уровнем ЖИ как в общей популяции (31,1%), так и у женщин (29,7%) и мужчин (33,3%).

Заключение. Установлено, что у лиц с ВЖИ в общей популяции чаще встречался генотип A/A (18,6%); у женщин — в 13,3% наблюдений, у мужчин — в 30,8%.

Ключевые слова: ген *COMT*; Val158Met; жизненное истощение; популяция; мужчины; женщины.

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

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Полиморфизм Val158Met rs4680 гена *COMT* и жизненное истощение в открытой популяции 45–64 лет (международные эпидемиологические программы: ВОЗ MONICA, HAPIEE). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):57–60.

COMT Val158Met (rs4680) polymorphism and vital exhaustion in an open 45–64-year-old population (international epidemiological WHO MONICA and HAPIEE programs)

Gafarov V.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}, Maksimov V.N.¹, Gagulin I.V.^{1,2}, Krymov E.A.^{1,2}, Gafarova A.V.^{1,2}

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

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

Objective: to study the association of the polymorphic genotypes of rs4680 in the catechol-O-methyl transferase (*COMT*) gene with vital exhaustion (VE) in a 45–64-year-old population.

Patients and methods. A representative sample of a 45–64-year-old population (781 men and 869 women) was surveyed within screening IV of the international Health, Alcohol and Psychological Factors in Eastern Europe (HAPIEE) program and the WHO MONICA-psychosocial program in 2003–2005. All the study participants filled out a VE scale of the WHO MONICA-psychosocial program. *COMT* Val158Met (rs4680) polymorphism was genotyped. Pearson's χ^2 test was used to test the statistical significance of differences between these groups. The statistical significance level was taken to be $p \leq 0.05$ in all types of analysis.

Results and discussion. Heterozygous G/A polymorphism in the *COMT* gene was most common in both the general population (48.6%) and men (44.4%) and women (51.5%). In the general population, the A/A genotype was more common in individuals with a high VE (HVE) level; in women and men, it was detected in 13.3 and 30.8% of cases, respectively. The G/G genotype prevailed in individuals with moderate VE in both the general population (31.1%) and women (29.7%) and men (33.3%).

Conclusion. In the general population, the A/A genotype was found to be more common in individuals with HVE (18.6%), in women (13.3%) and in men (30.8%).

Keywords: *COMT* gene; Val158Met; vital exhaustion; population; men; women.

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

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. *COMT Val158Met (rs4680) polymorphism and vital exhaustion in an open 45–64-year-old population (international epidemiological WHO MONICA and HAPIEE programs)*. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):57–60.
DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-57-60

Катехол-О-метилтрансфераза (Catechol-O-methyl transferase, COMT) является ферментом метилирования, который участвует в деградации норадреналина, адреналина и дофамина, катализируя перенос метильной группы с S-аденозилметионина на гидроксильную группу катехоламинов. Ген, кодирующий фермент COMT, расположен в локусе 22q11 хромосомы человека. Ген COMT состоит из шести экзонов и имеет протяженность 28 кб [1]. Кодон 158 гена *COMT* содержит полиморфизм Val158Met, или 472A>G (rs4680), который является одним из наиболее изученных полиморфизмов, связанных с различными психологическими особенностями [2].

Значительные исследовательские усилия в отношении этого однонуклеотидного полиморфизма (SNP) могут быть объяснены тем, что он оказывает огромное влияние на дофаминергическую нейротрансмиссию. Носители гомозиготного варианта Met/Met (A/A) катаболизируют дофамин в 3–4 раза меньше, чем носители гомозиготного варианта Val/Val (G/G) [3]. Гетерозиготные носители Val/Met (G/A) находятся между ними, а аллели являются кодоминантными. Различия в активности фермента между наследственным Val и более молодым аллелем Met могут быть объяснены более высокой термостабильностью при 37 °C у носителей аллеля Val по сравнению с носителями аллеля Met [1]. В организме человека присутствуют две изоформы COMT — мембраносвязанная и растворимая. Связанная с мембраной форма имеет особое значение для нейробиологии человека, тогда как растворимая форма в основном присутствует в почках и печени [3].

R.M. Bilder и соавт. [4] расширили гипотезу о тонико-фазном выделении дофамина, которая объясняет влияние полиморфизма Val158Met гена *COMT* на уязвимость к нервно-психическим расстройствам. Активность гена *COMT* оказывает различное действие на передачу дофамина в префронтальной коре и прилежащем ядре. В префронтальной коре высокая активность аллеля Val гена *COMT* приводит к большему метаболизму дофамина и более слабому постсинаптическому D₁-опосредованному возбуждению пирамидных нейронов и более низкой передаче глутамата в прилежащих отделах префронтальной коры по сравнению с низкоактивным аллелем Met. Предполагается, что аллель Val соотносится с меньшим тоническим выбросом дофамина в экстрасинаптическое пространство, стимулируемым глутаматом. Высокая активность аллеля Val гена *COMT* приводит к снижению уровня внеклеточного (тонического) дофамина в этой области, что стимулирует более высокую передачу D₂-нейронов и связано с более выраженным фазовым ответом на внешние раздражители. Обусловленная Val более сильная стимуляция D₂-нейронов в подкорковых системах облегчает переключение множеств, обеспечивая нейронные сети новой информацией и подавляя ранее вознагражденные ответы (т. е. позволяя угасать условным ответам). Предполагают, что аллель Val осуществляет защиту от раздражителей посредством быстрого отключения корковых контуров от них. В то же время низкоактивный аллель Met гена

COMT связан с устойчивой активацией D₁-нейронов, которые помогают поддерживать стабильные нейронные сети, предотвращая отвлечение внимания. Тем не менее аллель Met также считается индексом риска психических расстройств из-за предполагаемой негибкости в переключении с отрицательных стимулов.

Таким образом, значительное влияние SNP Val158Met гена *COMT* на дофаминергическую нейротрансмиссию делает его многообещающей целью для психологических исследований. К сожалению, мы не нашли ни одной работы, в которой рассматривается связь между полиморфизмом Val158Met гена *COMT* и жизненным истощением (ЖИ) в кросс-секционном популяционном исследовании, что делает нашу работу крайне актуальной.

Цель исследования — изучить ассоциацию полиморфных генотипов rs4680 гена *COMT* с ЖИ в популяции 45–64 лет.

Пациенты и методы. В рамках IV скрининга международной программы HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) [5] и программы ВОЗ MONICA-psychosocial [6] в 2003–2005 гг. была обследована репрезентативная выборка лиц 45–64 лет, проживающих в Октябрьском районе Новосибирска (781 мужчина, средний возраст 56,48±0,2 года и 869 женщин, средний возраст 57,38±0,2 года).

Все участники исследования самостоятельно заполнили опросник для определения ЖИ, который был предложен и опробован в программе ВОЗ MONICA-psychosocial. Выделяли высокий (ВЖИ), средний (СЖИ) и низкий (НЖИ) уровень ЖИ.

Среди обследованных с помощью метода случайных чисел было выбрано 90 мужчин и 123 женщины, у которых в лаборатории молекулярно-генетических исследований проведено генотипирование полиморфизма Val158Met (rs4680) гена *COMT* по опубликованным методикам [7].

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ SPSS, версия 11,5 [8]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона [9]. Уровень статистической значимости во всех видах анализа был принят равным $p \leq 0,05$.

Результаты. Частота генотипов и аллелей 472A>G гена *COMT* в открытой популяции, а также у мужчин и женщин 45–64 лет находится в равновесии Харди–Вайнберга. Как в общей популяции (48,6%), так и у мужчин (44,4%) и женщин (51,5%) наиболее распространенным был гетерозиготный полиморфизм G/A гена *COMT* (табл. 1).

Распространенность ЖИ у мужчин и женщин составила: ВЖИ выявлено у 14,4% мужчин и 22,7% женщин, СЖИ — у 63,3 и 68,9% и НЖИ — у 22,2 и 8,3% соответственно (табл. 2).

В открытой популяции у мужчин и женщин 45–64 лет при изучении распределения частоты генотипов в зависи-

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs4680 гена COMT в популяции 45–64 лет Новосибирска

Показатель	Частота, n (%)		
	общая популяция	мужчины	женщины
Генотип:			
A/A	59 (26,6)	25 (27,8)	34 (25,8)
G/A	108 (48,6)	40 (44,4)	68 (51,5)
G/G	55 (24,8)	25 (27,8)	30 (22,7)
Алель:			
A	225 (50,7)	90 (50)	135 (51,1)
G	219 (49,3)	90 (50)	129 (48,9)

Соответствие равновесию Харди–Вайнберга

$\chi^2=9,29$; частота аллеля A – 0,61; частота аллеля G – 0,39	$\chi^2=8,37$; частота аллеля A – 0,61; частота аллеля G – 0,39	$\chi^2=2,4$; частота аллеля A – 0,6; частота аллеля G – 0,4
--	--	---

мости от уровня ЖИ установлено преобладание гетерозиготного варианта G/A гена COMT во всех группах. Если сравнивать частоту гомозиготных вариантов гена COMT, то у лиц с ВЖИ в общей популяции чаще встречался генотип A/A (18,6%), чем генотип G/G (9,3%), у женщин наблюдалась аналогичная картина – 13,3 и 6,7%, а у мужчин – тенденция к такому распределению – 30,8 и 15,4% соответственно. Генотип G/G преобладал у лиц со СЖИ в общей популяции (31,1%) и у женщин (29,7%); у мужчин установлена лишь тенденция (33,3%). Статистически значимых различий при сравнении аллелей гена COMT и уровня ЖИ не найдено (см. табл. 2).

При сравнительном анализе отдельных компонентов ЖИ были установлены следующие различия. На вопрос: «Некоторые вещи (события) раздражают вас в настоящее время больше, чем раньше?» ответ «Да» чаще давали лица с генотипом A/A – 19,1%, чем лица с генотипом G/G – 16,2% ($\chi^2=12,113$; df=4; p=0,017). На вопрос: «Хотелось ли вам временами умереть?» чаще отвечали положительно носители генотипа A/A – 17,9%, чем носители генотипа G/G – 7,1% ($\chi^2=11,216$; df=4; p=0,024). Только среди мужчин при сравнительном анализе выявлены различия между группами при ответе на вопрос: «Вы часто чувствуете себя полностью ослабленными?» Ответ «Да» чаще давали носители генотипа A/A – 16,7%, чем носители гомозиготного генотипа G/G – 9% ($\chi^2=10,207$; df=4; p<0,037).

Таблица 2. Распределение частоты генотипов гена COMT в открытой популяции мужчин и женщин 25–64 лет в зависимости от уровня ЖИ

Показатель	Частота, n (%)								
	общая популяция			мужчины			женщины		
	НЖИ	СЖИ	ВЖИ	НЖИ	СЖИ	ВЖИ	НЖИ	СЖИ	ВЖИ
Генотип:									
A/A	12 (38,7)	39 (26,4)	8 (18,6)	9 (45)	12 (21,1)	4 (30,8)	3 (27,3)	27 (29,7)	4 (13,3)
G/A	14 (45,2)	63 (42,6)	31 (72,1)	7 (35)	26 (45,6)	7 (53,8)	7 (63,6)	37 (40,7)	24 (80)
G/G	5 (16,1)	46 (31,1)	4 (9,3)	4 (20)	19 (33,3)	2 (15,4)	1 (9,1)	27 (29,7)	2 (6,7)
	$\chi^2=16,275$; df=4; p=0,003			$\chi^2=5,571$; df=4; p>0,5			$\chi^2=15,704$; df=4; p=0,03		
Алель:									
A	38 (61,3)	140 (47,3)	47 (54,7)	25 (62,5)	50 (43,9)	15 (57,7)	13 (59,1)	90 (49,5)	32 (53,3)
G	24 (38,7)	156 (52,7)	39 (45,3)	15 (37,5)	64 (56,1)	11 (42,3)	9 (40,9)	92 (50,5)	28 (46,7)
	$\chi^2=4,69$; df=2; p>0,5			$\chi^2=1,835$; df=2; p>0,5			$\chi^2=0,88$; df=2; p>0,5		

И только в популяции женщин сравнительный анализ продемонстрировал, что носительницы генотипа A/A чаще (22,6%), чем носительницы генотипа G/G (12,9%; $\chi^2=12,229$; df=4; p=0,016) положительно отвечали на вопрос: «Вы когда-нибудь ощущаете свое тело, как батарейку, потерявшую электрическую энергию?» При сравнительном анализе отдельных аллелей гена COMT в группе женщин показано, что на вопрос: «Вы часто чувствуете себя уставшей?» носительницы аллеля A реже отвечали утвердительно – 46,4%, чем носительницы аллеля G – 53,6% ($\chi^2=6,638$; df=2; p=0,036).

Обсуждение. Триада симптомов в виде чрезмерной усталости, повышенной раздражительности и чувства деморализации с ощущением неспособ-

ности выполнять умственные и физические действия впервые была описана в 1980 г. А. Appels [10]. С тех пор синдром ЖИ широко изучался в разных клинических и эпидемиологических исследованиях, однако окончательно не выяснена причина его возникновения [11]. Существует гипотеза, что ЖИ возникает из-за дисбаланса дофамина в ЦНС [12]. Это и побудило нас к изучению данного полиморфизма.

В популяции в целом, у мужчин и женщин, а также при распределении частоты генотипов в зависимости от ЖИ преобладал гетерозиготный генотип G/A гена COMT – промежуточный генотип, который наиболее распространен во всех популяциях. Он является «золотой серединой» между генотипами A/A и G/G и позволяет его носителем действовать рационально в стрессовых ситуациях [13].

В общей популяции мужчин и женщин с ВЖИ преобладал генотип A/A – малоактивный вариант гена COMT. У обладателей данной мутации более медленно разрушается дофамин, что хорошо для краткосрочной перспективы, но на длительной дистанции ситуация диаметрально меняется [14]: продолжительный стресс может вызывать у таких людей раздражительность, что и было продемонстрировано при ответе на вопрос: «Некоторые вещи (события) раздражают вас в настоящее время больше, чем раньше?» Среди носителей генотипа A/A по сравнению с носителями генотипа G/G мужчины также чаще считали себя ослабленными.

ми, а женщины ощущали «потерю энергии». Наши результаты подтверждаются данными R. Hashimoto и соавт. [15], которые обнаружили ассоциацию аллеля А и/или генотипа А/А в гене *COMT* с повышенными значениями черт тревожного ряда.

В то же время у лиц со СЖИ преобладал генотип G/G. Это активная мутация гена, при которой, напротив, дофамин разрушается в префронтальной коре лобных долей в 4 раза быстрее. Низкое содержание дофамина помогает носителям этого генотипа «держать удар», они лучше переносят стрессовые ситуации, поэтому данный вариант генотипа образно называют «геном воина» [14]. Однако из-за низкого содержания дофамина такие люди получают меньше удовольствия от жизни. Это может привести к депрессии [16], не случайно некоторые исследователи рассматривают ЖИ как вариант «малой депрессии» [17]. Например, в изученной нами популяции у женщин, чувствующих усталость, чаще встречался в генотипе аллель G. В мировой литературе данные весьма противоречивы, на-

пример, одни исследователи считают, что наличие аллеля G способствует негативной эмоциональности [18], а другие полагают, что влияние стрессовых событий жизни лучше нивелируется аллелем G у лиц с биполярным расстройством [16].

Заключение. Таким образом, наше исследование показало, что:

- 1) у мужчин и женщин 45–64 лет ВЖИ имеется соответственно в 14,4 и 22,7% случаев, а СЖИ — в 63,3 и 68,9%;
- 2) частота генотипов и аллелей Val158Met гена *COMT* в общей популяции, а также у мужчин и женщин 45–64 лет находится в равновесии Харди–Вайнберга;
- 3) у лиц с ВЖИ как в популяции в целом, так и у женщин и мужчин чаще встречается генотип А/А (18,6; 13,3 и 30,8% соответственно); генотип G/G преобладает у лиц со СЖИ (31,1; 29,7 и 33,3% соответственно).

*Исследование выполнено в рамках бюджетной темы
ГЗ №0324-2018-0001, рег. №АААА-А17-117112850280-2.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Montag C, Jurkiewicz M, Reuter M. The role of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in personality and related psychopathological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012 May;11(3):236–50.
2. El-Hage W, Clery H, Andersson F, et al. Sex-specific effects of COMT Val158Met polymorphism on corpus callosum structure: A whole-brain diffusion-weighted imaging study. *Brain Behav*. 2017 Aug 9;7(9):e00786. doi: 10.1002/brb3.786. eCollection 2017 Sep.
3. Zinkstok J, van Nimwegen L, van Amelsvoort T, et al. Catechol-O-methyltransferase gene and obsessive-compulsive symptoms in patients with recent-onset schizophrenia: preliminary results. *Psychiatry Res*. 2008 Jan 15;157(1-3):1–8. Epub 2007 Sep 12. doi: 10.1016/j.psychres.2007.02.001
4. Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Nov;29(11):1943–61. doi: 10.1038/sj.npp.1300542
5. UCL department of epidemiology and public health Central and Eastern Europe research group HAPIEE Study. <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>
6. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003.
7. Wang CK, Aleksic A, Xu MS, et al. A Tetra-Primer Amplification Refractory System Technique for the Cost-Effective and Novel Genotyping of Eight Single-Nucleotide Polymorphisms of the Catechol-O-Methyltransferase Gene. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016 Aug;20(8):465–70. doi: 10.1089/gtmb.2015.0304. Epub 2016 May 26.
8. Бюль А, Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Санкт-Петербург: DiaSoftЮП; 2015. [Byuyul' A, Tsefel' P. SPSS: iskusstvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannykh i vosstanovlenie skrytykh zakonornostei [SPSS: the art of information processing. Analysis of statistical data and recovery of hidden patterns]. Saint-Petersburg: DiaSoftYuP; 2015.]
9. Pandis N. The chi-square test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016 Nov;150(5):898–899. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.08.009.
10. Appels A. Psychological prodromata of myocardial infarction and sudden death. *Psychother Psychosom*. 1980;34(2-3):187–95.
11. Rozanski A, Cohen R. From Vitality to Vital Exhaustion and Other States of «Tense Tiredness»: A New Biopsychosocial Risk Domain. *Psychosom Med*. 2017 Apr;79(3):256–259. doi: 10.1097/PSY.0000000000000452.
12. Гафаров ВВ, Воевода МИ, Громова ЕА и др. Ассоциация полиморфизма генов дофаминергической системы (DRD4, DAT) с жизненным истощением в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (Новосибирск). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(1):57–63. [Gafarov VV, Voevoda MI, Gromova EA, et al. Association of the dopamine receptor (DRD4, DAT) gene polymorphisms with vital exhaustion in an open population among 25–64-year-old men (Novosibirsk): Epidemiological study according to the WHO MONICA-psychosocial program. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):57–63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-363.
13. Kumar P, Yadav U, Rai V. Prevalence of COMT Val158Met polymorphism in Eastern UP population. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2017 Jul 31;63(6):21–24. doi: 10.14715/cmb/2017.63.6.5.
14. Lavallo WR, Enoch MA, Sorocco KH, et al. Joint Impact of Early Life Adversity and COMT Val158Met (rs4680) Genotypes on the Adult Cortisol Response to Psychological Stress. *Psychosom Med*. 2017 Jul/Aug;79(6):631–637. doi: 10.1097/PSY.0000000000000481.
15. Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, et al. A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects. *Neurosci Lett*. 2007 Nov 20;428(1):17–20. Epub 2007 Sep 26. doi: 10.1016/j.neulet.2007.09.036
16. Hosang GM, Fisher HL, Cohen-Woods S, et al. Stressful life events and catechol-O-methyl-transferase (COMT) gene in bipolar disorder. *Depress Anxiety*. 2017 May;34(5):419–426. doi: 10.1002/da.22606. Epub 2017 Jan 19.
17. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Vital Exhaustion, Burnout, and Other Avatars of Depression. *Psychosom Med*. 2017 Sep;79(7):835–836. doi: 10.1097/PSY.0000000000000500.
18. Lehto K, Akkermann K, Parik J, et al. Effect of COMT Val158Met polymorphism on personality traits and educational attainment in a longitudinal population representative study. *Eur Psychiatry*. 2013 Oct;28(8):492–8. doi: 10.1016/j.eurpsy.2013.06.008. Epub 2013 Aug 6.

Поступила 21.01.2019

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.

Ассоциация носительства полиморфизмов rs206787 и rs516535 гена *BRD2* и rs3743123 гена *GJD2* с юношеской миоклонической эпилепсией у пациентов европейского происхождения в Сибири

Шилкина О.С.¹, Шнайдер Н.А.^{1,2}, Зобова С.Н.^{1,3}, Дмитренко Д.В.¹, Москалева П.В.²

¹ФГБОУ «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия
¹660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;
³660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

В последние годы активно изучается генетика юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), установлена ассоциация ЮМЭ с носительством полиморфных аллельных вариантов генов *BRD2* (локус *EJM3*) и *GJD2* (локус *EJM2*).

Цель исследования — установить факторы риска развития ЮМЭ с учетом генетической предрасположенности на основании изучения носительства полиморфных аллельных вариантов rs206787 и rs516535 гена *BRD2* и rs3743123 гена *GJD2*.

Пациенты и методы. Обследовано 79 пациентов с ЮМЭ и 150 здоровых добровольцев европейского происхождения, жителей Сибирского федерального округа, у которых определяли носительство однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs206787 и rs516535 гена *BRD2* и rs3743123 гена *GJD2* с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. В 2003 г. американскими учеными из Нью-Йорка показано, что в гене *BRD2* могут быть локализованы аллели, ассоциированные с развитием ЮМЭ с аутосомно-рецессивным типом наследования. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования мутаций гена *BRD2* у больных ЮМЭ. Британскими учеными в различных популяциях выявлена ассоциация ОНП rs3918149 и не обнаружена связь rs206787 гена *BRD2* с развитием ЮМЭ у европейцев, а также установлено неравное сцепление локусов гена *BRD2*.

В нашем исследовании установлены полное неравновесное сцепление между локусами у пациентов с ЮМЭ и у здоровых людей и отсутствие ассоциации носительства ОНП rs206787 и rs516535 гена *BRD2* с развитием ЮМЭ у пациентов, проживающих в Сибирском федеральном округе ($p > 0,05$).

Немецкими учеными исследовано влияние ОНП гена *BRD2* на предрасположенность к фотопароксизмальному ответу у больных с ЮМЭ/генетической генерализованной эпилепсией. В нашем исследовании показана ассоциация носительства гаплотипа ТТ/ТТ по ОНП rs206787 и rs516535 гена *BRD2* с фотопароксизмальной реакцией у пациентов с ЮМЭ (отношение шансов, ОШ 3,6; 95% доверительный интервал, ДИ 1,37–9,48; $p = 0,02$).

Нами подтверждено, что в исследуемой выборке носительство аллеля Т гена *GJD2* (rs3743123) в гомозиготной форме ассоциировано с развитием ЮМЭ у пациентов европейского происхождения, проживающих в СФО, и является фактором риска возникновения ЮМЭ (ОШ 2,66; 95% ДИ 1,24–5,74; $p = 0,04$). Клинически значимая ассоциация данного ОНП гена *GJD2* с развитием ЮМЭ ранее также была продемонстрирована в двух независимых исследованиях, проведенных в европейской популяции в Великобритании и Германии. Наблюдается увеличение доли гомозигот у больных с ЮМЭ по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о том, что рассматриваемый аллель 588Т повышает риск ЮМЭ в гомозиготном состоянии при аутосомно-рецессивном типе наследования.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости генотипирования пациентов с ЮМЭ европейского происхождения, проживающих на территории Сибири, для выявления носительства гаплотипа ТТ/ТТ по исследованным ОНП гена *BRD2* (локус *EJM3*) и носительства аллеля Т (rs3743123) гена *GJD2* с позиции персонализированного подхода к прогнозированию течения ЮМЭ, а также для определения лиц группы риска развития ЮМЭ вотяженных по этому заболеванию семьях.

Ключевые слова: юношеская миоклоническая эпилепсия; генетика; *BRD2*; *GJD2*; однонуклеотидный полиморфизм; гаплотип; фотосенситивность.

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер; nataliashnayder@gmail.com

Для ссылки: Шилкина ОС, Шнайдер НА, Зобова СН и др. Ассоциация носительства полиморфизмов rs206787 и rs516535 гена *BRD2* и rs3743123 гена *GJD2* с юношеской миоклонической эпилепсией у пациентов европейского происхождения в Сибири. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):61–67.

Association of the carriage of BRD2 rs206787 and rs516535 and GJD2 rs3743123 polymorphisms with juvenile myoclonic epilepsy in Caucasian patients of Siberia

Shilkina O.S.¹, Shnayder N.A.^{1,2}, Zobova S.N.^{1,3}, Dmitrenko D.V.¹, Moskaleva P.V.²

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia;

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

³Research Institute of Medical Problems of the North (Separate Subdivision), Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences», Krasnoyarsk, Russia

¹1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; ²3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019; ³3G, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022

In recent years, the genetics of juvenile myoclonic epilepsy (JME) has been actively studied; the association of JME with the carriage of polymorphic allelic variants of the *BRD2* (*EJM3* locus) and *GJD2* (*EJM2* locus) genes has been established.

Objective: to establish risk factors for JME in terms of a genetic predisposition; specifically, polymorphic allelic variants rs206787 and rs516535 in the *BRD2* gene and rs3743123 in the *GJD2* gene.

Patients and methods: Examinations were made in 79 patients with JME and in 150 healthy volunteers, who were Caucasian and resided in the Siberian Federal District (SFD) and underwent determination of the carriage of single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs206787 and rs516535 in the *BRD2* gene and rs3743123 in the *GJD2* gene by real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. In 2003, American scientists from New York showed that the alleles associated with the development of JME with an autosomal recessive inheritance pattern might be located in the *BRD2* gene. Patients with JME are assumed to have an autosomal dominant inheritance pattern of mutations in the *BRD2* gene. British scientists revealed that different populations were found to have an association of SNP rs3918149 and no relationship of *BRD2* rs206787 to the development of JME in Caucasians, as well as ascertained local linkage disequilibrium in the *BRD2* gene.

Our investigation has established complete linkage disequilibrium between the loci in patients with JME and in healthy individuals and no association of the carriage of SNPs rs206787 and rs516535 in the *BRD2* gene with the development of JME in the patients residing in the SFD ($p > 0.05$). German scientists studied the impact of SNP in the *BRD2* gene on a predisposition to a photoparoxysmal response in patients with JME/genetic generalized epilepsy. Our investigation has indicated the association of the carriage of TT/TT haplotype for SNP rs206787 and rs516535 in the *BRD2* gene with a photoparoxysmal response in patients with JME (odds ratio (OR), 3.6; 95% confidence interval (CI), 1.37–9.48; $p=0.02$).

We have confirmed that in the studied sample, the carriage of the T allele in the *GJD2* gene (rs3743123) in the homozygous form is associated with the development of JME in Caucasian patients residing in the SFD and is a risk factor for JME (OR, 2.66; 95% CI, 1.24–5.74; $p=0.04$). The clinically significant association of this SNP in the *GJD2* gene with the development of JME had been also previously demonstrated in two independent studies conducted in the European populations in the UK and Germany. There is a rise in the proportion of homozygotes in JME patients versus the control group, suggesting that the 588T allele under consideration increases the risk for JME in the homozygous state in the autosomal recessive inheritance pattern.

Conclusion. The findings suggest that it is necessary to genotype Caucasian patients with JME, who reside in Siberia, for determination of the carriage of the TT/TT haplotype in terms of the investigated SNPs in the *BRD2* gene (*EJM3* locus) and the carriage of the T allele (rs3743123) in the *GJD2* gene via a personalized approach to predicting the course of JME, as well as for identification of persons at risk for JME in the families having a history of this disease.

Keywords: juvenile myoclonic epilepsy; genetics; *BRD2*; *GJD2*; single nucleotide polymorphisms; haplotype; photosensitivity.

Contact: Natalia Alekseevna Snayder; nataliashnayder@gmail.com

For reference: Shilkina OS, Shnayder NA, Zbova SN, et al. Association of the carriage of *BRD2* rs206787 and rs516535 and *GJD2* rs3743123 polymorphisms with juvenile myoclonic epilepsy in Caucasian patients of Siberia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):61–67.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-61-67

На долю юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) приходится 5–10% всех случаев эпилепсии у детей и подростков и 20–27% всех форм генетической генерализованной эпилепсии (ГГЭ) [1–3]. В рамках ЮМЭ наблюдаются вариабельные фенотипы [4, 5], что, высоко вероятно, генетически детерминировано. Носительство определенных локусов может определять тип течения данной формы эпилепсии [6], включая эволюцию эпилептических синдромов [7]. Согласно гипотезе D.A. Greenberg и соавт. (1992), наиболее вероятно двухлокусная модель наследования ЮМЭ, когда один ген наследуется доминантно, а другой — рецессивно [8], однако эта гипотеза дискутируется.

К 2013 г. были идентифицированы 5 мутаций генов с менделевским (аутосомно-доминантным) типом наследования, включая гены *CACNB4*, *CASR*, *GABRA1*, *GABRD* и *Myoclonin1/EFHC1*. Кроме того, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в генах *BRD2*, *Cx-36* и *ME2*, а также микроделеции на хромосомах 15q13.3, 15q11.2 и 16p13.11 также признаны факторами риска развития ЮМЭ [9]. В настоящее время выделено 9 локусов ЮМЭ по данным медицин-

ской базы данных MIM (Mendelian Inheritance in Man — менделевское наследование у человека), названных *EJM1*, *EJM2*...*EJM9*. [10], однако на фоне бурного развития медицинской генетики число описанных локусов увеличивается. Так, в 2006 г. A.V. Delgado-Escueta [11] предложил выделять 11 локусов ЮМЭ [6].

Ген *Cx36* (*GJD2*), расположенный на хромосоме 15q14, кодирует белок канала щелевого клеточного контакта — коннексина 36. Щелевые контакты позволяют проходить ионам, вторичным мессенджерам и малым метаболитам от нейрона к нейрону и служат структурной основой электрического синапса. Показана важность опосредованной связи щелевых контактов в синхронной деятельности нейронных популяций и гамма-колебаний, которые, как считается, лежат в основе ряда когнитивных процессов и эпилептогенеза [12]. Мутации в гене *Cx36* (*GJD2*) относят ко 2-му локусу ЮМЭ (*EJM2*) [6].

Ген *BRD2* (*bromodomain-containing protein 2*) локализован на хромосоме 6p21.3. Его роль изучена недостаточно, но на животной модели показано, что у нокаутных мышей про-

исходит нарушение формирования невралной трубки и головного мозга на ранних стадиях эмбриогенеза, а гетерозиготное носительство мутаций в гене *BRD2* повышает риск эпилептогенеза. Это убедительно продемонстрировано на животной модели со стимуляцией судорожных приступов пентилентетразолом и флуротилом при нормальном развитии головного мозга [6, 13, 14]. Однако в последние годы в ряде исследований установлено, что у гетерозиготных носителей мутаций в гене *BRD2* отмечается anomальное развитие фронтальной коры с 50% снижением числа парвальбумин-иммунодепозитных интернейронов [15]. Микроструктурные изменения головного мозга и дефицит ингибиторных нейронов при гетерозиготных мутациях в гене *BRD2* могут быть обусловлены anomальной миграцией или ранним апоптозом этих нейронов, что впоследствии приводит к возникновению ЮМЭ как самостоятельной причины или при наличии и других мутаций в генах, ответственных за развитие данного фенотипа эпилепсии. В частности, в качестве причинных рассматриваются мутации гена α_1 -субъединицы натриевых каналов — *SCN1A* [14]. Мутации в гене *BRD2* относятся к 3-му локусу ЮМЭ (*EJM3*) [6].

Цель исследования — установить факторы риска развития ЮМЭ с учетом генетической предрасположенности на основании исследования носительства полиморфных аллельных вариантов rs206787 и rs516535 гена *BRD2* и rs3743123 гена *GJD2*.

Пациенты и методы. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 65/2015).

Включение пациентов с ЮМЭ и здоровых добровольцев в настоящее исследование осуществлялось после подписания ими или их законными представителями добровольного информированного согласия. Исследование спланировано и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Общая выборка включала 229 жителей Сибирского федерального округа (СФО) европейского происхождения. В основную группу вошли пациенты с ЮМЭ. **Критерии включения** в основную группу: больные с ЮМЭ всех возрастных категорий, жители СФО, соблюдение протокола настоящего исследования. **Критерия исключения** из основной группы: пациенты со структурной эпилепсией, другими формами генетической эпилепсии, неуточненной эпилепсией и эпилептическими синдромами; жители других регионов России; низкий комплаенс пациентов или их законных представителей.

В контрольную группу вошли здоровые добровольцы. **Критерии включения** в контрольную группу: здоровые люди всех возрастных групп; жители СФО; соблюдение протокола настоящего исследования. **Критерии исключения** из контрольной группы: пациенты с эпилепсией и субклиническими пароксизмальными изменениями на электроэнцефалограмме; жители других регионов России; низкий комплаенс пациентов или их законных представителей.

В исследовании частоты носительства ОНП rs206787 и rs516535 гена *BRD2* участвовали 79 пациентов с ЮМЭ (основная группа) и 115 здоровых добровольцев (контрольная группа). В исследование частоты носительства ОНП rs3743123 гена *Cx-36* (*GJD2*) включено 79 пациентов с ЮМЭ (основная группа) и 150 здоровых добровольцев (контрольная группа).

Определение носительства ОНП rs206787 и rs516535 гена *BRD2* на хромосоме 6p21 и rs3743123 гена *GJD* на хромосоме 15q14 осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием диагностического оборудования Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) и технологии аллельной дискриминации TaqMan и флуоресцентных зондов (Applied Biosystems, США).

У пациентов в асептических условиях брали кровь из кубитальной вены в объеме 10 мл в вакуумные пробирки IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments, Китай), содержащие 0,5 М раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Выделение геномной ДНК из 0,1 мл взвеси лейкоцитов осуществляли сорбционным методом с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (103-20, «АмплиПрайм», Россия) согласно инструкции производителя. К 100 мкл лейкоцитарной взвеси, перенесенной в пробирку объемом 1,5 мл типа «Эппендорф» с замком, добавляли 300 мкл лизирующего раствора, после чего инкубировали при комнатной температуре 10 мин. В каждую пробирку вносили по 25 мкл универсального сорбента, перемешивали с использованием центрифуги-вортекса Multi-Spin MSC-6000 (BioSan, Латвия), для связывания ДНК с сорбентом инкубировали в штативе в течение 2 мин при комнатной температуре и повторяли процедуру, увеличив инкубацию до 5 мин. Универсальный сорбент осаждали на центрифуге MiniSpin (Eppendorf, Германия) в течение 30 с при скорости вращения 5000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли с помощью медицинского отсасывателя (ОМ-1, Россия) отдельным наконечником для каждого образца во избежание контаминации. Для очищения универсального сорбента от клеточных дериватов в каждую пробирку вносили по 300 мкл раствора для отмывки №1, тщательно перемешивали с помощью центрифуги-вортекса и осаждали путем центрифугирования в течение 30 с при скорости 5000 об/мин, супернатант удаляли отсасывателем, используя отдельный наконечник для каждого образца. Процедуру отмывки повторяли двукратно, внося по 500 мкл раствора для отмывки №2 в каждую пробирку, центрифугировали 30 с при скорости вращения 10 000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли из каждой пробы отдельным наконечником.

Для подсушивания универсального сорбента пробирки с открытой крышкой помещали в термостат ТЕРМО 24-15 (Biokom, Россия) на 10 мин при температуре 65 °С. Для элюирования ДНК в пробирки добавляли по 50 мкл ТЕ-буфера, ресуспендировали и инкубировали в термостате в течение 5 мин при температуре 65 °С, периодически встряхивая на вортексе. Для удаления освобожденного от ДНК сорбента пробирки центрифугировали 1 мин при скорости вращения 12 000 об/мин.

Надосадочную жидкость, содержащую ДНК, переносили в чистые маркированные пробирки и хранили при температуре -20 °С.

Для обозначения вариантов генотипов ОНП rs516535 гена *BRD2* были приняты обозначения: гомозиготный высокопродуцирующий генотип — ТТ (тимин/тимин), гетерозиготный генотип — СТ (цитозин/тимин), гомозиготный генотип по низкопродуцирующему аллелю — СС (цитозин/цитозин). Варианты генотипов полиморфизма rs206787 гена *BRD2* были обозначены следующим образом: гомозиготный генотип по высокопродуцирующему аллелю — ТТ

Таблица 1. Частота носительства аллелей полиморфных аллельных вариантов rs206787 и rs516535 гена BRD2 в основной и контрольной группах

Аллель rs206787	Аллель rs516535	Основная группа (n=79)	Контрольная группа (n=115)	χ^2	p	ОШ абс.	95% ДИ
A	C	0,380	0,352	0,31	0,58	1,13	0,74–1,71
T	T	0,620	0,648			0,89	0,58–1,35

Таблица 2. Частота носительства генотипов полиморфных аллельных вариантов rs206787 и rs516535 гена BRD2 в основной и контрольной группах, n (%)

Генотип rs206787	Генотип rs516535	Основная группа (n=79)	Контрольная группа (n=115)	χ^2	p	ОШ абс.	95% ДИ
AA	CC	9 (11,4)	10 (8,7)	0,45	0,8	1,35	0,52–3,49
AT	CT	42 (53,2)	61 (53,0)			1,00	0,57–1,78
TT	TT	28 (35,4)	44 (38,3)			0,89	0,49–1,61

(тимин/тимин), гетерозиготный генотип – АТ (аденин/тимин), гомозиготный генотип по низкопродуцирующему аллелю – АА (аденин/аденин). Генотипы ОНП rs3743123 гена *GJD* были обозначены как гомозиготный генотип по низкопродуцирующему аллелю – ТТ (тимин/тимин), гетерозиготный генотип – СТ (цитозин/тимин), гомозиготный генотип по высокопродуцирующему аллелю – СС (цитозин/цитозин).

По результатам исследования в программе Excel (Microsoft, США, 2013) была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM, США, 2013) и онлайн-калькулятора «Ген Эксперт» осуществлялся статистический анализ.

Результаты. Исследование частоты носительства ОНП rs206787 и rs516535 гена BRD2. В основной группе было 27 (34,2%) лиц мужского пола и 52 (65,8%) женского пола, в контрольной группе – соответственно 31 (27,0%) и 84 (73,0%).

При исследовании частоты носительства изучаемых ОНП гена *BRD2* установлено, что полученные данные согласуются с законом Харди–Вайнберга в основной ($\chi^2=1,31$; $p=0,25$) и контрольной ($\chi^2=3,04$; $p=0,08$) группах. Таким образом, для оценки полученных результатов мы использовали две модели: мультипликативную (для оценки частоты аллелей) и общую (для оценки частоты генотипов).

При исследовании носительства ОНП rs206787 гена *BRD2* выявлено, что у лиц с ЮМЭ частота носительства аллеля Т составила 62,0%, в контрольной группе – 64,8% (отношение шансов, ОШ 0,89; 95% доверительный интервал, ДИ 0,58–1,35; $p=0,58$). Частота носительства аллеля А у лиц с ЮМЭ и лиц группы контроля составила соответственно 38% и 35,2% (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,74–1,74; $p=0,58$; табл. 1).

Гомозиготный генотип ТТ у больных с ЮМЭ встречался в 35,4% случаев, в группе контроля – в 38,3% случаев. Частота носительства гетерозиготного генотипа АТ у больных ЮМЭ и лиц группы контроля была практически одинаковой: 53,2 и 53% соответственно ($p>0,05$). Гомозиготный генотип АА по полиморфизму rs206787 гена *BRD2* встречался у 11,4% лиц с ЮМЭ и у 8,7% лиц группы контроля (табл. 2).

При исследовании ОНП rs516535 гена *BRD2* получены идентичные результаты (см. табл. 1): частота носительства аллеля Т (rs516535) у больных ЮМЭ составила 62%, у лиц группы контроля – 64,8% (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,58–1,35). Частота носительства аллеля С (rs516535) у пациентов с ЮМЭ и лиц группы контроля достигала соответственно 38 и 35,2% (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,74–1,71).

Гомозиготный генотип по аллелю Т у больных ЮМЭ встречался в 35,4% случаев, в группе контроля – в 38,3%. Частота носительства гетерозиготного генотипа СТ у больных ЮМЭ и в группе контроля практически не различалась: 53,2 и 53% соответственно ($p>0,05$). Гомозиготный генотип по аллелю С rs516535 гена *BRD2* выявлен у 11,4% лиц с ЮМЭ и у 8,7% лиц в группе контроля (см. табл. 1).

Не выявлено статистически значимых различий в частоте носительства как аллелей ($\chi^2=0,31$; $p=0,58$), так и генотипов ($\chi^2=0,45$; $p=0,8$) ОНП rs206787 и rs516535 гена *BRD2* у пациентов с ЮМЭ и здоровых лиц.

Таким образом, носительство полиморфных аллельных вариантов rs206787 и rs516535 гена *BRD2* статистически значимо не влияет на развитие ЮМЭ в исследуемой популяции ($p>0,05$), однако наблюдается полное неравновесное сцепление между локусами как у пациентов с ЮМЭ, так и у здоровых лиц.

При исследовании частоты носительства ОНП rs206787 и rs516535 гена *BRD2* у мужчин и женщин отмечена тенденция к увеличению встречаемости гаплотипов с генотипами АА rs206787 и СС rs516535 у мужчин с ЮМЭ в сравнении с группой контроля, однако статистически значимых гендерных различий не выявлено ($p>0,05$; табл. 3). При исследовании гендерных особенностей носительства ОНП rs3743123 гена *GJD2* статистически значимых межгрупповых различий не установлено ($p>0,05$).

Выявлена ассоциация носительства гаплотипа ТТ/ТТ с фотосенсиitivностью у пациентов с ЮМЭ (ОШ 3,6; 95% ДИ 1,37–9,48; $p=0,02$; табл. 4). Носительство гаплотипа АТ/СТ не оказывает статистически значимого влияния на фотосенсиitivность (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,19–1,17). Аналогичные результаты получены для гаплотипа АА/СС (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,06–1,65).

Таблица 3. Частота носительства полиморфных аллельных вариантов rs206787 и rs516535 гена BRD2 в основной и контрольной группах у мужчин и женщин, n (%)

Генотип		Основная группа			Контрольная группа		
rs206787	rs516535	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего
ТТ	ТТ	9 (33,3)	19 (36,5)	28 (35,4)	16 (51,6)	28 (33,3)	44 (38,3)
АТ	СТ	14 (51,9)	28 (53,8)	42 (53,2)	14 (45,2)	47 (56)	61 (53)
АА	СС	4 (14,8)	5 (9,6)	9 (11,4)	1 (3,2)	9 (10,7)	10 (8,7)

Таблица 4. Ассоциация гаплотипов гена BRD2 с фотосенситивностью у пациентов с ЮМЭ, n (%)

Генотип		Фотосенситивность	
rs 206787	rs 516535	наличие	отсутствие
ТТ	ТТ	18 (64,3)	10 (35,7)
АТ	СТ	15 (35,7)	27 (64,3)
АА	СС	2 (10,5)	7 (77,8)

Таблица 5. Частота носительства полиморфных аллельных вариантов rs3743123 гена GJD2 (CX-36) в основной и контрольной группах

Аллель	Основная группа (n=79)	Контрольная группа (n=150)	χ^2	p	ОШ	
					абс.	95% ДИ
С	0,582	0,667	3,19	0,07	0,70	0,47–1,04
Т	0,418	0,333			1,43	0,96–2,13

Таблица 6. Частота носительства генотипов полиморфных аллельных вариантов rs3743123 гена GJD2 (CX-36) в основной и контрольной группах, n (%)

Генотип	Основная группа (n=79)	Контрольная группа (n=150)	χ^2	p	ОШ	
					абс.	95% ДИ
СС	30 (38,0)	64 (42,7)	6,59	0,04	0,82	0,47–1,44
СТ	32 (40,5) 17 (21,5)	72 (48,0) 14 (9,3)			0,74 2,66	0,42–1,28 1,24–5,74
ТТ	17 (21,5)	14 (9,3)			2,66	1,24–5,74

Исследование частоты носительства ОНП rs3743123 гена CX-36 (GJD2). В основной группе было 27 (34,2%) лиц мужского пола и 52 (65,8%) женского, в контрольной группе – соответственно 38 (25,3%) и 112 (74,7%).

Было установлено устойчивое равновесие Харди–Вайнберга в двух сравниваемых группах: у больных ЮМЭ при исследовании носительства ОНП гена GJD2 (rs3743123) χ^2 составил 2,21 ($p=0,14$), в группе контроля – 0,96 ($p=0,33$). Таким образом, при соблюдении всех условий генетического равновесия в последующих поколениях можно наблюдать стабильное носительство генотипов ОНП гена GJD2. Устойчивое равновесие Харди–Вайнберга свидетельствует также о том, что данные могут быть проанализированы с помощью мультипликативной модели. Ассоциация генотипов с ЮМЭ оценивалась в общей модели исследования.

Частота носительства аллеля С у больных ЮМЭ составила 58,2%, у лиц группы контроля – 66,7% (ОШ 0,7; 95%

ДИ 0,47–1,04). Частота носительства аллеля Т у больных ЮМЭ и лиц группы контроля достигала соответственно 41,8 и 33,3% (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,96–2,13). Не выявлено статистически значимых различий в частоте носительства аллелей ($\chi^2=3,19$; $p=0,07$; табл. 5).

Согласно результатам генотипирования, гомозиготный генотип СС у больных ЮМЭ встречался в 38% случаев, тогда как в группе контроля – в 42,7%. Наиболее высокая частота носительства гетерозиготного генотипа СТ (48%) отмечалась в группе контроля, у лиц с ЮМЭ этот показатель составил 40,5%. Выявлена отчетливая тенденция к увеличению доли носителей гомозиготного генотипа ТТ по полиморфизму rs3743123 гена GJD2 у лиц с ЮМЭ (21,5%) по сравнению с группой контроля (9,3%; табл. 6).

ОШ для гомозиготного генотипа по низкопродуцирующему аллелю Т составило 2,66 (95% ДИ 1,24–5,74), для гете-

Таблица 7. Частота носительства полиморфных аллельных вариантов rs3743123 гена *GJD2* у мужчин и женщин с ЮМЭ, n (%)

Показатель	СС			Генотип rs3743123 СТ			ТТ		
	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего
Основная группа	9 (33,3)	21 (40,4)	30 (38,0)	14 (51,9)	18 (34,6)	32 (40,5)	4 (14,8)	13 (25,0)	17 (21,5)
Контрольная группа	16 (42,1)	48 (42,9)	64 (42,7)	18 (47,4)	54 (48,2)	72 (48,0)	4 (10,5)	10 (8,9)	14 (9,3)

розиготного генотипа СТ — 0,74 (95% ДИ 0,42–1,28), для гомозиготного генотипа СС — 0,82 (95% ДИ 0,47–1,44) (табл. 7).

Таким образом, носительство ОНП Т гена *GJD2* (rs3743123) в гомозиготной форме статистически значимо ассоциировано с развитием ЮМЭ в исследуемой популяции и является фактором риска возникновения ЮМЭ (ОШ 2,66; 95% ДИ 1,24–5,74; $p=0,04$).

Обсуждение. В 2003 г. D.K. Pal и соавт. [16] при изучении семей из Нью-Йорка показали, что в гене *BRD2* могут быть локализованы аллели, ассоциированные с развитием ЮМЭ с аутосомно-рецессивным типом наследования (ОШ 6,5). Была также установлена роль ОНП в промоторной области гена *BRD2*: сходный вариант гаплотипа выявлен более чем в 50% случаев у пробандов из различных семей, в связи с чем в настоящее время можно думать об аутосомно-доминантном типе наследования мутаций гена *BRD2* у больных ЮМЭ [6, 16, 17]. S. Lorenz и соавт. [18] исследовали влияние ОНП гена *BRD2* на предрасположенность к фотопароксизмальному ответу у больных с ЮМЭ/ГГЭ. Исходя из сильной нейробиологической ассоциации ЮМЭ и фотопароксизмальной реакции, было подтверждено, что они имеют общие epileptогенные пути, для которых *BRD2* мог бы быть основным геном предрасположенности. Позже G. Cavalleri [19] в различных популяциях выявил ассоциацию ОНП rs3918149 и не обнаружил связи rs206787 гена *BRD2* с развитием ЮМЭ у европейцев, а также установил неравновесное сцепление локусов гена *BRD2*.

Результаты проведенного нами молекулярно-генетического исследования носительства ОНП rs206787 и rs516535 гена *BRD2* не показали ассоциации с развитием ЮМЭ в исследуемой популяции, что согласуется с данными D.K. Pal и D.A. Greenberg [15], также G. Cavalleri и соавт. [19]. Однако эти исследователи установили неравновесное сцепление локусов гена *BRD2*, что подтверждено и в нашей работе. Как и S. Lorenz и соавт. [18], выявившие ассоциацию 6 ОНП гена *BRD2* с предрасположенностью к фотопароксизмальному ответу, мы отметили связь носительства ОНП rs206787 и rs516535 гена *BRD2* с фотосенситивностью у пациентов с ЮМЭ.

Работа выполнена в рамках комплексной темы научных исследований «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний центральной, периферической и вегетативной нервной системы и превентивная медицина» (руководитель — д.м.н., профессор Н.А. Шнайдер) №0120.0807480.

В 2004 г. С. Mas и соавт. [20] расшифровали ген *Cx-36* на хромосоме 15q14 у 29 больных с ЮМЭ в семьях из Великобритании и Швеции и не обнаружили мутаций, ассоциированных с развитием эпилепсии. Напротив, в исследовании случай-контроль выявлена клинически значимая ассоциация ОНП 588 С>Т в пределах 2-го экзона гена *Cx-36* с развитием ЮМЭ ($p=0,03$). A. Hempelmann и соавт. [21] повторно показали ассоциацию ОНП 588 С>Т (dbSNP: rs3743123, S196S) в гене *Cx-36* у 247 немецких пациентов с ЮМЭ и 621 здорового волонтера. Авторы наблюдали увеличение доли гомозигот (13,4%) у больных ЮМЭ по сравнению с контрольной группой (8,7%). Это свидетельствует о том, что рассматриваемый аллель 588Т повышает риск ЮМЭ в гомозиготном состоянии при аутосомно-рецессивном типе наследования. Предполагается, что некоторые ОНП (гена *BRD2* на хромосоме 6p21.3, гена *Cx-36* на хромосоме 15q14 и гена *ME2* на хромосоме 18) взаимодействуют как малые эпилептические гены в гомозиготном состоянии, но наследования одного из них недостаточно для развития того или иного фенотипа ЮМЭ [6, 21].

Нами подтверждено, что в исследуемой выборке носительство аллеля Т гена *Cx-36* (rs3743123) в гомозиготной форме ассоциировано с развитием ЮМЭ у пациентов европейского происхождения, проживающих в СФО, и является фактором риска возникновения ЮМЭ (ОШ 2,66; 95% ДИ 1,24–5,74; $p=0,04$). Клинически значимая ассоциация данного ОНП гена *Cx-36* с развитием ЮМЭ ранее также была продемонстрирована в двух независимых исследованиях, проведенных в европейской популяции в Великобритании и Германии [20, 21].

Заключение. Результаты нашего исследования указывают на необходимость генотипирования пациентов с ЮМЭ европейского происхождения, проживающих на территории Сибири, для выявления носительства гаплотипа ТТ/ТТ по ОНП гена *BRD2* (локус EJM 3) и носительства аллеля Т (rs3743123) гена *GJD2* с позиции персонифицированного подхода к прогнозированию течения ЮМЭ, а также для определения лиц группы риска развития ЮМЭ в отягощенных по этому заболеванию семьях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов ВА, Фрейдкова НВ. Юношеская миоклоническая эпилепсия. В кн.: Карлов ВА, редактор. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. С. 244–8. [Karlov VA, Freidkova NV. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Karlov VA, editor. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. P. 244–8.].
2. Петрухин АС, Калинина ЛВ, Анпилогова ИЭ. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии у детей, проживающих в Тульской области. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2004;83(6):101–3. [Petrukhin AS, Kalinina LV, Anpilogova IE. Clinical-epidemiological characteristics of epilepsy in children living in Tulska territory. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2004; 83(6):101–3. (In Russ.)].
3. Мухин КЮ. Юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца). В кн.: Мухин КЮ, Петрухин АС. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. Москва: Арт-Бизнес-Центр; 2000. С. 120–35. [Mukhin KYu. Juvenile myoclonic epilepsy (Jantz syndrome). In: Mukhin KYu, Petrukhin AS. *Idiopatichekie formy epilepsii: sistematika, diagnostika, terapiya* [Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnosis, therapy]. Moscow: Art-Biznes-Tsentr; 2000. P. 120–35.].
4. Martinez-Juarez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subtypes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006 May;129(Pt 5):1269–80. Epub 2006 Mar 6.
5. Shilkina OS, Petrov KV, Diuzhakova AV, et al. Frequency of juvenile myoclonic epilepsy phenotypes in Siberia. *World J Neurosci*. 2016; (6):32–6. doi:10.4236/wjns.2016.61004.
6. Шнайдер НА, Шилкина ОС, Петров КВ и др. Клинико-генетическая гетерогенность юношеской миоклонической эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;(2):20–36. [Shnaider NA, Shilkina OS, Petrov KV, et al. Clinical-genetics heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016;(2):20–36. (In Russ.)]. doi:10.17749/2077-8333.2016.8.2.020-036.
7. Белоусова ЕД. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(1S):4–8. [Belousova ED. Genetics of epilepsy: What for and how to examine children with epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1S):4–8. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2014-1S-4-8.
8. Greenberg DA, Stewart WC. How should we be searching for genes for common epilepsy? A critique and a prescription. *Epilepsia*. 2012 Sep;53 Suppl 4:72–80. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03616.x.
9. Delgado-Escueta AV, Koeleman BP, Bailey JN, et al. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. *Epilepsy Behav*. 2013 Jul;28 Suppl 1:S52–7. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.06.033.
10. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.omim.org/>
11. Delgado-Escueta AV. Advances in genetics of juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Curr*. 2007 May-Jun;7(3):61–7. doi: 10.1111/j.1535-7511.2007.00171.x.
12. Bosco D, Haefliger JA, Meda P. Connexins: key mediators of endocrine function. *Physiol Rev*. 2011 Oct;91(4):1393–445. doi: 10.1152/physrev.00027.2010.
13. Pal DK, Durner M, Klotz I, et al. Complex inheritance and parent-of-origin effect in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Dev*. 2006 Mar; 28(2):92–8. Epub 2006 Jan 18.
14. Shang E, Wang X, Wen D, et al. Double bromodomain-containing gene Brd2 is essential for embryonic development in mouse. *Dev Dyn*. 2009 Apr;238(4):908–17. doi: 10.1002/dvdy.21911.
15. Pal DK, Greenberg DA. Major susceptibility genes for common idiopathic epilepsies: ELP4 in Rolandic epilepsy and BRD2 in juvenile myoclonic epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al, editors. *Source. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th edition. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2012.
16. Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, et al. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2003 Aug;73(2): 261–70. Epub 2003 Jun 25. doi: 10.1086/377006.
17. De Kovel CG, Pinto D, de Haan GJ, et al. Association analysis of BRD2 (RING3) and epilepsy in a Dutch population. *Epilepsia*. 2007 Nov;48(11):2191–2. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01306.x.
18. Lorenz S, Taylor KP, Gehrmann A, et al. Association of BRD2 polymorphisms with photoparoxysmal response. *Neurosci Lett*. 2006 May 29;400(1–2):135–9. Epub 2006 Mar 3.
19. Cavalleri G. Haplotype mapping in epilepsy genetics and pharmacogenetics. University College London; 2013. <http://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/1445351>
20. Mas C, Taske N, Deutsch S, et al. Association of the connexin 36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *J Med Genet*. 2004 Jul; 41(7):e93.
21. Hempelmann A, Heils A, Sander T. Confirmatory evidence for an association of the connexin-36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2006 Oct;71(2–3):223–8. Epub 2006 Jul 28.

Поступила 11.12.2018

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.

Генетические факторы риска развития поведенческих нежелательных реакций у пациентов с эпилепсией, принимающих леветирацетам

Усольцева А.А.¹, Дмитренко Д.В.¹, Зобова С.Н.^{1,2}, Бочанова Е.Н.¹, Шнайдер Н.А.^{1,3}

¹ФГБОУ «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г; ³192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Леветирацетам (ЛЕВ) является эффективным противоэpileптическим препаратом (ПЭП). Тем не менее поведенческие нежелательные реакции (НР), такие как агрессия, раздражительность, гипервозбудимость и тревога, встречаются почти в 30% случаев при его применении. Исследования последних лет показывают, что к возникновению ЛЕВ-индуцированных НР могут predispose личностные особенности пациента.

Цель исследования — установить генетические факторы риска развития поведенческих НР при приеме ЛЕВ у пациентов с эпилепсией.

Пациенты и методы. Однонуклеотидные варианты (ОНВ) были выбраны в соответствии с их значимостью для развития импульсивности и агрессии. На первом этапе исследования проведено изучение дозозависимого эффекта развития поведенческих НР у 179 пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ, которые были разделены на четыре группы в зависимости от возраста и наличия НР. На втором этапе выполнено молекулярно-генетическое исследование носительства ОНВ rs1800497 гена DRD2 (DRD2/ANKK1 Taq1A), rs4680 гена COMT, rs161115 гена DBH.

Результаты и обсуждение. Статистически значимых различий в суточной дозе ЛЕВ в группах с НР и без НР у пациентов детского возраста (696,1 и 500,0 мг/сут соответственно; $p=0,087$) и у взрослых больных (750,9 и 750,9 мг/сут соответственно; $p=0,13$) не выявлено. Аналогичные данные были получены для концентрации ЛЕВ в крови у детей (31,6 и 27,3 мкг/мл; $p=0,12$) и взрослых (23,1 и 17,6 мкг/мл соответственно; $p=0,12$). Показана статистически значимая ассоциация носительства гетерозиготного генотипа СТ ОНВ rs161115 с частотой развития как поведенческих НР ($p=0,042$; отношение шансов, ОШ 3,38; 95% доверительный интервал, ДИ 1,25–9,14), так и НР со стороны ЦНС в целом ($p=0,036$; ОШ 3,29; 95% ДИ 1,29–8,44). Зарегистрированы более высокие показатели импульсивности у носителей генотипов СТ + ТТ ОНВ rs1800497 ($p<0,05$) и rs161115 ($p<0,01$) по сравнению с носителями генотипа СС. В отношении ОНВ rs4680 гена COMT статистически значимых межгрупповых различий не получено.

Заключение. Дозозависимый эффект развития поведенческих НР у пациентов детского возраста и взрослых больных, принимающих ЛЕВ, отсутствует. Повышенная импульсивность у пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ, ассоциирована с носительством ОНВ rs1800497 и rs161115.

Поведенческие НР связаны с ОНВ rs161115 гена DBH, который может быть рассмотрен в качестве одного из потенциальных генетических предикторов развития поведенческих НР и импульсивности при приеме ЛЕВ.

Ключевые слова: леветирацетам; эпилепсия; фармакогенетика; агрессивность; импульсивность; DRD2; DBH; COMT.

Контакты: Диана Викторовна Дмитренко; mart2802@yandex.ru

Для ссылки: Усольцева АА, Дмитренко ДВ, Зобова СН и др. Генетические факторы риска развития поведенческих нежелательных реакций у пациентов с эпилепсией, принимающих леветирацетам. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):68–76.

Genetic risk factors for behavioral adverse reactions in epileptic patients taking levetiracetam

Usoltseva A.A.¹, Dmitrenko D.V.¹, Zobova S.N.^{1,2}, Bochanova E.N.¹, Shnayder N.A.^{1,3}

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ²Research Institute of Medical Problems of the North (Separate Subdivision), Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences», Krasnoyarsk, Russia; ³V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; ²3, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022;

³3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019

Levetiracetam (LEV) is an effective antiepileptic drug. Nevertheless, when the drug is used, its behavioral adverse drug reactions (ADRs), such as aggressivity, irritability, hyperexcitability, and anxiety, occur in almost 30% of cases. Recent studies show that personality traits can predispose to LEV-induced ARs.

Objective: to establish genetic risk factors for behavioral ADRs in epileptic patients taking LEV.

Patients and methods. Single nucleotide variants (SNVs) were chosen according to their importance for the development of impulsivity and aggressivity. At Stage 1, the dose-dependent effect of LEV, which was responsible for behavioral ADRs, was studied in 179 epileptic patients taking this drug, who were divided into four groups according to age and the presence of ADRs.

Molecular genetic testing of SNVs *DRD2* rs1800497 (*DRD2/ANKK1* Taq1A), *COMT* rs4680, and *DBH* rs161115 was done at Stage 2.

Results and discussion. The ADR and non-ADR groups showed no statistically significant differences in the daily dose of LEV in both children (696.1 and 500.0 mg/day, respectively; $p=0.087$) and adults (750.9 and 750.9 mg/day, respectively; $p=0.13$). The similar data were obtained for blood LEV concentrations in children (31.6 and 27.3 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.12$) and in adults (23.1 and 17.6 $\mu\text{g/ml}$, respectively; $p=0.12$). There was a statistically significant association between the carriage of the heterozygous CT genotype of SNV rs161115 and the rate of both behavioral (OR, 3.38; 95% CI, 1.25–9.14; $p=0.042$) and CNS ADRs in general (OR, 3.29; 95% CI, 1.29–8.44; $p=0.036$). Higher impulsivity values were recorded in the carriers of the CT + TT genotypes of SNV rs1800497 ($p<0.05$) and rs161115 ($p<0.01$) compared with those of the CC genotype. No statistically significant intergroup differences were obtained for SNV *COMP* rs4680.

Conclusion. The dose-dependent effect of behavioral ADRs is absent in both pediatric and adult patients taking LEV. Increased impulsiveness in epileptic patients taking LEV is associated with the carriage of SNV rs1800497 and rs161115.

The LEV-induced behavioral ADRs are related to SNV *DBH* rs161115 that can be considered as one of the potential genetic predictors for behavioral ADRs and impulsivity.

Keywords: levetiracetam; epilepsy; pharmacogenetics; aggressivity; impulsivity; *DRD2*; *DBH*; *COMT*.

Contact: Diana Viktorovna Dmitrenko; mart2802@yandex.ru

For reference: Usoltseva AA, Dmitrenko DV, Zobova SN, et al. Genetic risk factors for behavioral adverse reactions in epileptic patients taking levetiracetam. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):68–76.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-68-76

Левитирацетам (ЛЕВ) относится ко второй генерации противоэpileптических препаратов (ПЭП) и обладает широким спектром терапевтической эффективности [1, 2]. ЛЕВ – (S)- α -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамид, напоминающий по структуре пирацетам, не связывается с белками-переносчиками, характеризуется благоприятным фармакокинетическим профилем, несущественным лекарственным взаимодействием и низкой частотой серьезных побочных эффектов при их редкости в целом [2, 3]. Вместе с тем показано, что более чем у 30% пациентов назначение ЛЕВ индуцирует возникновение поведенческих нежелательных реакций (НР), как благоприятных (энергетический подъем и усиление когнитивных функций), так и негативных (раздражительность, агрессия, ажитация, гнев, тревога, апатия, враждебность и др.). Именно развитие поведенческих НР зачастую является причиной отмены ЛЕВ, несмотря на его несомненную эффективность в отношении эpileптических приступов.

Ранее нами была показана высокая частота развития НР (36,91%) на фоне приема ЛЕВ, особенно НР со стороны психоэмоциональной сферы (агрессивность, депрессия, гипертвзбудимость) – 20% и аггравации эpileптических припадков – 15,44% [4, 5], что и побудило нас к проведению настоящего исследования.

Поиск клинических и генетических предикторов формирования ЛЕВ-индуцированных НР с позиций персонализированной медицины – актуальная задача современной неврологии. Основываясь на данных зарубежной литературы, демонстрирующих взаимосвязь носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, вовлеченных в патофизиологические механизмы формирования агрессивного поведения, с возникновением ЛЕВ-индуцированных поведенческих НР в европейской популяции [1], мы предприняли поиск генетических маркеров развития поведенческих НР у больных эpileпсией, проживающих в Сибирском федеральном округе.

Анализ данных литературы показал, что импульсивные и склонные к агрессии пациенты более предрасположены к появлению НР в ответ на прием ЛЕВ [1]. Согласно современной классификации, агрессия как комплексный поведенческий фенотип подразделяется на инструментально-проактивную и реактивно-импульсивную. При этом если инструментально-проактивная агрессия направлена на достижение определенной цели и характеризуется отсутствием эмпатии и чувства вины, то реактивно-импульсивный фенотип, свойственный ЛЕВ-индуцированным поведенческим НР, развивается в результате утраты тормозного самоконтроля, призванного подавлять вспышки гнева [6]. Молекулярно-генетической основой формирования данного типа агрессии являются особенности функционирования ферментов, вовлеченных в регуляцию синаптической активности нейротрансмиттера дофамина: дофамин- β -гидроксилазы (Dopamine beta-hydroxylase – DBH, монооксигеназы, конвертирующей дофамин в норэпинефрин) и катехол-о-метилтрансферазы (Catechol-O-methyl transferase, COMT) осуществляющей деградацию дофамина посредством о-метилирования [1, 7]. Степень выраженности эффектов дофамина зависит также от количества и чувствительности пре- и постсинаптических дофаминовых D_2 -рецепторов, что, в свою очередь, определяется уровнем экспрессии кодирующего их гена *DRD2*. Показано, что изменения на уровне дофаминовых D_2 -рецепторов обнаруживаются при расстройствах, характеризующихся импульсивностью и реактивно-импульсивной агрессией: синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), различные формы зависимости, включая патологическое влечение к азартным играм [1, 8]. Таким образом, в нашем исследовании наибольший интерес представляли ОНВ, ассоциированные с изменением эффектов дофамина: rs161115 гена *DBH*, кодирующего DBH, rs4680 гена *COMT*, кодирующего COMT, и rs1800497, известный как *DRD2/ANKK1* Taq1A полимор-

физм гена *DRD2*, кодирующего D₂-дофаминовые рецепторы, ассоциированный с уменьшением сайтов связывания дофамина в стриатуме [9].

Цель исследования — установить генетические факторы риска развития поведенческих НР при приеме ЛЕВ у пациентов с эпилепсией.

Пациенты и методы. Работа выполнена в рамках комплексной темы научных исследований «Менеджмент орфанных заболеваний нервной системы» (руководитель — д.м.н. Дмитренко Д.В.). Исследование одобрено этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого), спланировано и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Включение пациентов в настоящее исследование осуществлялось после подписания ими или их законными представителями добровольного информированного согласия. Общая выборка состояла из 179 пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ, жителей Сибирского федерального округа европейского происхождения.

Изучение концентрации ЛЕВ в крови проведено методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Референсные значения концентрации ЛЕВ — 10–35 мкг/мл. Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе межкафедральной лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Пациенты самостоятельно оценивали частоту и тяжесть НР со стороны ЦНС, связанных с приемом ЛЕВ, по аналоговой 5-балльной шкале: нет — 1 балл, крайне редко — 2 балла, редко — 3 балла, часто — 4 балла, постоянно — 5 баллов.

Нейропсихологическое исследование проводили с помощью аналоговой шкалы физического самочувствия, активности и настроения, шкалы импульсивности Барратта (Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11), шкалы дневной сонливости Эпворта.

В исследовании частоты носительства ОНВ rs1800497 (Taq1A или 32806C>T) гена *DRD2*, rs4680 (Val158Met) гена *COMT*, rs1611115 (-1021C/T) гена *DBH* включено 99 пациентов, принимающих ЛЕВ.

Геномную ДНК из периферической крови выделяли сорбционным методом с использованием набора «ДНК-Сорб-В» (103-20, «АмплиПрайм», Россия) согласно инструкции производителя. Определение носительства ОНВ rs1800497 гена *DRD2*, rs4680 гена *COMT*, rs1611115 гена *DBH* осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на аппарате Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) с применением технологии TaqMan и флуоресцентных зондов (Applied Biosystems, США). В состав буфера входила 2,5-кратная реакционная смесь, адаптированная для ПЦР-РВ, 25 мМ MgCl₂, ddH₂O (М-428, «Синтол», Россия). Амплификация была выполнена в объеме 25 мкл, содержащем 100–150 нг ДНК, по следующему протоколу: 95 °C — 10 мин; 92 °C — 15 с, 60 °C — 90 с (50 циклов). В каждый эксперимент включали отрицательный контроль, в котором ДНК-матрицу заменяли дистиллированной водой.

Статистический анализ проводили с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics (версия 22.0) и онлайн-калькулятора «Ген Эксперт» (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическим критериям Краскела—Уоллиса и Манна—Уитни. Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди—Вайнберга (РХВ). При попарном сравнении частот аллелей и генотипов использовали критерий χ^2 . Риск развития поведенческих НР оценивали как отношение шансов (ОШ; 95% доверительный интервал, ДИ). Если количество наблюдений в ячейке произвольной сопряженной таблицы было <5, использовали точный критерий Фишера. При сравнении частот носительства аллелей исследуемых ОНВ с частотами в европейской популяции применяли данные, доступные по электронному адресу <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/PRJEB6930>.

На первом этапе проведено исследование дозозависимого механизма развития поведенческих НР при приеме ЛЕВ (тип А НР). В исследование включено 179 пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ. Основные характеристики представлены в табл. 1. По 5-балльной аналоговой шкале пациенты наиболее часто отмечали развитие следующих НР: сонливость, нервозность, тревожность и раздражительность, что в основном встречается при реактивно-импульсивной агрессии (рис. 1) [6].

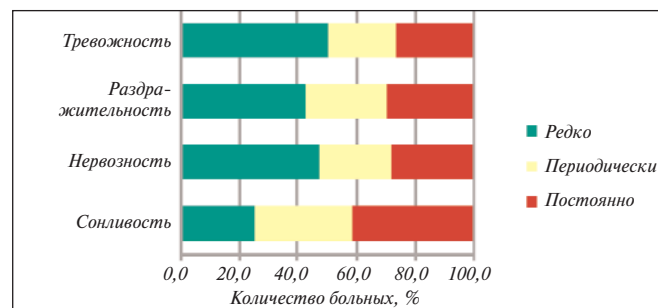


Рис. 1. Оценка пациентами ЛЕВ-индуцированных НР со стороны ЦНС по 5-балльной аналоговой шкале

В зависимости от наличия НР со стороны ЦНС (сонливость, головокружение, гиперактивность, агрессия, раздражительность, эмоциональная лабильность, заторможенность, тревога, ухудшение памяти, головная боль, снижение работоспособности, аггравация эпилептических приступов, галлюцинации) пациенты были разделены на четыре группы: группа 1 — 19 (51,4%) детей с ЛЕВ-индуцированными НР; группа 2 — 18 (48,5%) детей без НР; группа 3 — 48 (33,8%) взрослых пациентов с ЛЕВ-индуцированными НР; группа 4 — 94 (76,2%) взрослых пациента без НР. Группы пациентов детского (<18 лет) и взрослого (>18 лет) возраста были сопоставимы по возрасту, форме эпилепсии, количеству и типу принимаемых в комбинации ПЭП. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Пациенты группы 1 принимали ЛЕВ в суточной дозе 696,1 [250; 1500] мг/сут, группы 2 — 500,0 [125; 1000] мг/сут ($p=0,087$; рис. 2, а). Концентрация ЛЕВ в крови у пациентов группы 1 составила 31,6 мкг/мл, группы 2 — 27,3 мкг/мл ($p=0,12$; рис. 2, б). Пациенты группы 3 получали ЛЕВ в суточной дозе 750,9 [125; 3000] мг/сут, группы 4 — 750,9 [125; 3000] мг/сут ($p=0,13$; рис. 2, в). Концентрация ЛЕВ в крови

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов на первом этапе исследования

Показатель	Всего больных	Группа больных			
		1	2	3	4
Число наблюдений, n	179	19	37	48	142
Пол, n (%):					
мужской	64 (35,7)	12 (63,1)	7 (38,9)	14 (29,2)	31 (33,3)
женский	115 (64,3)	7 (36,9)	11 (61,1)	34 (70,8)	63 (67,7)
Возраст, годы, Me	27 [4; 71]	9 [5; 16]	10 [5; 17]	29 [21; 51]	29 [18; 71]
Форма эпилепсии:					
фокальная	47 (26,3)	2 (10,5)	2 (11,1)	10 (20,8)	33 (35,1)
генерализованная	92 (51,4)	12 (63,1)	14 (77,8)	20 (41,7)	48 (51,1)
комбинированная	35 (19,5)		2 (11,1)	19 (39,6)	13 (13,8)
неуточненная	5 (2,8)	5 (26,8)			
Монотерапия ЛЕВ	115 (64,2)	13 (68,4)	13 (72,2)	34 (70,8)	54 (57,4)
Политерапия ЛЕВ	64 (35,8)	6 (31,6)	5 (27,8)	14 (29,2)	40 (42,6)
ЛЕВ + ВК	40 (62,5)	5 (83,3)	4 (100,0)	6 (42,9)	25 (62,5)
ЛЕВ + КБМ	4 (6,2)			2 (14,3)	2 (5,0)
ЛЕВ + ЛМТ	10 (14,1%)			3 (21,4)	7 (17,5)
ЛЕВ + ТПМ	4 (6,2)	1 (16,7)		2 (14,3)	1 (2,5)
ЛЕВ + ОКЗ	3 (4,7)			3 (7,1)	
ЛЕВ + ЛКС	3 (4,7)			1 (7,1)	2 (5,0)
Суточная доза ЛЕВ, мг/сут, M±SD	717,9±41,3	696,1±54,2	500,0±85,2	750,9±87,3	750,9±39,7
Концентрация ЛЕВ, мкг/мл, M±SD	22,3±1,7	31,6±6,9	27,3±3,6	23,1±1,8	17,6±1,7

Примечание. ВК — вальпроевая кислота; КБМ — карбамазепин; ЛМТ — ламотриджин; ТПМ — топирамат; ОКЗ — окскарбазепин; ЛКС — лакосамид. $p>0,05$ — для всех показателей при сопоставлении групп 1 и 2 и групп 3 и 4.

у пациентов группы 3 достигала 23,1 мкг/мл, группы 4 — 17,6 мкг/мл ($p=0,12$; рис. 2, з). Статистически значимых различий в суточной дозе и концентрации ЛЕВ в крови у пациентов детского и взрослого возраста в группах с НР и без НР не выявлено. Таким образом, дозозависимый эффект развития поведенческих ЛЕВ-индуцированных НР у пациентов детского и взрослого возраста отсутствовал.

На *втором этапе* было проведено молекулярно-генетическое исследование у 99 пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ. Пациенты были разделены на две группы. В группу 1 вошли больные без НР со стороны ЦНС, в группу 2 — пациенты с ЛЕВ-индуцированными НР со стороны ЦНС. В дальнейшем было выделено еще две группы пациентов в зависимости от наличия или отсутствия поведенческих НР (агрессия, гипертоническая, раздражительность, тревога): группа 3 — больные без поведенческих НР; группа 4 — пациенты с поведенческими НР на фоне приема ЛЕВ.

Пациенты группы 1 принимали ЛЕВ в суточной дозе 738,6 [250; 1500] мг/сут, группы 2 — 519,8 [125; 1000] мг/сут ($p=0,35$; рис. 3, а). Концентрация ЛЕВ в крови у пациентов группы 1 составила 37,5 мкг/мл, группы 2 — 29,1 мкг/мл ($p=0,3$; рис. 3, б). Пациенты группы 3 получали ЛЕВ в суточной дозе 756,4 [125; 3000] мг/сут, группы 4 — 734,4 [125; 3000] мг/сут ($p=0,82$; рис. 3, в). Концентрация ЛЕВ в крови

у пациентов группы 3 достигала 19,9 мкг/мл, группы 4 — 18,4 мкг/мл ($p=0,49$; рис. 3, з). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, форме эпилепсии, количеству и типу принимаемых в комбинации ПЭП.

Результаты исследования

Исследование частоты носительства ОНВ rs1611115 гена DBH. Анализ распределения частот генотипов ОНВ rs1611115 гена DBH выявил соответствие РХВ в группе с поведенческими НР, а также в общей выборке пациентов, принимающих ЛЕВ ($n=99$). В группе контроля (пациенты без НР) соответствия РХВ не установлено (табл. 2). Частота носительства низкопродуктирующего аллеля Т (18,2%), ассоциированного со снижением активности DBH и увеличением концентрации дофамина, в общей выборке пациентов не отличалась от таковой в европейской популяции (21,0%; $p=0,48$).

Согласно общей модели, описывающей характер наследования мультифакторных заболеваний, отмечалась статистически значимая ассоциация носительства гетерозиготного генотипа СТ с частотой развития как поведенческих НР ($p=0,048$ по критерию χ^2 ; $p=0,042$ по точному критерию Фишера; ОШ 3,38; 95% ДИ 1,25–9,14), так и НР со стороны ЦНС в целом ($p=0,04$ по критерию χ^2 ; $p=0,036$ по точному критерию Фишера; ОШ 3,29; 95% ДИ 1,29–8,44).

Исследование частоты носительства ОНВ rs1800497 гена DRD2. При анализе распределения частот генотипов ОНВ rs1800497 гена DRD2 было выявлено соответствие РХВ как в группе с поведенческими НР, так и в группе контроля (см. табл. 2). Устойчивое РХВ наблюдалось и в выборке, включающей всех пациентов с НР со стороны ЦНС, что позволяет применить мультипликативную модель наследования во всех группах сравнения. Следует отметить, что частота низкопродуктирующего аллеля Т у пациентов с эпилепсией (12,8%) статистически значимо не отличалась от данных в европейской популяции (18,8%; $p=0,12$).

При сравнении частот носительства как аллелей, так и генотипов ОНВ гена DRD2 у пациентов с НР со стороны ЦНС, в том числе поведенческими, и группы контроля значимых межгрупповых различий не обнаружено (табл. 3).

Распределение частот носительства генотипов ОНВ rs4680 гена COMT удовлетворяло РХВ во всех группах сравнения (см. табл. 3). Частота носительства аллеля А (54,5%) в выборке пациентов с эпилепсией ($n=99$), ассоциированного со снижением активности COMT и увеличением концентрации дофамина, соответствовала популяционным значениям для европейцев (50,0%; $p=0,36$).

Основываясь на данных литературы о преимущественном влиянии генотипа GG, ассоциированного с повышенной активностью COMT и ускоренным метаболизмом дофамина, на развитие поведенческих НР у мужчин [1], была предпринята гендерная стратификация. Однако ни у мужчин, ни у женщин не выявлено связи носительства аллелей и генотипов ОНВ rs4680 гена COMT с развитием поведенческих НР.

Исследование ассоциации носительства ОНВ rs1800497 гена DRD2, rs4680 гена COMT и rs1611115 гена DBH с уровнем импульсивности. Анализ результатов тестирования по BIS-11, выявляющего склонность к импульсивному поведению, продемонстрировал статистически значимо более высокие показатели импульсивности у носителей генотипов СТ + ТТ rs1800497 гена DRD2 ($p<0,05$) и rs1611115 гена DBH ($p<0,01$) по сравнению с носителями генотипа СС. В отношении генотипов rs4680 гена COMT статистически значимых межгрупповых различий не выявлено (табл. 4).

Обсуждение. В настоящем исследовании была проведена проверка рабочей гипотезы, сформулированной на основе анализа данных литературы [1], об усилении вследствие приема ЛЕВ существующих субклинических особенностей личности, выявляемых с помощью психологических тестов и генетически детерминированных но-

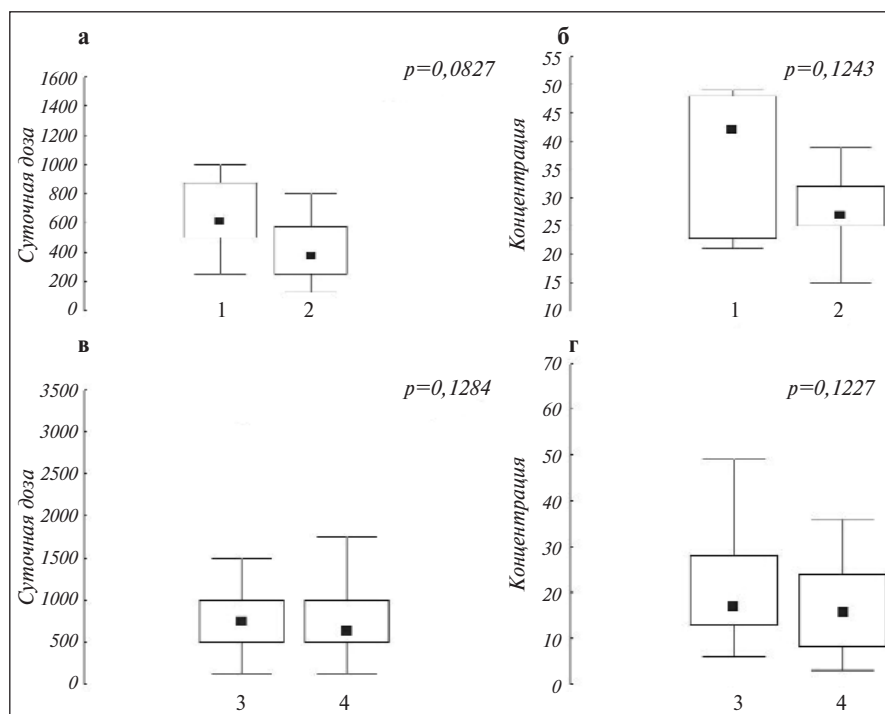


Рис. 2. Сравнение суточной дозы (в мг) и концентрации (в мкг/мл) ЛЕВ в сыворотке крови у пациентов на первом этапе исследования: а — суточная доза ЛЕВ у детей; б — концентрация ЛЕВ в сыворотке крови у детей; в — суточная доза ЛЕВ у взрослых пациентов; г — концентрация ЛЕВ в крови у взрослых пациентов. 1 — дети с НР со стороны ЦНС; 2 — дети без НР со стороны ЦНС; 3 — взрослые пациенты с НР со стороны ЦНС; 4 — взрослые пациенты без НР со стороны ЦНС

сительством ОНВ, ассоциированных с изменением эффектов дофамина.

Хотя количество дофаминергических нейронов, расположенных в 7 основных участках ЦНС (гипоталамус, черная субстанция среднего мозга, стриатум, вентральная область покрышки, прилежащее ядро перегородки — п. assumbens, префронтальная кора и спинной мозг), не превышает 1%, их роль в регуляции функций головного мозга очень велика. В зависимости от локализации дофаминергические нейроны тормозят выброс гормонов аденогипофиза, регулируют функцию экстрапиримидной системы, участвуют в реализации когнитивных процессов и гедоническом компоненте системы вознаграждения [10]. Активация метаболитных рецепторов дофамина лежит в основе синаптической пластичности в процессах обучения и памяти [11]. На основании антиконвульсивного действия неселективного агониста дофаминовых рецепторов апоморфина и обратного действия нейролептиков, являющихся D₁/D₂-антагонистами, высказывается предположение об антиэпилептической активности дофамина [12]. Показано, что антиэпилептической активностью обладают преимущественно D₂-рецепторы, а активация D₁-рецепторов оказывает противоположный эффект [13].

Известно, что местом сосредоточения центров, регулирующих эмоции, является лимбическая система, включающая гиппокамп, гипоталамус, миндалевидный комплекс, прилежащее ядро и поясную извилину [10], а эмоциональный компонент агрессии находится под управлением серо-

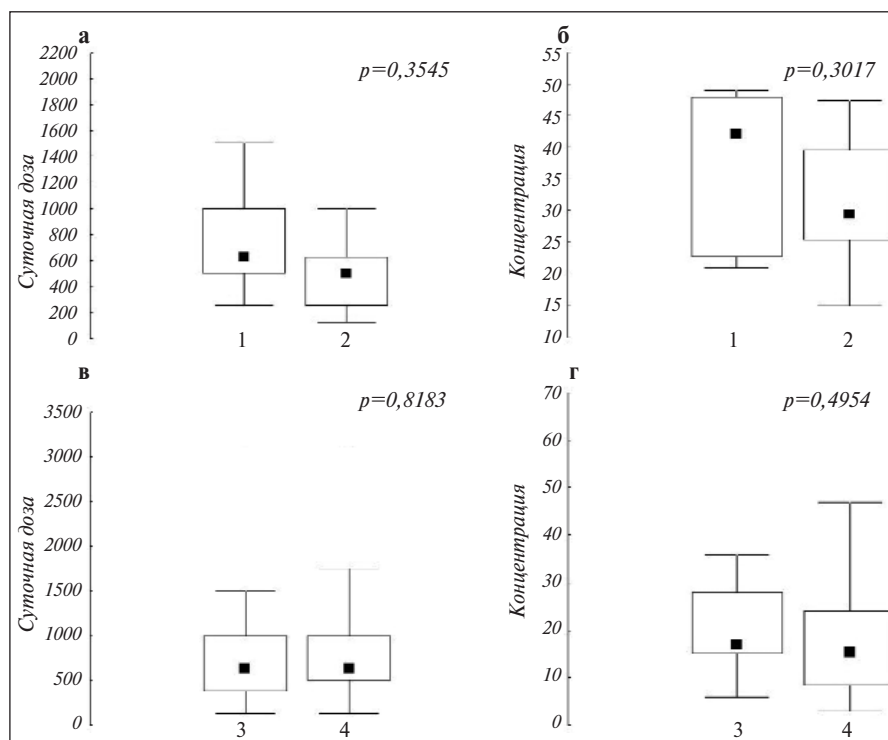


Рис. 3. Сравнение суточной дозы (в мг) и концентрации (в мкг/мл) ЛЕВ в сыворотке крови у пациентов на втором этапе исследования: а – суточная доза ЛЕВ у пациентов с ЛЕВ-индуцированными НР со стороны ЦНС и без НР; б – концентрация ЛЕВ в сыворотке крови у пациентов с ЛЕВ-индуцированными НР со стороны ЦНС и без НР; в – суточная доза ЛЕВ у пациентов с поведенческими НР на фоне приема ЛЕВ и без НР; г – концентрация ЛЕВ у пациентов с поведенческими НР на фоне приема ЛЕВ и без НР. 1 – пациенты без НР со стороны ЦНС; 2 – пациенты с ЛЕВ-индуцированными НР со стороны ЦНС; 3 – пациенты без поведенческих НР; 4 – пациенты с поведенческими НР на фоне приема ЛЕВ

тонин-, дофамин-, норадреналин-, глутамат- и ГАМК¹-ергических стимулов [12]. Вместе с тем сведения о роли дофа-

мингала, так и в области эпилептического фокуса. Показано уменьшение уровня дофамина и гомованилиновой кис-

мина в модуляции агрессивного поведения разноречивы, что может быть обусловлено как попытками перенесения на человека результатов, полученных на животных моделях, так и отсутствием в ряде исследований контрольных выборок здоровых индивидов. Показано, что уровень гомованилиновой кислоты (конечного метаболита дофамина) в цереброспинальной жидкости у правонарушителей, проявляющих реактивно-импульсивную агрессию и имеющих антисоциальное расстройство личности, ниже, чем у преступников с неимпульсивной агрессией и параноидальным или пассивно-агрессивным расстройством [12]. Предполагается, что избыточное выделение дофамина, возникающее при активации D₁-рецепторов, может приводить к агрессии, так как у мышей дефицит моноаминоксидазы (MAO) А способствует формированию агрессивного поведения [8].

Процесс эпилептогенеза сопровождается многочисленными изменениями в дофаминергической системе. На животных моделях эпилепсии было продемонстрировано повышение концентрации внеклеточного дофамина в гиппокампе во время приступов, тогда как в интериктальном периоде уровень дофамина был ниже, чем в группе контроля. У лиц, страдающих эпилепсией, концентрация дофамина была значимо снижена как в ткани

Таблица 2. Частота носительства ОНВ rs1611115 гена DBH

Генотип	Количество пациентов, n (%)				р	ОШ	95% ДИ
	без НР (n=69), 1	с НР со стороны ЦНС с поведенческими НР (n= 25), 2	итого (n=99), 3	всего (n=99), 4			
СС*	52 (75,4)	13 (52,0)	16 (53,3)	68 (68,7)	$\chi^2_{1,2}=6,11$ $p^{1,2}=0,048$	0,35 ^{1,2} 0,37 ^{1,4}	0,14–0,92 ^{1,2} 0,15–0,92 ^{1,4}
СТ*	13 (18,8)	11 (44,0)	13 (43,3)	26 (26,3)	$\chi^2_{1,4}=6,5$ $p^{1,4}=0,04$	3,38 ^{1,2} 3,29 ^{1,4}	1,25–9,14 ^{1,2} 1,29–8,44 ^{1,4}
ТТ	4 (5,8)	1 (4,0)	1 (3,3)	5 (5,0)		0,68 ^{1,2} 0,56 ^{1,4}	0,07–6,37 ^{1,2} 0,06–5,24 ^{1,4}
Соответствие PXB	Отсутствует $\chi^2=5,02$; p=0,03	Устойчивое $\chi^2=0,51$; p=0,47	Устойчивое $\chi^2=0,73$; p=0,39	Слабое $\chi^2=1,36$; p=0,24	Отсутствует p<0,05; слабое p<0,3; экспериментальные данные хорошо удовлетворяют PXB 0,3<p<0,95		

*Здесь и в табл. 3: различия статистически значимы (p<0,05).

¹ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

Таблица 3. Частота носительства ОНВ rs1800497 гена DRD2 и rs4680 гена COMT

Генотип	Количество пациентов, n (%)				p	ОШ	95% ДИ
	без НР (n=62), 1	с НР со стороны ЦНС с поведенческими НР (n= 24), 2	итого (n=28), 3	всего (n=90), 4			
Частота носительства ОВНВ rs1800497 гена <i>DRD2</i>							
CC	48 (77,4)	18 (75,0)	22 (78,6)	70 (77,8)	$\chi^2_{1,2}=0,08$ $p^{1,2}=0,96$	0,88 ^{1,2} 1,07 ^{1,4}	0,29–2,63 ^{1,2} 0,36–3,15 ^{1,4}
CT	12 (19,4)	5 (20,8)	5 (17,8)	17 (18,9)	$\chi^2_{1,4}=0,03$ $p^{1,4}=0,98$	1,10 ^{1,2} 0,91 ^{1,4}	0,34–3,53 ^{1,2} 0,29–2,87 ^{1,4}
TT	2 (3,2)	1 (4,2)	1 (3,6)	3 (3,3)		1,30 ^{1,2} 1,11 ^{1,4}	0,11–15,09 ^{1,2} 0,10–12,79 ^{1,4}
Частота носительства ОНВ rs4680 гена <i>COMT</i>							
AA	20 (29,0)	6 (24,0)	7 (23,3)	27 (27,3)	$\chi^2_{1,2}=0,64$ $p^{1,2}=0,73$	0,77 ^{1,2} 0,75 ^{1,4}	0,27–2,22 ^{1,2} 0,28–2,01 ^{1,4}
AG	35 (50,7)	15 (60,0)	19 (63,3)	54 (54,5)	$\chi^2_{1,4}=1,41$ $p^{1,4}=0,49$	1,46 ^{1,2} 1,68 ^{1,4}	0,58–3,69 ^{1,2} 0,7–4,04 ^{1,4}
GG	14 (20,3)	4 (16,0)	4 (13,3)	18 (18,2)		0,75 ^{1,2} 0,60 ^{1,4}	0,22–2,53 ^{1,2} 0,18–2,02 ^{1,4}
Мужской пол							
AA	5 (22,7)	4 (33,3)	4 (28,6)	9 (25,0)	$\chi^2_{1,2}=0,45$ $p^{1,2}=0,8$	1,7 ^{1,2} 1,36 ^{1,4}	0,36–8,09 ^{1,2} 0,29–6,28 ^{1,4}
AG	15 (68,2)	7 (58,3)	9 (64,3)	24 (66,7)	$\chi^2_{1,4}=0,18$ $p^{1,4}=0,92$	0,65 ^{1,2} 0,84 ^{1,4}	0,15–2,80 ^{1,2} 0,20–3,46 ^{1,4}
GG	2 (9,1)	1 (8,3)	1 (7,1)	3 (8,3)		0,91 ^{1,2} 0,77 ^{1,4}	0,07–11,19 ^{1,2} 0,06–9,37 ^{1,4}
Женский пол							
AA	15 (31,9)	2 (15,4)	3 (18,8)	18 (28,6)	$\chi^2_{1,2}=1,79$ $p^{1,2}=0,41$	0,39 ^{1,2} 0,49 ^{1,4}	0,08–1,97 ^{1,2} 0,12–1,99 ^{1,4}
AG	20 (42,6)	8 (61,5)	10 (62,5)	30 (47,6)	$\chi^2_{1,4}=1,95$ $p^{1,4}=0,38$	2,16 ^{1,2} 2,25 ^{1,4}	0,61–7,60 ^{1,2} 0,7–7,22 ^{1,4}
GG	12 (25,5)	3 (23,1)	3 (18,8)	15 (23,8)		0,88 ^{1,2} 0,67 ^{1,4}	0,21–3,72 ^{1,2} 0,16–2,77 ^{1,4}

Таблица 4. Ассоциация носительства ОНВ rs1800497 гена DRD2, rs4680 гена COMT, rs1611115 гена DBH с уровнем импульсивности

Показатель	rs1800497 гена DRD2			ОНВ rs4680 гена COMT			rs1611115 гена DBH		
	CC (n=51)	CT (n=8)	TT (n=2)	AA (n=14)	AG (n=31)	GG (n=18)	CC (n=46)	CT (n=15)	TT (n=2)
Уровень импульсивности, M±SD	62,7±1,7	70,6±4,8	76,5±9,7	64,8±2,82	63,4±1,6	63,1±3,8	62,5±1,6	66,9±2,6	71,0±6,9
		71,8±4,5						67,4±2,7	
p		<0,05			>0,05			<0,01	

лоты в области височной коры у пациентов с височной эпилепсией со склерозом гиппокампов, которое может быть объяснено как ингибирующим действием дофамина на пресинаптические D₂-ауторецепторы, регулирующие его высвобождение, так и ускоренным метаболизмом. В качестве возможных причин дефицита дофамина могут рассматриваться увеличение экспрессии MAO, а также нарушение его обратного захвата вследствие повышенной экспрессии дофаминовых транспортеров, позитивно коррелирующей с частотой эпилептических приступов [13].

И как гормон, и как нейромедиатор дофамин синтезируется из аминокислоты тирозина. В адренергических нейронах и хромоаффинных клетках надпочечников дофамин превращается в норадреналин с участием фермента DBH [10]. Носительство функционального, локализованного в промоторной области гена полиморфизма rs1611115 (-1021C/T) в гетеро- (CT) и гомозиготном (TT) состоянии приводит к значительному снижению активности DBH и увеличению соотношения дофамин/норадреналин в сторону дофамина [7]. Имеются данные о том, что носительство

Т-аллеля rs1611115 в китайской популяции ассоциировано со снижением способности к эмпатии [7], а у европейцев предопределяет такие особенности личности, как импульсивность и агрессия [14]. Исследования, проведенные в Национальном научном центре наркологии, показали, что у больных алкоголизмом с наследственной отягощенностью и высокопрогредиентным течением, а также неустойчивым типом личности выявляется более низкий уровень активности DBH в плазме крови, ассоциированный с носительством rs1611115 [15]. В нашем исследовании тестирование пациентов с эпилепсией с помощью BIS-11 выявило статистически значимое повышение уровня импульсивности у носителей генотипов СТ и ТТ ($p < 0,01$), что полностью подтверждено более частым формированием поведенческих НР на фоне приема ЛЕВ именно на фоне данного ОНВ, т. е. у лиц со сниженным метаболизмом дофамина ($p = 0,04$). Вместе с тем полученные результаты не согласуются с данными зарубежных исследований, включавших пациентов европейской популяции, согласно которым ЛЕВ-индуцированные поведенческие НР наблюдались значимо чаще у носителей генотипа СС, ассоциированного с более высокой активностью DBH [1].

В распаде дофамина также участвуют ферменты COMT, превращающие дофамин в 3-метокситирамин, и MAO-A и MAO-B, метаболизирующие дофамин до дигидрооксифенилуксусной кислоты [10]. Носительство полиморфного аллеля А ОНВ rs4680 гена *COMT* приводит к замене в молекуле белка аминокислоты валин на метионин, что проявляется 4-кратным снижением активности фермента и увеличением концентрации дофамина. Носительство аллеля G, связанное с более высокой активностью COMT, в свою очередь, сопровождается снижением уровня дофамина, что, согласно данным литературы, ассоциировано с низкой болевой чувствительностью, повышенной стрессоустойчивостью, а также с большей склонностью к агрессии, импульсивности и развитию СДВГ [1]. В нашем исследовании носительство аллеля G ОНВ rs4680, характеризующееся снижением уровня дофамина в префронтальной коре, не сопровождалось статистически значимым повышением уровня импульсивности по данным BIS-11 ($p > 0,05$). Ассоциации с развитием ЛЕВ-индуцированных поведенческих НР как в общей выборке пациентов, так и после гендерной стратификации также не выявлено ($p > 0,05$).

Полиморфизм DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) гена *DRD2*, кодирующего протеин ANKK1 (ankyrin repeat and protein kinase domain-containing 1), приводит к снижению плотности D₂-рецептора в стриатуме и префронтальной коре на 30% [1, 16]. В ряде зарубежных работ показано, что носительство низкопродуктирующего аллеля Т ассоциировано с импульсивностью, склонностью к алкоголизму и табакокурению, агрессией, поведенческими расстройствами, а также с развитием ЛЕВ-индуцированных негативных пове-

денческих НР [1]. В нашем исследовании носительство генотипов СТ и ТТ сопровождалось статистически значимым повышением уровня импульсивности ($p < 0,05$), однако не вызывало развития как поведенческих НР, так и НР со стороны ЦНС в целом.

Каким же образом может осуществляться связь между ЛЕВ и дофаминергической системой? Одна из точек приложения антиконвульсивного действия ЛЕВ — лимбическая система и стриатум. Установлено, что ЛЕВ воздействует на кругооборот ГАМК в стриатуме; снижает гиппокампальный уровень таурина, низкоаффинного агониста ГАМКА-рецепторов [3]; за счет устранения Zn²⁺-индуцированной супрессии восстанавливает опосредованное ГАМКА-рецепторами пресинаптическое ингибирование, приводящее к уменьшению высвобождения глутамата в синаптическую щель и, как следствие, его возбуждающих эффектов [17]. Получены свидетельства того, что противоэпилептический и нейропротективный механизм действия ЛЕВ отчасти может быть объяснен сочетанным ингибирующим эффектом на инициируемое увеличением концентрации внутриклеточного Ca²⁺ высвобождение нейротрансмиттеров (в том числе дофамина) в ответ как на деполяризацию, так и на экстрацеллюлярный Ca²⁺ [18]. Описано модулирующее действие ЛЕВ на пресинаптические потенциалзависимые Ca²⁺-каналы N- и P/Q-типа, приводящее к снижению высвобождения глутамата в зубчатой извилине — области гиппокампа, регулирующей эпилептическую активность [3]. Другими важнейшими механизмами действия ЛЕВ являются связывание с высокой аффинностью синаптического везикулярного белка 2A (SV2A), локализованного в пресинаптической терминали и вовлеченного в процессы экзоцитоза, а также ингибирование ионотропных постсинаптических AMPA-рецепторов [1]. В контексте модуляции дофаминергической активности важно отметить снижение под влиянием ЛЕВ выработки в стриатуме транскрипционного фактора deltaFosB, образующегося в результате альтернативного сплайсинга мРНК гена *FOSB*. Известно, что активация deltaFosB посредством фосфорилирования Ser27 повышает чувствительность нейронов прилежащего ядра к дофамину, стимулирует формирование новых дендритных шипиков и поисковую активность как в норме, так и при различных видах зависимости [19]. Таким образом, прием ЛЕВ может усугублять предсуществующий дефицит дофамина или его эффектов.

Заключение. В нашем исследовании повышенная импульсивность у пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ, ассоциировалась с носительством ОНВ rs1800497 гена *DRD2*, rs1611115 гена *DBH*. Поведенческие НР были ассоциированы с носительством ОНВ rs1611115 гена *DBH*, который может быть рассмотрен в качестве одного из потенциальных генетических предикторов развития ЛЕВ-индуцированных поведенческих НР и импульсивности.

ЛИТЕРАТУРА

- Helmstaedter C, Mihov Y, Tolia MR, et al. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia*. 2013; 54(1):36-44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03603.x
- Карлов ВА, Власов ПН, Жидкова ИА.

Открытое проспективное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата левитирацетам в монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых при применении референтной и воспроизведенной форм препарата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; (спецвыпуск 1): 12-17 [Karlova VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. An open-label prospective clinical study of the efficacy and tolerability of brand-name and generic levetiracetam in the monotherapy of focal epilepsy in adults. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya,*

психосоматика. 2018; (спецвыпуск 1): 12-17 [Karlova VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. An open-label prospective clinical study of the efficacy and tolerability of brand-name and generic levetiracetam in the monotherapy of focal epilepsy in adults. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya,*

- psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; (Special Issue 1):12-17 (In Russ.)). doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-12-17
3. Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Mechanisms of Levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol*. 2014; 5(11): 1-5. doi:10.3389/fneur.2014.00011
 4. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ и др. Сравнительная оценка частоты аггравации эпилептических припадков на фоне приема противосудорожных препаратов различных поколений. *Фарматека*. 2017; 9:56-60 [Bochanova EN, Shnyder NA, Dmitrenko DV. Comparative evaluation of the frequency of aggravation of epileptic seizures against the background of the use of antiepileptic drugs of various generations. *Farmateka* = *Pharmateca*. 2017; 9:56-60 (In Russ.)].
 5. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Зырянов СК и др. Возрастные и гендерные аспекты нежелательных побочных реакций у пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами (по данным регистра Университетской клиники). *Фарматека*. 2016; 20(7): 71-75 [Bochanova EN, Shnyder NA, Zyryanov SK, et al. Age-related and gender-related aspects of adverse side effects in patients with epilepsy and epileptic syndromes (according to the University clinic register). *Farmateka* = *Pharmateca*. 2016; 7:71-75 (In Russ.)].
 6. Craig I, Halton K. Genetics of human aggressive behavior. *Hum Genet*. 2009; 126: 101-113. doi: 10.3389/fneur.2018.00905
 7. Gong P, Liu J, Li S, et al. Dopamine beta-hydroxylase gene modulates individuals' empathic ability. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2014; 9(9):1341-5. doi: 10.1093/scan/nst122
 8. Stelzel C, Basten U, Montag C, et al. Frontostriatal involvement in task switching depends on genetic differences in d2 receptor density. *J Neurosci*. 2010; 30:14205-12. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1062-10.2010
 9. Savitz J, Hodgkinson CA, Martin-Soelch C, et al. DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16(9):2095-101. doi:10.1017/S146114571300045X
 10. Циркин ВИ, Багаев ВИ, Бейн БН. Роль дофамина в деятельности мозга (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2010; 1:7-18 [Tsirkin VI, Bagaev VI, Bein BN. Role of dopamine in brain activity (literature review). *Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik* = *Vyatka Medical Herald*. 2010; 1:7-18 (In Russ.)].
 11. Arias-Carrion O, Stamelou M, Murillo-Rodriguez E, et al. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine*. 2010; 3(24):1-6. doi:10.1186/1755-7682-3-24
 12. Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. *Pharmacol Rev*. 2016; 68:563-602. doi: 10.1124/pr.115.012021
 13. Bozzi Yu, Borrelli E. The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2013; 7:157. doi: 10.3389/fncell.2013.00157
 14. Hess C, Reif A, Strobel A, et al. A functional dopamine-beta-hydroxylase gene promoter polymorphism is associated with impulsive personality styles, but not with affective disorders. *J Neural Transm*. 2009; 116(2): 121-30. doi: 10.1007/s00702-008-0138-0
 15. Анохина ИП, Веретинская АГ, Кузнецова МН и др. Активность дофамин-бета-гидроксилазы и 1021 С/Т полиморфизм ее гена у больных алкоголизмом. *Вопросы наркологии*. 2009; 4:57-65 [Anokhina IP, Veretinskaya AG, Kuznetsova MN, et al. Dopamine-beta-hydroxylase activity and 1021 C/T polymorphism of its gene in patients with alcoholism. *Voprosy narkologii* = *Substance Abuse Issues*. 2009; 4:57-65 (In Russ.)].
 16. Шкловский ВМ, Вильянов ВБ, Ременник АЮ и др. Взаимодействие полиморфизмов rs1800497 ANKK1 и rs2075654 DRD2 у больных с ишемическим и геморрагическим инсультом. *Вестник восстановительной медицины*. 2014; 3:117-118 [Shklovsky VM, Vilyanov VB, Remennik AYU, et al. Interaction between rs1800497 ANKK1 and rs2075654 DRD2 polymorphisms in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsini* = *Bulletin of restorative medicine*. 2014; 3:117-118 (In Russ.)].
 17. Wakita M, Kotani N, Kogure K, et al. Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by Levetiracetam involves Zn²⁺-dependent GABAA receptor-mediated presynaptic modulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 348(2):246-59. doi:10.1124/jpet.113.208751
 18. Fukuyama K, Tanahashi S, Nakagawa M, et al. Levetiracetam inhibits neurotransmitter release associated with CICR. *Neurosci Lett*. 2012; 518:69-74. doi:10.1016/j.neulet.2012.03.056
 19. Du H, Nie S, Chen G, et al. Levetiracetam ameliorates L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats inducing critical molecular changes in the striatum. *Parkinson's Dis*. 2015; 2015:253878. doi: 10.1155/2015/253878

Поступила 1.05.2019

Публикация статьи поддержана ООО «ЮСБ 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.

Многолетний катамнез у пациентов с катастрофическими формами эпилепсии

Фирсов К.В., Котов А.С.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, Россия

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, стр. 1

Цель исследования — изучение особенностей течения и отдаленного исхода катастрофических эпилепсий.

Пациенты и методы. Обследовано 130 пациентов: 62 (47,7%) мужчины и 68 (52,3%) женщин в возрасте от 21 до 78 лет. Катамнез составил от 1 года до 14 лет. Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет; тяжелое течение эпилепсии с ежедневными приступами, рассматриваемое как катастрофическая эпилепсия. Критериями исключения являлись наличие в анамнезе неэпилептических приступов любой этиологии, некомплаентность. Обследование включало сбор анамнеза, анализ дневника приступов, клинический и неврологический осмотр, рутинную электроэнцефалографию (ЭЭГ) и/или ЭЭГ-видеомониторинг, магнитно-резонансную томографию головного мозга, лабораторные анализы.

Результаты и обсуждение. Дебют эпилепсии сразу с катастрофических приступов отмечался у 28 (21,5%) больных, чаще всего такое начало наблюдалось у детей (у 18 из 28). В то же время у 102 (78,5%) пациентов катастрофические приступы появились не сразу, а через некоторое время после начала активной эпилепсии. При этом у 58 (56,9%) из этих 102 пациентов начало катастрофических приступов нельзя было связать с какими-либо внешними воздействиями или погрешностями в приеме препаратов. Переход к катастрофической эпилепсии мог происходить как резко — у 11 (10,8%) пациентов, так и постепенно — у 91 (89,2%). После коррекции лечения ремиссия на момент завершения исследования была достигнута у 16,8% пациентов; снижение частоты приступов на 50% и более — у 27,1%; эффект отсутствовал у 56,1%.

Заключение. Можно сделать вывод, что при катастрофической эпилепсии имеется вероятность спонтанного возникновения и ремиссии разрушительных приступов, часто независимо от проводимой терапии. Дебют заболевания и начало катастрофических приступов могут быть разнесены во времени. Эффективность лечения пациентов с катастрофическими формами эпилепсии остается невысокой.

Ключевые слова: эпилепсия; катастрофическая эпилепсия; эпилептическая энцефалопатия; ремиссия; рецидив; диагностика; лечение; прогноз; электроэнцефалография; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Константин Владимирович Фирсов; firsovkonst@yandex.ru

Для ссылки: Фирсов КВ, Котов АС. Многолетний катамнез у пациентов с катастрофическими формами эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):77–81.

Long-term follow-up in patients with catastrophic epilepsies

Firsov K.V., Kotov A.S.

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110

Objective: to investigate the features of the course and long-term outcome of catastrophic epilepsies.

Patients and methods. A total of 130 patients (62 (47.7%) men and 68 (52.3%) women) aged 21 to 78 years were examined. The follow-up was 1 year to 14 years. The inclusion criteria for the investigation were above 18 years of age; severe epilepsy with daily seizures considered as catastrophic epilepsy. The exclusion criteria were a history of nonepileptic seizures of any etiology, as well as noncompliance. The examination included history data collection; seizure diary analysis; clinical and neurological examination; routine EEG and/or EEG-video monitoring; brain magnetic resonance imaging; and laboratory tests.

Results and discussion. The onset of epilepsy immediately with catastrophic seizures was observed in 28 (21.5%) patients; this onset was most frequently seen in 18 of the 28 children. At the same time, catastrophic seizures did not appear immediately, but it took some time for them to occur after the onset of active epilepsy in 102 (78.5%) patients. Moreover, the onset of catastrophic seizures could not be associated with any external influences or errors in 58 (56.9%) of these patients taking the drugs. Transition to catastrophic epilepsy could occur both abruptly in 11 (10.8%) patients and gradually in 91 (89.2%). After treatment correction, 16.8% of patients achieved remission at the time of study completion; the frequency of seizures decreased by 50% or more in 27.1% of cases; the effect was absent in 56.1%.

Conclusion. Based on the findings, it can be concluded that in catastrophic epilepsy, the probability exists for spontaneous occurrence and remission of destructive seizures, frequently regardless of the therapy. The onset of the disease and that of catastrophic seizures can be spread in time. The efficiency of treatment remains low in patients with catastrophic epilepsies.

Keywords: epilepsy; catastrophic epilepsy; epileptic encephalopathy; remission; recurrence; diagnosis; treatment; prognosis; electroencephalography; magnetic resonance imaging.

Contact: Konstantin Vladimirovich Firsov; firsovkonst@yandex.ru

For reference: Firsov KV, Kotov AS. Long-term follow-up in patients with catastrophic epilepsies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):77–81.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-77-81

Эпилепсия — одно из самых распространенных неврологических заболеваний, которым страдают более 50 млн человек в мире. Ежегодно регистрируется 2,4 млн новых случаев заболевания. Трагедия эпилепсии состоит в ее высокой распространенности, непредсказуемости, тяжелом воздействии на больных и их семьи [1]. Наиболее драматичными являются катастрофические формы эпилепсии, как правило, характеризующиеся началом в раннем детстве, фармакорезистентностью, частыми инвалидизирующими приступами, задержкой развития, нарушением когнитивных, сенсорных, двигательных функций, ухудшением качества жизни, высокой смертностью, аномальными электроэнцефалографическими данными [2].

Ежедневные приступы и нарушения в когнитивной сфере могут наблюдаться не только при эпилептических энцефалопатиях детского возраста, но и при других формах эпилепсии. В настоящей работе под *катастрофическими формами* эпилепсии подразумеваются те формы заболевания, при которых имеется возникновение/учащение эпилептических приступов до ежедневных, произошедшее в любом возрасте, при любой форме эпилепсии, в сочетании с резким снижением когнитивного уровня, социального, профессионального и/или бытового функционирования. Следует подчеркнуть, что определение «катастрофические» не является термином, рекомендованным Международной противоэпилептической лигой (International League Against Epilepsy, ILAE), но оно лучше всего отражает драматизм течения заболевания [3–5].

Цель исследования — изучение особенностей течения и отдаленного исхода катастрофической эпилепсии.

Пациенты и методы. Экспертом-эпилептологом Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского было обследовано 204 пациента, которые были направлены на специализированный прием с диагнозом «эпилепсия», имели в какой-либо период жизни ежедневные приступы и обратились за специализированной помощью. Среди пациентов были 91 мужчина и 113 женщин в возрасте от 21 года до 78 лет. **Критерии включения** в исследование: возраст старше 18 лет; тяжелое течение эпилепсии с ежедневными приступами, рассматриваемое как катастрофическая эпилепсия (в соответствии с критериями, приведенными во введении). **Критерии исключения:** наличие в анамнезе неэпилептических приступов любой этиологии; ежедневные приступы, однако не являющиеся катастрофическими; некомплаентность.

Критериям включения/исключения соответствовали 130 пациентов: 62 (47,7%) мужчины и 68 (52,3%) женщин в возрасте от 21 года до 78 лет. Возраст начала приступов колебался от 3 мес до 57 лет. Катанез составил от 1 года до 14 лет.

Обследование включало в себя сбор анамнеза, анализ дневника приступов, клинический и неврологический осмотр, рутинную электроэнцефалографию (ЭЭГ) и/или ЭЭГ-видеомониторинг, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, лабораторные анализы. Также были проанализированы все данные предыдущих лабораторных и

инструментальных обследований. Оценивали влияние лечения и других факторов на изменение частоты и характера приступов. Всем пациентам назначали или корригировали терапию противоэпилептическими препаратами (ПЭП).

Статистическую обработку данных проводили в программе Excel 2016 (Microsoft Corp., USA). Для качественных переменных рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Встречаемость признаков сравнивали путем ранжирования.

Результаты. Данные о возрасте пациентов на момент дебюта эпилепсии представлены в таблице.

Возраст на момент дебюта эпилепсии

Возраст дебюта, годы	Число пациентов, n (%)
<1	5 (3,9)
1–5	23 (17,7)
6–10	31 (23,8)
11–20	35 (26,9)
21–30	18 (13,8)
31–40	6 (4,7)
41–50	8 (6,2)
>51	4 (3)
Всего	130 (100)

Как следует из данных таблицы, катастрофическая эпилепсия не является уделом исключительно младенческого и раннего детского возраста [6, 7].

Дебют эпилепсии сразу с катастрофических приступов отмечался у 28 (21,5%) больных, чаще всего детского возраста (n=18). В то же время у 102 (78,5%) пациентов катастрофические приступы появились не в дебюте, а через некоторое время после начала активной эпилепсии. При этом у 58 (56,9%) из этих 102 пациентов начало катастрофических приступов нельзя было связать с какими-либо внешними воздействиями или погрешностями в приеме препаратов. Очевидно, что ухудшение течения эпилепсии в данной когорте больных было обусловлено особенностями заболевания. Вместе с тем у 44 (43,1%) пациентов вероятной причиной патоморфоза эпилепсии в катастрофическую были внешние воздействия в виде травм, соматических заболеваний, декомпенсации процессуальных неврологических расстройств, а также неадекватность противоэпилептической терапии, в частности снижение дозы/отмена препаратов, переход на лечение дженериками, в единичных случаях — медикаментозная аггравация приступов.

Другой интересной особенностью являлось то, что катастрофическое преобразование эпилепсии могло происходить как резко — у 11 (10,8%) пациентов, так и постепенно — у 91 (89,2%). У большинства пациентов последней группы

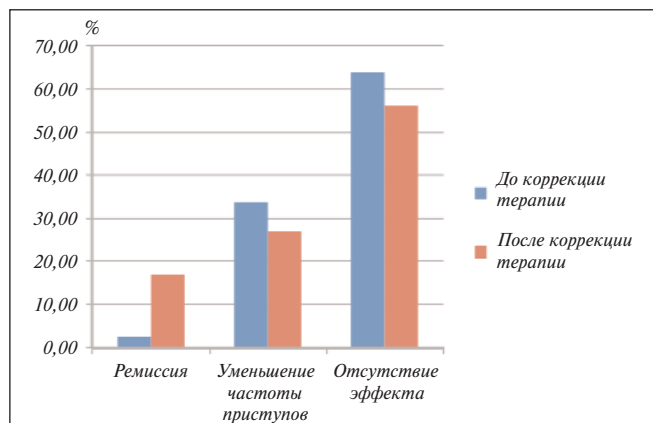


Рис. 1. Эффективность терапии до и после коррекции лечения

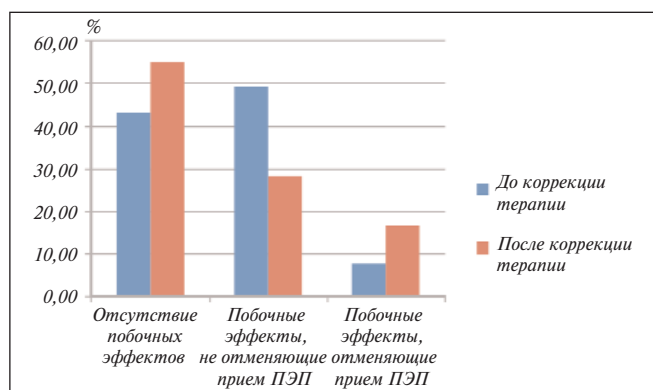


Рис. 2. Частота побочных эффектов до и после коррекции лечения

приходилось с сожалением констатировать, что в течение этого периода они получали неадекватную противоэпилептическую терапию (низкие дозы ПЭП, несоответствие препаратов форме эпилепсии, игнорирование тяжелых побочных эффектов и некомплаентности и др.). На момент включения в исследование 35 (26,9%) из 130 больных уже имели в анамнезе ремиссии заболевания с последующими рецидивами. При этом четкая причинно-следственная связь между коррекцией противоэпилептической терапии и достижением ремиссии прослеживалась не во всех случаях — у 31 из 35 пациентов. Еще более интересно, что рецидив приступов мог быть объяснен снижением дозы или отменой препарата лишь в 4 наблюдениях.

На момент включения в исследование медикаментозная ремиссия констатирована у 3 (2,3%) пациентов; уменьшение частоты приступов на 50% и более по сравнению с «катастрофическим» периодом — у 44 (33,8%); отсутствие улучшения — у 83 (63,9%). Как видно из этих данных, у некоторых пациентов период катастрофических приступов уже миновал вследствие особенностей течения эпилепсии (чаще) или после назначения эффективной терапии (реже). В то же время отсутствие побочных эффектов ПЭП на момент включения в исследование отмечалось лишь у 43,1% пациентов; побочные эффекты наблюдались у 49,2%; отмена ПЭП из-за их побочных эффектов — у 7,7%. Таким образом, у этих пациентов лечение не дало желаемого результата: отсутствие улучшения — у 63,9%, побочные эффекты —

56,9%. Продолжающаяся эпилептическая активность вызывала нарушение когнитивных, сенсорных, двигательных функций, ухудшала качество жизни.

В нашем исследовании при рутинной ЭЭГ (выполненной в соответствии с рекомендациями экспертного совета по нейрофизиологии российской противоэпилептической лиги [8]) и анализе данных всех предыдущих обследований, как ЭЭГ, так и ЭЭГ-видеомониторинга (проведен 31 из 130 больных), патология не выявлена у 31 (23,8%) пациента; неэпилептические изменения определялись у 22 (16,9%); фокальная эпилептиформная активность — у 43 (33,2%); генерализованная эпилептиформная активность — у 21 (16,1%); данные отсутствовали или были недостоверны — у 13 (10%).

При МРТ патология не установлена у 44 (33,8%) пациентов; неэпилептогенные изменения (наружная и внутренняя гидроцефалия; умеренно выраженное расширение желудочковой системы и базальных цистерн; расширение субарахноидальных пространств; гипоплазия миндалин мозжечка) имелись у 21 (16,2%); условно-эпилептогенные изменения (постинсультные нарушения; постконтузионные очаги; рубцово-атрофические процессы; послеоперационные изменения; очаги повышенной плотности неясного генеза с поражением коры головного мозга) — у 29 (22,3%); высокоэпилептогенные изменения (склероз гиппокампа; фокальная кортикальная дисплазия; субкортикальные туберсы) — у 12 (9,2%); данные отсутствовали или были недостоверны у 24 (18,5%).

После коррекции лечения ремиссия на момент завершения исследования была достигнута у 16,8% пациентов; снижение частоты приступов на 50% и более — у 27,1%; эффект не получен у 56,1%. Эффективность терапии до и после коррекции лечения приведена на рис. 1.

Побочных эффектов проводимой терапии к моменту завершения исследования не было у 55,1% пациентов; условно приемлемые побочные эффекты отмечены у 28,4%; отмена ПЭП из-за побочных эффектов проведена у 16,5%. Результаты сравнения частоты побочных эффектов до и после коррекции лечения приведены на рис. 2.

Обсуждение. Можно предположить, что большинство пациентов с ранним дебютом катастрофических приступов или погибли, или стали тяжелыми инвалидами, или наблюдаются в других учреждениях (федеральные педиатрические центры, коммерческие клиники). Среди обследованных нами пациентов старше 18 лет преобладали больные с дебютом в позднем детском или подростковом возрасте. После 30 лет эпилепсия дебютировала существенно реже. В то же время не следует путать дебют эпилепсии и начало катастрофических приступов, которое не всегда происходит в дебюте заболевания.

У большинства пациентов с наличием ремиссий/рецидивов в анамнезе имел место феномен «медового месяца» (honeymoon) — прекращение приступов после назначения нового ПЭП с постепенным «ускользанием» эффекта через несколько месяцев. Ведущие эксперты-эпилептологи объясняют развитие толерантности к препаратам (феномен «медового месяца») фармакокинетическими (изменение в распределении и метаболизме препарата) и/или фармакодинамическими (адаптационные изменения мишеней к препарату) причинами [9–13].

Анализ данных ЭЭГ показывает, что она не всегда выявляет эпилептиформную активность. В связи со случай-

ным характером обнаружения эпилептиформной активности при ЭЭГ вероятность ее выявления не имеет прямой корреляции с частотой приступов. Даже при наличии ежедневных приступов, по нашим сведениям, у 40,7% пациентов эпилептиформная активность при ЭЭГ не определялась ни в одном исследовании.

Данные нейровизуализации свидетельствуют о том, что МРТ также имеет ограничения при выявлении морфологической основы эпилептиформной активности (определена лишь у трети больных в нашем исследовании) даже при такой тяжелой патологии, что согласуется с мнением ведущих экспертов [14]. В то же время следует учитывать, что при катастрофической эпилепсии патологические изменения на МРТ могут нарастать очень быстро, например, первоначальные результаты сканирования могут быть нормальными, но на снимках, выполненных позже, обнаруживается очаговый отек коры головного мозга с последующей генерализованной атрофией [15].

Изменение схемы терапии позволило добиться ремиссии у пятой части пациентов, но не дало эффекта почти у половины больных. Следует, впрочем, отметить, что наши пациенты отличались изначально тяжелым течением заболевания.

С одной стороны, снижение частоты побочных эффектов, очевидно, связано с назначением ПЭП нового поколения. С другой стороны, попытки «агрессивной» терапии высокими дозами ПЭП в ряде случаев привели к отказу от лечения вследствие побочных эффектов. Медикаментозное лечение катастрофических форм эпилепсии является сложной задачей для врачей. Учитывая низкую эффективность

традиционных ПЭП, могут рассматриваться альтернативные методы лечения, например гормональная терапия или иммунотерапия [16, 17]. Фармакорезистентность катастрофической эпилепсии вынуждает в некоторых случаях прибегать к хирургическому лечению. Потенциальные кандидаты должны пройти тщательное предоперационное обследование, включающее предоперационный ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ высокого разрешения по программе эпилептологического сканирования и др. [18].

Фармакорезистентные формы эпилепсии при метаболических заболеваниях могут быть специфической мишенью для стимуляции блуждающего нерва, хотя эффективность данной методики еще предстоит доказать [19]. После лечения с помощью стимуляции блуждающего нерва у некоторых пациентов могут возникать психические расстройства (дисфория, агрессия). Чаще всего они наблюдаются у пациентов с множественными ежедневными приступами [20].

Заключение. На основании полученных данных можно сделать вывод, что при катастрофической эпилепсии имеется вероятность спонтанного возникновения и ремиссии разрушительных приступов, часто независимо от проводимой терапии. Также дебют заболевания и начало катастрофических приступов могут быть разнесены во времени.

При неэффективности стандартной терапии необходимо изменить тактику лечения, вводить новые терапевтические режимы [21–23]. Неизменной остается только цель лечения — обеспечение наилучшего качества жизни при минимизации клинических проявлений и побочных эффектов. Ведение пациентов с такими формами эпилепсии требует больших человеческих, временных и материальных затрат [24].

ЛИТЕРАТУРА

- Howard MA, Baraban SC. Catastrophic Epilepsies of Childhood. *Annu Rev Neurosci*. 2017 Jul 25;40:149–166. doi: 10.1146/annurev-neuro-072116-031250.
- Kuzniecky R. Catastrophic focal epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 4:2–3.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522–530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8.
- Авакян ГН, Блинов ДВ, Лебедева АВ и др. Классификация эпилепсии Международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(1): 6–25. [Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, et al. Klassifikatsiya epilepsii Classification of epilepsy the International League against epilepsy: a revised and updated 2017. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2017;9(1):6–25. (In Russ.)].
- Котов АС, Толстова НВ. К вопросу об идиопатических генерализованных и криптогенных фокальных эпилепсиях у подростков и молодых взрослых. Неврологический журнал. 2012;(1):21–5. Kotov AS, Tolstova NV. On the issue of idiopathic generalized and cryptogenic focal epilepsy in adolescents and young adults. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2012;(1):21–5. (In Russ.)].
- Петрухин АС, Мухин КЮ, Благосклонова НК, Алиханов АА. Эпилептология детского возраста. Москва; 2000. 623 с. [Petrukhin AS, Mukhin KYu, Blagosklonova NK, Alikhanov AA. *Epileptologiya detskogo vozrasta* [Epileptology of childhood]. Moscow; 2000. 623 p.]
- Редакционная статья. Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии российской противоэпилептической лиги по проведению рутинной ЭЭГ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;8(4): 99–108. [Editorial. Recommendations of the expert Council on neurophysiology of the Russian antiepileptic League on routine EEG. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8(4):99–108. (In Russ.)].
- Lombardo AJ, Kuzniecky R, Powers RE, Brown GB. Altered brain sodium channel transcript levels in human epilepsy. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996 Jan;35(1–2):84–90.
- Löschner W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006 Aug;47(8):1253–84.
- Vreugdenhil M, van Veelen CW, van Rijen PC, et al. Effect of valproic acid on sodium currents in cortical neurons from patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1998 Sep;32(1–2):309–20.
- Avanzini G. Is tolerance to antiepileptic drugs clinically relevant? *Epilepsia*. 2006 Aug; 47(8):1285–7.
- Remy S, Gabriel S, Urban BW, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2003 Apr;53(4): 469–79.
- Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec;73(6):643–7.
- Baxter P, Clarke A, Cross H, et al. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. *Seizure*. 2003 Sep;12(6):379–87.
- Nariai H, Duberstein S, Shinnar S. Treatment of Epileptic Encephalopathies: Current State of the Art. *J Child Neurol*. 2018 Jan;33(1): 41–54. doi: 10.1177/0883073817690290. Epub 2017 Jan 30.

17. Villanueva VE, Serratosa JM. The course of the catastrophic epilepsies. *Rev Neurol*. 2002 Mar; 16-31;34(6):501-5.
18. Park JT, Fernandez-Baca Vaca G, Tangen RB, et al. Noninvasive Presurgical Data for One-Stage Leucotomy in Catastrophic Epilepsy. *World Neurosurg*. 2018 Aug;116:268-273. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.182. Epub 2018 Jun 1.
19. Grioni D, Landi A, Gasperini S, et al. Vagal Nerve Stimulation in the Treatment of Drug-Resistant Epileptic Encephalopathies in Inborn Errors of Metabolism: Report of 2 Cases. *Child Neurol Open*. 2015 Oct 25;2(4):2329048X15612432. doi: 10.1177/2329048X15612432. eCollection 2015 Oct-Dec.
20. Blumer D, Davies K, Alexander A, Morgan S. Major Psychiatric Disorders Subsequent to Treating Epilepsy by Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav*. 2001 Oct;2(5): 466-472.
21. Рудакова ИГ, Белова ЮА, Котов АС. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. Вестник эпилептологии. 2013;(1): 3-7. [Rudakova IG, Belova YuA, Kotov AS. Pharmacoresistant epilepsy is treatable. *Vestnik epileptologii*. 2013;(1):3-7. (In Russ.)].
22. Китаева ВЕ, Котов АС. Эффективность лечения пациентов с длительным течением медиальной височной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10(3):31-7. [Kitaeva VE, Kotov AS. The effectiveness of treatment of patients with a prolonged course of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2018; 10(3):31-7. (In Russ.)].
23. Котов СВ, Рудакова ИГ, Морозова ОС. Влияние современных антиэпилептических препаратов на качество жизни больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(3):36. [Kotov SV, Rudakova IG, Morozova OS. The influence of modern antiepileptic drugs on the quality of life of patients with epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(3):36. (In Russ.)].
24. Glauser TA. Following catastrophic epilepsy patients from childhood to adulthood. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 5:23-6.

Поступила 27.03.2019

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.

Нейрофизиологические показатели и данные нейровизуализации в прогнозировании течения структурной фокальной эпилепсии

Медведева Ю.И., Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,
Рязань, Россия

390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Сложные взаимодействия эпилептического очага и системной реакции головного мозга требуют использования комплексного подхода к прогнозированию течения фокальной эпилепсии.

Цель исследования — изучение роли интериктальных нейрофизиологических показателей и данных нейровизуализации в прогнозировании течения эпилепсии.

Пациенты и методы. Обследовано 82 пациента с фокальной структурной эпилепсией и 82 здоровых участника (контрольная группа). Проведена оценка клинических, психологических, социальных характеристик, данных нейровизуализации и комплексного нейрофизиологического исследования (электроэнцефалография, регистрация экзогенных и когнитивных вызванных потенциалов, моторное тестирование, вариабельность сердечного ритма).

Результаты и обсуждение. Выделены прогностические факторы неблагоприятного течения эпилепсии: височная эпилепсия, поражение левой височной доли, нетравматические внутримозговые кровоизлияния. Предложены алгоритмы прогнозирования течения эпилепсии на основании нейрофизиологических и нейровизуализационных данных.

Анализ физиологических показателей у пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии продемонстрировал замедление основного ритма на электроэнцефалограммах, снижение мощности специфической афферентации и увеличение времени принятия решения в отношении стимула по данным потенциала P300, недостаточность центральных механизмов обеспечения моторной реакции. У этих пациентов определялось также увеличение активности стресс-реализующих систем. Учет не только нейрофизиологических показателей, но и данных нейровизуализации позволил улучшить прогностические возможности искусственной нейронной сети, определяющей тип течения заболевания.

Заключение. Неблагоприятное течение фокальной эпилепсии ассоциировано с рядом клинко-физиологических параметров, при этом возможно выделение специфического физиологического паттерна данного типа течения. Комплексный клинко-физиологический подход и данные нейровизуализации позволяют успешно прогнозировать течение заболевания с использованием технологии машинного обучения.

Ключевые слова: фокальная структурная эпилепсия; нейрофизиологические параметры; нейровизуализация; машинное обучение; предикторы течения эпилепсии.

Контакты: Юлия Игоревна Медведева; medvedeva_julia89@mail.ru

Для ссылки: Медведева ЮИ, Зорин РА, Жаднов ВА, Лапкин ММ. Нейрофизиологические показатели и данные нейровизуализации в прогнозировании течения структурной фокальной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):82–87.

Neurophysiological parameters and neuroimaging data in predicting the course of structural focal epilepsy

Medvedeva Yu.I., Zorin R.A., Zhadnov V.A., Lapkin M.M.

Acad. I.P. Pavlov Ryazan State Medical State University, Ministry of Health of Russia, Ryazan, Russia
9, Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026

The complex interactions of the epileptic focus and the brain systemic response require an integrated approach to predicting the course of focal epilepsy.

Objective: to investigate the role of interictal neurophysiological parameters and neuroimaging data in predicting the course of epilepsy.

Patients and methods. Eighty-two patients with focal structural epilepsy and 82 healthy participants (a control group) were examined. Clinical, psychological, and social characteristics and the data of neuroimaging and comprehensive neurophysiological studies (electroencephalography (EEG), recording exogenous and cognitive evoked potentials, motor testing, and heart rate variability) were assessed.

Results and discussion. The investigators identified the prognostic factors of the unfavorable course of epilepsy: temporal lobe epilepsy, left temporal lobe lesion, nontraumatic intracerebral hemorrhages. They proposed algorithms for predicting the course of epilepsy based on neurophysiological and neuroimaging data.

An analysis of physiological parameters in patients with the unfavorable course of epilepsy demonstrated the slowing of the background rhythm on the EEG, a decrease in the power of specific afferentation, and an increase in the decision-making time for the stimulus, as evidenced by the P300 potential, and insufficiency of the central mechanisms in providing a motor reaction. These patients also showed the enhanced activity of

stress-implementing systems. Taking into account not only neurophysiological parameters, but also neuroimaging data could improve the prognostic capabilities of an artificial neural network that determines the type of a disease course.

Conclusion. *The unfavorable course of focal epilepsy is associated with a number of clinical and physiological parameters; in this case, it is possible to identify the specific physiological pattern of this course of the disease. The integrated clinical and physiological approach and neuroimaging data make it possible to successfully predict the course of the disease through machine learning technology.*

Keywords: *focal structural epilepsy; neurophysiological parameters; neuroimaging; machine learning technology; predictors for the course of epilepsy.*

Contact: *Yulia Igorevna Medvedeva; medvedeva_julia89@mail.ru*

For reference: *Medvedeva YuI, Zorin RA, Zhadnov VA, Lapkin MM. Neurophysiological parameters and neuroimaging data in predicting the course of structural focal epilepsy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):82–87.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2019-4-82-87*

В предложенной в 2017 г. ILAE (International League Against Epilepsy) классификации эпилепсии вместо «симптоматических» эпилепсий выделена группа эпилепсий с указанием их этиологии. К ним относится, в частности, структурная эпилепсия, при которой приступы ассоциированы с верифицированными эпилептогенными морфологическими изменениями головного мозга [1]. При эпилепсии предполагаются сложные взаимоотношения эпилептогенного субстрата и нарушения реактивности головного мозга, нашедшие отражение в концепции ирритативной, симптоматогенной зон, зон функционального дефицита [2], а также структурно-функциональной организации мозга [3]. В то же время обсуждается системная реорганизация деятельности мозга при этом заболевании [4], сопровождающаяся сложными интериктальными изменениями, имеющими клинические и психолого-поведенческие проявления [5].

Цель исследования — изучение роли интериктальных нейрофизиологических показателей и данных нейровизуализации в прогнозировании течения фокальной эпилепсии.

Пациенты и методы. Обследовано 82 пациента (44 мужчины и 38 женщин, средний возраст $35,2 \pm 1,08$ года) со структурной (симптоматической) эпилепсией (основная группа). Контрольную группу составили 82 здоровых участника (42 мужчины и 40 женщин, средний возраст $33,1 \pm 0,56$ года). В исследование включали пациентов со структурной фокальной эпилепсией, имевших не менее 1 приступа в течение 1 года, предшествовавшего обследованию, способных

после предварительного инструктирования выполнять протокол исследования. У пациентов с эпилепсией, помимо частоты вторично-генерализованных приступов (билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом — БТКПФД) и приступов с фокальным дебютом, нарушением сознания и моторными проявлениями (фокальные моторные приступы с нарушением сознания — ФМПНС, но без перехода в билатеральные тонико-клонические приступы, т. е. без вторично-генерализованных припадков, но достаточно манифестные для оценки в динамике как для пациента, так и для окружающих), проводилась балльная оценка когнитивных и эмоциональных нарушений, нарушений социальной адаптации по предложенной схеме [6]. В исследование не включали больных фокальной эпилепсией с сенсорными приступами, так как они являются субъективными и часто не могут учитываться ни пациентами, ни их родственниками. Число приступов оценивали по данным годового анамнеза и последующего 6-месячного катамнеза после коррекции (по необходимости) противоэпилептической терапии.

У всех пациентов изучали неврологический статус, выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) на томографе Magnetom Symphony (Siemens) с напряженностью постоянного магнитного поля 1,5 Тл в режимах T1, T2, FLAIR. При нейровизуализационном исследовании определяли характер и локализацию структурных изменений в головном мозге, анализировали их возможную причину.

Таблица 1. Характеристика двух подгрупп пациентов с эпилепсией

Показатель	Подгруппа 1 (n=46) Me; LQ; UQ	Подгруппа 2 (n=36) Me; LQ; UQ	U	p
ФМПНС, число в месяц: до коррекции терапии после коррекции терапии	0,2; 0,0; 0,4; 0,1; 0,0; 0,1;	1,0; 0,0; 3,0 0,3; 0,0; 0,8	500 932	0,001 0,418
БТКПФД, число в месяц: до коррекции терапии после коррекции терапии	0,3; 0,1; 1,0 0,1; 0,0; 0,2	1,0; 0,3; 3,0 0,5; 0,0; 2,0	663 610	0,009 0,001
Число ПЭП	1,0; 1,0; 2,0	2,0; 1,0; 2,0	815	0,083
Эмоциональные нарушения, баллы	1,0; 1,0; 2,0	2,0; 1,0; 2,0	669	0,004
Когнитивные нарушения, баллы	0,0; 0,0; 1,0	2,0; 1,0; 2,0	436	0,001
Социальная дезадаптация, баллы	1,0; 1,0; 2,0	2,0; 1,0; 2,0	540	0,001

Комплексное нейрофизиологическое исследование включало регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) с помощью 19-канального электроэнцефалографа и программного обеспечения «Нейрон-Спектр.NET» (ООО «Нейрософт», Россия). Для регистрации F-ответа и условно-негативного отклонения использовали аппаратный и программный комплекс «Нейро-МВП.NET»; для оценки показателей зрительно-моторных реакций — комплекс «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», Россия).

Регистрацию зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на шахматный паттерн осуществляли с отведений О1, О2, Oz (референтный электрод Frpz), длиннолатентных слуховых вызванных потенциалов (СВП) — с отведений С3, Cz, С4 (комплекс «Нейро-МВП-8», ООО «Нейрософт», Россия). Регистрацию когнитивного вызванного потенциала Р300 проводили при подаче незначимых (тон 1000 Гц) и значимых (тон 2000 Гц) звуковых стимулов с помощью комплекса «Нейро-МВП-8» и программного обеспечения «Нейро-МВП.NET». Для оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР) применяли метод кратковременных записей (5 мин). Электрокардиограмму (ЭКГ) выполняли на аппарате «Варикард 1,21» с программой «ИСКИМ», версия 6.1 («Рамена», Россия). Регистрация показателей ЭЭГ, Р300, ЭКГ предшествовала проведению когнитивной нагрузочной пробы (таблицы Козыревой).

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.0 Ru. Различия между группами оценивали по критерию Манна–Уитни (U) с поправкой на множественность сравнений; при сравнении нескольких групп применяли критерий Краскела–Уоллиса (H). Таблицы сопряженности 2×2 и критерий χ^2 применяли для сравнения числа пациентов в выделенных группах. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [7]. Распределение пациентов в группы проводилось методом кластерного анализа с использованием иерархического анализа и k-средних.

Для решения задачи классификации пациентов на группы с различным течением заболевания на основе нейрофизиологических показателей и данных нейровизуализации использовали технологию искусственных нейронных сетей (ИНС). Оценивали обучающую, контрольную и тестовую производительность, представляющую собой процент верных решений задачи классификации в обучающей, контрольной и тестовой выборках соответственно.

Результаты. Пациенты с эпилепсией имели следующие клинические характеристики: до коррекции терапии среднее число ФМПНС — 0,6/мес; среднее число БТКПФД — 1/мес, после коррекции терапии среднее число ФМПНС — 0,3/мес; БТКПФД — 0,4/мес; среднее число принимаемых противоэпилептических препаратов (ПЭП) — 1; оценка эмоциональных нарушений, когнитивных расстройств и социальной дезадаптации — по 1 баллу. В 38 случаях диагностирована лобная эпилепсия, в 44 — височная.

При анализе нейровизуализационных данных у 63% пациентов выявлены глиозно-кистозные изменения в лобной или височной долях; у 4% — нарушения развития корковых структур в виде фокальной корковой дисплазии, корковой гетеротопии, у 21% — мезиальный темпоральный склероз, у 8% — опухоли, у 4% — диффузная атрофия коры головного мозга. При этом структурные изменения в 22% случаев локализовались в левой височной, в

23% — в правой височной, в 25% — в левой лобной и в 30% — правой лобной областях.

Причиной развития структурной эпилепсии в 24% наблюдений была черепно-мозговая травма, в 17% — нарушение мозгового кровообращения (нетравматические внутри-мозговые гематомы), в 18% — перинатальные поражения, в 4% — нарушение коркового развития, в 8% — опухолевый процесс, в 4% — последствия нейроинфекции; у 4% пациентов причина не установлена, несмотря на наличие структурных изменений головного мозга. В 21% случаев, как отмечено выше, нарушения были ассоциированы с мезиальным темпоральным склерозом без явного указания на этиологические факторы в анамнезе.

Методом кластерного анализа основная группа разделена на две подгруппы с разными клиническими характеристиками (табл. 1).

При сравнении двух подгрупп пациентов достоверные различия выявлены в наличии структурных изменений в левой височной доле: в подгруппе 2 они обнаружены в 50% случаев, в подгруппе 1 пациенты с данной локализацией поражения не встречались ($\chi^2=29,5$; $p=0,001$).

Нетравматические внутримозговые полушарные кровоизлияния как причина структурной эпилепсии преобладали в подгруппе 2 (38% — в подгруппе 2 и 9% — в подгруппе 1; $\chi^2=14$; $p=0,002$).

Учитывая, что когнитивные нарушения были одним из критериев разделения пациентов на подгруппы, а также потенциальное влияние ПЭП на когнитивную сферу, была проанализирована частота назначения этих препаратов в исследуемых подгруппах. Несмотря на преобладание в подгруппе 1 пациентов, получающих карбамазепин (75% по сравнению с 61% в подгруппе 2), достоверных различий между подгруппами не выявлено ($\chi^2=1,83$; $p=0,177$); аналогично при преобладании в подгруппе 2 пациентов, использующих препараты вальпроевой кислоты (40%), при сравнении с подгруппой 1 (28%) различия оказались статистически незначимыми ($\chi^2=1,16$; $p=0,282$).

Проведена комплексная оценка физиологических показателей в контрольной группе и подгруппах пациентов с различным течением эпилепсии (табл. 2).

Как следует из данных табл. 2, отмечаются достоверное увеличение мощности медленно-волновой составляющей ЭЭГ, замедление основного ритма ЭЭГ, увеличение кросс-корреляционной функции (ККФ) в подгруппе пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии. В целом в группе больных эпилепсией определяется снижение амплитуды компонентов экзогенных вызванных потенциалов (как зрительных, так и слуховых). Показатели когнитивных вызванных потенциалов характеризуются увеличением латентности пика Р3 и снижением межпиковой амплитуды N2Р3 в подгруппе 2. Кроме того, у больных в группе 2 отмечаются снижение амплитуды условно-негативной волны, замедление времени как простых, так и сложных зрительно-моторных реакций. При этом не выявлено изменений в показателях F-ответа, косвенно указывающих на состояние сегментарного мотонейронного аппарата спинного мозга. Обращают на себя внимание снижение ВСР в подгруппе 2 (по показателям среднего квадратичного отклонения и индексу напряжения), а также уменьшение мощности спектральных составляющих ВСР в этой же группе.

Таблица 2. Комплексная характеристика физиологических показателей в подгруппах пациентов с эпилепсией и в контрольной группе

Показатель	Контрольная группа Me; LQ; UQ	Подгруппа 1 Me; LQ; UQ	Подгруппа 2 Me; LQ; UQ	H	p
M F3 ЭЭГ, мкВ ²	32; 24; 42	52; 28; 89*	63; 29; 91*	19,9	0,001
M F4 ЭЭГ, мкВ ²	33; 26; 46	56; 27; 87*	56; 32; 112*	16,4	0,000
Ч O1 ЭЭГ, Гц	10,3; 10,1; 10,9	9,8; 9,4; 10,2*	9,7; 9,1; 10,0*	43,6	0,001
Ч O2 ЭЭГ, Гц	10,4; 10,2; 10,9	9,8; 9,4; 10,2*	9,7; 9,1; 10,1*	42,7	0,001
ККФ ЭЭГ P3O1	0,74; 0,69; 0,82	0,79; 0,69; 0,86	0,82; 0,76; 0,87*	9,6	0,008
N75P100 ЗВП, мкВ	6,7; 4,3; 11,5	4,8; 2,9; 7,6*	4,8; 3,3; 6,8*	10,2	0,006
N1P2 Cz СВП, мкВ	9,9; 8,4; 13,4	9,6; 6,9; 13,1	7,9; 3,8; 11,6**	8,0	0,019
Л P3 P300 Cz, мс	324; 297; 353	347; 315; 368*	363; 312; 390**	10,5	0,005
A N2P3 Cz, мкВ	10,5; 6,5; 13,9	10,3; 5,9; 14,3	7,8; 4,2; 11,8**	3,9	0,144
УНВ Fz, мкВ	12,2; 8,1; 16,9	9,4; 5,9; 12,6*	7,0; 3,6; 11,8**	10,9	0,004
ПЗМР, мс	190; 182; 209	226; 207; 247*	234; 206; 254*	39,1	0,001
РР, мс	281; 245; 300	339; 302; 430*	346; 310; 419*	0,2	0,924
СКО, мс	44; 33; 63	29; 21; 40*	25; 19; 31**	37,5	0,001
ИН, усл. ед.	132; 73; 272	359; 162; 752*	453; 295; 611*	29,9	0,001
HF, мс ²	654; 188; 1345	223; 81; 506*	116; 69; 253**	26,1	0,001
LF, мс ²	588; 333; 1019	216; 84; 547*	221; 106; 380**	32,1	0,001

Примечание. М — мощность; Ч — частота; N75P100 ЗВП — межпиковая амплитуда ЗВП; N1P2 СВП — межпиковая амплитуда СВП; Л — латентность; А — амплитуда; УНВ — условно-негативная волна; ПЗМР — простая зрительно-моторная реакция; РР — реакция различения; СКО — среднее квадратичное отклонение ВСП; ИН — индекс напряжения; HF — мощность высокочастотной составляющей спектра ВСП; LF — мощность низкочастотной составляющей спектра ВСП; * — достоверные различия между контрольной группой и группой больных эпилепсией (по критерию Манна–Уитни); ** — достоверные различия между подгруппами больных эпилепсией (по критерию Манна–Уитни).

Для решения задачи распределения пациентов на подгруппы с различным течением заболевания на основе физиологических показателей, представленных в табл. 2, и дополнительно включенных параметров ККФ ЭЭГ (F3–F4, O1–O2, F3–C3); амплитуды ЗВП (P100N145), СВП (P2N2), латентности N2 P300 в Cz, амплитуды P2N2 P300 в Cz, амплитуды F-ответа при стимуляции правого срединного нерва была создана ИНС1.

Данная ИНС представляла собой многослойный персептрон с 24 входными нейронами, 20 нейронами промежуточного слоя и 2 выходными (MLP 24:20:2; алгоритм обучения BGFS 53; использовалась функция суммы квадратов ошибок; гиперболическая функция активации скрытых и выходных нейронов). Производительность обучения составила 100%, контрольная производительность — 75%; тестовая

производительность — 67%. В табл. 3 представлены суммарные данные, полученные в результате решения задачи классификации ИНС1. Как следует из табл. 3, более сложной оказалась задача отнесения пациентов к подгруппе 1 на основе физиологических показателей.

В табл. 4 приведен ранжированный список входных физиологических показателей. Как показывают данные табл. 4, наибольшее значение в решении задачи прогнозирования имели характеристики экзогенных и когнитивных вызванных потенциалов.

Нами была создана также ИНС2, для которой входными показателями служили и данные нейровизуализации в виде категориальных параметров (локализация очага, характер морфологических изменений), при этом изменились как значения производительности ИНС, так и ранжирован-

Таблица 3. Решение задачи классификации ИНС1 на основе физиологических показателей

Вариант решения	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Обе подгруппы
Верные решения	33	33	66
Неверные решения	13	3	16
Верные решения, %	72	92	80
Ошибки, %	28	9	20

ный список параметров. ИНС2 представляла собой многослойный персептрон с 26 входными нейронами, 19 нейронами скрытого слоя и 2 выходными нейронами (MLP 26:19:2); производительность обучения составила 100%, контрольная производительность — 76%, тестовая производительность — 72%. В табл. 5 приведены результаты решения задачи классификации исследуемых ИНС2.

При анализе ранжированного списка входных показателей ИНС2 установлено, что ведущее место заняли данные нейровизуализации; при этом среди физиологических показателей 2-е и 3-е места также принадлежат характеристикам экзогенных и когнитивных вызванных потенциалов (табл. 6).

Обсуждение. Использование метода кластерного анализа позволило выделить подгруппы пациентов на основе формализованной математической процедуры, исключая тем самым субъективность оценок. Подгруппа 2 характеризовалась менее благоприятным течением заболевания, что проявлялось не только клинически, но и нарушениями в психологической сфере и социальной адаптации.

Неблагоприятное течение эпилепсии закономерно ассоциировалось с локализацией очага в левой височной доле, что соответствует данным других авторов [8–10], а также с преобладанием в качестве причины заболевания нетравматических внутримозговых гематом [11].

Анализ физиологических показателей продемонстрировал замедление основного ритма и увеличение ККФ ЭЭГ как одну из характеристик подгруппы пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии, что с психофизиологических позиций проявляется уменьшением продуктивной активации головного мозга [12] или феноменами регионального неритмичного или продолженного замедления активности на ЭЭГ [13, 14]. Существует точка зрения, что увеличение функциональных взаимосвязей по данным ЭЭГ отражает реализацию защитных противоэпилептических механизмов [15]. Выявлено снижение мощности специфической афферентации по данным вызванных потенциалов, увеличение времени реализации нейрофизиологических механизмов принятия решения в отношении стимула и снижение биоэлектrogenеза в подгруппе с неблагоприятным течением, что закономерно связано с более низкими показателями когнитивной деятельности [16]. Работа моторных систем характеризовалась снижением биоэлектrogenеза в моторных зонах коры и увеличением времени реализации сенсомоторной реакции [17]. Влияние ПЭП на когнитивные функции [18] в данных подгруппах спор-

Таблица 4. Ранжированный список физиологических показателей, используемых для работы ИНС1

Показатель	Усредненный ранг
ЗВП и СВП	7
Когнитивный вызванный потенциал Р300	11
ВСР	13
Данные деятельности моторных систем	13
ККФ ЭЭГ	14
Данные спектрального анализа ЭЭГ	17

Таблица 5. Решение задачи классификации ИНС2

Вариант решения	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Обе подгруппы
Верные решения	44	32	76
Неверные решения	2	4	6
Верные решения, %	96	90	92
Ошибки, %	4	10	8

Таблица 6. Ранжированный список показателей для ИНС2

Показатель	Усредненный ранг
Данные нейровизуализации	3
Экзогенные вызванные потенциалы	9
Когнитивный вызванный потенциал Р300	14
Данные спектрального анализа ЭЭГ	16
ККФ ЭЭГ	18
Данные деятельности моторных систем	21
ВСР	21

но: несмотря на преобладание пациентов с дуотерапией в подгруппе 2, значимых различий между подгруппами в доле пациентов, принимающих ПЭП с нейротоксическим действием, не выявлено. Важно, что при неблагоприятном течении заболевания определялись снижение ВСР и недостаточность центральных регуляторных влияний на сердечную деятельность в период, предшествовавший когнитивной нагрузке по данным спектрального анализа, что ассоциировано с нарушением взаимодействия стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [19–21].

Использование предикционных технологий (ИНС) позволило за счет объединения нейровизуализационных и нейрофизиологических критериев добиться хорошего краткосрочного прогноза: при этом наибольшее значение в решении задачи прогнозирования имели характеристики типа и локализации патологического процесса, следующими по важности оказались показатели экзогенных и когнитивных вызванных потенциалов. Несмотря на различие между группами только по отдельным нейровизуализационным

показателям, использование в качестве предикторов как данных МРТ, так и физиологических параметров позволило повысить результативность классификации (в основном благодаря лучшему прогнозированию благоприятного типа течения заболевания).

Заключение. Таким образом, неблагоприятное течение структурной фокальной эпилепсии связано с поражением левой височной области и нетравматическим внутримозго-

вым кровоизлиянием в качестве ее причины. Комплексная нейрофизиологическая характеристика предполагает выделение определенного физиологического паттерна неблагоприятного течения эпилепсии с нарушением продуктивной активации головного мозга, недостаточностью психофизиологических перцептивных, ассоциативных и исполнительных механизмов и с избыточной активацией симпатических регуляторных влияний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4): 512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8.
2. Luders H, Noachtar S. Epileptic seizures. Pathophysiology and Clinical Semiology. Churchill Livingstone; 2000.
3. Берснев ВП, Степанова ТС, Зотов ЮВ и др. Клинико-нейрофизиологические аспекты хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;104(4): 11-8. [Bersnev VP, Stepanova TS, Zotov YuV, et al. Clinical and neurophysiological aspects of surgical treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(4):11-8. (In Russ.)].
4. Avanzini G, Manganotti P, Meletti S, et al. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis. *Epilepsia*. 2012 May;53(5):771-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03462.x.
5. Рогачева ТА, Мельникова ТС, Тушмалова НА и др. Когнитивное функционирование у больных эпилепсией в стадии ремиссии припадков. Социальная и клиническая психиатрия. 2011;21(3):49-53. [Rogacheva TA, Mel'nikova TS, Tushmalova NA, et al. Cognitive functioning in epilepsy patients in remission of seizures. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2011;21(3):49-53. (In Russ.)].
6. Зорин РА, Жаднов ВА, Лапкин ММ. Гетерогенность больных эпилепсией по психологическим характеристикам, качеству жизни и реакции на противосудорожную терапию. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1S):58-63. [Zorin RA, Zhadnov VA, Lapkin MM. The heterogeneity of patients with epilepsy in terms of psychological characteristics, quality of life, and a response to anticonvulsant therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):58-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-58-63
7. Боев ВМ, Боршук ЕЛ, Екимов АК и др. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0. Оренбург: Южный Урал; 2014. [Boev VM, Borshchuk EL, Ekimov AK, et al. *Rukovodstvo po obespecheniyu resheniya mediko-biologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10.0* [Guidelines for ensuring the solution of biomedical problems using the program Statistica 10.0]. Orenburg: Yuzhnyi Ural; 2014.]
8. Janszky J, Pannek HW, Janszky I, et al. Failed surgery for temporal lobe epilepsy: predictors of long-term seizure-free course. *Epilepsy Res*. 2005 Mar-Apr;64(1-2):35-44.
9. Choi H, Hayat MJ, Zhang R, et al. Drug-resistant epilepsy in adults: Outcome trajectories after failure of two medications. *Epilepsia*. 2016 Jul;57(7):1152-60. doi: 10.1111/epi.13406. Epub 2016 Jun 6.
10. Vanli-Yavuz EN, Baykan B, Sencer S, et al. How different are the patients with bilateral hippocampal sclerosis from the unilateral ones clinically? *Clin EEG Neurosci*. 2017 May;48(3): 209-216. doi: 10.1177/1550059416653900. Epub 2016 Jun 10.
11. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1102-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x. Epub 2009 Jan 26.
12. Данилова НН, Крылова АЛ. Физиология высшей нервной деятельности. Ростов-на-Дону: Феникс; 2005. [Danilova NN, Krylova AL. *Fiziologiya vysshei nervnoi deyatel'nosti* [Physiology of higher nervous activity]. Rostov-na-Donu: Feniks; 2005.]
13. Сивакова НА, Корсакова ЕА, Липатова ЛВ. Патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10(1):6-13. [Sivakova NA, Korsakova EA, Lipatova LV. Pathomorphosis of focal epilepsy and its neurophysiological correlates. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya*. 2018;10(1):6-13. (In Russ.)].
14. Cash SS. Status epilepticus as a system disturbance: is status epilepticus due to synchronization or desynchronization? *Epilepsia*. 2013 Sep;54 Suppl 6:37-9. doi: 10.1111/epi.12273.
15. Den Heijer JM, Otte WM, Van Diessen E, et al. The relation between cortisol and functional connectivity in people with and without stress sensitive epilepsy. *Epilepsia*. 2018 Jan;59(1): 179-189. doi: 10.1111/epi.13947. Epub 2017 Nov 10.
16. Gu L, Chen J, Gao L, et al. Cognitive reserve modulates attention processes in healthy elderly and amnesic mild cognitive impairment: An event-related potential study. *Clin Neurophysiol*. 2018 Jan;129(1):198-207. doi: 10.1016/j.clinph.2017.10.030. Epub 2017 Nov 10.
17. Pulliainen V, Kuikka P, Jokelainen M. Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand*. 2000 Feb;101(2): 73-8.
18. Tumay Y, Altun Y, Ekmekci K, et al. The effects of levetiracetam, carbamazepine, and sodium valproate on P100 and P300 in epileptic patients. *Clin Neuropharmacol*. 2013 Mar-Apr;36(2):55-8. doi: 10.1097/WNF.0b013e318285f3da.
19. Myers KA, Sivathamboo S, Perucca P. Heart rate variability measurement in epilepsy: how can we move from research to clinical practice? *Epilepsia*. 2018 Dec;59(12):2169-2178. doi: 10.1111/epi.14587. Epub 2018 Oct 21.
20. Миранда АА, Зорин РА, Жаднов ВА. Прогнозирование развития эпилептического синдрома у больных с опухолями головного мозга на основе комплекса нейрофизиологических показателей и логит-регрессионного анализа. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2017;52(2):223-30. [Miranda AA, Zorin RA, Zhadnov VA. Prediction of the development of epileptic syndrome in patients with brain tumors on the basis of a complex of neurophysiological indicators and logit-regression analysis. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2017;52(2): 223-30. (In Russ.)].
21. Ernst G. Heart rate variability. London: Springer-Verlag; 2014. 336 p.

Поступила 2.07.2019

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.

Клинико-функциональная оценка ремиссии у пациентов с рекуррентной депрессией

Петрова Н.Н.

Кафедра психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург, Россия
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Цель исследования — клинико-шкальная оценка ремиссии у пациентов с рекуррентной депрессией.

Пациенты и методы. У 121 пациента с рекуррентной депрессией изучены клинико-функциональные характеристики ремиссии. Использовали следующие тесты: шкалу Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS), краткую батарею тестов для оценки когнитивных функций при аффективных расстройствах (Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders, BAC-A), шкалу оценки уровня инвалидности ВОЗ (WHO Disability Assessment Schedule, WHODAS 2.0), шкалу для оценки качества жизни SF-36 (Short Form-36). Проводили систематизацию ремиссии с выделением четырех ее типов: бессимптомная, с астеническими симптомами и тревожными симптомами, гипотимная.

Результаты и обсуждение. У 58,6% больных наблюдалось соответствие критериям полной ремиссии при длительности ремиссии в среднем 6 мес. Все пациенты в состоянии ремиссии имели нарушения социального функционирования. Предикторами неполной ремиссии являлись:отягощенная наследственность; мужской пол; сложная структура депрессии; наличие коморбидной тревоги. Преобладал тревожный вариант неполной ремиссии, что свидетельствует о целесообразности выбора для поддерживающей терапии антидепрессантов с анксиолитическим компонентом действия. Терапия антидепрессантами новых поколений чаще ассоциирована с наличием полной ремиссии. Возможность достижения функциональной ремиссии при терапии различными антидепрессантами изучали на примере агомелатина.

Заключение. При оценке результатов лечения депрессии необходимо учитывать не только клиническую динамику состояния, но и социальное функционирование пациентов, в качестве мишени терапии выделять позитивный аффект как один из психологических параметров качества жизни. Позитивное влияние на социальное функционирование пациентов должно быть важным критерием при выборе антидепрессанта для поддерживающей терапии рекуррентной депрессии.

Ключевые слова: депрессия; ремиссия; качество жизни; функционирование; терапия.

Контакты: Наталья Николаевна Петрова; petrova_nn@mail.ru

Для ссылки: Петрова НН. Клинико-функциональная оценка ремиссии у пациентов с рекуррентной депрессией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):88–93.

Clinical and functional remission assessment in patients with recurrent depression

Petrova N.N.

Department of Psychiatry and Narcology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia
7/9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034

Objective: to make a clinical-scale assessment of remission in patients with recurrent depression.

Patients and methods. The clinical and functional characteristics of remission were investigated in 121 patients with recurrent depression. The investigators used the following tests: the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS), the Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (BAC-A), the WHO Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0), and the 36-item Short Form Health Survey (SF-36) questionnaire. They systematized remission, by identifying its four types: asymptomatic, that with asthenic symptoms, that with anxiety symptoms, hypothyroid.

Results and discussion. The criteria for complete remission with its average duration of 6 months were met in 58.6% of patients. Impaired social functioning was observed in all patients in remission. The predictors of incomplete remission were a family history; male gender; complex pattern of depression; and the presence of comorbid anxiety. The anxious variant of incomplete remission predominated, suggesting that it is advisable to choose anxiolytic antidepressants for maintenance therapy. New-generation antidepressant therapy is more frequently associated with complete remission. Whether therapy with different antidepressants might achieve functional remission was studied using agomelatine as an example.

Conclusion. When assessing the results of treatment for depression, it is necessary to take into account not only clinical changes, but also social functioning in patients and, as a target of therapy to identify positive affect as one of the psychological parameters of quality of life. When choosing an antidepressant for the maintenance therapy of recurrent depression, its positive efficacy on the social functioning of patients should be an important criterion.

Keywords: depression; remission; quality of life; functioning; therapy.

Contact: Natalia Nikolaevna Petrova; petrova_nn@mail.ru

For reference: Petrova NN. Clinical and functional remission assessment in patients with recurrent depression. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):88–93.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-88-93

В 2005 г. в мире было зарегистрировано 183 млн пациентов, страдающих депрессией, к 2015 г. их число увеличилось до 216 млн. У пациентов 20–54 лет депрессия занимает лидирующие позиции по показателю утраты времени жизни [1]. Бремя депрессии максимально среди всех психических, неврологических и связанных с употреблением психоактивных веществ расстройств [2]. По показателю DALY (Disability-adjusted life year) 40,5% суммарного бремени болезни среди психических расстройств приходится на депрессию [3].

В Российской Федерации, по данным за 2015 г., зарегистрировано 7 815 714 пациентов с депрессией, или 5,5% населения [4]. Прямые расходы на лечение рекуррентной депрессии в нашей стране достигают 1,26% ВВП [5]. Экономическое бремя усугубляется резистентностью к лечению [6], суицидальным риском и развитием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [7]. У 77% больных депрессия имеет рекуррентное течение [8].

В настоящее время достижение ремиссии рассматривается как основная цель терапии таких больных [9, 10]. При этом возникает вопрос: какой подход использовать при оценке депрессии — категориальный или дименсиональный? Первый подход отличается большей прагматичностью, при втором велика вероятность расхождения экспертной оценки и субъективной удовлетворенности пациента результатами лечения [11]. Конечные цели терапии депрессии врачи и пациенты определяют по-разному. Это продемонстрировано в исследовании, включавшем 426 амбулаторных пациентов с большим депрессивным расстройством, в котором изучалась оценка врачами и пациентами ряда показателей для достижения полной ремиссии депрессии (депрессивные, тревожные и соматические симптомы, позитивный аффект, функциональные нарушения, качество жизни) [12]. По данным этого исследования, 10 пунктов, которые врачи посчитали наиболее важными, в основном содержали депрессивные симптомы, в то время как у пациентов лидировали позитивные эмоции, причем значение восстановления положительных эмоций нарастало у них в течение 3 мес наблюдения и выше оценивалось пациентами с рецидивирующей депрессией, чем пациентами с первым ее эпизодом. Психиатры основное внимание уделяли негативным симптомам депрессии: гипотимии, подавленности, чувству безнадежности. Ожидания пациентов, связанные с лечением, включали: появление смысла в жизни, удовлетворенность жизнью и собой, способность к концентрации внимания. Таким образом, оценка конечных целей терапии депрессии («полной ремиссии депрессии») у врачей и пациентов существенно различается: врачи сосредоточены главным образом на облегчении депрессивных симптомов, а пациенты — на восстановлении положительных эмоций. Исходное расхождение в ожиданиях врача и пациента влияет на прогноз терапии через 6 мес: чем больше индекс расхождения, тем хуже исход терапии. Такие симптомы, как тревога, позитивный аффект и нарушение функционирования, наиболее чувствительны к увеличению индекса расхождения [12].

К критериям качества ремиссии депрессии относятся: субъективное восстановление пациентов, выраженность и характер резидуальной симптоматики, уровень социального функционирования и устойчивость ремиссии [13, 14]. Ремиссии разделяют на «полные» (синдромальные) и «неполные» (симптоматические) [15]. Определение типа ремиссии

играет важную роль в прогнозировании рецидива болезни [16, 17], социального функционирования [18], трудоспособности [19] и качества жизни больных [20]. Например, при неполной ремиссии риск обострения депрессии особенно высок в первые 2–4 года. За 2 года наблюдения у 67,6% пациентов с неполной ремиссией возник рецидив, за 4 года наблюдения эта цифра возросла до 91,4%. Частота обострения при полной ремиссии в те же сроки составила 15,2 и 51,3% [16, 17]. Есть мнение, что резидуальная симптоматика — более значимый предиктор рекуррентности, чем количество перенесенных депрессивных эпизодов [21]. В то же время при терапии депрессии в течение 6–8 нед полная редукция симптомов достигается лишь в небольшом проценте случаев [22, 23].

В международной практике неполную ремиссию рассматривают как несоответствие критериям депрессивного эпизода любой степени тяжести с сохранением беспокоящих пациента симптомов [9] либо оценивают с помощью рейтинговых шкал [18, 24, 25] через 2 мес после наступления редукции основной симптоматики [26]. Полная ремиссия определяется как достижение определенного балла по рейтинговой шкале [27, 28].

В отечественной психиатрии под полной ремиссией понимают состояние без каких-либо симптомов депрессии, в то время как неполная ремиссия характеризуется наличием гетерогенной резидуальной симптоматики [29, 30]. По данным A. van Randenborgh и соавт. [31], у 20–35% больных сохраняются резидуальные симптомы и нарушения социальной и профессиональной адаптации. И при полной, и при неполной ремиссии наблюдается снижение трудоспособности и качества жизни пациентов [32, 33]. Прямой связи между достижением ремиссии и восстановлением социального функционирования не выявлено [34], что позволяет предположить многофакторность повседневного функционирования пациентов, одной из составляющих которого является когнитивный дефицит [35–37].

В настоящее время наблюдается смещение акцента с достижения собственно ремиссии депрессивного расстройства на обеспечение функциональной ремиссии (клиническая ремиссия и восстановление социального функционирования) [38].

Цель исследования — клиничко-шкальная оценка ремиссии рекуррентной депрессии.

Пациенты и методы. У 121 пациента с диагнозом рекуррентной депрессии в фазе ремиссии (F33.4 по МКБ-10) были изучены клиничко-функциональные характеристики ремиссии с помощью клиничко-шкальной оценки. Применяли шкалу Монтгомери–Асберг для оценки депрессии (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS), краткую батарею тестов для оценки когнитивных функций при аффективных расстройствах (Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders, BAC-A), шкалу оценки уровня инвалидности Всемирной организации здравоохранения (WHO Disability Assessment Schedule, WHODAS 2.0) для определения уровня социального функционирования [39], шкалу SF-36 (The Short Form-36) для изучения связанного со здоровьем качества жизни. Ремиссию считали полной при итоговой оценке ≥ 10 баллов [40], неполной — 11–18 баллов [41] по MADRS. Учитывался временной критерий ремиссии.

У 40 пациентов с депрессией ремиссию оценивали на основе систематизации, предложенной К.В. Захаровой [42],

с выделением четырех типов: бессимптомная (наиболее стойкая), с астеническими симптомами, с тревожными симптомами и гипотимная (наименее стойкая).

Для описания категориальных переменных использовали доли от целого (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывали как среднее (M) и стандартное отклонение (σ), дискретные переменные и упорядоченные данные — как медиану (Me) и интерквартильный интервал (25-й; 75-й перцентили). Сравнение клинико-шкальных оценок с нормативными показателями осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни. Нулевая гипотеза отклонялась при вероятности ошибки первого рода (p) $> 0,05$.

Результаты. Было установлено, что 58,6% пациентов соответствовали критериям полной ремиссии. Наследственность, отягощенная психическими заболеваниями, несколько чаще встречалась в группе пациентов с неполной ремиссией (33,3 и 26,3% соответственно). У больных с неполной ремиссией чаще наблюдалась депрессия сложной структуры (90,5 и 78,9% соответственно) и тревожная депрессия (9,5 и 5,3%). Типологическая структура неполной ремиссии характеризовалась преобладанием тревожного варианта (57,1% наблюдений). В группе полной ремиссии было больше женщин (59,7 и 40,3%), наблюдался более высокий уровень социальной адаптации, чем в группе неполной ремиссии. При полной ремиссии основными резидуальными симптомами являлись апатия и чувство внутреннего напряжения, в то время как при неполной ремиссии преобладали субъективная подавленность, ангедония, внутреннее напряжение (тревога), апатия, снижение способности к концентрации внимания и идеи малоценности. Выраженность резидуальной симптоматики в группе неполной ремиссии оказалась в 2,5 раза большей и составила 15,0 [12,0; 16,5] баллов по MADRS. Независимо от типа ремиссии практически все пациенты имели когнитивные нарушения (< 40 Т-баллов по ВАС-А), причем более чем у половины пациентов отмечено когнитивное снижение по 1–5 доменам. Несмотря на состояние ремиссии, у всех пациентов установлены легкие или умеренные нарушения социального функционирования, причем более чем в 60% случаев они обнаруживались в 5 или 6 сферах по шкале WHODAS 2.0. Самой уязвимой оказалась сфера общественных отношений. При полной ремиссии депрессии уровень социального функционирования и психологической составляющей качества жизни по SF-36 был выше, чем при неполной ремиссии. Подтверждено негативное влияние когнитивных нарушений на трудоспособность и повседневное функционирование пациентов, независимо от резидуальной симптоматики.

Пациенты, вошедшие в группу полной ремиссии, получали терапию преимущественно современными антидепрессантами, среди которых преобладали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (68,2%), а пациенты из группы неполной ремиссии — в основном трициклические антидепрессанты (85,7% больных). В обеих группах примерно в половине случаев имела место полипрагмазия — комбинированная терапия нормотимиками, антипсихотиками и транквилизаторами. Пациенты с неполной ремиссией заметно чаще использовали транквилизаторы (83,3 и 16,7% соответственно), что косвенно свидетельствует о наличии тревоги [43].

Обсуждение. Таким образом, только около 59% пациентов соответствовали критериям полной ремиссии депрессии при длительности ремиссии в среднем 6 мес. Функциональной ремиссии в нашем исследовании не установлено. Все пациенты в состоянии ремиссии имели нарушения социального функционирования. Наличие резидуальной симптоматики существенно затрудняло функционирование пациентов в различных сферах, снижало психологическую составляющую качества жизни.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными других авторов о том, что при неполной ремиссии отмечается более значительное снижение социального функционирования, трудовой продуктивности и качества жизни по сравнению с полной ремиссией [18–20]. Отмеченная нами выраженность нарушений функционирования соответствует показателям, которые приводятся в зарубежных работах: от 20,8 [34] до 24,0 [24] баллов по WHODAS 2.0. По нашим данным, предикторами неполной ремиссии являются отягощенная наследственность, мужской пол, сложная структура депрессии, наличие коморбидной тревоги. Преобладал тревожный вариант неполной ремиссии, что указывает на целесообразность выбора для поддерживающей терапии у таких пациентов антидепрессантов с анксиолитическим компонентом действия.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия антидепрессантами нового поколения чаще ассоциирована с полной ремиссией. В настоящее время изучается возможность достижения функциональной ремиссии при назначении различных антидепрессантов. Так, на основе сравнительного анализа двух рандомизированных параллельных двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных исследований было оценено влияние агомелатина в дозе 25–50 мг на социальное функционирование у пациентов с большим депрессивным расстройством. Было установлено существенное преимущество агомелатина перед плацебо в отношении улучшения социального функционирования пациентов по шкале Шихана, частоты терапевтического ответа (54,3 и 29,4% соответственно) и ремиссии по HAMD-17 (Hamilton Depression Rating Scale-17; 18,3 и 9,5%), достижения функциональной ремиссии (22,3 и 10,2%; $p < 0,001$) [44]. Способность агомелатина повышать процент достижения функциональной ремиссии была подтверждена для трех его доз: 10; 25 и 50 мг/сут [45].

Агомелатин (вальдоксан) является агонистом MT_1/MT_2 -рецепторов и антагонистом $5-HT_2c$ -рецепторов, которые функционируют синергически, повышая норадренергическую и дофаминергическую трансмиссию, усиливая нейрогенез, увеличивая уровень BDNF и уменьшая высвобождение глутамата. Эти эффекты связаны с антидепрессивным действием препарата. Одновременно с этим повышение норадренергической и дофаминергической трансмиссии в префронтальной коре приводит к усилению интереса и чувства удовольствия у пациентов, т. е. к коррекции ангедонии. Ангедония относится к типичным резидуальным симптомам депрессии [46] и связана с дисфункцией системы подкрепления в головном мозге [47]. В настоящее время изучается воздействие антидепрессантов на ангедонию как стержневой симптом депрессии [48]. Эффективность агомелатина в редукции ангедонии впервые была показана в открытом 8-недельном исследовании M. Di Giannantonio и соавт. [49]. В значительной степени с воздействием на ан-

гедонии связана высокая эффективность вальдоксана в отношении функционирования больных с депрессией в профессиональной, социальной и семейной сферах [50, 51]. Отмечено выраженное позитивное действие агомелатина у пациентов с тревожной депрессией [52].

Быстрый антидепрессивный эффект препарата в фазе купирующей терапии в совокупности с уменьшением резидуальных симптомов способствует редукции частоты рецидивов, формированию стойкой и длительной ремиссии [53]. Катамнестическое наблюдение (до 24 мес) подтвердило стабильность антидепрессивного эффекта и хорошую переносимость агомелатина: 29,7% пациентов продолжали его прием более 24 мес [54]. Наше исследование показало эффективность и безопасность применения агомелатина у пациентов с депрессией в структуре шизофрении, в том числе в комбинации с антипсихотиками как 1-го, так и 2-го поколения [55].

В метаанализе A.L. Khoo и соавт. [56], посвященном оценке эффективности и переносимости современ-

ных антидепрессантов и включавшем 76 рандомизированных контролируемых исследований антидепрессивной терапии, которые продолжались, как правило, 8 нед и охватывали более 16 тыс. пациентов с большим депрессивным расстройством, сделан вывод, что агомелатин характеризуется наилучшим балансом эффективности и переносимости.

Заключение. В целом при оценке результатов лечения депрессии и качества достигнутой ремиссии необходимо учитывать не только динамику собственно депрессивных симптомов, включая когнитивные нарушения, но и показатели функционирования пациентов. Целесообразно выделять позитивный аффект как самостоятельную мишень терапии депрессии и один из параметров психологического качества жизни таких больных. Эффективность антидепрессанта в отношении улучшения социального функционирования пациентов должна быть одним из основных критериев выбора препарата для поддерживающей терапии рекуррентной депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545–1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
2. Collins PY, Patel V, Joestl SS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011 Jul 6;475(7354):27–30. doi: 10.1038/475027a.
3. Whiteford H, Harris M, McKeon G, et al. Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2013 Aug;43(8):1569–85. doi: 10.1017/S0033291712001717. Epub 2012 Aug 10.
4. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Depression and other common mental disorders. *World Health Organization*. Geneva; 2017.
5. Куликов АЮ, Дедюрина ЮМ. Анализ стоимости лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, в условиях здравоохранения Российской Федерации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011;4(1):24–33. [Kulikov AYU, Dedyurina YUM. Analysis of the cost of treatment of patients suffering from depressive disorders in the health care of the Russian Federation. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2011;4(1):24–33. (In Russ.)].
6. Johnston KM. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord*. 2019 Jan 1;242:195–210. doi: 10.1016/j.jad.2018.06.045. Epub 2018 Jun 27.
7. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med*. 2013 Nov;10(11):e1001547. doi: 10.1371/journal.pmed.1001547. Epub 2013 Nov 5.
8. Rush AJ, Wisniewski SR, Zisook S et al. Is prior course of illness relevant to acute or longer-term outcomes in depressed out-patients? A STAR* D report. *Psychol Med*. 2012 Jun;42(6):1131–49. doi: 10.1017/S0033291711002170. Epub 2011 Oct 19.
9. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Sep;48(9):851–5.
10. Городничев АВ, Костюкова ЕГ, Мосолов СН. Достижение ремиссии как основная цель длительной терапии рекуррентного депрессивного расстройства. Современная терапия психических расстройств. 2009;(1):5–10. [Gorodnichev AV, Kostyukova EG, Mosolov SN. Achieving remission as the main goal of long-term therapy of recurrent depressive disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2009;(1):5–10. (In Russ.)].
11. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, et al. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):148–50.
12. Demyttenaere K, Donneau AF, Albert A, et al. What is important in being cured from depression. Discordance between physicians and patients. *J Affect Disord*. 2015 Mar 15;174:390–6. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.004. Epub 2014 Dec 10.
13. Hanoun N, Moscaer E, Boyer PA, et al. Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT_{2a} receptors in the rat brain. *Neuropharmacology*. 2004 Sep;47(4):515–26.
14. Kroenke K. Somatic symptoms and depression: a double hurt. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(4):148–9.
15. Смудевич АБ, Андрищенко АВ, Романов ДВ и др. Ремиссии при аффективных заболеваниях: эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3):4–13. [Smulevich AB, Andryushchenko AV, Romanov DV, et al. Remissions in affective diseases: epidemiology, psychopathology, clinical and social prognosis, secondary prevention. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(3):4–13. (In Russ.)].
16. Pintor L, Gastro C, Navarro V, et al. Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up. *J Affect Disord*. 2003 Feb;73(3):237–44.
17. Pintor L, Torres X, Navarro V, et al. Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow up? *J Affect Disord*. 2004 Oct 15;82(2):291–6.
18. Romera I, Perez V, Gilaberte I. Remission and functioning in major depressive disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013 Sep–Oct;41(5):263–8. Epub 2013 Sep 1.
19. Sarfati D, Stewart K, Woo C, et al. The effect of remission status on work functioning in employed patients treated for major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2017 Feb;29(1):11–16.
20. Бунькова КМ, Изюмина ТА, Репин СА. Формирование ремиссии и качество жизни у пациентов с непсихотическими депрессиями. *Вестник неврологии, психиатрии и психохирургии*. 2014;(8):3–7. [Bun'kova KM, Izyumina TA, Repin SA. The formation of remission and quality of life in patients with non-psychotic depression. *Vestnik nevrologii, psikiatrii i psikhokhirurgii*. 2014;(8):3–7. (In Russ.)].
21. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord*. 1998 Sep;50(2–3):97–108.

22. Stahl SM. Antidepressants and somatic symptoms: therapeutic actions are expanding beyond affective spectrum disorders to functional somatic syndromes. *J Clin Psychiatry*. 2003 Jul;64(7):745-6.
23. Fava M. Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002 Apr;63(4):305-7.
24. Chamsil C, Suttajit S, Boonyanaruthee V, et al. An open-label study of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for partial remission in major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012 Jun;16(2):98-102. doi: 10.3109/13651501.2011.632681. Epub 2012 Feb 17.
25. Harada E, Sato Y, Kikuchi T, et al. Residual symptoms in patients with partial versus complete remission of a major depressive disorder episode: patterns of painful physical symptoms in depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Jun 30;12:1599-607. doi: 10.2147/NDT.S102767. eCollection 2016.
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Association: Washington, D.C.; 2013. 947 p.
27. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004 Jan;19(1):1-7.
28. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J Nerv Ment Dis*. 2004 Sep;192(9):595-601.
29. Вазагаева ТИ. Качество и стойкость ремиссии при применении антидепрессантов и трансперсональной психотерапии у больных с депрессивными расстройствами. Российский психиатрический журнал. 2009; (6):58-65. [Vazagaeva TI. The quality and persistence of remission in the use of antidepressants and transpersonal psychotherapy in patients with depressive disorders. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2009;(6):58-65. (In Russ.)].
30. Канаева ЛС. Современная концепция ремиссии при непсихотических депрессивных расстройствах. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(11):14-22. [Kanaeva LS. The modern concept of remission in non-psychotic depressive disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(11):14-22. (In Russ.)].
31. Van Randenborgh A, Hüfmeier J, Victor D, et al. Contrasting chronic with episodic depression: An analysis of distorted socio-emotional information processing in chronic depression. *J Affect Disord*. 2012 Dec 10;141(2-3):177-84. doi: 10.1016/j.jad.2012.02.039. Epub 2012 Apr 18.
32. De Vries G, Koeter MW, Nieuwenhuijsen K, et al. Predictors of impaired work functioning in employees with major depression in remission. *J Affect Disord*. 2015 Oct 1;185:180-7. doi: 10.1016/j.jad.2015.07.013. Epub 2015 Jul 9.
33. Rubio JM, Olfson M, Villegas L, et al. Quality of life following remission of mental disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2013 May;74(5):e445-50. doi: 10.4088/JCP.12m08269.
34. Van der Voort TY, Seldenrijk A, van Meijel B, et al. Functional versus syndromal recovery in patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015 Jun;76(6):e809-14. doi: 10.4088/JCP.14m09548.
35. Cotrena C, Branco LD, Shansis F, et al. Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:744-753. doi: 10.1016/j.jad.2015.11.007. Epub 2015 Nov 12.
36. Buist-Bouwman MA, Ormel J, de Graaf R, et al. Mediators of the association between depression and role functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Dec;118(6):451-8. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01285.x. Epub 2008 Oct 14.
37. Hammer-Helmich L, Haro JM, Jönsson B, et al. Functional impairment in patients with major depressive disorder: the 2-year PERFORM study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Jan 9;14:239-249. doi: 10.2147/NDT.S146098. eCollection 2018.
38. Stotland N. Recovery from depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2012 Mar;35(1):37-49. doi: 10.1016/j.psc.2011.11.007. Epub 2011 Dec 15.
39. Üstün TB, Chatterji S, Kostanjsek N, et al. Epping-Jordan J., Saxena S., von Korf M., Pull C. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ*. 2010 Nov 1;88(11):815-23. doi: 10.2471/BLT.09.067231. Epub 2010 May 20.
40. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *J Psychiatr Res*. 2004 Nov-Dec;38(6):577-82.
41. Madhoo M, Keefe RS, Roth RM, et al. Lisdexamfetamine Dimesylate Augmentation in Adults With Persistent Executive Dysfunction After Partial or Full Remission of Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014 May;39(6):1388-98. doi: 10.1038/npp.2013.334. Epub 2013 Dec 6.
42. Захарова КВ. Качество и стойкость ремиссии при применении фармакотерапии у больных с депрессивными расстройствами. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2008. 140 с. [Zakharova KV. The quality and persistence of remission in the use of pharmacotherapy in patients with depressive disorders. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2008. 140 p.]
43. Гвоздецкий АН, Петрова НН, Акулин ИМ. Влияние когнитивных нарушений при рекуррентной депрессии на социальное функционирование больных в ремиссии. Социальная и клиническая психиатрия. 2019;29(1):5-9. [Gvozdetzkii AN, Petrova NN, Akulin IM. The effect of cognitive impairment in recurrent depression on the social functioning of patients in remission. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2019;29(1):5-9. (In Russ.)].
44. Kennedy SH, Heun R, Avedisova A, et al. Effect of agomelatine 25-50 mg on functional outcomes in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2018 Oct 1;238:122-128. doi: 10.1016/j.jad.2018.05.060. Epub 2018 May 29.
45. Kennedy SH, Avedisova A, Belaidi C, et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25-50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Feb;26(2):378-389. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.09.006. Epub 2015 Sep 25.
46. Taylor DJ, Walters HM, Vittengl JR, et al. Which depressive symptoms remain after response to cognitive therapy of depression and predict relapse and recurrence? *J Affect Disord*. 2010 Jun;123(1-3):181-7. doi: 10.1016/j.jad.2009.08.007. Epub 2009 Sep 5.
47. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, et al. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Dec 1;58(11):843-53. Epub 2005 Jul 25.
48. Cao B, Zhu J, Zuckerman H, et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jun 8;92:109-117. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.01.002. Epub 2019 Jan 3.
49. Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R, et al. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011 Jan-Mar;25(1):109-14.
50. Llorca PM, Gourion P. P.2.f.028. Course of anhedonia and depressive symptoms in a population of depressed outpatients treated with agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(suppl 2):468. doi: 10.1016/s0924-977x(14)70749-7
51. Gorwood P, Benichou J, Rouillon F, Wattez M. Efficacy and safety of agomelatine over one year. A French prospective observational study of depressed patients followed-up in medical practice. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(suppl 2):456-7. doi: 10.1016/S0924-977X(16)31448-1
52. Аведисова АС, Захарова КВ, Марачев МП. Результаты обсервационной программы ДЖАЗ: «Эффективность препарата агомелатин (Вальдоксан) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства». Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2013;(6):14-22. [Avedisova AS, Zakharova KV, Marachev MP. The results of observational studies «JAZZ» — «The efficacy of agomelatine (Valdoxan) in the treatment of patients with anxious depression as part of a major depressive disorder». *Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya*

- im. P.B. Gannushkina. 2013;(6):14-22. (In Russ.)].
53. Воробьева ОВ. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(9):47-51. [Vorob'eva OV. Valdoxan in depression therapy in neurological practice: results of the Russian multicenter naturalistic study «Resonance». *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(9):47-51. (In Russ.)].
54. Чернова ЕВ, Кожечкина ОВ, Тер-Исраелян АЮ, Медведев ВЭ. Терапия агомелатином (вальдоксан) эндогенных депрессий в условиях дневного стационара. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(10):43-6. [Chernova EV, Kozhechkina OV, Ter-Israelyan AYU, Medvedev VE. Therapy with agomelatin (valdoxan) for endogenous depression in a day hospital. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(10):43-6. (In Russ.)].
55. Петрова НН. К вопросу о терапии депрессии у больных шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2014;(2):25-8. [Petrova NN. On the treatment of depression in patients with schizophrenia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2014;(2):25-8. (In Russ.)].
56. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. 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.

Поступила 1.10.2019

Публикация статьи поддержана АО «Сервье». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Цервикокраниалгия: обоснование и оценка клинической эффективности терапии российскими генериками декскетопрофена и толперизона

Дадашева М.Н.¹, Нуруллина Г.И.², Горенков Р.В.³

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

¹129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, стр. 1; ²420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — сравнительная оценка клинической эффективности в терапии цервикокраниалгии декскетопрофеном (фламадекс) и толперизоном (калмирекс), а также их комбинацией.

Пациенты и методы. В исследование включено 90 пациентов в возрасте 30–60 лет с цервикокраниалгией, которые были рандомизированы на три равные группы. В 1-ю группу включено 7 мужчин и 23 женщины, которые получали декскетопрофен; во 2-ю группу — 13 мужчин и 17 женщин, которым назначали декскетопрофен и толперизон; в 3-ю группу — 18 мужчин и 12 женщин, использовавших толперизон. В трех группах пациентов оценивали выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, мышечного тонуса по 3-балльной шкале, эффективность терапии, а также влияние препаратов на гемодинамику в общей сонной и позвоночных артериях.

Результаты. На фоне лечения во всех группах наблюдались регресс боли в шее, головной боли и головокружения, нормализация мышечного тонуса, улучшение гемодинамики в сонных и позвоночных артериях. Эффект был более выражен у пациентов, получавших комплексное лечение (2-я группа). Отмечены высокая безопасность и хорошая переносимость терапии.

Заключение. Применение декскетопрофена и толперизона эффективно и безопасно при цервикокраниалгии.

Ключевые слова: цервикокраниалгия; боль в шее; головная боль; головокружение; декскетопрофен (фламадекс); толперизон (калмирекс).

Контакты: Марина Николаевна Дадашева; donveles777@inbox.ru

Для ссылки: Дадашева МН, Нуруллина ГИ, Горенков РВ. Цервикокраниалгия: обоснование и оценка клинической эффективности терапии российскими генериками декскетопрофена и толперизона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):94–99.

Cervicocranialgia: rationale for and evaluation of the clinical efficiency of therapy with the Russian generics of dexketoprofen and tolperisone
Dadasheva M.N.¹, Nurullina G.I.², Gorenkov R.V.³

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ²Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110; ²49, Butlerov St., Kazan 420012; ³8, Trubetskaya, Build. 2, Moscow 119991

Objective: to comparatively evaluate the clinical efficiency of cervicocranialgia therapy with dexketoprofen (flamadex) and tolperisone (calmyrex), as well as with their combination.

Patients and methods. The investigation enrolled 90 patients aged 30–60 years with cervicocranialgia, who were randomized into three equal groups. Group 1 included 7 men and 23 women who took dexketoprofen; Group 2 consisted of 13 men and 17 women who were prescribed dexketoprofen and tolperisone; Group 3 comprised 18 men and 12 women who used tolperisone. The three patient groups underwent assessment of the intensity of pain on a visual analogue scale and the degree of muscle tone on a 3-point scale and evaluation of the efficiency of therapy and the hemodynamic effect of the drugs in the common carotid and vertebral arteries.

Results and discussion. In all the groups, their treatment reversed neck pain, headache, and dizziness, normalized muscle tone, and improved hemodynamics in the carotid and vertebral arteries. The effect was more pronounced in patients receiving combination treatment (Group 2). The therapy showed a high safety and a good tolerability.

Conclusion. Dexketoprofen and tolperisone have been demonstrated to be effective and safe in treating cervicocranialgia.

Keywords: cervicocranialgia; neck pain; headache; dizziness; dexketoprofen (flamadex); tolperisone (calmyrex).

Contact: Marina Nikolaevna Dadasheva; donveles777@inbox.ru

For reference: Dadasheva MN, Nurullina GI, Gorenkov RV. Cervicocranialgia: rationale for and evaluation of the clinical efficiency of therapy with the Russian generics of dexketoprofen and tolperisone. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):94–99.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-94-99

Цервикокраниалгия (M53.0) — болевой синдром в области шеи, шейно-затылочного перехода, для которого характерны боль и мышечное напряжение шеи. Боль из шеи иррадирует в голову. В случае хронического процесса появляется головокружение, которое может усиливаться при поворотах головы в сторону. По данным разных авторов, распространенность цервикокраниалгии варьируется от 2,9 до 6,8%, заболевание наблюдается преимущественно в возрасте 35–49 лет, чаще у женщин. Однако, по другим сведениям, частота заболевания не превышает 3% [1–3].

Для уменьшения болевого синдрома рекомендовано использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты [4]. Отечественный препарат декскетопрофена трометамол (фламадекс) относится к неселективным НПВП. Результаты многочисленных клинических исследований выявили преимущества этого анальгетического средства — быстрое наступление эффекта при болевом синдроме любого генеза, короткий период полувыведения (1–2,7 ч), относительно благоприятный профиль переносимости, возможность подбора оптимальной дозы и адекватного пути введения. Достоинствами отечественного миорелаксанта толперизона (калмирекс), кроме выраженного миорелаксирующего и обезболивающего действия, являются вазодилатирующий эффект, отсутствие седации, мышечной слабости при приеме, а также наличие инъекционной и таблетированной форм. Немаловажно, что оба препарата имеют невысокую стоимость.

До настоящего времени в реальной клинической практике не изучалось влияние препаратов фламадекс и калмирекс при цервикокраниалгии. Это послужило основанием для проведения наблюдательной программы.

Цель исследования — сравнительная оценка клинической эффективности терапии цервикокраниалгии толперизоном (калмирекс) и декскетопрофеном (фламадекс), а также их комбинацией.

Пациенты и методы. В открытую сравнительную наблюдательную программу было включено 90 пациентов с цервикокраниалгией, которые были рандомизированы на три равные группы. Пациенты трех групп были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам. Скрининг, наблюдение и лечение осуществляли неврологи первичного звена Москвы и Московской области.

Критерии включения: возраст пациентов от 30 до 60 лет; наличие подтвержденного диагноза цервикокраниалгии; болевой синдром по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) >40 мм; подписанная форма информированного согласия.

Критерии исключения: несоответствие критериям включения; гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата; наличие аллергического анамнеза.

В 1-ю группу вошли 7 (23%) мужчин и 23 (77%) женщины 30–60 лет (средний возраст 41,8 года), которым назначали декскетопрофен 2,0 мл внутримышечно (в/м) №5; при сохранении боли в шее или голове лечение препаратом продолжали в виде таблеток по 25 мг 3 раза в день до купирования болевого синдрома.

Во 2-ю группу включено 13 (43%) мужчин и 17 (57%) женщин 30–60 лет (средний возраст 46,2 года). Пациенты этой группы получали декскетопрофен и толперизон: декскетопрофен по схеме, до купирования болевого синдрома; толперизон — по 1,0 мл в/м (100 мг толперизона гидрохлорида и лидокаина гидрохлорида 2,5 мг) 2 раза в день в течение 10 дней.

рида и лидокаина гидрохлорида 2,5 мг) 2 раза в день в течение 10 дней.

В 3-й группе было 18 (60%) мужчин и 12 (40%) женщин 35–60 лет (средний возраст 43,8 года), которым назначали толперизон по 1,0 мл в/м 2 раза в день на протяжении 10 дней.

Длительность клинической симптоматики в 1, 2 и 3-й группах составляла соответственно 2–18; 12–25 и 5–40 дней.

В процессе наблюдения пациенты трижды посещали врача. Во время визита 1 (скрининг) проводили отбор пациентов в исследование в соответствии с критериями включения и исключения, регистрировали демографические показатели и данные анамнеза с уточнением длительности заболевания и проводимой терапии, измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Выраженность головной боли, боли в шее и головокружения оценивали по ВАШ, интенсивность мышечного тонуса — по 3-балльной шкале. На фоне лечения проводили тесты на удержание равновесия (поза Ромберга) и координаторные нарушения (пальценосовая, коленно-пяточная пробы).

При хемореактомном исследовании установлено, что декскетопрофен способен не только снижать воспаление и влиять на процессы восприятия боли, но и расширять сосуды и уменьшать агрегацию тромбоцитов. Сосудорасширяющая активность декскетопрофена потенциально ассоциирована с ингибированием рецептора ангиотензина II ($IC_{50}=213\pm147$ нМ), ангиотензинпревращающего фермента ($IC_{50}=334\pm149$ нМ) и ренина ($IC_{50}=293\pm259$ нМ). Кроме того, по мнению исследователей, декскетопрофен не ингибирует рецептор нейротрофических факторов BDNF/NT-3 (ген *NTRK2*) и аденилатциклазы (ADCY6 и ADCY7) и, таким образом, не ухудшает когнитивные функции [5]. Толперизон также оказывает спазмолитическое и адреноблолирующее действие, усиливает кровоток в сосудах независимо от влияния на ЦНС [6]. Учитывая эти свойства препаратов, на момент визитов 1 и 3 для определения изменений сосудистого русла в динамике, толщины комплекса «интима-медиа», стеноза, нарушающего нормальную циркуляцию, диаметра и скорости кровотока на фоне лечения проведено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) позвоночных и сонных артерий.

Визит 2 представлял собой телефонный опрос на 5-й день приема препарата. У пациентов выясняли, принимают ли они препараты, уточняли их переносимость.

Визит 3 проходил на 10-й день лечения и включал повторный физикальный осмотр, определение выраженности болевого синдрома и чувствительных расстройств, измерение АД, ЧСС, УЗДС позвоночных и сонных артерий, оценку эффективности лечения, по мнению пациентов и врачей, регистрацию побочных симптомов, обсуждение с пациентом результатов обследования.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, USA), версия 6. В качестве критерия достоверности использовали статистический критерий Манна–Уитни для двух несвязанных групп. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применяли классический критерий χ^2 Пирсона. Во всех случаях достоверными считали различия при $p<0,05$.

Результаты. В связи с имеющимися жалобами 13 (43%), 4 (13%) и 10 (33%) пациентов 1, 2 и 3-й групп со-

Динамика клинической симптоматики у пациентов трех групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Боль по ВАШ, мм:			
В1	70 [70; 80]	75 [70; 80]	70 [70; 78]*
В2	50 [40; 60]	50 [40; 60]	60 [60; 60]*
В3	10 [0; 10]	5 [0; 10]	15 [0; 20]*
Мышечный тонус, баллы:			
В1	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]*
В2	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]*
В3	1,7 [1,25; 2]	1 [1; 1]	1, 5 [1; 2]*
Головная боль по ВАШ, мм:			
В1	70 [70; 80]	80 [70; 80]	70 [70; 80]*
В2	50 [30; 60]	60 [30; 70]	60 [60; 70]*
В3	15 [0; 15]	5 [0; 10]	10 [10; 20]*
Головокружение по ВАШ, мм:			
В1	70 [70; 70]	70 [70; 70]	70 [70; 80]
В2	60 [60; 70]	50 [40; 58]	50 [40; 70]
В3	15 [0; 15]	5 [0; 10]	10 [10; 20]*
Систолическое АД, мм рт. ст.:			
В1	130 [130; 134]	138 [130; 140]	135 [130; 145]
В2	130 [130; 130]	133 [130; 140]	125 [120; 140]
В3	130 [120; 130]	130 [120; 130]	120 [110; 130]*
Диастолическое АД, мм рт. ст.:			
В1	85 [81; 90]	83 [80; 90]	90 [80; 90]
В2	90 [81; 90]	90 [80; 90]	80 [75; 90]
В3	85 [80; 90]	80 [80; 85]	80 [80; 85]*
ЧСС в минуту:			
В1	70 [67; 77]	68 [68; 77]	66 [64; 76]
В2	70 [68; 76]	68 [68; 74]	70 [67; 74]
В3	68 [66; 75]	66 [61; 70]	64 [62; 70]*
Неустойчивость в позе Ромберга, координаторные нарушения, п:			
В1	22	18	15
В3	9	3	4*

Примечание. Результаты представлены в виде медианы (Ме) и 25-го; 75-го перцентилей; В1, В2, В3 — соответственно 1, 2 и 3-й визиты; * — $p < 0,05$.

ответственно получали предварительное комплексное лечение. Неустойчивость в позе Ромберга и координаторные нарушения выявлены у 22 (78%), 18 (60%) и 15 (50%) пациентов в 1, 2 и 3-й группах. Не установлено достоверных различий в интенсивности болевого синдрома и головокружения у пациентов трех групп до начала лечения.

На фоне терапии отмечались значительное достоверное снижение интенсивности боли в шейном отделе позвоночника как в покое, так и при движении, уменьшение головной боли и головокружения к моменту визита 3 во всех трех группах. Важно отметить, что у пациентов 1-й и 2-й групп боль в шее и голове по ВАШ регрессировала более значительно, чем у пациентов 3-й группы, особенно это было заметно во 2-й группе, в которой больные получали комплексную терапию. Это позволило 3 (10%) пациентам 1-й группы и 5 (16,6%) больным 2-й группы прекратить прием декскетопрофена через 5–7 дней лечения.

При анализе жалоб на головокружение выявлена тенденция к их уменьшению в 1-й группе, во 2-й и 3-й группах на фоне приема толперизона наблюдалась статистически значимая положительная динамика степени и темпа регресса головокружения, которая коррелировала с улучшением

клинических симптомов в виде устойчивости в позе Ромберга, уверенности при выполнении инструкций и проб на координацию. К моменту визита 3 на фоне терапии толперизоном нормализовался мышечный тонус, в то же время у пациентов 1-й группы сохранялось умеренное его повышение (см. таблицу).

Включение в курс лечения толперизона позволило уменьшить сроки применения НПВП. Так, в 1-й группе, в которой назначали декскетопрофен, наблюдалось уменьшение болевого синдрома: 3 (10%) больных ко 2-му визиту прекратили прием НПВП. Во 2-й группе от приема декскетопрофена смогли отказаться 5 (17%) пациентов. Таким образом, добавление в терапию миорелаксанта, благодаря ослаблению патологически напряженных мышц шейно-затылочного перехода, а также антиноцицептивному действию, позволяет уменьшить сроки использования или дозу НПВП и тем самым снизить вероятность развития побочных реакций, повысить эффективность лечения.

На момент визита 1 при УЗДС общей сонной и позвоночных артерий у 30 (30%) пациентов выявлено утолщение сосудистой стенки комплекса «интима—медиа» с нарушением дифференцировки слоев, у 9 (10%) пациентов — гемоди-

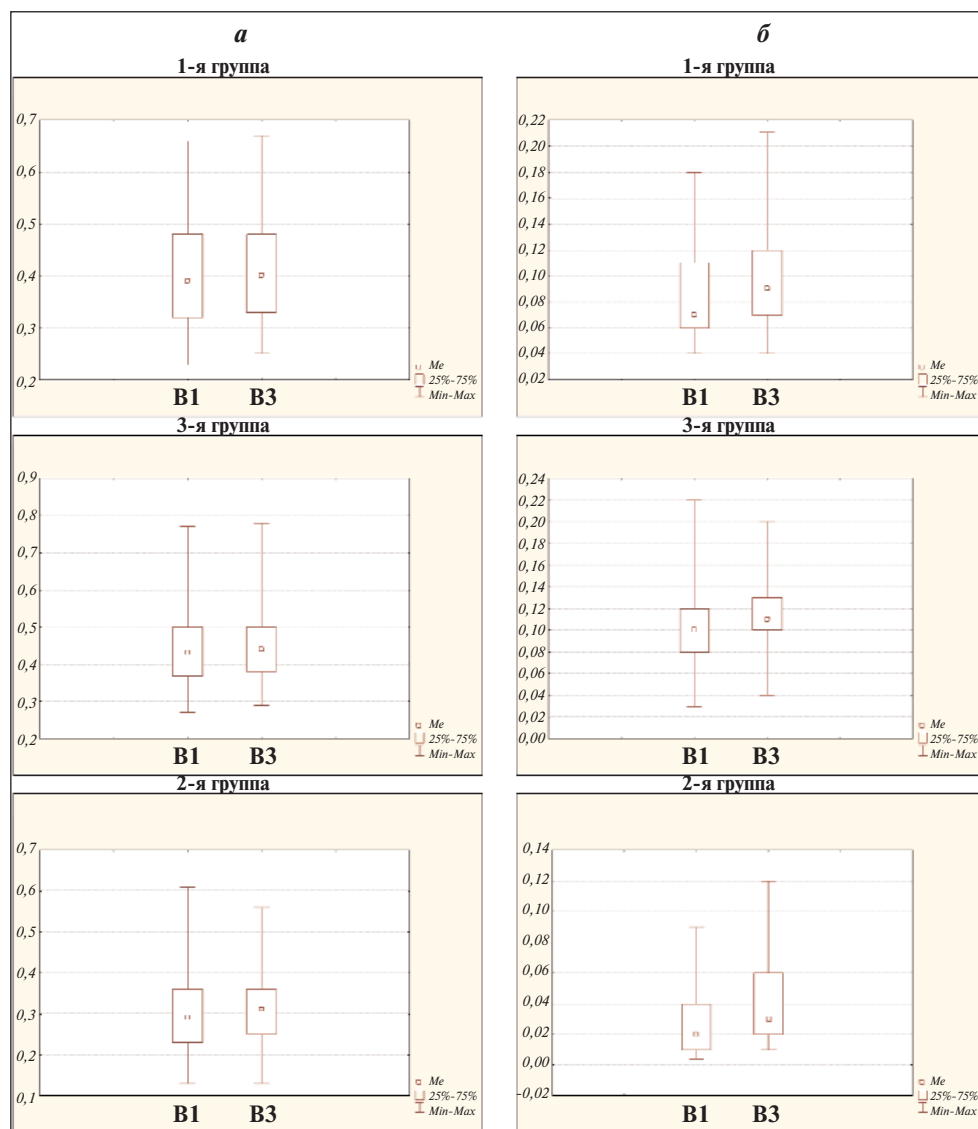


Рис. 1. Динамика общей скорости кровотока (в л/мин) на фоне лечения.
ОСК — общая скорость кровотока; ОСА — общая сонная артерия; ПА — позвоночная артерия. V1 — визит 1; V3 — визит 3; а — ОСК в ОСА; б — ОСК в ПА

намически незначимые бляшки. Визуализировались сосуды на всем протяжении с обеих сторон. При визите 3 в 1-й группе на фоне лечения декскетопрофеном отмечалась тенденция к увеличению диаметра позвоночной и у некоторых пациентов сонной артерий. Во 2-й и 3-й группах во время визита 3 наблюдалась тенденция к снижению общего периферического сосудистого сопротивления, что косвенно указывало на увеличение линейной скорости кровотока и можно было объяснить умеренным влиянием препаратов на центральную гемодинамику. При этом более выраженный эффект на гемодинамику отмечался во 2-й группе на фоне приема декскетопрофена и толперизона (рис. 1). Малая продолжительность терапии не позволила более объективно оценить влияние препаратов на центральную гемодинамику.

Самочувствие пациентов значительно улучшилось к визиту 3. Наиболее эффективными были результаты комплексного лечения декскетопрофеном и толперизоном (2-я группа).

Данные наблюдательной программы свидетельствуют о высокой безопасности и хорошей переносимости препаратов. У 3 (5%) из 60 пациентов, которые принимали декскетопрофен, отмечались легкие побочные реакции в виде диспептических расстройств, преимущественно в утренние часы, болезненности в эпигастральной области, учащенного стула и незначительного повышения АД на 2–3-й день терапии. Однако эти симптомы не требовали коррекции лечения или его отмены. У 3 (5%) пациентов на фоне приема толперизона наблюдались общая слабость, утренняя седация, у 6 (10%) пожилых больных во время визита 2 выявлено снижение систолического и диастолического АД в среднем на 15 мм рт. ст., которое к визиту 3 стабилизировалось, ЧСС не нарушалась в процессе лечения. Выраженность этих симптомов пациенты расценивали как незначительную, их возникновение не потребовало отмены препарата, изменения схемы терапии или назначения других лекарственных средств. Получена высокая оценка переносимости терапии декскетопрофеном и толперизоном, по мнению как врачей, так и пациентов, серьезных побочных реакций не зарегистрировано (рис. 2).

Обсуждение.

Цервикокраниалгия является одной из существенных причин потери трудоспособности в мире, однако число исследований, посвященных ее терапии, относительно невысоко. Конвергенция афферентных ноцицептивных путей верхнего шейного отдела в тригеминоцервикальном комплексе является анатомической причиной частого одновременного появления головной боли и боли в шее [7, 8].

При цервикокраниалгии преимущественно встречается неспецифическая шейная боль, которая имеет скелетно-мышечный генез [4]. Цервикокраниалгия может быть спровоцирована неловким движением, эмоциональным стрессом, локальным переохлаждением, длительным вынужденным положением головы с перенапряжением шейных мышц и блокированием фасеточных суставов при длительном нахождении в фиксированной позе или при гиподинамии. В качестве специфических причин называют перелом шейных позвонков, диффузный идиопатический скелетный гиперостоз, инфекционное поражение позвоночника, врожденные

аномалии позвоночника на шейном уровне, ревматоидный артрит и другие заболевания соединительной ткани, отраженную боль при заболеваниях внутренних органов (например, при стенокардии, эзофагите, тиреоидите), фибромиалгию, психогенную боль и др. [6, 9].

При увеличении интенсивности и частоты эпизодов боли в шее нарастает головная боль, источниками которой могут быть верхние шейные синовиальные суставы (атлантоокципитальные, латеральные атлантоаксиальные, дугоотростчатые С_{II-III}), связки, сухожилия, межпозвоночный диск С_{II-III}, мышцы (субокципитальная, нижняя задняя шейная, нижняя паравerteбральная шейная, трапециевидная, грудино-ключично-сосцевидная) [9, 10].

Причиной головокружения бывает также нарушение афферентного потока от поврежденных рецепторов в суставах верхнешейных двигательных сегментов к вестибулярным ядрам [11].

Отправной точкой при обследовании пациента должны быть детальный осмотр и сбор подробного анамнеза. Дополнительно в рамках физикального осмотра следует оценить подвижность шейного отдела позвоночника, включая пассивное сгибание, разгибание и ротацию; провести по сегментную пальпацию дугоотростчатых суставов шейного отдела, а также определить наличие болезненности при пальпации над большим и малым затылочными нервами и мышечными группами верхних отделов шеи [12]. Рентгенография шейного отдела позвоночника позволяет выявить изменения, соответствующие краниоцервикальной нестабильности. Магнитно-резонансная томография остается методом выбора и дает возможность получить высококачественные изображения как шейного отдела позвоночника, так и окружающих его мягких тканей области затылка и шеи [13].

Лечение цервикокраниалгии следует начинать со структурированного обучения и поддержки, создания терапевтического партнерства с пациентом, который должен занять активную позицию в разработке плана лечения. Функциональный исход значительно улучшается при правильном информировании и обучении пациентов, особенно с хроническим болевым синдромом (более 3 мес). Также необходимо проводить соответствующее лечение любой способствующей развитию или утяжелению течения заболевания патологии [13].

Нефармакологические подходы к лечению цервикокраниалгии включают массаж, охлаждающие компрессы, специальные упражнения и физиотерапию для улучшения осанки [15, 16].

Фармакологические подходы основаны преимущественно на отчетах о клинических случаях и не исследовались

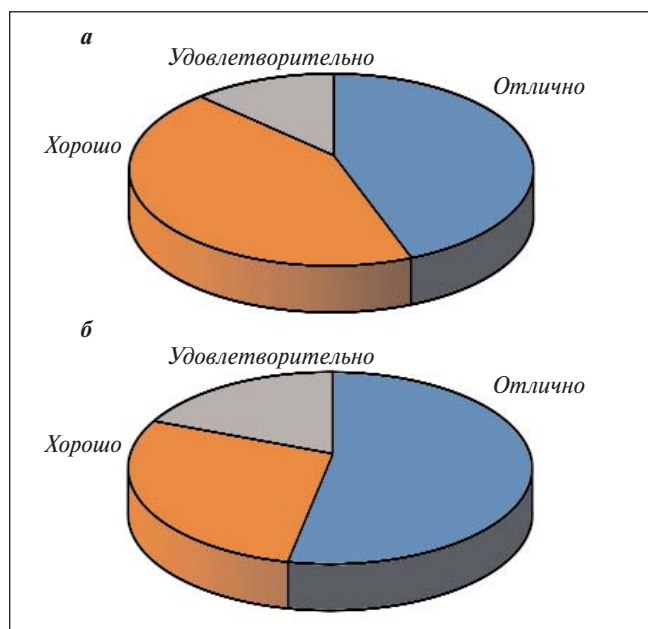


Рис. 2. Оценка лечения (в %) пациентами (а) и врачами (б)

в рамках систематических исследований. Обычно применяют НПВП, трициклические антидепрессанты (например, amitriptилин), миорелаксанты и противосудорожные препараты (габапентин или карбамазепин) [17, 18].

Заключение. В большинстве случаев при острой боли в шее в течение нескольких недель или месяцев наблюдается спонтанное выздоровление, однако у значительной части пациентов могут сохраняться резидуальные или рецидивирующие симптомы. Основными препаратами при шейно-черепном синдроме являются НПВП и миорелаксанты [7]. Российские препараты фламадекс и калмирекс продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в процессе терапии. Эти препараты позволили в короткие сроки купировать неврологическую симптоматику, способствовали выздоровлению, не вызывали побочных реакций, не ухудшали течения сопутствующих заболеваний, были доступны по цене. Результаты нашего исследования продемонстрировали достоверно лучший регресс клинической симптоматики в группе комплексной терапии (декскетопрофен + толперизон), что было объективно подтверждено при обследовании. Наличие нескольких лекарственных форм у этих препаратов повышает комплаенс. Возможно также включение на разных этапах терапии вертиголитических препаратов и немедикаментозных компонентов: когнитивно-поведенческой терапии, мануальной терапии, лечебной гимнастики, массажа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J.* 2006;15(6):834-848.
2. Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ, et al; Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(4, suppl):S39-S51.
3. Fernandez-de-las-Penas C, Hernandez-Barrera V, Alonso-Blanco C, et al. Prevalence of neck and low back pain in community-dwelling adults in Spain: a population-based national study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36(3):E213-E219.
4. Kelly J, Ritchie C, Sterling M. Clinical prediction rules for prognosis and treatment prescription in neck pain: A systematic review. *Musculoskelet Sci Pract.* 2017;27:155-164. doi: 10.1016/j.math.2016.10.066.
5. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактивный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):47-54. [Torshin IJu, Gromova OA, Fedotova LE,

Gromov AN. Sravnitel'nyj hemoreaktomnyj analiz deksketoprofena, ketoprofena i diklofenaka. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):47–54. (In Russ.).

6. Дадашева МН, Разилова АВ, Горенков РВ, Круглов ВА. Оценка эффективности влияния отечественного толперизона на показатели гемодинамики у пациентов с болевым синдромом различной локализации. Нервные болезни. 2019; 1:17–22. [Dadasheva MN, Razilova AV, Gorenkov RV, Kruglov VA. Assessment of the Efficacy of Influence of Generic Tolperisone on Hemodynamics in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Nervnye bolezni*. 2019; 1:17–22. (In Russ.)].

7. Кадырова ЛР, Акарачкова ЕС, Керимова КС, Котова ОВ, Лебедева ДИ, Орлова АС, Ткачев АМ, Травникова ЕВ, Царева ЕВ. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью. ПМЖ. 2018; 26(7):28–32. [Kadyrova LR, Akarachkova ES, Kerimova KS, Kotova OV, Lebedeva DI, Orlova AS, Tkachev AM, Travnikova EV, Careva EV. A multidisciplinary approach to a patient with chronic pain. *RMZH*. 2018;26(7):28–32. (In Russ.)].

8. Голубенко ЕО, Силина ЕВ, Орлова АС. Персонализированный подход в лечении болевых синдромов. Современная наука:

актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2017;7–8: 107–112. [Golubenko EO, Silina EV, Orlova AS. Personalized medicine in pain management. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2017;7–8: 107–112. (In Russ.)].

9. Leone M, D'Amigo D, Grazzi L, et al. Cervicogenic headache: a critical review of current diagnostic criteria. *Pain*. 1998;78(1): 1–5. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00116-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00116-X).

10. Hagen K, Einarsen C, Zwart J, et al. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms among 51050 adults in Norway. *Eur J Neurol*. 2002;9(5):527–33. doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00451.x>.

11. Gross A, Miller J, D'Sylva J, et al. Manipulation or mobilisation for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD004249. doi: [10.1002/14651858.CD004249.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004249.pub3).

12. Bogduk N. The neck and headaches. *Neurol Clin N Am*. 2004;22(1):151–71. doi: [10.1016/S0733-8619\(03\)00100-2](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(03)00100-2).

13. Narouze S. Occipital neuralgia diagnosis and treatment: the role of ultrasound. *Headache*. 2016;56(4):801–7. doi: [10.1111/head.12790](https://doi.org/10.1111/head.12790).

14. Newman S, Steed L, Mulligan K. Self-

management interventions for chronic illness. *Lancet*. 2004;364(9444):1523–37. doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)17277-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17277-2)

15. Cote P, Yu H, Shearer HM, Randhawa K, Wong JJ, Mior S, Ameis A, Carroll LJ, Nordin M, Varatharajan S, Sutton D, Southerst D, Jacobs C, Stupar M, Taylor-Vaisey A, Gross DP, Brison RJ, Paulden M, Ammendolia C, Cassidy JD, Loisel P, Marshall S, Bohay RN, Stapleton J, Lacerte M. Non-pharmacological Management of Persistent Headaches Associated with neck pain: a clinical practice guideline from the Ontario protocol for traffic injury management (OPTIMA) collaboration. *Eur J Pain* 2019; 23(6): 1051–1070. doi: <https://doi.org/10.1002/ejp.1374>.

16. Lopez-Soto PJ, Bretones-Garcia JM, Arroyo-Garcia V, Garcia-Ruiz M, Sanchez-Ossorio E, Rodriguez-Borrego MA. Occipital Neuralgia: a noninvasive therapeutic approach. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018 ;26:e3067. doi: [10.1590/1518-8345.2621.3067](https://doi.org/10.1590/1518-8345.2621.3067).

17. Haas M, Bronfort G, Evans R, Schulz C, Vavrek D, Takaki L, et al. Dose-response and efficacy of spinal manipulation for care of cervicogenic headache: a dual-center randomized controlled trial. *Spine J*. 2018;18(10):1741–54. doi: [10.1016/j.spinee.2018.02.019](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.02.019).

18. Dougherty C. Occipital Neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(5):411. doi: [10.1007/s11916-014-0411-x](https://doi.org/10.1007/s11916-014-0411-x).

Поступила 1.10.2019

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.

Клинический опыт применения пирибедила при хроническом цереброваскулярном заболевании с когнитивными нарушениями

Мороз Е.В.¹, Захарычева Т.А.², Антонюк М.В.¹

¹Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Россия;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия
¹690105, Владивосток, Русская, 73Г; ²680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Цель исследования — оценка влияния пирибедила на когнитивные функции у пожилых пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием (ХЦВЗ) и когнитивными нарушениями (КН).

Пациенты и методы. Обследовано 67 пациентов с ХЦВЗ и КН в возрасте 60–75 лет. В контрольную группу включено 32 пациента, которые получали базовую терапию (антигипертензивные и, по показаниям, гиполипидемические и антитромботические средства). Основную группу составили 35 пациентов, дополнительно принимавших пирибедил по 50 мг вечером после еды в течение 3 мес. Нейропсихологическое обследование проводилось до и после курса лечения.

Результаты и обсуждение. Через 3 мес только в группе пациентов, получавших пирибедил, отмечено достоверное улучшение нейропсихологических показателей ($p < 0,05–0,001$). Статистически значимые различия выявлены по показателям кратковременной памяти ($5,9 \pm 0,5$ и $4,27 \pm 0,5$ слов; $p < 0,05$), долговременной памяти ($6,4 \pm 0,8$ и $4,16 \pm 0,5$ слов; $p < 0,05$), корректурной пробы ($38,4 \pm 0,8$ и $49,1 \pm 0,1$ ошибок; $p < 0,001$), концентрации внимания ($421,0 \pm 0,9$ и $406,0 \pm 0,6$ с; $p < 0,001$) и точности работы ($16,3 \pm 0,9$ и $12,3 \pm 1,2$ с; $p < 0,05$). Отмечены хорошая переносимость препарата и отсутствие нежелательных явлений, лекарственных взаимодействий.

Заключение. При ХЦВЗ и КН прием пирибедила по 50 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес способен улучшить когнитивные функции у пожилых пациентов, что указывает на целесообразность его использования в комбинированной терапии с основными (антигипертензивными, гиполипидемическими, антитромботическими) лекарственными средствами.

Ключевые слова: хроническая недостаточность мозгового кровообращения III стадии; сосудистые когнитивные нарушения; пирибедил; когнитивные функции.

Контакты: Елена Владимировна Мороз; lena-mor@mail.ru

Для ссылки: Мороз ЕВ, Захарычева ТА, Антонюк МВ. Клинический опыт применения пирибедила при хроническом цереброваскулярном заболевании с когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):100–103.

Clinical experience with piribedil in chronic cerebrovascular disease with cognitive impairment

Moroz E.V.¹, Zakharycheva T.A.², Antonyuk M.V.¹

¹Vladivostok Branch, Far Eastern Research Center for Physiology and Respiratory Pathology, Research Institute of Medical Climatology and Medical Rehabilitation, Vladivostok, Russia; ²Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk, Russia

¹73G, Russkaya St., Vladivostok 690105; ²35, Muravyev-Amursky St., Khabarovsk 680000

Objective: to evaluate the effect of piribedil on cognitive functions in elderly patients with chronic cerebrovascular disease (CCVD) and cognitive impairment (CI).

Patients and methods. A total of 67 patients aged 60–75 years with CCVD and CI were examined. A control group included 32 patients who had received basic therapy with antihypertensive and, if indicated, lipid-lowering and antithrombotic drugs. A study group consisted of 35 patients who additionally took piribedil 50 mg after evening meals for 3 months. Neuropsychological examination was made before and after a treatment cycle.

Results and discussion. After 3 months, only the piribedil group showed a significant neuropsychological improvement ($p < 0.05–0.001$). There were statistically significant differences in the measures of short-term (5.9 ± 0.5 and 4.27 ± 0.5 words; $p < 0.05$) and long-term (6.4 ± 0.8 and 4.16 ± 0.5 words; $p < 0.05$) memories, correction task (38.4 ± 0.8 and 49.1 ± 0.1 errors; $p < 0.001$), attentiveness (421.0 ± 0.9 and 406.0 ± 0.6 sec; $p < 0.001$), and work efficiency (16.3 ± 0.9 and 12.3 ± 1.2 sec; $p < 0.05$). The investigation revealed that the drug had a good tolerability, neither adverse events nor drug-drug interactions.

Conclusion. When used in CCVD and CI, piribedil 50 mg once daily for 3 months is able to improve cognitive functions in elderly patients, which indicates that it is feasible to use the drug in combined therapy with essential (antihypertensive, lipid-lowering, antithrombotic) medicines.

Keywords: Stage III chronic cerebrovascular insufficiency; vascular cognitive impairment; piribedil; cognitive functions.

Contact: Elena Vladimirovna Moroz; lena-mor@mail.ru

For reference: Moroz EV, Zakharycheva TA, Antonyuk MV. Clinical experience with piribedil in chronic cerebrovascular disease with cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):100–103.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-100-103

Проблема медико-социальной реабилитации пациентов старшего возраста с сосудистыми заболеваниями головного мозга в настоящее время приобретает все большую актуальность [1, 2]. Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ), возникающие вследствие церебральной микро- и макроангиопатии, сопровождаются нарастанием когнитивных (КН), эмоциональных и двигательных нарушений [3, 4]. Большое значение имеют КН, которые являются одной из наиболее частых причин инвалидности у людей пожилого возраста. Каждый год регистрируется от 5 до 7 млн новых случаев деменции, поэтому предупреждение развития и прогрессирования КН остается приоритетной проблемой здравоохранения [5].

В нашей стране у пациентов с ХЦВЗ широко используются диагнозы «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая недостаточность мозгового кровообращения», «хроническая ишемия головного мозга» [6–8]. В зарубежной литературе и неврологической практике такие определения не приняты, но выделяются сосудистые КН (умеренные и выраженные), которые расцениваются как основное проявление ХЦВЗ [9–11].

В России у пациентов с ХЦВЗ разрешено к применению большое число лекарственных средств, однако лишь небольшая часть из них обладает доказанной эффективностью в отношении улучшения когнитивных функций [7, 11]. Одним из таких препаратов является пирибедил — неэрголиновый агонист дофаминовых D₂/D₃-рецепторов с α_2 -норадренергической активностью, наиболее известный как средство для улучшения двигательных и когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона [12]. В ряде исследований отмечено улучшение когнитивных функций у пациентов с ХЦВЗ и умеренными КН под влиянием пирибедила [13–16]. Представляет несомненный интерес изучение эффективности и безопасности этого препарата у больных с ХЦВЗ, имеющих выраженные КН.

Цель исследования — оценка влияния пирибедила на когнитивные функции у пациентов старшей возрастной группы с выраженными КН вследствие ХЦВЗ.

Пациенты и методы. В поликлинике №9 Комсомольска-на-Амуре находились под наблюдением 67 больных (34 мужчины и 33 женщины) с ХЦВЗ в возрасте 60–75 лет (средний возраст 59,5±6,5 года). Пациенты были разделены на две группы, которые не различались по возрасту, полу и

клиническим проявлениям заболевания, — основную (n=35) и контрольную (n=32).

Реабилитационный потенциал пациентов оценивали с помощью следующих тестов: шкалы балльной характеристики неврологических расстройств; шкалы оценки инструментальной деятельности и повседневной жизни (Instrumental Activities of Daily Living, IADL); пробы «Десять слов» для оценки памяти; корректурной пробы и функционального показателя [17–19]. Нейропсихологическое обследование включало адаптированную корректурную пробу с помощью бланков с простыми геометрическими фигурами (круг, овал, треугольник, квадрат, ромб, звезда и др.), разработанную на основе теста А. Бентона, а также методики А.Р. Лурия [17–19]. Результаты обрабатывали с помощью специального ключа. Регистрировали общее количество просмотренных фигур и количество ошибок — пропущенных и ошибочно зачеркнутых фигур. В дальнейшем рассчитывали специальные показатели по формулам. Все пациенты исходно имели выраженные КН, умеренные двигательные и/или координаторные и речевые нарушения (21–25 баллов), умеренный уровень повседневной активности (13–16 баллов) и средний реабилитационный потенциал.

Пациенты обеих групп получали базовую терапию антигипертензивными и, по показаниям, гиполипидемическими и антитромботическими средствами в индивидуально подобранных дозах. Пациенты основной группы дополнительно принимали пирибедил (Проноран®) по 50 мг вечером после еды в течение 3 мес. Нейропсихологическое обследование проводили исходно и после курса лечения.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica, версия 10. Значимыми считали различия между группами при $p < 0,05$ – $0,001$.

Результаты. Показатели нейропсихологического обследования до и после лечения представлены в таблице. Как видно из данных таблицы, основная и контрольная группы исходно не различались по всем изучаемым показателям. Через 3 мес лечения в группе пациентов, получавших пирибедил (основная группа), параметры многих когнитивных функций оказались лучше, чем в контрольной группе. Статистически значимые различия были получены по показателям кратковременной и долговременной памяти, корректурной пробы, концентрации внимания и точности работы.

Показатели нейропсихологического обследования у 67 пациентов с ХЦВЗ и КН до и через 3 мес лечения пирибедилом ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=35)		Контрольная группа (n=32)	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
Кратковременная память, количество слов	4,91±0,1	5,9±0,5*	4,21±0,07	4,27±0,5*
Долговременная память, количество слов	4,38±0,4	6,4±0,8	4,47±0,06	4,16±0,5*
Корректурная проба, количество ошибок	49,8±0,1	38,4±0,8*	48,3±0,2	49,1±0,1*
Консолидация памяти, количество слов	4,7±1,2	6,0±0,8	4,7±0,9	4,9±0,5
Концентрация внимания, с	401,5±1,5	421,0±0,9*	402,0±1,2	406,0±0,6*
Точность работы, с	11,3±0,4	16,3±0,9*	11,9±0,6	12,3±1,2*
Интенсивность работы, с	2,2±1,2	4,5±0,5	2,1±0,6	2,6±1,5

*Значимые различия ($p < 0,05$ – $0,001$) при сравнении показателей основной и контрольной групп через 3 мес лечения.

Отмечены хорошая переносимость препарата, отсутствие нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий во время проведения курса лечения.

В качестве иллюстрации приводим два клинических наблюдения.

Больной Г., 74 лет, диагноз: последствия перенесенных повторных инсультов в левом каротидном бассейне (1990 и 1993 гг.) на фоне артериальной гипертензии III степени тяжести, атеросклероза церебральных артерий в виде выраженной динамической афазии, моторной апраксии, нарушений памяти, апатико-абулического синдрома, умеренного правостороннего спастического гемипареза. Через 3 мес лечения пирибедилом улучшилась кратковременная (исходно запоминание 5 из 10 слов, после лечения — 7 слов) и долговременная (исходно запоминание 4 слов, после лечения — 7 слов) память, при корректурной пробе число ошибок снизилось с 48 до 40.

Больная Д., 67 лет, диагноз: последствия перенесенных повторных инсультов в левом (1998 г.) и правом (1999 г.) каротидных бассейнах на фоне атеросклероза аорты, церебральных артерий, атеросклеротического кардиосклероза, перманентной формы мерцания предсердий в виде выраженных КН, легкой моторной афазии, левостороннего спастического гемипареза с преобладанием в руке. Через 3 мес лечения пирибедилом отмечены улучшение кратковременной (исходно запоминание 5 из 10 слов, после лечения — 7 слов) и долговременной (исходно запоминание 4 слов, после лечения — 6 слов) памяти, уменьшение числа ошибок при корректурной пробе с 49 до 40.

Обсуждение. Результаты нашего исследования показывают эффективность применения пирибедила в виде улучшения когнитивных функций у пациентов с ХЦВЗ, имеющих выраженные КН, что совпадает с данными других авторов, которые установили эффективность пирибедила при умеренных КН [13–16]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании выявлено достоверное преимущество пирибедила перед плацебо в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с умеренными КН [13]. В работах отечественных авторов показана эффективность пирибедила в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией [14–16, 20]. В исследовании «ФУЭТЕ» у 189 пациентов с КН, развившимися на фоне артериальной гипертензии или церебрального атеросклероза, применение Пронорана® сопровождалось более выраженным эффектом, чем использование винпоцетина, пирацетама, экстракта Гинкго Билобы [16]. В программе «ПРИОРИТЕТ», включавшей 1727 пациентов с умеренными КН, получавших лечение в нескольких центрах нашей страны, также выявлена эффективность

Пронорана® в отношении улучшения когнитивных функций [20]. В нашей работе, как и в ранее проведенном исследовании В.В. Захарова и Д.О. Громовой [20], отмечено удобство однократного приема этого препарата в дозе 50 мг/сут.

В недавнем метаанализе исследований, посвященных использованию пирибедила при болезни Паркинсона, показано, что его применение в комплексной терапии (с препаратами леводопы) положительно влияет как на двигательные, так и на когнитивные функции пациентов [21]. В исследованиях последних лет установлено, что применение пирибедила улучшает показатели памяти и обучения в экспериментальной модели хронической ишемии головного мозга [22], это позволяет предположить аналогичные механизмы действия препарата у пожилых пациентов с ХЦВЗ и КН, которых мы наблюдали в реальной клинической практике.

В настоящем исследовании отмечены хорошая переносимость, отсутствие нежелательных эффектов и лекарственных взаимодействий при терапии Пронораном® у пациентов пожилого возраста с ХЦВЗ, которым необходимо принимать большое число лекарственных средств для профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, что показано и в работах других авторов [14–16, 20].

В наблюдаемой нами группе большинство пациентов ранее перенесли инсульт, после которого часто наблюдается прогрессирование КН, что может быть связано как с появлением новых сосудистых поражений, так и с развитием нейродегенеративного процесса [23]. Следует отметить, что основу ведения пациентов с ХЦВЗ, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, составляют нелекарственные методы профилактики инсульта и КН (отказ от курения, злоупотребления алкоголем, регулярная физическая и умственная активность), а также достижение нормального уровня артериального давления на фоне антигипертензивной терапии и, по показаниям, прием антитромботических средств и статинов [2, 4, 11]. В нашем исследовании у пациентов контрольной группы (базовая терапия с целью профилактики инсульта) не наблюдалось нарастания КН в течение 3 мес, а в группе пирибедила удалось достигнуть даже улучшения когнитивных функций.

Заключение. Таким образом, у пожилых пациентов с ХЦВЗ и выраженными КН прием Пронорана® по 50 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес способен улучшить когнитивные функции, что указывает на целесообразность его использования в комбинированной терапии с основными (антигипертензивными, гиполипидемическими, антитромботическими) лекарственными средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадьков АС, Манвелов ЛС, Шахпоронова НВ. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [Kadykov AS, Manvelov LS, Shakhporonova NV. *Khronicheskie sosudistye zabolovaniya golovnogo mozga: distsirkulyatornaya entsefalopatiya* [Chronic vascular diseases of the brain: dyscirculatory encephalopathy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014.]
2. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, редакторы. Неврология: национальное руководство. 2-е изд. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 880 с. [Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, editors. *Neurologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Neurology: a national guide]. 2nd ed. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 880 p.]
3. Будилова ЕВ, Лагутин МБ, Мигранова ЛА. Гендерные различия в продолжительности жизни и заболеваемость населения России. Клиническая геронтология. 2016;22(9):8-9. [Budilova EV, Lagutin MB, Migranova LA. Gender differences in life expectancy and morbidity of the Russian population. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2016;22(9):8-9. (In Russ.).]
4. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):70-6. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*.

- 2017;9(4):70-6. (In Russ.)). doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-70-76
5. World Health Organization. Dementia: A Public Health Priority. Geneva: World Health Organization; 2012.
6. Гусев ЕИ, Чуканова ЕИ. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(3):4-8. [Gusev EI, Chukanova EI. Modern pathogenetic aspects of formation of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(3):4-8. (In Russ.)].
7. Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012;(3):40-6. [Levin OS. Dyscirculatory encephalopathy: anachronism or clinical reality. *Sovremennaya terapiya v psikhiatrii i nevrologii*. 2012;(3):40-6. (In Russ.)].
8. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(2):13-7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. The syndrome of moderate cognitive disorders at dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13-7. (In Russ.)].
9. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
10. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Jul-Sep;28(3):206-18. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
11. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). Неврология, нейропсихиатрия психосоматика. 2019;11(3S):61-7. [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):61-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67
12. Perez-Lloret S, Rascol O. Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease. *CNS Drugs*. 2016 Aug;30(8):703-17. doi: 10.1007/s40263-016-0360-5.
13. Nagaraia D, Jayashree S. Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*. 2001 Sep;158(9):1517-9.
14. Захаров ВВ, Локшина АБ. Применение препарата проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Неврологический журнал. 2004;(2):30-5. [Zakharov VV, Lokshina AB. The use of the drug pronoran (piribedil) in mild cognitive disorders in elderly patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004;(2):30-5. (In Russ.)].
15. Захаров ВВ. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования «ПРОМЕТЕЙ»). *Consilium Medicum*. 2008;10(2):25-9. [Zakharov VV. Prevalence and treatment of cognitive disorders in the neurological clinic (Results of the all-Russian study «PROMETHEUS»). *Consilium Medicum*. 2008;10(2):25-9. (In Russ.)].
16. Яхно НН, Захаров ВВ, Страчунская ЕЯ и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (по данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ»). Неврологический журнал. 2012;(4):49-55. [Yakhno NN, Zakharov VV, Strachunskaya EYa, et al. Treatment of non-Dement cognitive impairment in patients with hypertension and cerebral atherosclerosis (according to the Russian multicenter study «FUETE»). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2012;(4):49-55. (In Russ.)].
17. Белова АН. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. 3-е изд. Москва: Практическая медицина; 2018. 696 с. [Belova AN. *Shkaly, testy i oprosniki v nevrologii i neirokhirurgii* [Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery]. 3rd ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2018. 696 p.]
18. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 320 с. [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Nervno-psichicheskie нарушения: диагностические тесты]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320 p.]
19. Антонюк МВ, Захарычева ТА, Мороз ЕВ. Оценка реабилитационного потенциала у пациентов старшей возрастной группы с дисциркуляторной энцефалопатией: пособие для врачей. Владивосток; 2019. 27 с. [Antonyuk MV, Zakharycheva TA, Moroz EV. *Otsenka reabilitatsionnogo potentsiala u patsientov starshei vrazrastnoi gruppy s distsirkulyatornoi entsefalopatiei: posobie dlya vrachei* [Assessment of rehabilitation potential in patients of older age group with dyscirculatory encephalopathy: Handbook for doctors]. Vladivostok; 2019. 27 p.]
20. Захаров ВВ, Громова ДО. Современные подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3):107-12. [Zakharov VV, Gromova DO. Modern approaches to the management of patients with mild cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3):107-12. (In Russ.)].
21. Peihua L, Jianqin W. Clinical effects of piribedil in adjuvant treatment of Parkinson's Disease: A meta-analysis. *Open Med (Wars)*. 2018 Jul 10;13:270-277. doi: 10.1515/med-2018-0041. eCollection 2018.
22. Wang W, Liu L, Chen C, et al. Protective effects of dopamine D2/D3 receptor agonist piribedil on learning and memory of rats exposed to global cerebral ischemia-reperfusion. *Neurosci Lett*. 2018 Sep 25;684:181-186. doi: 10.1016/j.neulet.2018.08.011. Epub 2018 Aug 11.
23. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные расстройства (результаты пятилетнего наблюдения). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):37-42. [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42

Поступила 1.11.2019

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.

Цифровые технологии в диагностике и лечении неврологических заболеваний

Петухова Н.В.¹, Фархадов М.П.¹, Замерград М.В.^{2,3}, Грачев С.П.⁴

¹ФГБУН «Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова» Российской академии наук, Москва, Россия; ²кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия; ⁴кафедра кардиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

¹117997, Москва, Профсоюзная, 65, стр. 1; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ⁴109240, Москва, Яузская ул., 11/1

В обзоре рассмотрены работы, посвященные сверточным нейронным сетям как основному методу обработки цифровых изображений, а также диагностике неврологических заболеваний на основе компьютерного анализа магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалографии. Описаны подходы к построению диагностических компьютерных систем и примеры таких систем в неврологии. Приведена технология виртуальной реальности, используемая для восстановления пациентов с нарушением равновесия, посттравматическими расстройствами, последствиями инсульта. Указано, что цифровизация — одно из приоритетных направлений развития медицины.

Ключевые слова: цифровые технологии; искусственные нейронные сети; виртуальная реальность; компьютерные диагностические системы; распознавание изображений; эпилепсия; электроэнцефалография; болезнь Альцгеймера; расстройства равновесия; реабилитация.

Контакты: Максим Валерьевич Замерград; zamergrad@gmail.com

Для ссылки: Петухова НВ, Фархадов МП, Замерград МВ, Грачев СП. Цифровые технологии в диагностике и лечении неврологических заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):104–110.

Digital technologies in the diagnosis and treatment of neurological diseases

Petukhova N.V.¹, Farkhadov M.P.¹, Zamergrad M.V.^{2,3}, Grachev S.P.⁴

¹V.A. Trapeznikov Institute of Management Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ²Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Russian Research and Clinical Center of Gerontology (Separate Subdivision), N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Department of Cardiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹65, Profsoyuznaya St, Build. 1, Moscow 117997; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ³16, First Leonov St., Moscow 129226; ⁴11/1, Yauzskaya St., Moscow 109240

The review considers works devoted to convolutional neural networks as a main method for digital image processing, as well as to the diagnosis of neurological diseases based on computer-aided analysis of magnetic resonance imaging and electroencephalography. It describes approaches to building computer-aided diagnostic systems and gives examples of these systems in neurology. The virtual reality technology used to rehabilitate patients with imbalance, posttraumatic disorders, and consequences of stroke is presented. Digitalization is stated to be one of the priority areas for medicine development.

Keywords: digital technologies; artificial neural networks; virtual reality; computer-aided diagnostic systems; image recognition; epilepsy; electroencephalography; Alzheimer's disease; imbalance; rehabilitation.

Contact: Maksim Valerievch Zamergrad; zamergrad@gmail.com

For reference: Petukhova NV, Farkhadov MP, Zamergrad MV, Grachev SP. Digital technologies in the diagnosis and treatment of neurological diseases. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):104–110.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-104-110

Успехи в области цифровых технологий позволили создать множество приложений, нашедших применение и в повседневной жизни, и в самых разных областях науки, в том числе в медицине.

Статья посвящена обзору основных направлений применения цифровых технологий в неврологической практике. Огромное разнообразие неврологических заболеваний, а также объективные сложности их диагностики позволяют

надеяться, что компьютерные системы, основанные на современных методах анализа данных, могут стать эффективными помощниками невролога.

Проанализированы статьи, относящиеся к теме обзора, которые опубликованы в последние 5 лет. Наибольшее внимание уделялось обзорам, статьям, содержащим оценку результатов, описание оригинальных идей, критическим статьям. Для поиска использовались ключевые слова (на

русском и английском языках): лечение и диагностика неврологических заболеваний, нарушение равновесия, восстановление двигательных функций, компьютерные диагностические системы, искусственный интеллект, нейронные сети, сверточные нейронные сети, распознавание изображений, виртуальная реальность, глубокое обучение.

Компьютерная обработка изображений для установления диагноза

Современные инструментальные диагностические системы — компьютерная и магнитно-резонансная томография (МРТ), электроэнцефалография, электромиография и др. — связаны с производством большого количества изображений и данных, анализ которых выполняется, как правило, вручную. Основная задача компьютерных систем обработки изображений — автоматически обнаруживать отклонения от нормы. Такие системы строятся в основном на искусственных нейронных сетях.

Разработано много реализаций нейронных сетей. Для решения относительно простых задач служат однослойные нейронные сети. В таких сетях входные сигналы попадают на входы искусственных нейронов слоя, каждый из которых обрабатывает поступившие к нему сигналы и выдает результат. Совокупность этих результатов является выходом однослойной сети. Каскады таких сетей образуют многослойные сети. В настоящее время для распознавания изображений чаще всего применяются сверточные нейронные сети (convolutional neural networks). Это многослойные сети, в которых чередуются слои свертки, фильтрующие входные сигналы, и слои пулинга, или объединения, реализующие сокращение размерности. Так, первый слой свертки последовательно, один за другим, обрабатывает все фрагменты исходного изображения величиной, например, 3×3 пикселя и «свертывает» эти фрагменты, формируя результирующий признак, который воспринимается функцией активации, имитирующей реакцию нейрона на поступивший сигнал. Слой пулинга анализирует фрагменты данных из предыдущего слоя, размером обычно 2×2, и передает на следующий слой среднее, максимальное или по-другому вычисленное значение. Параметры свертки настраиваются в процессе машинного обучения (тренировки) нейронной сети.

При машинном обучении на основе машинного анализа загруженных исходных данных параметры нейронной сети настраиваются таким образом, чтобы в дальнейшем сеть с наибольшей эффективностью выполняла анализ новых данных, поступающих на ее вход. Существуют два основных метода машинного обучения: обучение с учителем и самообучение. В первом случае для обучения используется набор так называемых размеченных данных, в котором каждый исходный образец содержит информацию о соответствии или несоответствии его норме. Разметка данных проводится экспертом и занимает много времени. Самообучение заключается в самостоятельном выявлении программой закономерностей в исходных данных. Однако самообучение на основе глубокого машинного обучения требует очень большого количества объектов — сотни тысяч и миллионы. Поэтому большинство медицинских систем анализа изображений было обучено на размеченных данных.

Результатом работы сети является многомерный вектор признаков. Он подается на вход классификатора, который в соответствии со своим алгоритмом относит его к той

или иной категории (их может быть две или более). Если категорий только две, например «норма» и «патология», то система отнесет анализируемый снимок к одной из них. Если компьютер обучен различать несколько категорий, то ответом будет дифференцированный диагноз. Полученный в результате обработки результат носит вероятностный характер: компьютер, как правило, выдает процент своей «уверенности» в результате.

К настоящему времени проведено большое количество исследований, посвященных разработке автоматизированных систем анализа изображений для диагностики эпилепсии, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера (БА), аутизма, инсульта, опухолей головного мозга, нарушений сна. Вот несколько примеров.

J. Koikkalainen и соавт. [1] представили результаты компьютерной дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний по данным МРТ. Были использованы данные 504 пациентов с БА, наблюдавшихся в медицинском центре Амстердамского свободного университета (Vrije Universiteit Amsterdam). Пациенты обследованы в 2004–2014 гг. (анамнез, соматическое, неврологическое и нейропсихологическое обследование, МРТ, лабораторные анализы и люмбальная пункция). В контрольную группу были включены пациенты с субъективными когнитивными нарушениями. Остальные пациенты образовали четыре группы, соответствующие наиболее распространенным типам деменции: БА; лобно-височная деменция; сосудистая деменция и деменция с тельцами Леви. Были протестированы различные компьютерные методы количественной оценки изображений МРТ: моделирование объема на основе сегментации в соответствии с атласами; анализ степени атрофии мозговой ткани с использованием воксел-базированной морфометрии; сходство с изображениями базы данных с применением метода множественного обучения (для нелинейного сокращения размерности) и вероятностных оценок подобия; анализ сосудистых изменений путем сегментации гиперинтенсивностей белого вещества и кортикальных и лакунарных инфарктов. Необходимые для количественной оценки изображений данные были взяты из атласов базы данных МРТ пациентов с БА. Использовались изображения 20 здоровых пожилых людей (контрольная группа), 20 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и 20 пациентов с БА. Для каждого изображения была проведена сегментация, содержащая 139 областей. За эталонное изображение в морфометрическом анализе принят усредненный анатомический шаблон, сформированный из 30 изображений из базы данных.

Классификация заболеваний по группам, выполненная экспертами на основании только визуального анализа МРТ, дала среднюю точность 51,6%. Средняя точность комплексной компьютерной классификации с использованием всех методов количественной оценки составила 69,1%. Лучшим индивидуальным методом количественной оценки оказалась воксел-базированная морфометрия.

Это исследование показало, что программные методы структурного анализа МРТ могут стать перспективным направлением использования информационных систем в дифференциальной диагностике основных заболеваний, проявляющихся деменцией. Важно также, что программа выдает вычисленные показатели уверенности для каждого

диагноза, соответствующие вероятности наличия или отсутствия у пациента каждого из четырех заболеваний. Качество анализируемых в исследовании изображений существенно различалось, поскольку отобранные снимки были сделаны в течение почти 10-летнего периода и на разной аппаратуре. Использование более однородного набора данных потенциально может улучшить результаты. Но этот опыт показал, что и обычные для клинической практики снимки могут быть проанализированы с надежностью, превосходящей визуальные оценки экспертов.

В статье тех же авторов, опубликованной 2 года спустя [2], сообщается о модификации их разработки. В обновленной системе PredictND обрабатываются не только данные МРТ, но и результаты нейропсихологических тестов и биомаркеры цереброспинальной жидкости. Средняя точность диагностики при применении всех источников данных составила 82,3%. Система PredictND в настоящее время тестируется в нескольких европейских клиниках. Важно также, что в ходе тестирования будет накоплен большой объем данных, которые могут послужить в дальнейшем для улучшения качества работы системы.

S.H. Wang и соавт. [3] предложили 8-слойную сверточную сеть для выявления БА по данным МРТ. После тестирования сетей с разными видами функций активации и методами пулинга была выбрана сеть с оптимальной структурой. Использовались данные МРТ 98 пациентов с БА и такого же числа здоровых людей. Недостаточность объема исходных данных была преодолена с помощью метода аугментации — создания для обучения сети дополнительных данных из набора имеющихся изображений. С этой целью применяются поворот изображения, масштабирование, зашумление, изменение насыщенности изображения и другие приемы. Оценка достоинств и недостатков этого метода показала, что аугментация эффективна при анализе изображений [4]. Созданная в результате сеть из 8 слоев продемонстрировала точность свыше 97%, однако классификация была ограничена двумя классами.

M. Bilello и соавт. [5] создали компьютерную программу, которая оценивает изменения очагов демиелинизации при рассеянном склерозе, происходящие со временем. Эти изменения отображаются другим цветом, и картинку можно «прокручивать», что создает эффект объемного изображения мозга. Программа была протестирована на МРТ-снимках 98 пациентов и характеризовалась более высокой точностью выявления изменений по сравнению с оценкой врача: 87 и 77% соответственно. Среднее время, затрачиваемое компьютером на анализ снимков одного пациента, составило $2,7 \pm 2,2$ мин.

Исследование S. Wang и соавт. [6], посвященное идентификации рассеянного склероза, было выполнено на основе структуры сверточной сети, описанной Y.D. Zhang и соавт. [7]. Для повышения эффективности работы системы были применены стохастический пулинг, прореживание сетевой структуры и пакетная нормализация векторов признаков. По данным тестирования, точность диагностики превышала 98%.

Постоянная модернизация алгоритмов и поиск новых подходов к разработке искусственных нейронных сетей для анализа МРТ сопровождаются повышением точности работы приложений на их основе.

Другая область, в которой используются различные

математические методы анализа данных, — компьютерная обработка электроэнцефалограмм (ЭЭГ) для диагностики эпилепсии и прогнозирования припадков. Идентификация эпилептического пароксизма по ЭЭГ вручную — трудоемкая, кропотливая работа, особенно в случае продолжительных записей. Было предложено много различных алгоритмов выявления эпилептической активности на ЭЭГ при помощи компьютерной обработки данных. Первые системы строились на простых линейных моделях. В качестве метрики использовались средние значения и дисперсия сигнала, которые рассчитывались для каждого последовательного окна. В статье A. Liu и соавт. [8] описана компьютерная система, которая выявляла эпохи ЭЭГ, содержащие пароксизмальную активность, с точностью до 91,4%, хотя сигналы не отличались по спектральным свойствам. Другие авторы для определения начала и окончания припадков по ЭЭГ использовали модель линейного прогноза [9]. Фильтры линейного прогноза оценивают спектральные характеристики сигнала в стационарном режиме. Если наблюдаются пики или острые волны, ошибка прогнозирования фильтра линейного предсказания возрастает, идентифицируя возможный припадок. Аналогично определяется окончание припадков. Протестированы 250 записей, каждая из которых содержала 4096 образцов. Точность классификации составила 92%.

Ряд систем были построены на моделях, анализирующих частотно-временные характеристики ЭЭГ. В работе A.T. Tzallas и соавт. [10], использовавших методы анализа частотно-временных характеристик, точность выявления припадков достигала 89–100% на трех различных наборах данных. В последнее время внимание исследователей привлекают методы анализа ЭЭГ, основанные на оценке энтропии. Энтропия — мера хаоса системы. Высокая энтропия свидетельствует о высокой сложности процессов в исследуемой системе, низкая — об упорядоченном поведении системы. Энтропия характеризует нерегулярность, сложность или, наоборот, предсказуемость, повторяемость сигнала. Во время припадков наблюдается синхронизация активности нейронов в головном мозге, упорядоченность их работы, что резко отличает иктальную фазу от нормального состояния мозга. Предложены различные меры оценки энтропии: энтропия Шеннона, аппроксимированная (ApEn), спектральная (SEn) энтропия и др.

Если задачу автоматизированного обнаружения пароксизмальной активности мозга можно считать в основном решенной, то проблема своевременного предсказания, или, точнее, прогнозирования, припадков остается открытой. Начало исследований анализа сигналов ЭЭГ с целью выявления признаков надвигающегося припадков относится к 1970–1980 гг. Во многих работах предсказание начала приступа основывалось на вычислении и анализе статистических характеристик сигнала. F. Mormann и соавт. [11] сравнивали различные характеристики сигналов ЭЭГ для обнаружения приближения припадков. Эти авторы показали, что многие из предложенных к тому времени идей нуждаются в тщательном статистическом обосновании. В других работах применялись нелинейные методы анализа сигнала, позволяющие измерить пространственно-временные динамические свойства мозга для разных клинических состояний, что позволяет обнаружить переход от хаотичного состояния мозга в норму к более упорядоченному во время припадков. A.S. Zandi и соавт. [12] основывались на использовании эн-

тропийных мер. Однако наиболее перспективными для прогнозирования припадков оказались комбинированные подходы к анализу ЭЭГ [13, 14].

Важным вкладом в решение задачи прогнозирования припадков при эпилепсии стала работа австралийских исследователей [15], создавших устройство NeuroVista. Такие устройства были имплантированы 11 пациентам; у 9 пациентов результативность их функционирования достигала 65–100%. У 2 пациентов устройства оказались неэффективными и были удалены. Имплантированные устройства позволили сделать и сохранить уникальные записи ЭЭГ большой продолжительности, что ранее казалось практически невозможным.

В 2014 г. на онлайн-платформе Kaggle, специализирующейся на проведении соревнований по анализу данных и машинному обучению (www.kaggle.com), были организованы соревнования по разработке алгоритмов прогнозирования эпилептических припадков. В соревновании участвовало более 600 команд: была подтверждена возможность создания алгоритмов для успешного предсказания припадков на основании ретроспективного статистического анализа долговременных записей ЭЭГ. В 2016 г. на Kaggle прошло новое соревнование, в котором использовались данные, записанные с помощью устройства NeuroVista в ходе исследований в Университете Мельбурна. По оценкам, результативность новых алгоритмов оказалась значительно выше, чем у уже существующих [16].

Очевидно, однако, что для применения алгоритмов прогнозирования эпилептических припадков на практике требуются приборы с высокой производительностью процессора и низким энергопотреблением. Целью исследования I. Kiral-Kornek и соавт. [17] стала разработка, внедрение и оценка клинической системы прогнозирования судорог. Авторы использовали созданную IBM систему TrueNorth Neurosynaptic System. Чип TrueNorth включает аппаратную нейронную сеть и отличается чрезвычайно низким энергопотреблением — менее 70 мВт при полной нагрузке. Предварительное обучение алгоритмов было выполнено на данных в открытом доступе, в том числе предоставленных Университетом Мельбурна. В проекте участвовали 15 пациентов. Средняя результативность прогноза — 69%. Это исследование показало, что глубокое обучение в сочетании с нейроморфным энергоэффективным оборудованием может стать основой для создания носимой, постоянно действующей, ориентированной на пациента системы предупреждения о припадках. Дальнейшее улучшение качества работы таких систем связывают с использованием дополнительных данных, характеризующих физиологические параметры организма человека, которые могут предоставить современные носимые сенсоры, мобильные устройства, видеонаблюдение.

Для обучения и тестирования компьютерных разработок могут быть привлечены сведения из общедоступных баз данных. Одна из наиболее полных баз данных записей ЭЭГ пациентов с эпилепсией — Европейская база данных PILEPSIAE (<http://www.epilepsy-database.eu>). Она содержит более 250 пакетов аннотированных данных о пациентах с эпилепсией, 50 из которых — внутричерепные записи ЭЭГ с числом каналов до 122. Каждый пакет данных включает записи ЭЭГ, продолжительностью в среднем около 150 ч при частотах от 250 до 2500 Гц, а также клиническую информацию о пациенте.

Открыт также доступ к международному облачному исследовательскому portalу эпилепсии и электрофизиологии International Epilepsy Electrophysiology Portal (<http://www.ieeg.org>), который содержит более 1200 наборов долговременных записей.

Анализ результатов исследований, посвященных использованию компьютерной расшифровки изображений в диагностике различных неврологических заболеваний, свидетельствует о быстром развитии этого направления медицины. Тем не менее в значительной части публикаций описаны разработки, выполненные для решения узких задач и на ограниченном материале. Кроме того, в большинстве случаев эти системы ориентированы на автономный режим работы. Данные ограничения, по-видимому, объясняют пока сравнительно невысокую эффективность работы таких систем. Ближайшими задачами являются создание онлайн-новых систем обработки изображений, повышение их эффективности, разработка надежных методов многоуровневой классификации, формирование баз данных для обучения и тестирования систем.

Компьютерные диагностические системы

Публикаций о действующих диагностических системах в области неврологии немного. Большинство таких систем основано на использовании знаний опытных врачей и на действующих рекомендациях. М. Joseëok и соавт. [18] проанализировали представленные на PubMed, Mendeley и Google Scholar работы, касающиеся экспертных систем в неврологии. Им удалось найти лишь 7 статей, опубликованных на этих порталах до конца 2014 г., в которых описаны конкретные системы с оценкой их качества. Однако и эти разработки на тот момент не были доведены до внедрения, хотя некоторые из них демонстрировали при тестировании 100% точность при установлении диагноза.

В течение последующих лет ситуация существенно не изменилась. Так, представлена система, разрабатываемая для диагностики болезни Паркинсона, эпилепсии и инсульта [19]. Предполагается, что она будет иметь веб-интерфейс и работать на основе как решающих правил (rule-based reasoning) и управляемого ввода данных о симптомах в режиме вопрос-ответ, так и поиска прецедентов (case-based reasoning) и ввода данных о конкретном случае.

В статье G. Vandewiele [20] рассматривается задача пополнения базы знаний диагностической системы с использованием машинного обучения и знаний эксперта. Для этой цели автор создал мобильное приложение (<https://play.google.com/store/apps/details?id=be.ugent.chronicals&hl=en>), с помощью которого пациенты могут регистрировать приступы головной боли и медицинские назначения. Мобильное приложение генерирует семантически аннотированные данные. Если обнаружены новые «признаки», они вместе со всей относящейся к ним информацией визуализируются, чтобы их мог проанализировать и оценить эксперт-невролог, который принимает решение о включении новых данных в базу знаний. Пока система находится в стадии разработки.

Европейский союз финансирует международный проект EMBalance, целью которого является создание системы поддержки решений для диагностики и управления лечением нарушений равновесия [21]. Конечным результатом проекта EMBalance станет интернет-платформа, работающая

на нескольких языках и доступная врачам первичной и вторичной медицинской помощи разных специальностей и с разной степенью подготовки.

Другой подход при создании диагностических систем основан на использовании новых математических методов обработки больших данных. Примером такой системы является построенная на суперкомпьютере и оснащенная искусственным интеллектом система IBM Watson for Oncology, для обучения которой применялся постоянно пополняемый архив одного из ведущих онкологических центров — Memorial Sloan Kettering Cancer Center (<https://www.mskcc.org/>). Крайне важен не только объем данных, но и их качество. Эти данные должны быть достаточно полными и подробными и включать информацию как о лечении, так и о последующем наблюдении.

Сбор и совместное использование подробных данных о пациентах требует надежных мер обеспечения конфиденциальности. Особое значение для создания и ведения реестра данных имеет стандартизация вводимой информации. Опыт разработчиков таких реестров показывает, что необходим постоянный аудит качества вводимых данных и их соответствия принятым системам классификации. Описана система Leksell Gamma Knife Registry, предназначенная для облегчения сбора и анализа данных о всех аспектах стереотаксической радиохирургии мозга [22]. Система обеспечивает безопасный ввод и обновление данных через Интернет и позволяет клиницистам получать необходимые сведения в реальном времени. Разработчики надеются, что, хотя система ориентирована на сбор лишь определенных данных, принципы и методы, положенные в ее основу, будут полезны и при создании регистров данных в других областях медицины. В настоящее время нет публикаций о системах на основе анализа больших разнородных данных для диагностики неврологических заболеваний.

Реабилитация

Традиционные методы реабилитации при неврологических заболеваниях дополняются автоматизированными системами, большинство из которых построено на технологии виртуальной реальности. Виртуальная (искусственная) реальность — это компьютерное изображение какой-либо среды и имитация воздействия человека на эту среду. Виртуальная среда и ее реакции на воздействия воспринимаются через органы чувств человека (зрение и слух). Компьютерная реализация реакции среды на воздействия осуществляется в реальном времени, что создает убедительное ощущение реальности происходящего. Основное применение виртуальной реальности — компьютерные игры. Однако вот уже несколько лет виртуальная реальность используется в медицине: обучение и тренинг в хирургии, контроль над болью, терапия функциональных (психогенных), когнитивных расстройств и др.

Больше всего разработок в области применения виртуальной реальности относится к реабилитации пациентов с неврологическими заболеваниями. Основное преимущество этого нового подхода состоит в том, что пациент выполняет упражнения перед компьютером, а не в реальной среде, что позволяет избежать ненужного риска. Врач может настраивать моделируемую среду в соответствии с состоянием пациента, регулировать трудность упражнений, проводить измерения, оценивать результаты. Вирту-

альная реальность может быть использована при терапии специфических нарушений после черепно-мозговой травмы, нарушений памяти, для восстановительного лечения после инсульта.

Постинсультные двигательные нарушения. В статье С. Rodriguez-de-Pablo и соавт. [23] рассмотрены вопросы проектирования, внедрения и тестирования компьютерных игр для восстановления двигательных функций руки после инсульта. В системе для физиотерапии было продемонстрировано использование устройства Microsoft Kinect, которое отслеживает позы и движения пациентов [24]. Система позволяет физиотерапевтам разрабатывать индивидуальные программы физических упражнений для пациентов. Описана система, помогающая пациентам с инсультом восстановить функции парализованной руки [25]. В системе используются специальная перчатка с 8 датчиками, Microsoft Kinect в качестве датчика 3D-захвата и отслеживания движения руки и виртуальная среда с мультимодальной (визуальной и звуковой) обратной связью. Пациент, выполняя упражнения, помогает двигаться парализованной руке с помощью здоровой руки, на которую надета перчатка. Датчики на перчатке измеряют давление пораженной руки на здоровую руку. Связь между датчиками перчатки и компьютером осуществляется в беспроводном режиме. Фиксируются значения пяти параметров: перемещение, скорость, ускорение, рывки и давление на датчики перчатки. Сравнение этих параметров с базовыми, измеренными в начале терапии, используется для мониторинга процесса реабилитации пациента. М. Keidel и соавт. [26] рассматривают имеющиеся на сегодняшний день разработки и исследования в области реабилитационной телетерапии для улучшения двигательных функций и речи после инсульта и сравнивают эти методики с традиционной терапией. Результаты сравнительного анализа показывают, что неврологическая реабилитация моторного и коммуникативного дефицита в домашней среде с помощью телетерапии столь же эффективна, как и обычная реабилитация.

Медицинские приложения на основе виртуальной реальности создаются, как правило, для решения конкретных терапевтических задач, поэтому их практическое применение часто бывает узконаправленным и ограничено временем пребывания пациентов в клинике. Однако уже появилось много систем-тренажеров, которые могут использоваться пациентами не только в условиях клиники, но и дома.

Посттравматический стресс и травмы головного мозга. Погружение в виртуальную реальность вот уже несколько лет применяется для лечения последствий травм головного мозга и посттравматических стрессовых расстройств, полученных в ходе военных конфликтов и террористических актов. Посттравматические стрессовые расстройства сопровождаются повторными переживаниями травмы, изменением поведения, апатией или перевозбуждением, снижением качества жизни. Новые методы лечения с использованием погружения в виртуальную реальность для пациентов молодого возраста могут стать более привлекательными, чем традиционные подходы. Таких пациентов обычно отличает интерес к новым компьютерным технологиям, привлекает игровой характер терапевтических методик и возможность самостоятельных занятий. Системы обеспечивают высокий уровень контроля в течение сеанса за счет измерения психофизиологических маркеров.

A.S. Rizzo и R. Shilling [27] представили обзор разработок, относящихся к применению виртуальной реальности в пролонгированной экспозиционной терапии посттравматических нарушений у ветеранов войн. Одна их первых таких систем описана B.O. Rothbaum и соавт. [28]. Другой обзор касается публикаций о лечении посттравматического стресса с помощью виртуальной реальности, в которых даны статистически обоснованные оценки результатов применения таких систем. Отмечается, что большинство пациентов были удовлетворены подобным лечением. Показано также, что эта методика не менее эффективна, чем традиционные методы [29]. К недостаткам таких систем можно отнести высокую стоимость и наличие побочных эффектов от взаимодействия с виртуальной средой (укачивание, эскапизм, апатия).

Нарушение равновесия. Реабилитационная терапия при нарушениях равновесия включает упражнения, которые обучают сенсорные системы «правильно» взаимодействовать с ЦНС. Во многих клиниках вестибулярная реабилитация осуществляется с помощью систем компании Nintendo, построенных на основе игровой видеоконсоли Wii Remote и балансировочной платформы Wii Balance Board.

F. Tjernstro и соавт. [30] обсудили будущие аспекты вестибулярной реабилитации. Авторы отмечают, что старение населения, в частности в развитых странах, будет сопровождаться увеличением проблем, связанных с падениями и головокружением. Это означает, что необходимо искать новые недорогие методики лечения и реабилитации таких пациентов. В первую очередь должна поощряться физическая активность населения. Авторы прогнозируют, что будет появляться все больше приложений для смартфонов, содержащих программы упражнений и позволяющих осуществлять мониторинг. Гироскоп, встроенный в большинство смартфонов, можно использовать для обратной связи в упражнениях на основе виртуальной реальности, как это делается сейчас на тренажерах компании Nintendo. Другой пример уже действующей программы реабилитации при головокружении и расстройствах равновесия — приложение для смартфонов Acare Vertigo, работающее на платформах iOS и Android. Программа содержит комплексы вестибулярной гимнастики, а также разделы, посвященные подбору диеты при различных вестибулярных заболеваниях.

Мобильные приложения могут использоваться для обучения постуральной обратной связи в реальных жизненных ситуациях. Например, в этих программах может быть применена концепция геотегирирования — пациент должен пройти по определенному реальному маршруту и преодолеть постуральные и сенсорные трудности. Преимущество таких приложений состоит в том, что с их помощью легко

проследить наличие или отсутствие прогресса у пациента. Стоимость этих приложений невелика.

Заключение

Таким образом, цифровые технологии пока находятся на начальном этапе применения в медицине, несмотря на быстрое развитие в последние десятилетия информационных и компьютерных систем. Это объясняется существованием недоверия к новым технологиям и у населения, и у медицинских работников. Вызывают также сомнения безопасность данных и этические аспекты. Однако ситуация быстро меняется: цифровизация информации, новые методы анализа больших данных, применение результатов этого анализа, доступность Интернета и мобильных приложений, — все это атрибуты зарождающейся цифровой экономики, в которой возможности инновационных технологий используются всем обществом, и у всех членов общества, от отдельных людей до государства, формируются новые цифровые навыки.

Многие крупные IT-компании (IBM, Google, Microsoft, Яндекс) участвуют в масштабных проектах, связанных с медициной. В 2015 г. компании Intel и Oregon Health and Science University запустили совместный проект Collaborative Cancer Cloud — облачную платформу для сбора и надежного хранения частных медицинских данных, которые могут быть использованы для исследования рака. В настоящее время Intel намерена открыть облачную сеть для других учреждений, в том числе занимающихся лечением таких заболеваний, как болезнь Паркинсона. Наряду с крупными фирмами медицинские разработки предлагают сотни небольших компаний, и эти продукты часто оказываются весьма востребованными.

Перевод медицинских данных, представленных в основном в аналоговой форме, в цифровой формат является трудной и затратной задачей, сопряженной к тому же с возможной потерей важной информации, но другого пути нет, поскольку новые технологии и математические методы развиваются в области цифровых данных. Как отмечают ученые группы JASON [31], возможно, в будущем вычислительная техника претерпит фундаментальные изменения, перейдя от цифры к образу, но на это потребуется от 50 до 100 лет. Пока же необходимо в полном объеме использовать имеющийся потенциал цифровых технологий и искусственного интеллекта в здравоохранении.

Мировой опыт показывает, что цифровые технологии уже применяются в ряде областей неврологии. Для их успешного внедрения в другие ее области необходимо сотрудничество врачей и специалистов по информационным технологиям, обучение медицинского персонала, финансирование проектов с использованием цифровых технологий в медицине, в том числе в неврологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Koikkalainen J, Rhodius-Meester H, Tolonen A, et al. Differential diagnosis of neurodegenerative diseases using structural MRI data. *Neuroimage Clin.* 2016 Mar 5;11: 435-449. doi: 10.1016/j.nicl.2016.02.019. eCollection 2016.
2. Tolonen A, Rhodius-Meester HFM, Bruun M, et al. Data-Driven Differential Diagnosis of Dementia Using Multiclass Disease State Index Classifier. *Front Aging Neurosci.* 2018 Apr 25;10: 111. doi: 10.3389/fnagi.2018.00111. eCollection 2018.
3. Wang SH, Phillips P, Sui Y, et al. Classification of Alzheimer's Disease Based on Eight-Layer Convolutional Neural Network with Leaky Rectified Linear Unit and Max Pooling. *J Med Syst.* 2018 Mar 26;42(5):85. doi: 10.1007/s10916-018-0932-7.
4. Wong SC, Gatt A, Stamatescu V, McDonnell MD. Understanding data augmentation for classification: when to warp? In International Conference on Digital Image Computing: Techniques and Applications (DICTA). Gold Coast: QLD; 2016. P. 1-6.

5. Bilello M, Arkuszewski M, Nucifora P, et al. Multiple sclerosis: identification of temporal changes in brain lesions with computer-assisted detection software. *Neuroradiol J.* 2013 Apr;26(2): 143–50. Epub 2013 May 10.
6. Wang S, Tang C, Sun J, et al. Multiple Sclerosis Identification by 14-Layer Convolutional Neural Network With Batch Normalization, Dropout, and Stochastic Pooling. *Front Neurosci.* 2018 Nov 8;12:818. doi: 10.3389/fnins.2018.00818. eCollection 2018.
7. Zhang YD, Pan C, Sun J, Tang C. Multiple sclerosis identification by convolutional neural network with dropout and parametric ReLU. *J Comput Sci.* 2018;28:1–10. doi: 10.1016/j.jocs.2018.07.003.
8. Liu A, Hahn JS, Heldt GP, Coen R. Detection of neonatal seizures through computerized EEG analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992 Jan;82(1):30–7.
9. Altunay S, Telatar Z, Eroglu O. Epileptic EEG detection using the linear prediction error energy. *Expert Syst Appl.* 2010;37(8):5661–5665.
10. Tzallas AT, Tsipouras MG, Fotiadis DI. Epileptic seizure detection in EEGs using time-frequency analysis. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2009 Sep;13(5):703–10. doi: 10.1109/TITB.2009.2017939. Epub 2009 Mar 16.
11. Mormann F, Kreuz T, Rieke C, et al. On the predictability of epileptic seizures. *Clin Neurophysiol.* 2005 Mar;116(3):569–87. Epub 2005 Jan 6.
12. Zandi AS, Dumont GA, Javidan M, Tafreshi R. An entropy-based approach to predict seizures in temporal lobe epilepsy using scalp EEG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;2009:228–31. doi: 10.1109/IEMBS.2009.5333971.
13. Giannakakis G, Sakkalis V, Padiaditis M, Tsiknakis M. Methods for Seizure Detection and Prediction: An Overview Modern Electroencephalographic Assessment Techniques. *Neuromethods.* 2014;91:131–157.
14. Ulate-Campos A, Coughlin F, Gainza-Lein M, et al. Automated seizure detection systems and their effectiveness for each type of seizure. *Seizure.* 2016 Aug;40: 88–101. doi: 10.1016/j.seizure.2016.06.008. Epub 2016 Jun 17.
15. Cook MJ, O'Brien TJ, Berkovic SF, et al. Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. *Lancet Neurol.* 2013 Jun;12(6): 563–71. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70075-9. Epub 2013 May 2.
16. Stacey WC. Seizure Prediction Is Possible—Now Let's Make It Practical. *EBioMedicine.* 2018 Jan;27:3–4. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.006. Epub 2018 Jan 5.
17. Kiral-Kornek I, Roy S, Nurse E, et al. Epileptic seizure prediction using big data and deep learning: toward a mobile system. *EBioMedicine.* 2018 Jan;27:103–111. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.11.032. Epub 2017 Dec 12.
18. Josečok M, Krahn T, Sauer J. A Survey on Expert Systems for Diagnosis Support in the Field of Neurology. In: Howlett RJ, Jain LC, editors. *Intelligent Decision Technologies — Proceedings of the 4th International Conference on Intelligent Decision Technologies (IDT'2015).* Springer; 2015. P. 1–10.
19. Bilgi NB, Wali GM, Mense A, et al. Symptomatic Decision Support System for Neurological Disorders. *Brain.* 2017;8(4):5–16. <https://www.edusoft.ro/brain/index.php/brain/article/viewFile/722/806>.
20. Vandewiele G. Enhancing white-box machine learning processes by incorporating semantic background knowledge. The Extended Semantic Web Conference; 2017. P. 267–278. <https://biblio.ugent.be/publication/8537055/file/8537057.pdf>
21. Rammazzo L, Kikidis D, Anwer A, et al. EMBalance – validation of a decision support system in the early diagnostic evaluation and management plan formulation of balance disorders in primary care: study protocol of a feasibility randomised controlled trial. *Trials.* 2016 Sep 5;17(1):435. doi: 10.1186/s13063-016-1568-x.
22. Kondziolka D, Cooper BT, Lunsford LD, Silverman J. Development, implementation, and use of a local and global clinical registry for neurosurgery. *Big Data.* 2015 Jun;3(2):80–9. doi: 10.1089/big.2014.0069.
23. Rodríguez-de-Pablo C, Perry JC, Cavallaro FI, et al. Development of computer games for assessment and training in post-stroke arm telerehabilitation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012;2012:4571–4. doi: 10.1109/EMBC.2012.6346984.
24. Gal N, Andrei D, Nemes DI, et al. A Kinect based intelligent e-rehabilitation system in physical therapy. *Stud Health Technol Inform.* 2015;210:489–93.
25. Hoda M, Hoda Y, Alamri A, et al. A Novel Study on Natural Robotic Rehabilitation Exergames Using the Unaffected Arm of Stroke Patients. *International Journal of Distributed Sensor Networks.* 2015:590584. doi: 10.1155/2015/590584.
26. Keidel M, Vauth F, Richter J, et al. Home-based telerehabilitation after stroke. *Nervenarzt.* 2017 Feb;88(2):113–119. doi: 10.1007/s00115-016-0275-x.
27. Rizzo AS, Shilling R. Clinical Virtual Reality tools to advance the prevention, assessment, and treatment of PTSD. *Eur J Psychotraumatol.* 2017 Jan 16;8(sup5):1414560. doi: 10.1080/20008198.2017.1414560. eCollection 2017.
28. Rothbaum BO, Hodges L, Ready D, et al. Virtual reality exposure therapy for Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* 2001 Aug;62(8):617–22.
29. Botella C, Serrano B, Banos RM, Garcia-Palacios A. Virtual reality exposure-based therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder: a review of its efficacy, the adequacy of the treatment protocol, and its acceptability. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Oct 3;11:2533–45. doi: 10.2147/NDT.S89542. eCollection 2015.
30. Tjernstro F, Zur O, Jahn K. Current concepts and future approaches to vestibular rehabilitation. *J Neurol.* 2016 Apr;263 Suppl 1: S65–70. doi: 10.1007/s00415-015-7914-1. Epub 2016 Apr 15.
31. JASON: Artificial Intelligence for Health Care 2017. https://www.healthit.gov/sites/default/files/jsr-17-task-002_aiforhealthand-healthcare12122017.pdf

Поступила 5.02.2019

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.

Метаморфопсия в неврологической практике

Григорьева В.Н., Машкович К.А.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Метаморфопсия — это искажение зрительного восприятия объектов внешней среды (формы, размеров, ориентации, цвета и/или параметров движения), но не затрагивающее их существенных характеристик. Она может отмечаться в клинической картине ряда заболеваний, препятствуя повседневной активности и ограничивая поведение больных из-за страха перед ее внезапным возникновением. Однако значение метаморфопсии недооценивается на практике, что связано как со склонностью больных умалчивать о ней, так и с недостаточной осведомленностью врачей об этом состоянии.

В обзоре представлены классификация зрительных искажений, клиническая характеристика периферической (при патологии структур глаза) и центральной (при поражении головного мозга) метаморфопсии. Наиболее детально обсуждается палинопсия. Кратко описаны эффект Пульфриха и симптом «визуального снега». Рассматривается сочетание метаморфопсии с иллюзиями при синдроме Алисы в Стране чудес. Охарактеризованы нейрофизиологические механизмы зрительных искажений и патология, при которой они могут возникнуть. Обосновывается важность своевременного выявления метаморфопсии.

Ключевые слова: метаморфопсия; зрительные искажения; палинопсия; церебральная диплопия; «визуальный снег»; синдром Алисы в Стране чудес; поражение головного мозга; нейродегенеративные заболевания; мигрень.

Контакты: Ксения Александровна Машкович; griks@yandex.ru

Для ссылки: Григорьева ВН, Машкович КА. Метаморфопсия в неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):111–116.

Metamorphopsia in neurological practice

Grigoryeva V.N., Mashkovich K.A.

Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia
10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603005

Metamorphopsia is distortion of the visual perception of environmental objects (shape, sizes, orientation, color, and/or motion parameters), but without affecting their essential characteristics. It can be observed in the clinical picture of a number of diseases, interfering with daily activities and restricting the behavior of patients due to fear of its sudden occurrence. However, the importance of metamorphopsia is underestimated in practice, which is associated with both patients' tendency to be reticent about it and with physicians' unawareness about this condition. The review presents the classification of visual distortions, the clinical characteristics of peripheral (in eye structural pathology) and central (in brain damage) metamorphopsia. The most detailed discussion focuses on palinopsia. The Pulfrich phenomenon and the visual snow symptom are briefly described. The review considers metamorphopsia concurrent with illusions in the Alice-in-Wonderland syndrome. It characterizes the neurophysiological mechanisms of distorted vision and the pathology in which the latter can occur. There is evidence that it is important to timely detect metamorphopsia.

Keywords: metamorphopsia; visual distortions; palinopsia; cerebral diplopia; visual snow; Alice-in-Wonderland syndrome; brain damage; neurodegenerative diseases; migraine.

Contact: Ksenia Aleksandrovna Mashkovich; griks@yandex.ru

For reference: Grigoryeva VN, Mashkovich KA. Metamorphopsia in neurological practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):111–116.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-111-116

Определение и место метаморфопсии в ряду нарушений зрительного восприятия

Метаморфопсия — искажение зрительного восприятия объектов внешней среды, касающееся формы, размеров, ориентации, цвета и/или параметров движения этих объектов, но не затрагивающее их существенных характеристик [1, 2]. Некоторые исследователи под метаморфопсией понимают лишь нарушение восприятия форм предметов, однако такая трактовка встречается реже [3–5]. Поскольку известно большое число разновидностей метаморфопсии, этот термин нередко используется во множественном числе.

Зрительные искажения встречаются в клинической картине многих неврологических заболеваний и, несмотря на эпизодический характер, могут ограничивать повседнев-

ную активность больных непосредственно или вторично, что связано со страхом перед ее внезапным возникновением [4, 6, 7]. Однако эти нарушения часто остаются нераспознанными, в том числе из-за того, что сами больные предпочитают умалчивать о них [8].

В то время как одни авторы ограничивают метаморфопсию («зрительное искажение») от иллюзий и галлюцинаций («зрительных обманов») [8], другие считают, что в ряду нарушений зрительного восприятия метаморфопсия занимает промежуточное положение между иллюзиями и зрительными галлюцинациями [9]. Сходство метаморфопсии с иллюзиями заключается в искажении восприятия или трактовки сенсорной информации, поступающей от реальных наблюдаемых объектов [1]. С галлюцинациями общие при-

знаки имеют лишь те варианты метаморфопсии, которые возникают после исчезновения объекта из зоны видения [1]. Однако метаморфопсия отличается как от оптических иллюзий, так и от галлюцинаций тем, что при этом состоянии изменяются лишь частные, но не существенные характеристики воспринимаемой информации [9]. Например, все прямые линии расцениваются больным как волнистые, но, хотя прямая спинка стула при этом представляется ему искривленной, он понимает, что видит именно стул, а не другой предмет [9, 10].

К возникновению метаморфопсии могут приводить нарушения кодирования зрительной информации на самых разных уровнях зрительной системы, включая сетчатку глаза, наружное коленчатое тело, стриарную и экстрастриарную кору головного мозга [2, 9, 11, 12]. В зависимости от локализации повреждения различают периферическую и центральную метаморфопсию [1, 9].

Периферическая метаморфопсия

Этот вариант метаморфопсии проявляется в восприятии прямых линий и/или контуров предметов как искривленных, изогнутых [7, 13, 14]. Он связан с повреждением фоторецепторов и/или других клеток сетчатки в области макулы и возникающим при этом нарушением переработки оптической информации, которая в норме начинается уже в содержащем фоторецепторы наружном слое сетчатки и продолжается во время проведения импульсов через ее средний и внутренний слои [15]. Периферическая метаморфопсия описана при такой патологии, как возрастзависимая дегенерация макулы, макулярный отек, центральная серозная хориоретинопатия, макулярный разрыв сетчатки (перфорация сетчатки, макулярное отверстие), идиопатическая эпиретинальная мембрана и другие нарушения в зоне контакта стекловидного тела и сетчатки, пигментная дегенерация и отслойка сетчатки [10, 13–19].

Эффект Пульфриха

Данный феномен (названный в честь описавшего его в 1922 г. немецкого физика К. Пульфриха) занимает пограничное место между периферической и центральной метаморфопсией, поскольку может возникать как при изменении структур глаза, так и при патологии зрительного нерва. Хотя этот эффект иногда обозначают как «стереоскопическая иллюзия», по своим признакам он в большей степени соответствует метаморфопсиям [20–22]. Феномен заключается в том, что предмет, движущийся перед человеком в сторону, представляется ему перемещающимся не во фронтальной плоскости, как в реальности, а по эллиптической орбите, расположенным то ближе, то дальше, чем на самом деле [21]. Эффект Пульфриха описан у больных с односторонним невритом зрительного нерва (при ишемическом или при рассеянном склерозе) и при анизокории, а в офтальмологической практике — у больных с разной степенью освещенности сетчатки правого и левого глаза при катаракте, помутнении роговицы, центральной серозной ретинопатии [21, 22]. Механизм этого эффекта связывают с нарушением синхронности проведения зрительной импульсации от сетчатки левого и правого глаза к головному мозгу [22]. Так, при разной степени освещенности сетчатки правого и левого глаза в них активируются разные фоторецепторы (поскольку на слабый свет реаги-

руют палочки, а на яркий — колбочки), поэтому зрительные сигналы достигают зрительной коры правого и левого полушарий через разное время [21].

Эффект Пульфриха оказывает негативное влияние на повседневную активность, затрудняя вождение автомобиля (человеку начинает казаться, что другие машины поворачивают в его сторону), переход улицы, игры с мячом [21, 22].

Центральная метаморфопсия

Это искажение зрительного восприятия, обусловленное нарушением кодирования зрительной информации на уровне различных структур головного мозга, от уровня коленчатых тел до затылочной коры [9, 23]. Описано множество вариантов центральной метаморфопсии. Так, искажениями зрительного восприятия движения объектов считаются: оптическая аллестезия (предмет кажется смещенным в сторону); оптическая неподвижность (внезапное «застывание» предметов); кинетопсия (неподвижный объект представляется движущимся); оптическая буря (движение всех окружающих предметов); акинетопсия (невозможность воспринимать движение) [9]. Нарушение восприятия цвета (ахроматопсия) имеет следующие разновидности: хлоропсия — окружающие объекты кажутся зелеными; цианопсия — синими; ксантопсия — желтыми; эритропсия — красными; иантинопсия — фиолетовыми. Искажения зрительной оценки размеров объектов (дисмегалопсия) и расстояний до них (дисметропсия) могут иметь такие разновидности, как микропсия и макропсия (объекты представляются более мелкими или более крупными, чем в действительности); телеопсия и пелопсия (объекты кажутся расположенными дальше или ближе, чем в реальности); макропроксиопсия (объекты воспринимаются как более крупные и ближе расположенные); микротелеопсия (объекты представляются более мелкими и более удаленными) [9]. Зрительные искажения, затрагивающие формы предметов и их положение в пространстве, включают дисморфопсию (прямые линии и контуры воспринимаются как волнистые); плагиопсию (объекты кажутся наклоненными); дисплатопсию (предметы принимают вид уплощенных и вытянутых); инвертированное зрение (объекты представляются повернутыми на 90 или 180 градусов в коронарной плоскости); обостренное стереоскопическое зрение. К метаморфопсиям также относят полиопию (разделение образов на параллельно расположенные копии); энтомопию (сетчатое изображение с копиями объекта в каждой ячейке, как если бы окружающее было увидено глазами насекомого); мозаичное зрение (фрагментация видимых объектов на разные по размерам частицы), а также палинопсию [9].

Из всех вариантов центральной метаморфопсии наиболее изучены полиопия и палинопсия.

Полиопия как вариант центральной метаморфопсии

При полиопии больной при взгляде на предмет видит несколько копий изображений, выстроенных в одну строку или столбик. Вариант полиопии с появлением всего одной копии изображения (раздвоение предмета) обозначается как «церебральная диплопия». Термин «церебральная» подчеркивает ее отличие от «окулярной диплопии», обусловленной слабостью наружных глазных мышц и возникающей исключительно при бинокулярном зрении [9]. Напротив,

церебральная диплопия может наблюдаться не только при бинокулярном, но и при монокулярном зрении. Полиопия чаще развивается при билатеральных повреждениях затылочной или височной коры, реже — при односторонних патологических очагах [9].

Палинопсия как вариант центральной метаморфопсии

Термин «палинопсия» используется для описания гетерогенной группы зрительных симптомов, общим признаком которых является персистирование прежнего зрительного образа после того, как соответствующий объект либо полностью исчез из зоны видения, либо переместился в другую часть поля зрения, хотя еще заметен [24–26]. Палинооптическое изображение может отмечаться в том числе и в выпавших полях зрения при гемианопсии. Оно сохраняет секунды (не менее 15 с), реже — минуты и часы [25, 27].

Палинопсию дифференцируют с физиологическими остаточными изображениями, возникающими после взгляда на источник яркого света с последующим отведением взора. Происхождение физиологических послеобразов объясняют временным фотообесцвечиванием молекул зрительных пигментов в палочках и колбочках сетчатки, наступающим под влиянием квантов света [25], а также адаптационными функциональными изменениями кортикальных нейронов [12]. Физиологические послеобразы располагаются в том же поле зрения, что и исходное изображение, лишены четкости и чаще всего имеют другой цвет по сравнению с исходным объектом («негативное» остаточное изображение). Напротив, палинооптические изображения почти всегда имеют тот же цвет («положительный» послеобраз) и четкость, что и исходный образ [25].

D. Gersztenkorn и A.G. Lee [25] выделяют следующие варианты палинопсии: 1) персеверация одиночного изображения; 2) персеверация подвижной сцены; 3) категориальное наслоение; 4) визуальное распространение узора; 5) длительно сохраняющийся неотчетливый послеобраз; 6) световой штрих; 7) зрительный трейлинг; 8) персеверация вариантов изображения.

Персеверации одиночного изображения или подвижной сцены представляют собой повторное появление образа уже после исчезновения соответствующего объекта или сцены из поля зрения. Категориальное наслоение — наложение на деталь наблюдаемого объекта похожей детали от другого, недавно виденного объекта [25]. При визуальном распространении узора только что виденный узор накладывается на любые вновь попадающие в поле зрения предметы, без учета контекста, что отличает этот вариант полиопсии от категориального включения [25]. Длительно сохраняющийся неотчетливый послеобраз имеет сходство с физиологическим остаточным изображением, поскольку появляется после взгляда на яркий стимул, локализуется в том же, что и объект, поле зрения, а его выраженность зависит от длительности фиксации взора на стимуле и контраста стимула и фона. Однако, в отличие от физиологического остаточного изображения, длительно сохраняющийся неотчетливый послеобраз имеет тот же цвет, что и реальный стимул, является интенсивным и сохраняется долго [25]. Световой штрих — это полоса, возникающая при взгляде на движущийся на темном фоне источник света, которая следует за световым пятном на протяжении нескольких секунд. Чело-

век с этим вариантом палинопсии не может водить автомобиль в темное время суток, поскольку послеобразы фар проезжающих мимо машин препятствуют обзору [25]. Зрительный трейлинг (*англ.* trailing — тянуться сзади, идти следом) — иллюзорный след, остающийся позади движущегося предмета и имеющий вид цепочки неподвижных дискретных изображений той же формы и цвета. Персеверация вариантов изображения представляет собой повторное появление образов, несколько отличающихся от исходного изображения (например, по цвету или степени прозрачности) и за счет этого утрачивающих реалистичность [25].

Центральная метаморфопсия описана при инсультах и транзиторных ишемических атаках, черепно-мозговой травме, опухолях головного мозга, нейроинфекциях, рассеянном склерозе, артериовенозных мальформациях, задней кортикальной атрофии, болезни Крейтцфельда–Якоба, первичной неходжкинской В-клеточной лимфоме головного мозга, а также при мигрени, эпилепсии, метаболических расстройствах, действии ряда лекарственных препаратов (топирамат и зонисамид) и употреблении запрещенных наркотических веществ [24–28].

Нейрофизиологические механизмы центральной метаморфопсии

Механизм развития некоторых вариантов центральной метаморфопсии объясняют изменениями «архитектуры» зрительной коры и дисфункцией вертикальных столбцов (колонок) и других популяций нейронов-детекторов, которые в норме избирательно реагируют лишь на определенную зрительную информацию, кодируя отдельные характеристики стимулов [9, 29]. Так, билатеральное нарушение функции четвертой зрительной (V4) области экстрастриарной коры (нейроны которой селективно отвечают на цвет) приводит к изолированной ахроматопсии, а билатеральное нарушение функции области V5 (нейроны которой избирательно реагируют на движение) — к изолированной акинетопсии [9]. Невозможность правильно воспринимать вертикальные или расположенные под разным углом линии связана с утратой функции «ориентационных» нейрональных колонок, проходящих почти через все горизонтальные слои зрительной коры [9].

Нейрофизиологические механизмы других разновидностей центральной метаморфопсии (например, палинопсии) связывают с локальным повышением возбудимости нейронов зрительной коры, объясняя их по аналогии с механизмами зрительных иллюзий и галлюцинаций [25]. Локальная кортикальная гипервозбудимость, в свою очередь, может быть результатом: 1) зрительной деафферентации (при повреждении зрительных путей от латеральных колленчатых тел к коре головного мозга) с повышением чувствительности кортикальных нейронов к зрительной импульсации («корковое высвобождение»); 2) фокального «раздражения» коры с возникновением спонтанных неэпилептических нейрональных разрядов; 3) эпилептической активности [25].

Центральная метаморфопсия как проявление синдрома Алисы в Стране чудес

Центральная метаморфопсия может сочетаться с другими зрительными галлюцинациями (фотопсии) и иллюзиями — как зрительными, так и вестибуловизуальными

(осциллопсия) и телесными [25]. Наиболее известный симптомокомплекс, включающий метаморфопсии, телесные иллюзии и другие расстройства восприятия, обозначается как синдром Алисы в Стране чудес, или синдром Тодда [9, 30, 31]. Первый вариант названия этого синдрома отсылает к книге Льюиса Кэрролла (Чарльза Лютвиджа Доджсона) «Приключения Алисы в Стране чудес», а второй — к имени британского психиатра Дж. Тодда, который подробнее, чем его предшественники, описал этот синдром в 1955 г. [4, 32]. Хотя ключевым признаком синдрома Алисы в Стране чудес признаны не зрительные искажения, а пароксизмальные ощущения изменения размеров, массы, формы, положения своего тела в пространстве, сочетающиеся с явлениями деперсонализации/дереализации и чувством изменения течения времени, однако метаморфопсии в большинстве случаев сопутствуют кинестетическим иллюзиям [31, 33, 34]. Всего в рамках синдрома Алисы в Стране чудес описано 42 зрительных симптома и 16 симптомов, относящихся к телесным и другим ощущениям [9, 23]. Все зрительные нарушения, как отмечает J.D. Blom [1], представляют собой именно метаморфопсии, а не галлюцинации и иллюзии. Чаще всего описываются макропсия, микропсия, телеопсия и пеллопсия [23, 33].

Продолжительность эпизодов телесных иллюзий и метаморфопсий при синдроме Алисы в Стране чудес составляет в среднем от 10 с до 10 мин [4, 9, 31, 33]. Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии указывают на снижение церебральной перфузии и/или изменение функциональной активности нейронов в участках теменной доли, пограничных с височной долей, а также в височно-затылочных или теменно-затылочных областях, включающих зрительные пути, стриарную (первичную) и экстрастриарную (ассоциативную) зрительную кору [4, 30, 31, 35].

Синдром Алисы в Стране чудес может наблюдаться при мигрени, эпилепсии и энцефалитах, вызываемых вирусами (вирус Коксаки, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус гриппа А, вирус герпеса 3-го типа — ветряной оспы и опоясывающего лишая), бактериями и простейшими (нейроборрелиоз, скарлатина, малярия). Также этот синдром описан при остром рассеянном энцефаломиелите, тромбозе церебральных вен, инсульте с вовлечением медиальных отделов правой височной доли, апоплексии гипофиза, опухолях и травмах головного мозга, психических заболеваниях (шизофрения, депрессивное расстройство), сенсорной депривации, интоксикациях, употреблении ряда лекарственных препаратов (антагонисты 5-HT_{2A}-рецепторов, декстрометорфан, рисперидон, топирамат, осельтамивир и др.) и запрещенных наркотических веществ [4, 9, 23, 30, 31, 34–36].

Симптом «визуального снега»

В последнее время наряду с разными вариантами центральной метаморфопсии выделяют такое зрительное расстройство, как «визуальный снег» (*англ.* «visual snow»). Этим термином обозначают появление множества мерцающих точек перед глазами, занимающих все поле зрения и напоминающих «телевизионный снег», т. е. рябь на те-

леэкране во время трансляции изображений при плохой настройке канала [37–39]. Чаще всего «визуальный снег» наблюдается при персистирующей мигренозной ауре без инфаркта, но также может отмечаться и при других патологических состояниях. Он сохраняется длительно, более 3 мес [39].

Диагностика метаморфопсии

Сложности диагностики метаморфопсии определяют ее субъективным характером, а также тем, что сами больные склонны о ней умалчивать [36]. Для синдромального диагноза основное значение имеет анализ жалоб и анамнеза, которому помогает использование структурированных или полуструктурированных интервью [40].

Методики объективизации периферической метаморфопсии разнообразны и применяются для ранней диагностики и мониторинга результатов лечения макулярной патологии [10]. К ним относятся сетка Амслера, М-карты, периметр преимущественно гиперострого зрения (*англ.* preferential hyperacuity perimeter) и другие устройства [7, 10, 13–16].

Для объективизации эффекта Пульфриха предложен простой прикроватный тест «колеблющейся ручки» (*англ.* swinging pen test): врач на уровне своей эпигастральной области на фоне белого халата располагает большой палец левой руки, обратив его вертикально вверх, а над ним правой рукой размещает вертикально черный карандаш и начинает строго во фронтальной плоскости перемещать его направо-налево с амплитудой около 20 см. Если больной, глаза которого удалены на 1 м от пальца врача, воспринимает движения карандаша как происходящие по эллиптической орбите (карандаш приближается или удаляется от него во время осцилляций), то это указывает на феномен Пульфриха [20].

Что касается центральных метаморфопсий, то способы их верификации не разработаны.

Этиологическая диагностика метаморфопсии требует проведения неврологического и офтальмологического осмотра, нейровизуализационного и других инструментальных и лабораторных исследований [41].

Метаморфопсии в большинстве случаев исчезают после излечения основного заболевания [9, 31]. Больным требуется это объяснить, а также рассказать, что они могут ожидать от терапии и при каких условиях. Для уменьшения эффекта Пульфриха, если он сильно мешает повседневной активности, перед здоровым глазом больного размещают плотный фильтр, который вставляют в оправу для очков [21]. Синдром Алисы в Стране чудес обычно регрессирует после устранения его причины и специального симптоматического лечения не требует [4, 33, 34].

Заключение

Таким образом, метаморфопсия встречается при многих неврологических заболеваниях, затрудняет выполнение повседневных дел и вторично ограничивает повседневную активность больных, порождая у них страх перед ее внезапным возникновением. Своевременное распознавание метаморфопсии облегчает диагностику и лечение вызвавшей ее патологии.

1. Blom JD. Defining and measuring hallucinations and their consequences – what is really the difference between a veridical perception and a hallucination? Categories of hallucinatory experiences. In: Collerton D, Mosimann U, Perry E, editors. *The Neuroscience of Visual Hallucinations*. Wiley-Blackwell; 2015. P. 23–45.
2. King DJ, Hodgekins J, Chouinard PA, et al. A review of abnormalities in the perception of visual illusions in schizophrenia. *Psychon Bull Rev*. 2017 Jun;24(3):734–751. doi: 10.3758/s13423-016-1168-5.
3. Jürgens TP, Schulte LH, May A. Migraine trait symptoms in migraine with and without aura. *Neurology*. 2014 Apr 22;82(16):1416–24. doi: 10.1212/WNL.0000000000000337. Epub 2014 Mar 21.
4. O'Toole P, Modestino EJ. Alice in Wonderland Syndrome: a real life version of Lewis Carroll's novel. *Brain Dev*. 2017 Jun; 39(6):470–474. doi: 10.1016/j.braindev.2017.01.004. Epub 2017 Feb 8.
5. Tokida H, Takeshima S, Takeshita J, et al. A case of various illusion and hallucination caused by occipital lobe infarction. *Rinsho Shinkeigaku*. 2018 Sep 28;58(9):556–559. doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001081. Epub 2018 Aug 31.
6. Soulas T, Cleret de Langavant L, Monod V, Fenelon G. The prevalence and characteristics of hallucinations, delusions and minor phenomena in a non-demented population sample aged 60 years and over. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Dec;31(12):1322–1328. doi: 10.1002/gps.4437. Epub 2016 Feb 14.
7. Kim JW, Kim YT. Clinical application of 3D display device in ophthalmology: measurement of metamorphopsia. *Acta Ophthalmol*. 2016 Feb; 94(1):e54–8. doi: 10.1111/aos.12795. Epub 2015 Jun 24.
8. Nour MM, Nour JM. Perceptual distortions and deceptions: what computers can teach us. *BJPsych Bull*. 2017 Feb;41(1):37–40. doi: 10.1192/pb.bp.115.052142.
9. Blom JD. The Alice in Wonderland syndrome. What do we know after 60 years? *Tijdschr Psychiatr*. 2016;58(4):281–91.
10. Midena E, Vujosevic S. Metamorphopsia: an overlooked visual symptom. *Ophthalmic Res*. 2015;55(1):26–36. doi: 10.1159/000441033. Epub 2015 Nov 11.
11. Lewis SJ, Shine JM, Brooks D, Halliday GM. Hallucinogenic mechanisms: pathological and pharmacological insights. In: Collerton D, Mosimann U, Perry E, editors. *The Neuroscience of Visual Hallucinations*. Wiley-Blackwell; 2015. P. 121–150.
12. Shepherd AJ, Joly-Mascheroni RM. Visual motion processing in migraine: Enhanced motion after-effects are related to display contrast, visual symptoms, visual triggers and attack frequency. *Cephalgia*. 2017 Apr;37(4):315–326. doi: 10.1177/0333102416640519. Epub 2016 Apr 22.
13. Bae SH, Kim D, Park TK, et al. Preferential hyperacuity perimeter and prognostic factors for metamorphopsia after idiopathic epiretinal membrane surgery. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jan;155(1):109–117.e3. doi: 10.1016/j.ajo.2012.07.007. Epub 2012 Sep 27.
14. Bae SW, Chae JB. Assessment of metamorphopsia in patients with central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Apr;61(4):172–5. doi: 10.4103/0301-4738.112162.
15. Wiecek E, Lashkari K, Dakin SC, Bex P. Novel quantitative assessment of metamorphopsia in maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Nov 18;56(1):494–504. doi: 10.1167/iov.14-15394.
16. Kinoshita T, Imaizumi H, Okushiba U, et al. Time course of changes in metamorphopsia, visual acuity, and OCT parameters after successful epiretinal membrane surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jun 14;53(7):3592–7. doi: 10.1167/iov.12-9493.
17. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, et al. Metamorphopsia and optical coherence tomography findings after rhegmatogenous retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jan; 157(1):214–220.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.007. Epub 2013 Oct 5.
18. Manabe K, Osaka R, Nakano Y, et al. Metamorphopsia associated with central retinal vein occlusion. *PLoS One*. 2017 Oct 19;12(10):e0186737. doi: 10.1371/journal.pone.0186737. eCollection 2017.
19. Osaka R, Manabe K, Manabe S, et al. Persistent metamorphopsia associated with branch retinal vein occlusion. *PLoS One*. 2018 Sep 20;13(9):e0204015. doi: 10.1371/journal.pone.0204015. eCollection 2018.
20. Mojon DS, Rösler KM, Oetliker H. A bedside test to determine motion stereopsis using the Pulfrich phenomenon. *Ophthalmology*. 1998 Jul;105(7):1337–44.
21. Rae-Grant AD. Unusual symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):992–1006. doi: 10.1212/01.CON.0000433287.30715.07.
22. Farr J, McGarva E, Nij Bijvank J, et al. The Pulfrich Phenomenon: Practical Implications of the Assessment of Cases and Effectiveness of Treatment. *Neuroophthalmology*. 2018 Apr 25;42(6):349–355. doi: 10.1080/01658107.2018.1446537. eCollection 2018 Dec.
23. Lerner AG, Lev-Ran S. LSD-associated "Alice in Wonderland Syndrome" (AIWS): A Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) Case Report. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2015;52(1):67–8.
24. Stagno SJ, Gates TJ. Palinopsia: a review of the literature. *Behav Neurol*. 1991;4(2):67–74. doi: 10.3233/BEN-1991-4202.
25. Gersztenkorn D, Lee AG. Palinopsia revamped: a systematic review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2015 Jan-Feb;60(1):1–35. doi: 10.1016/j.survophthal.2014.06.003. Epub 2014 Jul 2.
26. Huang M, Baskin DS, Fung S. Glioblastoma Presenting with Pure Alexia and Palinopsia Involving the Left Inferior Occipital Gyrus and Visual Word Form Area Evaluated with Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging Tractography. *World Neurosurg*. 2016 May;89:725.e5–725.e10. doi: 10.1016/j.wneu.2015.12.071. Epub 2015 Dec 31.
27. Ziaei M, Elgohary MA, Bremner FD. Palinopsia as the initial manifestation of non-Hodgkin's lymphoma. *Int Ophthalmol*. 2013 Oct;33(5):553–6. doi: 10.1007/s10792-012-9682-6. Epub 2012 Nov 29.
28. Sierra-Hidalgo F, de Pablo-Fernandez E. Palinopsia induced by topiramate and zonisamide in a patient with migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2013 Mar-Apr;36(2):63–4. doi: 10.1097/WNF.0b013e3182849208.
29. Данилова НН. Психофизиология: учебник для вузов. Москва: Аспект Пресс; 2012. [Danilova NN. *Psikhofiziologiya: Uchebnik dlya vuzov* [Psychophysiology: Textbook for universities]. Moscow: Aspekt Press; 2012.]
30. Fine EJ. The Alice in Wonderland syndrome. *Prog Brain Res*. 2013;206:143–56. doi: 10.1016/B978-0-444-63364-4.00025-9.
31. Lanska DJ, Lanska JR. The Alice-in-Wonderland Syndrome. *Front Neurol Neurosci*. 2018;42:142–150. doi: 10.1159/000475722. Epub 2017 Nov 17.
32. Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. *Can Med Assoc J*. 1955 Nov 1; 73(9):701–4.
33. Liu AM, Liu JG, Liu GW, Liu GT. «Alice in wonderland» syndrome: presenting and follow-up characteristics. *Pediatr Neurol*. 2014 Sep; 51(3):317–20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.007. Epub 2014 Apr 12.
34. Kadia BM, Ekabe CJ, Agborndip E. Primary care challenges of an obscure case of «Alice in Wonderland» syndrome in a patient with severe malaria in a resource-constrained setting: a case report. *Pediatr Neurol*. 2014 Sep; 51(3):317–20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.007. Epub 2014 Apr 12.
35. George D, Bernard P. Complex hallucinations and panic attacks in a 13-year-old with migraines. The Alice in Wonderland syndrome. *Innov Clin Neurosci*. 2013 Jan;10(1):30–2.
36. Chou HW, Chang HA, Huang SY, Tzeng NS. Complex visual illusions in a patient with pituitary apoplexy. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013 Sep-Oct;35(5):e5–6. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2012.10.003. Epub 2012 Nov 20.
37. Simpson JC, Goadsby PJ, Prabhakar P. Positive persistent visual symptoms (visual snow) presenting as a migraine variant in a 12-year-old girl. *Pediatr Neurol*. 2013 Nov; 49(5):361–3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.005. Epub 2013 Aug 19.
38. Schankin CJ, Maniyar FH, Digre KB, Goadsby PJ. 'Visual snow'-a disorder distinct from persistent migraine aura. *Brain*. 2014 May;

- 137(Pt 5):1419-28. doi: 10.1093/brain/awu050. Epub 2014 Mar 18.
39. White OB, Clough M, McKendrick AM, Fielding J. Visual Snow: Visual Misperception. *J Neuroophthalmol*. 2018 Dec;38(4):514-521. doi: 10.1097/WNO.0000000000000702.
40. Laukkanen H, Scheiman M, Hayes JR. Brain Injury Vision Symptom Survey (BIVSS) Questionnaire. *Optom Vis Sci*. 2017 Jan;94(1):43-50. doi: 10.1097/OPX.0000000000000940.
41. Berthold-Lindstedt M, Ygge J, Borg K. Visual dysfunction is underestimated in patients with acquired brain injury. *J Rehabil Med*. 2017 Apr 6;49(4):327-332. doi: 10.2340/16501977-2218.

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.

Бесплодие и психические расстройства у женщин.

Сообщение 1

Тювина Н.А.¹, Николаевская А.О.²

¹Кафедра психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия
¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9; ²305041, Курск, ул. К. Маркса, 3

В статье представлены определение, эпидемиология, этиологические факторы, подходы к классификации бесплодия, описана взаимосвязь психического здоровья и бесплодия у женщин. Проблема идиопатического бесплодия проанализирована как с акушерско-гинекологических, так и с психиатрических позиций. Раскрыты психологические факторы, влияющие на репродуктивную функцию женщины. Рассмотрены нарушения психического здоровья, потенцирующие бесплодие. Уделено внимание вопросам недостаточной и несвоевременной диагностики психических расстройств у женщин с нарушениями репродукции, маскирования отдельных форм психопатологии функциональными гинекологическими нарушениями, отсутствия специальных знаний у акушеров-гинекологов в области психического здоровья женщин, что может обуславливать безуспешность терапии бесплодия.

Ключевые слова: психические расстройства; репродуктивное здоровье; женское бесплодие; бесплодный брак; первичное бесплодие; идиопатическое бесплодие; психическое здоровье.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Николаевская АО. Бесплодие и психические расстройства у женщин. Сообщение 1. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):117–124.

Infertility and mental disorders in women. Communication 1

Tyuvina N.A.¹, Nikolaevskaya A.O.²

¹Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia
¹11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021; ²3, Karl Marx St., Kursk 305041

This paper presents the definition, epidemiology, etiological factors, and approaches to classifying infertility and describes the relationship between mental health and infertility in women. The problem of idiopathic infertility is analyzed from both obstetric/gynecological and psychiatric positions. The psychological factors influencing the reproductive function of a woman are disclosed. Mental health disorders potentiating infertility are considered. Attention is paid to that mental disorders are insufficiently and untimely diagnosed in women with reproductive disorders, that certain forms of psychopathology are masked by functional gynecological disorders, and that obstetricians/gynecologists have no specialized ideas of women's mental health, which may lead to unsuccessful infertility therapy.

Keywords: mental disorders; reproductive health; female infertility; infertile marriage, primary infertility; idiopathic infertility; mental health.

Contact: Nina Arkadievna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. Infertility and mental disorders in women. Communication 1. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):117–124.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-117-124

Проблема бесплодия

Согласно определению ВОЗ, бесплодие — это неспособность сексуально активной, не использующей контрацепцию пары добиться наступления беременности в течение года [1]. В клинических исследованиях и медицинской практике бесплодие определяется как «болезнь репродуктивной системы, которая выражается в отсутствии клинической беременности после 12 мес и более регулярной половой жизни без предохранения от беременности» [2].

Существуют различные подходы к классификации бесплодия: с позиций этиологии и патогенеза, с учетом патоморфоза, а также временных и прочих сопутствующих факторов. Так, в акушерской литературе описывается бесплодие, обусловленное женским и мужским фактором и общими факторами в браке. Урогенитальные инфекции, пси-

хосексуальные расстройства, иммунологические факторы могут приводить к бесплодию. Невозможность распознать причину репродуктивных нарушений с использованием существующих диагностических методов является основанием для диагностики бесплодия неясного генеза. С учетом этиологического фактора в МКБ-10 выделены трубно-перитонеальное; ановуляторное (эндокринное); маточное; цервикальное; связанное с мужскими факторами; неуточненное бесплодие; другие его формы [3].

Описано абсолютное (обусловлено необратимой патологией женского организма) и относительное (невозможность забеременеть или родить из-за обратимых патологических процессов), а также первичное и вторичное бесплодие [4]. Первичное бесплодие определяется как «невозможность женщины родить ребенка из-за ее неспособности ли-

бо забеременеть, либо доносить и родить живого ребенка». Вторичное бесплодие — «невозможность женщины родить ребенка из-за ее неспособности либо забеременеть, либо доносить и родить живого ребенка» уже после того, как у нее либо была предыдущая беременность, либо она смогла ранее доносить и родить живого ребенка.

Эпидемиология

Основываясь на данных обследования демографического здоровья Demographic Health Survey, проведенного с 1994 по 2000 г., Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установила, что 186 млн женщин в развивающихся странах страдают от бесплодия, несмотря на 5-летние попытки забеременеть или родить живого ребенка. Статистически это означает, что каждая 4-я пара репродуктивного возраста в развивающихся странах сталкивается с проблемой бесплодия.

Авторы из Швейцарии [5] и США [6] сообщают, что от бесплодия страдают приблизительно 15% супружеских пар репродуктивного возраста. Бельгийские исследователи приводят более низкие показатели бесплодия в мире (8–12%) [7], а иранские, наоборот, — более высокие (до 30%), подчеркивая, что в Иране в абсолютных цифрах число бесплодных пар достигает 2 млн [8].

По данным О.А. Хамраева и соавт. [9], частота бесплодных браков в мире составляет 15%, в Западной Европе — 10,9%, в США — 14,2%. В целом в мире ежегодно фиксируется до 2,5 млн новых случаев как женского, так и мужского бесплодия [10].

Распространенность бесплодных браков в России — 8–17% [11]. А.Н. Оранская и соавт. [12] приводят «критический показатель распространенности бесплодия», который в некоторых регионах нашей страны равен 20%. По состоянию на 2005 г. зафиксировано 146,6 нового случая бесплодия на 100 тыс. населения в возрасте 18–49 лет, тогда как к 2016 г. этот показатель вырос до 278,8 случая на 100 тыс. населения [13].

По данным ВОЗ, в 2009 г. в России суммарный показатель фертильности составил 1,4 ребенка на 1 женщину, тогда как в 1990 г. он находился на уровне 1,9 при глобальной норме поддержания воспроизводства населения 2,1 ребенка на 1 женщину. Подобные показатели отражают отрицательную динамику ежегодного прироста населения в Российской Федерации в прошлом десятилетии (1999–2009 гг.), который составил -0,4% [14].

Клинические разновидности бесплодия

По данным ВОЗ, существуют различные причины женского бесплодия: сексуальная дисфункция; гиперпролактинемия; органические нарушения гипоталамо-гипофизарной области; аменорея с повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона; аменорея с нормальным уровнем эстрадиола; аменорея со сниженным уровнем эстрадиола; олигоменорея; нерегулярный менструальный цикл/ановуляция; ановуляция с регулярным циклом; врожденные аномалии развития половых органов; двусторонняя непроходимость маточных труб; спаечный процесс в малом тазу; эндометриоз; приобретенная патология матки и шейки; приобретенные нарушения проходимости маточных труб; приобретенные поражения яичников; туберкулез половых органов; ятрогенные фак-

торы; системные болезни; отрицательный посткоитальный тест; неустановленные причины.

По статистическим данным, формы женского бесплодия распределяются следующим образом: трубное и перитонеальное бесплодие (органические или функциональные нарушения проходимости маточных труб в сочетании со спаечным процессом в малом тазу или без него) — 40–50%; эндокринное бесплодие (овуляторные нарушения при отклонениях гормональной регуляции репродуктивной системы) — 35–40%; различные гинекологические заболевания с нарушением анатомо-функционального состояния эндометрия, не сопровождающиеся ановуляцией и непроходимостью маточных труб, — 15–25%; иммунологическое бесплодие, вызываемое явлениями сенсибилизации женского организма, — 2%; бесплодие неясного генеза, психогенное бесплодие — 5–15% [15].

Идиопатическое бесплодие

Существует несколько равнозначных терминов, используемых для обозначения бесплодия неясного генеза: неуточненное, необъяснимое [16], функциональное, психогенное [17], психологическое, идиопатическое [18, 19]. В МКБ-10 обсуждаемый диагноз кодируется шифром N 97.9 — «женское бесплодие неуточненное».

При данном виде нарушений репродуктивного здоровья сохраняется анатомическая целостность репродуктивного тракта женщины и отсутствуют объективные причины, приведшие к нарушению репродуктивной системы [20].

Несмотря на более чем полувековую историю существования представлений об идиопатическом бесплодии, на его долю в общей структуре инфертильных браков приходится от 15 до 30% [21–23]. Интересен взгляд акушеров-гинекологов, которые считают идиопатическое бесплодие «проблемой внутри проблемы» ввиду несостоятельности ее разрешения при реализуемом диагностическом максимуме [24–27].

Расхождение в показателях распространенности бесплодия неясного генеза многие авторы объясняют несовершенством методов для распознавания причин репродуктивных нарушений [25, 26], а также неполнотой знаний о влиянии на фертильность различных гинекологических и прочих заболеваний, особенно при обосновании причин идиопатического бесплодия [27]. Это обуславливает необходимость поиска его причин с исключением всевозможных факторов инфертильности и разработки соответствующих лечебно-профилактических мероприятий.

Психологические аспекты

До сих пор недостаточно изучены вопросы взаимосвязи и взаимовлияния психического состояния женщины и ее репродуктивной функции. С одной стороны, психическое здоровье потенциальной матери оказывает непосредственное влияние на ее репродуктивную функцию (менструальную, детородную) и опосредованное — в процессе применения экстракорпоральных технологий [28]. С другой стороны, психическое состояние женщины тесно связано с проблемой бесплодия, невынашивания беременности, ее осложненного течения, патологии родов [29]. Коморбидность психической и акушерско-гинекологической патологии значительно ухудшает медицинский и социальный прогноз у таких женщин [30].

Состояние репродуктивной системы женщины во многом зависит от ее преморбидных личностных особенностей и реакции на воздействие психогенных факторов. Примером подобных реакций может служить временное прекращение менструаций в период военных действий, «стрессовая» дисфункция яичников, выраженное психоэмоциональное напряжение в повседневной жизни ввиду негативной атмосферы на работе, переживаний за партнера, а также сильное желание стать матерью (ложная беременность) [31]. Зачастую причиной отсутствия беременности при данном варианте бесплодия выступает необходимость обращаться за помощью к специалистам-репродуктологам, проходить многочисленные диагностические обследования, что связано с определенным «психологическим принуждением». При этом подчеркивается, что особое влияние на репродуктивное здоровье оказывает «семейный сценарий», или «родительская программа», — опыт материнства старшего поколения в конкретной семье. В ряде случаев на бессознательном уровне включаются особые установки на негативное влияние деторождения на развитие и самореализацию личности женщины, и мысль о беременности вытесняется. ЦНС блокируется репродуктивной функцией, вследствие чего могут наблюдаться дисфункция яичников с образованием кист, нарушение овуляции, недостаток выработки желтым телом гормонов, спазмирование маточных труб, усиленная выработка антиспермальных антител [31].

Описаны психологические предпосылки бесплодия, не зависящие от фертильного возраста. К ним относят особую predisposition личности, формирующуюся под действием семейного воспитания, при котором особая роль отводится материнскому влиянию с отрицательным знаком, когда на бессознательном уровне блокируется наступление беременности. Речь идет о дистанцированных взаимоотношениях с матерью или обоими родителями, повышенной требовательности по отношению к ребенку, обесценивании его успехов, навязывании необходимости заботиться о младших родственниках при их наличии в семье [32].

Среди психологических причин идиопатического бесплодия отмечается преодоление психотравмирующих событий прошлого опыта, которые зачастую идут из детства: уход отца из семьи, тяжелое материальное положение, способствующие формированию у такой женщины в детородном возрасте «психологического отречения от беременности» [33]. Также описаны внутренние личностные конфликты из-за борьбы мотивов, когда женщина хочет состояться и в карьере, и в материнстве. Эти желания могут иметь одинаковую ценность и интенсивность, но они разнонаправленны и поэтому могут быть не реализованы.

В работе Е.А. Сосновой [34], посвященной проблеме аменореи (отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста), среди типичных функциональных гипоталамо-гипофизарных аменорей рассматривается психогенная аменорея. В качестве одной из ведущих гипотез ее происхождения приводится повышение синтеза кортикотропин-рилизинг-гормона с активацией коры надпочечников под воздействием стрессовых условий. Автор отмечает, что данный вид аменореи не представляет диагностических трудностей ввиду обязательного наличия в анамнезе женщины психотравмирующего фактора. Прогноз для выздоровления благоприятный, однако при этом существенную роль игра-

ет длительность воздействия стрессора, личностные особенности и состояние здоровья женщины.

Личностные проблемы, возникающие вследствие психогенных воздействий и сопровождающиеся нарушением менструального цикла в виде олигоменореи, ряд авторов оценивает в рамках «донозологических состояний», «экстранозологических нарушений» и относит таких пациенток к группе повышенного риска развития пограничной психической патологии. Взаимное влияние психической патологии и олигоменореи негативно сказывается как на соматическом, так и на психическом здоровье женщины, снижает адаптационный резерв организма и качество жизни, препятствует проведению эффективной терапии [35, 36].

Бесплодие и стресс

Публикаций, в которых оценивается влияние психосоциальных факторов, включающих стресс, симптомы депрессии и тревоги, а также расстройства настроения, на естественную фертильность, не так много, а содержащиеся в них данные противоречивы [37].

Стресс, рассматриваемый как специфический ответ физиологических процессов и биологических тканей на стрессовый стимул, негативно отражается на фертильности женщины. Широкий спектр физических реакций, возникающих в ответ на прямое воздействие стрессора и вызывающих нарушение гомеостаза, приводит к немедленному нарушению психологического или физического равновесия, при котором организм реагирует, стимулируя нервную, эндокринную и иммунную системы [38]. Подобный ответ имеет как краткосрочные, так и долгосрочные последствия. Стрессовые стимулы вызывают активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналово-медуллярной системы. На патофизиологическом уровне гормоны, выделяемые этими системами после стрессовых раздражителей (как положительных, так и отрицательных), могут привести к нейроэндокринным изменениям различной длительности, влияющим на фертильность [39]. Это подтверждают данные экспериментов на животных. Так, у обезьян *sympotolus* сочетанное воздействие метаболического и психосоциального стресса вызывало нарушение гормональных процессов коры надпочечников и, как следствие, расстройство репродуктивной функции [40]. В опыте с имплантацией плодного яйца у мышей стресс индуцировал худшую восприимчивость эндометрия, несмотря на проводимую гормональную терапию [41]. При введении овцам гормона кортизола в концентрации, сопоставимой с таковой у женщин при воздействии стресса, происходила задержка созревания фолликула и овуляции путем снижения или прекращения выделения должного уровня эстрогенов и лютеинизирующего гормона [42].

Описан «хронический психосоциальный стресс», обусловленный самим фактом бесплодия у женщин, влияющий на овариальный резерв. При этом также имеют значение потенцирующие стресс факторы: низкий социально-экономический статус, недостаточное питание и финансовые трудности [43].

Индукция окислительного стресса, вызванная эмоциональным напряжением и тревогой, также влияет на качество ооцитов у женщины [44–46].

Депрессия, выраженные стратегии совладания, избегание и эмоциональная экспрессивность могут отражаться

на женской плодовитости [47]. Депрессия значительно коррелирует с альтернативным проявлением стресса — тревогой, влияющей на высвобождение гормона кортизола; подобная симптоматика отмечается у 37% бесплодных женщин [48, 49]. Установлено, что как депрессия, так и тревога чаще встречаются у бесплодных женщин по сравнению с фертильными [50–52].

Другими биомаркерами стресса выступают кортикотропин-релизинг-гормон и альфа-амилаза. Установлено, что уровень альфа-амилазы в слюне коррелирует с показателями хронического стресса и реактивной стрессовой нагрузки [53]. В исследовании Оксфордского университета было выявлено, что фертильность у женщин с высоким содержанием амилазы в слюне на 15–30% ниже, чем в популяции [42, 54].

В проспективном когортном исследовании Presto, включавшем 2146 женщин и посвященном установлению времени наступления беременности, обнаружено, что симптомы тяжелой депрессии были связаны со снижением вероятности зачатия естественным путем в течение одного менструального цикла [55]. Увеличение на 10 баллов по шкале Major Depression Inventory было ассоциировано с 10% снижением фертильности. Противоположные данные были получены в проспективном анализе 339 женщин, пытающихся забеременеть: не обнаружено связи между психосоциальным стрессом, уровнем тревоги или депрессии и фертильностью. Более высокая частота наступления беременности отмечена у женщин с высоким уровнем социальной поддержки [42].

Тем не менее основная часть публикаций все же посвящена взаимосвязи стресса и репродукции. Психосоциальный стресс активирует симпатическую нервную систему, которая может воздействовать на ось гипоталамус — гипофиз — надпочечники. В исследовании Biocycle продемонстрировано, что ежедневный стресс негативно влияет на менструальную функцию [56]. Такие женщины отличаются повышенным риском ановуляции и пониженным уровнем прогестерона в лютеиновую фазу цикла.

Психические расстройства и бесплодие

Еще более выраженное влияние на репродуктивную функцию женщин оказывают эндогенные психические расстройства (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз). Женщины, страдающие этими заболеваниями, имеют более низкую фертильность по сравнению с популяцией, отличаются большей частотой спонтанных выкидышей и мертворождений, уродствами новорожденных [57].

Описано значительное снижение (в 3–4 раза по сравнению с общей популяцией) фертильности у женщин с эпилепсией. По мнению П.Н. Власова [58], этому способствуют: непосредственное влияние пароксизмальных расстройств на гипоталамус, вследствие чего нарушается овуляция и повышается уровень пролактина; прием противоэпилептических препаратов, которые также воздействуют на гипоталамус и вызывают нарушение менструального цикла, провоцируют синдром поликистозных яичников, а также усиление метаболизма печени со снижением отдельных фракций половых гормонов. В другом исследовании также отмечены трудности зачатия и высокий процент невынашивания беременности у женщин с эпилепсией [59].

В работе А.В. Васильевой [60], посвященной особенностям суицидального поведения женщин с расстройствами шизофренического спектра, было установлено, что у пациенток репродуктивного возраста, склонных к суициду, имела более высокая частота бесплодия, чем в общей популяции.

При эндогенных аффективных расстройствах, особенно при рекуррентной депрессии, у женщин обнаружена высокая коморбидность с соматическими заболеваниями, в том числе половой системы (бесплодие, привычное невынашивание беременности, внематочная беременность, дисфункция яичников, миома матки, хронический аднексит, эндометриоз). У таких женщин раньше наступал и тяжелее протекал климактерический период [61].

При сравнительном исследовании менструально-генеративной функции у пациенток с рекуррентной депрессией и у здоровых женщин было установлено, что при психических заболеваниях наблюдались достоверно более поздний возраст установления менструаций, их нерегулярность (дисменорея и аменорея), раннее начало менопаузы, которая отличалась большей тяжестью и длительностью. Такие больные характеризовались сниженной репродуктивной способностью: меньшим числом беременностей и родов в анамнезе, рожденных детей, большей частотой произвольных выкидышей. Нарушенная вследствие психического расстройства внутрисемейная адаптация также влияла на функцию деторождения. Речь идет о нерегулярной половой жизни, отсутствии сексуальной удовлетворенности, особенностях семейного статуса (большинство женщин разведены или никогда не были замужем) [62].

Показано также, что у девочек-подростков с колебаниями настроения отмечают более позднее начало (15–17 лет) и нерегулярность менструаций, а тяжелый депрессивный эпизод провоцирует аменорею. При среднем уровне распространенности предменструального синдрома в популяции от 30 до 70% у женщин с психическими расстройствами этот показатель возрастает до 70–100% [63].

Стресс, тревога и депрессия оказывают значительное влияние на уровень энергетического потенциала, настроение, самооценку, интересы, а также на репродуктивное здоровье. Депрессивная симптоматика обуславливает 25–75% случаев снижения либидо, эректильной дисфункции, уменьшения выделения вагинальной смазки. На патофизиологическом уровне расстройства настроения, негативно сказывающиеся на фертильности, реализуются в виде нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и щитовидной железы или гиперпролактинемии [64].

В ряде исследований у пациенток с бесплодием отмечена высокая (до 60%) распространенность психических расстройств непсихотического уровня, таких как тревожно-фобические расстройства и сексуальная дисфункция, а также их коморбидность, достигающая 100% [65]. Нарушения пищевого поведения, особенно нервная анорексия, расстройства настроения, адаптации часто приводят к расстройствам менструального цикла и снижению детородной функции. Гинекологи часто квалифицируют таких пациенток как subclinical psychiatric patients (пациенты с субклиническим уровнем психопатологии) [66], хотя эта патология является клинически выраженной и по МКБ-10 относится к расстройствам невротического или непсихотического уровня.

В финском национальном исследовании, посвященном взаимосвязи психического здоровья и бесплодия, были установлены прямые корреляции между уровнем дистимии, панического расстройства, тревоги, а также низким качеством жизни у таких больных (вследствие психических расстройств) и бесплодием [67].

Результаты многочисленных работ, в которых изучалось влияние злоупотребления психоактивными веществами на репродуктивную функцию, свидетельствуют о разнообразных нарушениях сексуальной сферы и у мужчин, и у женщин, а также нейрогормональной регуляции менструально-генеративной функции у женщин. Так, у мужчин, страдающих алкоголизмом, алкоголь и продукты его метаболизма, проникая через гематотестикулярный барьер, повреждают половые клетки и способствуют развитию гаметопагий [68]. Среди последствий злоупотребления психоактивными веществами, в частности опиоидами, выделяют нарушение сексуальной сферы, основополагающей для продления рода. При этом возникают нарушение гормонального фона, снижение либидо, сексуальная дисфункция и бесплодие [69]. При героиновой наркомании у женщин наблюдается ухудшение репродуктивной функции в виде нарушения менструального цикла и бесплодия [70]. Женщины, употребляющие наркотики, страдающие алкоголизмом и табакокурением, имеют отягощенный репродуктивный анамнез с частым развитием бесплодия и нарушения менструальной функции [71]. Имеются также указания на качественные и количественные изменения половых клеток у курящих женщин; у них значительно чаще наблюдается «синдром раннего истощения яичников», что отрицательно влияет на фолликулярный запас, способствует преждевременному гормональному истощению и впоследствии может ухудшить результаты процедуры экстракорпорального оплодотворения [72].

Женщины, впервые сталкивающиеся с проблемой бесплодия, часто отказываются от консультации психотерапевта или психиатра [73]. По данным исследователей, у таких женщин наблюдаются более высокие уровни депрессии и тревоги, однако они не могут быть выявлены без специального обследования.

Сложность обсуждаемой проблемы связана с отсутствием у акушеров-гинекологов специальных знаний в области психического здоровья, поэтому преморбидный психический фон не учитывается ими при лечении репродуктивной патологии. В то же время женщины с бесплодием либо не подозревают, либо не сообщают гинекологу о наличии у них психических расстройств [74]. Проблема диагностики как психических заболеваний, так и причин бесплодия может осложняться тем, что некоторые гинекологические дисфункции у женщин могут возникать на фоне доманифестных, субклинических проявлений психических расстройств (циклотимия, латентная шизофрения). В этих случаях возникают трудности распознавания эндокринной и мягкой психической патологии ввиду маскирования последней функциональными гинекологическими нарушениями. Своеобразная клиническая картина при описываемых состояниях обуславливает сосредоточение таких женщин в поле зрения гинекологов и эндокринологов, которые не распознают у них психического заболевания и не назначают адекватного лечения [75].

Заключение

Таким образом, как показывает анализ данных литературы, на долю первичного, или идиопатического, бесплодия приходится большая часть случаев infertility, что обычно объясняют несовершенством современных методов исследования, не позволяющих определять его причины. Однако эти неустановленные причины касаются прежде всего гинекологической и нейроэндокринной систем организма и не учитывают психическое состояние женщины. Тем не менее результаты проведенных исследований свидетельствуют об отрицательном влиянии психологических, психогенных факторов, а также психических заболеваний и злоупотребления психоактивными веществами на сексуальную, менструальную и генеративную функции, что в итоге может стать причиной бесплодия. Выявление этих факторов в процессе обследования женщин, страдающих бесплодием, особенно невыясненной этиологии, будет способствовать установлению причин и патогенеза нарушения детородной функции, а соответственно, и совершенствованию методов их лечения и профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Reproductive health strategy. Geneva: WHO; 2004 (WHO/RHR/04.8).
2. ICMART and WHO Revised Glossary on ART Terminology. 2009.
3. Леваков СА, Павлова СА, Бугрова ТИ, Кедрова АГ. Современный взгляд на бесплодный брак. Клиническая практика. 2010;(3):92-7. [Levakov SA, Pavlova SA, Bugrova TI, Kedrova AG. A modern view of infertile marriage. *Klinicheskaya praktika*. 2010;(3):92-7. (In Russ.)].
4. Мкртычева КБ, Шахиянова АВ, Чернявская АС. Социальный аспект бесплодия. Синергия наук. 2017;(12):440-56. [Mkrtycheva KB, Shakhyanova AV, Chernyavskaya AS. Social aspect of infertility. *Sinergiya nauk*. 2017;(12):440-56. (In Russ.)].
5. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356. Epub 2012 Dec 18.
6. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril*. 2013 Apr;99(5):1324-1331.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.037. Epub 2013 Jan 3.
7. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012. Epub 2018 Mar 16.
8. Baghiani Moghadam MH, Aminian AH, Abdoli AM, et al. Evaluation of the general health of the infertile couples. *Iran J Reprod Med*. 2011 Fall;9(4):309-14.
9. Хамраев ОА, Садикова ДИ, Рустамов УМ и др. Современный подход к лечению мужского бесплодия. Молодой ученый. 2016;(3):329-33. [Khamraev OA, Sadikova DI, Rustamov UM, et al. Modern approach to the treatment of male infertility. *Molodoi uchenyi*. 2016;(3):329-33. (In Russ.)].
10. Овсянникова ТВ, Куликов ИА. Бесплодный брак: алгоритмы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2016;(22):24-7. [Ovsyannikova TV, Kulikov IA. Infertile marriage: algorithms for diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;(22):24-7. (In Russ.)].
11. Серов ВН, Прилепская ВН, Овсянникова ТВ. Гинекологическая эндокринология. Москва: МЕДпресс-информ; 2015. С. 8-48, 95-122, 156-178, 247-278. [Sеров VN, Prilepskaya VN, Ovsyannikova TV.

- Ginekologicheskaya endokrinologiya* [Gynecological endocrinology]. Moscow: MEDpress-inform; 2015. P. 8–48, 95–122, 156–178, 247–278.]
12. Оранская АН, Мкртумян АМ, Камалов АА и др. Эффективность и безопасность комбинации мио-инозитола и фолиевой кислоты в восстановлении фертильности. Эффективная фармакотерапия. 2018; (18):14–8. [Oranskaya AN, Mkrtumyan AM, Kamalov AA, et al. Efficacy and Safety of a Combination of Myo-inositol and Folic Acid in Fertility Restoration. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;(18):14–8. (In Russ.)].
 13. Здравоохранение в России — 2017 год. Статистический сборник. [Healthcare in Russia-2017. Statistical compendium.]
 14. World Health Organization. Accelerating progress toward sheattainment of international reproductive health goals. A framework for implementing the WHO global reproductive health strategy. Geneva: WHO; 2006.
 15. Тюрина ЕП, Сайфетдинова ЮФ. Причины женского бесплодия. Огарев-Online. 2014; 12(26). [Tyurina EP, Saifetdinova YuF. Causes of female infertility. *Ogarev-Online*. 2014; 12(26). (In Russ.)].
 16. Макаричева ЭВ, Менделевич ВД. Психический инфантилизм и необъяснимое бесплодие. Социальная и клиническая психиатрия. 1996;6(3):29–33. [Makaricheva EV, Mendelevich VD. Mental infantilism and unexplained infertility. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhhiatriya*. 1996;6(3):29–33. (In Russ.)].
 17. Зыбайло ВС, Филимоненкова ВЮ, Копытов АВ. Исследование индивидуально-психологических особенностей женщин, страдающих бесплодием. Медицинский журнал. 2015;(1):82–7. [Zybailo VS, Filimonenkova VYu, Kopytov AV. Study of individual psychological characteristics of women suffering from infertility. *Meditsinskii zhurnal*. 2015;(1):82–7. (In Russ.)].
 18. Малкина-Пых ИГ. Тендерная терапия: справочник практического психолога. Москва: Эксмо; 2006. 1037 с. [Malkina-Pykh IG. *Tendernaya terapiya: spravochnik prakticheskogo psikhologa* [Tender therapy: a handbook of a practical psychologist]. Moscow: Eksmo; 2006. 1037 p.]
 19. Масыгутова ЛФ. Психологический взгляд на причины идиопатического бесплодия. Вестник науки и образования. 2018; (17-1):113–6. [Masyagutova LF. Psychological view on the causes of idiopathic infertility. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2018;(17-1):113–6. (In Russ.)].
 20. Жорданидзе ДО, Назаренко ТА, Дуринян ЭР, Иванец ТЮ. Состояние овариального резерва при некоторых формах функционального бесплодия. Акушерство и гинекология. 2010;(5):25–31. [Zhordanidze DO, Nazarenko TA, Durinyan ER, Ivanets TYu. State of ovarian reserve in some forms of functional infertility. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010;(5):25–31. (In Russ.)].
 21. Jasovic V, Jasovic-Siveska E. Success rate of intrauterine insemination in patients with unknown infertility. *Vojnosanitetski pregled*. 2012;69(4):301–307.
 22. Yates J. Endometriosis and infertility: expert answers to 6 questions to help pinpoint the best route to pregnancy. *OBG Manag*. 2015;27(6):30–5.
 23. Romito I, Gulino FA, Lagana AS, et al. Renal and hepatic functions after a week of controlled ovarian hyperstimulation during in vitro fertilization cycles. *Int J Fertil Steril*. 2017 Apr-Jun;11(1):15–19. Epub 2016 Nov 11.
 24. Manohar M, Khan H, Shukla V, et al. Proteomic Identification and Analysis of Human Endometrial Proteins Associated with Unexplained Infertility. *Journal of Proteomics and Bioinformatics*. 2014;7(11):359–366.
 25. Назаренко ТА. Бесплодный брак. Что может и должен сделать врач женской консультации (клиническая лекция). Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; (3):81–5. [Nazarenko TA. Besplodnyi brak. What can and should be done by a doctor of women's consultation (clinical lecture). *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;(3): 81–5. (In Russ.)].
 26. Пантелева ОГ, Кузнецова ИА, Качалина ОВ и др. Оптическая когерентная томография как инструмент репродуктивной гинекологии. Современные технологии в медицине. 2014;17(1):89–96. [Panteleeva OG, Kuznetsova IA, Kachalina OV, et al. Optical coherence tomography as a tool of reproductive gynecology. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2014;17(1):89–96. (In Russ.)].
 27. Luk BH, Loke AY. The impact of infertility on the psychological well-being, marital relationships, sexual relationships, and quality of life of couples: a systematic review. *J Sex Marital Ther*. 2015;41(6):610–25. doi: 10.1080/0092623X.2014.958789. Epub 2014 Oct 30.
 28. Хритинин ДФ, Гарданова ЖР, Кулакова ЕВ. Организация психотерапевтической помощи женщинам, нуждающимся в суррогатном материнстве, в программе экстракорпорального оплодотворения. Общественное здоровье и здравоохранение. 2008; (1):55–9. [Khritinin DF, Gardanova ZhR, Kulakova EV. Organization of psychotherapeutic assistance to women in need of surrogacy in the program of in vitro fertilization. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavookhranenie*. 2008;(1):55–9. (In Russ.)].
 29. Shani C, Yelena S, Reut BK, et al. Suicidal risk among infertile women undergoing in-vitro fertilization: Incidence and risk factors. *Psychiatry Res*. 2016 Jun 30;240:53–59. doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.003. Epub 2016 Apr 8.
 30. Weidner K, Zimmermann K, Neises M, et al. Effects of psychosomatic interventions within the consultation service of a gynecological university hospital. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006 Sep-Oct;56(9–10):362–9.
 31. Федина ЛП. Психологическое бесплодие и социально-этические проблемы вспомогательных репродуктивных технологий. Молодой ученый. 2009;(11):257–60. [Fedina LP. Psychological infertility and socio-ethical problems of assisted reproductive technologies. *Molodoi uchenyi*. 2009;(11):257–60. (In Russ.)].
 32. Гаврилова ВЕ. Психологические предпосылки бесплодия у здоровых женщин, состоящих в браке. Вестник Южно-Уральского государственного университета. 2018;11(3):103–9. [Gavrilova VE. Psychological background of infertility in healthy married women. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta*. 2018;11(3):103–9. (In Russ.)].
 33. Manohar M, Khan H, Shukla V, et al. Proteomic Identification and Analysis of Human Endometrial Proteins Associated with Unexplained Infertility. *J Proteomics*. 2016 Jul 20;144:99–112. doi: 10.1016/j.jprot.2016.05.026. Epub 2016 Jun 2.
 34. Соснова ЕА. Аменорея. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016;3(2):60–75. [Sosnova EA. Amenorrhea. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2016;3(2):60–75. (In Russ.)].
 35. Насырова РФ, Сотникова ЛС, Савиных ЕН и др. Психическое здоровье и качество жизни женщин с олигоменореей. Сибирский медицинский журнал. 2011; 26(1):102–5. [Nasyrova RF, Sotnikova LS, Savinykh EN, et al. Mental health and quality of life of women with oligomenorrhea. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2011;26(1):102–5. (In Russ.)].
 36. Чайкина АЕ, Ульянов ИГ. Субъективная оценка влияния тревожных расстройств на репродуктивную функцию женщин. В кн.: Незнанов НГ, редактор. XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы». Тезисы. 2015. С. 672. [Chaikina AE, Ul'yanov IG. Subjective assessment of the impact of anxiety disorders on women's reproductive function. In: Neznanov NG, editor. XVI S'ezd psikhiatrov Rossii. Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Psikhhiatriya na etapakh reform: problemy i perspektivy». Tezisy [XVI Congress of psychiatrists of Russia. All-Russian scientific and practical conference with international participation «Psychiatry at the stages of reforms: problems and prospects». Theses]. 2015. P. 672.]
 37. Stanhisser J. Psychosocial Aspects of Fertility and Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Sep;45(3):563–574. doi: 10.1016/j.ogc.2018.04.006.
 38. Palomba S, Daolio J, Romeo S, et al. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec 2;16(1):113. doi: 10.1186/s12958-018-0434-y.
 39. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural Regulation of Endocrine and Autonomic Stress Responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jun;10(6): 397–409. doi: 10.1038/nrn2647.
 40. Williams NI, Berga SL, Cameron JL. Synergism between psychosocial and metabolic stressors: impact on reproductive function in cynomolgus monkeys. *Am J Physiol Endocrinol*

- Metab.* 2007 Jul;293(1):E270-6. Epub 2007 Apr 3.
41. Kondoh E, Okamoto T, Higuchi T, et al. Stress affects uterine receptivity through an ovarianin dependent pathway. *Hum Reprod.* 2009 Apr;24(4):945-53. doi: 10.1093/humrep/den461. Epub 2008 Dec 20.
 42. Louis GM, Lum KJ, Sundaram R, et al. Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation. *Fertil Steril.* 2011 Jun;95(7):2184-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.078. Epub 2010 Aug 5.
 43. Pal L, Bevilacqua K, Santoro NF. Chronic psychosocial stressors are detrimental to ovarian reserve: a study of infertile women. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2010 Sep;31(3):130-9. doi: 10.3109/0167482X.2010.485258.
 44. Gupta S, Fedor J, Biedenharn K, Agarwal A. Lifestyle factors and oxidative stress in female infertility: is there an evidence base to support the linkage? *Expert Review of Obstetrics & Gynecology.* 2013;8:607-24.
 45. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 Jun 29;10:49. doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
 46. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, et al. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci.* 2016 Mar 29;23:36. doi: 10.1186/s12929-016-0253-4.
 47. Smeenk JMJ, Verhaak CM, Aj V, et al. Stress and outcome success in IVF: the role of self-reports and endocrine variables. *Hum Reprod.* 2005 Apr;20(4):991-6. Epub 2005 Jan 21.
 48. Domar AD, Broome A, Zuttermeister PC, et al. The prevalence and predictability of depression in infertile women. *Fertil Steril.* 1992 Dec;58(6):1158-63.
 49. Campagne DM. Should fertilization treatment start with reducing stress? *Hum Reprod.* 2006 Jul;21(7):1651-8. Epub 2006 Mar 16.
 50. Lakatos E, Szabo G, Szigeti FJ, Balog P. Relationships between psychological well-being, lifestyle factors and fertility. *Orv Hetil.* 2015 Mar 22;156(12):483-92. doi: 10.1556/ON.2015.30104.
 51. Yusuf L. Depression, anxiety and stress among female patients of infertility: a case control study. *Pak J Med Sci.* 2016 Nov-Dec;32(6):1340-1343. doi: 10.12669/pjms.326.10828.
 52. Rooney KL, Domar AD. The impact of stress on fertility treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016 Jun;28(3):198-201. doi: 10.1097/GCO.0000000000000261.
 53. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 May;34(4):486-96. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.01.014. Epub 2009 Feb 26.
 54. Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, et al. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple based prospective cohort study – the LIFE study. *Hum Reprod.* 2014 May;29(5):1067-75. doi: 10.1093/humrep/deu032. Epub 2014 Mar 23.
 55. Nilni YI, Wesselink AK, Gradus JL, et al. Depression, anxiety, and psychotropic medication use and fecundability. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct;215(4):453.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.022. Epub 2016 Apr 27.
 56. Schliep KC, Mumford SL, Vladutiu CJ, et al. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology.* 2015 Mar;26(2):177-84. doi: 10.1097/EDE.0000000000000238.
 57. Петрова НН, Аристова ТА, Скларова АЮ. Влияние гендерных характеристик на психическую адаптацию больных эндогенными заболеваниями. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2007;(1):46-51. [Petrova NN, Aristova TA, Sklyarova AYU. Influence of gender characteristics on mental adaptation of patients with endogenous diseases. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina.* 2007;(1):46-51. (In Russ.)].
 58. Власов ПН. Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009;1(8):13-8. [Vlasov PN. Pregnancy with epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2009;1(8):13-8. (In Russ.)].
 59. Юрьева НВ, Маслова НН, Skorobogatova VA, Maslov NE. Возможный катамнез детей от больных эпилепсией: обзор клинических исследований и собственные наблюдения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(4):35-40. [Yur'eva NV, Maslova NN, Skorobogatova VA, Maslov NE. Possible follow-up of children patients with epilepsy: review of clinical trials and their own observations. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2017;9(4):35-40. (In Russ.)].
 60. Васильева АВ. Проблемы женского психического здоровья – междисциплинарный ракурс. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018;(2):51-6. [Vasil'eva AV. Women's mental health issues: interdisciplinary perspective. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie.* 2018;(2):51-6. (In Russ.)].
 61. Тювина НА, Коробкова ИГ. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):22-8. [Tyuvina NA, Korobkova IG. Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(1):22-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-22-28
 62. Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ, Гончарова ЕМ. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):45-51. [Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV, Goncharova EM. The relationship and interaction of menstrual and generative function and depressive disorders in women. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):45-51. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51
 63. Тювина НА. Депрессии у женщин. Москва: Сервье; 2006. 32 с. [Tyuvina NA. *Depressii u zhenshchin* [Depressions in women]. Moscow: Serv'e; 2006. 32 p.]
 64. Doyle M, Carballo A. Infertility and mental health. *Adv Psych Treat.* 2014;20(5):297.
 65. Стеняева НН, Хритинин ДФ, Чаусов АА, Григорьев ВЮ. Психосоматические и сексуальные расстройства у женщин с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2018;(4):86-93. [Stenyaeva NN, Khritinin DF, Chausov AA, Grigor'ev VYu. Psychosomatic and sexual disorders in women with infertility in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;(4):86-93. (In Russ.)].
 66. Sbaragli C, Morgante G, Goracci A, et al. Infertility and psychiatric morbidity. *Fertil Steril.* 2008 Dec;90(6):2107-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.045. Epub 2008 May 7.
 67. Klemetti R, Raitanen J, Sihvo S, et al. Infertility, mental disorders and well-being – A nationwide survey. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 May;89(5):677-82. doi: 10.3109/00016341003623746.
 68. Боева АВ. Заболеваемость населения Иркутской области, влияющая на становление и реализацию репродуктивной функции и здоровье потомства. Сибирский медицинский журнал. 2014;(7):90-4. [Boeva AV. Morbidity of the population of the Irkutsk region, affecting the formation and implementation of reproductive function and health of offspring. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2014;(7):90-4. (In Russ.)].
 69. Евсеев ВД, Мандель АИ, Лященко ГП. Немедикаментозная терапия сексуальных дисфункций и аффективных нарушений при опиоидной наркомании. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2015;(4):34-9. [Evseev VD, Mandel' AI, Lyashchenko GP. Non-drug therapy of sexual dysfunction and affective disorders in opioid addiction. *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii.* 2015;(4):34-9. (In Russ.)].
 70. Уваров ИА, Григорьева АМ, Хусайнова ЛР, Лекомцев ВТ. Гендерные особенности героинового наркомании. Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2011;(7):98-103. [Uvarov IA, Grigor'eva AM, Khusainova LR, Lekomtsev VT. Gender characteristics of heroin addiction. *Vestnik psikiatrii i psikhologii Chuvashii.* 2011;(7):98-103. (In Russ.)].
 71. Маруненко АА. Воздействие на репродуктивную систему никотина, алкоголя и наркотиков. В кн.: Современные проблемы формирования здорового образа жизни у студенческой молодежи. Материалы Международной научно-практической интернет-конференции. Минск; 2018. С. 226-9. [Marunenka AA. Effects on the reproductive system of nicotine, alcohol and drugs. In: *Sovremennyye problemy formirovaniya zdorovogo obraza zhizni u studentcheskoi molodezhi. Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoy*

eskoj internet-konferentsii [Modern problems of formation of a healthy lifestyle among students. Materials of the International scientific and practical Internet conference]. Minsk; 2018. P. 226-9.]

72. Айзикович БИ, Айзикович ИВ, Верба ОЮ и др. Исходы ВРТ у женщин, страдающих табакизмом. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012;(2):69. [Aizikovich BI, Aizikovich IV, Verba OYu, et al. VRT outcomes in women with tobacco use. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2012;(2):

69. (InRuss.)].

73. Ogawa M, Takamatsu K, Horiguchi F. Evaluation of factors associated with the anxiety and depression of female infertility patients. *Biopsychosoc Med*. 2011 Dec 23;5(1):15. doi: 10.1186/1751-0759-5-15.

74. Насырова РФ. Современное состояние проблемы изучения психического здоровья женщин с патологией репродуктивной системы. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2010;(1):52-5. [Nasyrova RF. The current state of the problem of studying the mental health of women with pathology of the

reproductive system. *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii*. 2010;(1):52-5. (InRuss.)].

75. Брутман ВИ. Клиника и психопатология эндогенных психических расстройств пограничного уровня, маскированных функциональными эндокринно-гинекологическими нарушениями. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 1989. 35 с. [Brutman VI. Clinic and psychopathology of borderline endogenous mental disorders masked by functional endocrine-gynecological disorders. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1989. 35 p.]

Поступила 27.06.2019

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.

Новые возможности терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза

Петров А.М., Ивашкова Е.В., Столяров И.Д.

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9

У пациентов с рассеянным склерозом (РС) существует высокий риск перехода заболевания во вторично-прогрессирующее течение (ВПРС). До настоящего времени не существовало достаточно эффективной терапии ВПРС. Сипонимод — селективный модулятор сфингозин-1-фосфат-рецепторов 1-го и 5-го типов, продемонстрировавший эффективность по сравнению с плацебо в замедлении прогрессирования инвалидизации у пациентов с ВПРС в международном клиническом исследовании III фазы (EXPAND).

В настоящем обзоре проанализированы данные о патофизиологии прогрессирования РС, особенностях механизма действия сипонимода, эффективности и безопасности его применения, в том числе по результатам исследования EXPAND. В этом исследовании изучалась эффективность сипонимода по показателю времени достижения прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 3 мес (3М-ППИ), оценивались также другие клинические и радиологические параметры. В анализ были включены данные 1651 пациента с ВПРС из 31 страны. У пациентов, получавших сипонимод, риск 3М-ППИ снизился в среднем на 21% по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Прием сипонимода положительно влиял на скорость когнитивных процессов. В группе сипонимода чаще встречались нетяжелые нежелательные явления, связанные с нарушением функции печени, а также артериальная гипертензия и инфекции верхних дыхательных путей. Сипонимод не вызвал повышения риска развития злокачественных новообразований. Сипонимод снижает риск прогрессирования инвалидизации у пациентов с ВПРС и имеет благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: рассеянный склероз, вторичное прогрессирование, сипонимод.

Контакты: Андрей Михайлович Петров; apetrov@ihb.spb.ru

Для ссылки: Петров АМ, Ивашкова ЕВ, Столяров ИД. Новые возможности терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):125–129.

New possibilities for the therapy of secondary progressive multiple sclerosis

Petrov A.M., Ivashkova E.V., Stolyarov I.D.

*N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia
9, Acad. Pavlov St., Saint Petersburg 197376*

Patients with multiple sclerosis (MS) are at high risk for transition to secondary progressive MS (SPMS). To date, there has not been a sufficiently effective therapy for SPMS. Siponimod is a selective sphingosine-1-phosphate types 1 and 5 receptor modulator that has been shown to be more effective than placebo in slowing the progression of disability in patients with SPMS in the international phase III (EXPAND) clinical trial.

This review analyzes data on the pathophysiology of MS progression, the features of the mechanism of action of siponimod, the efficiency and safety of its use, including those by the results of the EXPAND study. The latter studied the efficacy of siponimod by the time to 3-month confirmed disability progression (3M-CDP) and also assessed other clinical and radiological parameters. The analysis included data on 1,651 patients with SPMS from 31 countries. In the patients who received siponimod, the risk of 3M-CDP decreased by an average of 21% compared with those who took placebo. The administration of siponimod positively affected the speed of cognitive processes. Mild adverse events associated with liver failure, hypertension, and upper respiratory tract infections were more common in the siponimod group. Siponimod did not pose a higher risk for developing malignant neoplasms. The drug reduces the risk of disability progression in patients with SPMS and has a favorable safety profile.

Keywords: multiple sclerosis; secondary progression; siponimod

Contact: Andrey Mikhailovich Petrov; apetrov@ihb.spb.ru

For reference: Petrov AM, Ivashkova EV, Stolyarov ID. New possibilities for the therapy of secondary progressive multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):125–129.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-125-129

Течение и патофизиология

Рассеянный склероз (РС) — хроническое иммунологически опосредованное заболевание ЦНС. Возможны два варианта его течения: ремиттирующее и прогрессирующее. Прогрессирующее течение РС подразделяется на первично-прогрессирующее (ППРС) и вторично-прогрессирующее (ВПРС), при котором происходит нарастание тяжести симптомов на протяжении не менее полугода без стабилизации

или улучшения после ремиттирующей фазы заболевания и возможно прогрессирование с обострениями или без обострений [1]. Под прогрессированием следует понимать неуклонное нарастание неврологических нарушений, оцениваемое по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Патофизиология прогрессирующего РС до конца неясна. Предполагается несколько механизмов, ведущих к

ухудшению неврологической симптоматики и прогрессированию РС: хроническая активация микроглии, повреждение митохондрий аксонов, хроническое окислительное повреждение, потеря функционального равновесия вследствие демиелинизации и повышенная потребность в энергии, что приводит к виртуальной гипоксии в хронически демиелинизированных аксонах [2–4]. Большая доля активных очагов при РС с признаками воспаления обнаруживается у пациентов с ремиттирующим РС (РРС) и ранним ВПРС, со сдвигом в сторону неактивных очагов (бляшек), которые имеют тесную ассоциацию с продолжающимся аксональным повреждением на поздних стадиях ВПРС [5]. Менингеальное воспаление с эктопическими лимфоидными фолликулами и корковые очаги чаще встречаются при ВПРС, чем при РРС или ППРС [6, 7]. При прогрессирующем РС, в отличие от РРС, отмечается более диффузное повреждение ткани мозга. Вторичное прогрессирование, по мнению большинства исследователей, развивается независимо от воспалительной активности в нервной ткани. Хотя РРС и прогрессирующий РС различаются клинически, их основные патофизиологические механизмы перекрываются. Потеря аксонов начинается на ранних этапах РРС и со временем нарастает, постепенно приводя к клиническим проявлениям ВПРС, при котором наблюдается недостаточность компенсаторных механизмов [8]. Недавнее исследование, в котором оценивались различные критерии прогрессирования инвалидности и определения прогрессирования, показало, что регресс инвалидности после обострения происходил в 11–34% случаев прогрессирования в течение 5 последующих лет [9].

Терапия

За последние два десятилетия в арсенале неврологов появились эффективные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) и снижающие риск возникновения очагов воспаления в ЦНС и клинических обострений РРС. Вместе с тем до настоящего времени не существовало достаточно эффективной терапии восстановления утраченных функций или торможения прогрессирования заболевания, стимулирующей в том числе эндогенную регенерацию при прогрессирующих типах РС [10]. Используются различные подходы к терапии ВПРС, в частности применение митоксантрона, что может сопровождаться серьезными нежелательными явлениями (НЯ), кардиотоксичностью; в этом случае требуется тщательный и всесторонний анализ риска и пользы, что, по-видимому, может быть следствием ограниченных терапевтических альтернатив при ВПРС. В качестве возможной терапии ВПРС европейские специалисты предлагают окрелизумаб, кладрибин, интерферон бета, поскольку они зарегистрированы для форм РС с активными и частыми обострениями [11]. При ВПРС с обострениями показана клиническая эффективность только высоких доз интерферона бета и митоксантрона, при ВПРС без обострений позитивные результаты наблюдались при назначении митоксантрона [12]. У ходячих больных, не имеющих клинических обострений или выявленных при магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаков активности, инъекционные и пероральные ПИТРС не задерживают прогрессирования инвалидизации [13]. В недавнем исследовании установлено, что, несмотря на своевременное назначение ПИТРС, в частности интерферона бета, почти у трети пациентов с

ранней клинической активностью развивается ВПРС [14]. На протяжении многих лет активно продолжаются поиски иммунологических, биохимических, радиологических маркеров, которые позволят неврологам своевременно установить момент наступления фазы вторичного прогрессирования при РС [15]. Ранее нами было показано, что при переходе от ремиттирующего к прогрессирующему типу течения РС и нарастании тяжести заболевания отмечается региональное снижение скорости метаболизма глюкозы (СМГ) в сером веществе головного мозга, которое происходит в определенной последовательности, начинаясь с супплентарной и премоторной коры доминантного полушария. При прогрессирующих типах РС наблюдается функциональная реорганизация коры и подкоркового серого вещества мозга, компенсаторно развивающаяся по мере прогрессирования РС; при тяжелой инвалидизации данных, подтверждающих региональное компенсаторное повышение СМГ, не получено. Срыв функциональной реорганизации коры и подкоркового серого вещества у больных РС, по нашему мнению, может быть связан с развитием тотальной атрофии головного мозга и появлением локальной атрофии подкорковых структур, в первую очередь таламусов [16]. Однако надежные и четкие маркеры перехода РРС во вторичное прогрессирование до настоящего времени отсутствуют.

Проблема поиска терапии, эффективно замедляющей инвалидизацию и прогрессирование ВПРС, остается актуальной. В качестве перспективной терапии ВПРС можно рассматривать новый препарат сипонимод, обладающий противовоспалительными и нейропротективными свойствами.

Сипонимод

Сипонимод — иммуномодулятор нового поколения, действующий на рецепторы сфингозин-1-фосфата (SIP). По механизму действия он заметно отличается от финголимода, одобренного в России, европейских и американских странах для лечения РРС. В отличие от финголимода, действующего как агонист четырех из пяти SIP-рецепторов [17], сипонимод является мощным избирательным агонистом рецепторов 1-го и 5-го типов, не нуждается в фосфорилировании *in vivo* для перехода в активную форму. Прием сипонимода приводит к длительной интернализации SIP-рецепторов 1-го типа в лимфатических узлах *in vivo* и истощению миграции лимфоцитов из лимфатических узлов в кровотоки [18]. Таким образом, сипонимод снижает пул активированных лимфоцитов и предотвращает их прохождение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) для участия в аутоиммунно-воспалительном процессе в ткани мозга, являющемся характерным патологическим процессом при РС. В то же время сипонимод проникает через ГЭБ и модулирует активность астроглии и олигодендроглии через SIP-рецепторы 1-го типа на астроцитах и SIP-рецепторы 5-го типа на олигодендрокцитах [19]. Установлено, что такая модуляция способна оказывать нейропротективное действие в животных моделях РС [20]. Период полувыведения сипонимода гораздо короче, чем у финголимода (30 и 200 ч соответственно), поэтому его эффекты, в том числе побочные, после отмены заканчиваются раньше, что, несомненно, имеет позитивное значение при выборе ПИТРС. Сипонимод может в полной мере оказывать терапевтический эффект, не вызывая побочных реакций, опосредованных SIP-рецептором 3-го типа, таких как

повышение сосудистого тонуса, потенциально ведущее к развитию артериальной гипертензии. Зарегистрированные в доклинической фазе исследований признаки негативного хронотропного действия успешно смягчаются с помощью титрации дозы препарата, о чем свидетельствуют результаты исследования с подбором доз, показавшего, что ни один из режимов титрации не ассоциировался с клинически значимой брадикардией или нарушением сердечной проводимости [21]. Сходные данные получены и при повторном применении сипонимода после пропуска его приема или перерыва в лечении [22].

Сипонимод предназначен для монотерапии РС при пероральном приеме 1 раз в день.

Исследование EXPAND

К настоящему времени завершилось несколько исследований, посвященных клинической фармакологии и фармакокинетике сипонимода, исследование с титрацией дозы (BAF312) и крупное международное многоцентровое клиническое исследование III фазы у пациентов с ВПРС. В исследовании EXPAND был включен 1651 пациент в возрасте от 18 до 60 лет из 31 страны, в том числе 127 пациентов из России, с подтвержденным диагнозом ВПРС, с уровнем инвалидизации по расширенной шкале EDSS от 3,0 до 6,5 балла и подтвержденным прогрессированием инвалидизации в течение 2 лет до включения в исследование. Основными задачами EXPAND являлись изучение эффективности и безопасности сипонимода при ВПРС — основных параметров для принятия решения о регистрации и дальнейшем применении препарата в клинической практике [23]. Диагноз ВПРС основывался на прогрессирующем увеличении степени инвалидизации (в течение не менее 6 мес) в отсутствие обострений или же независимо от обострений. Титрация дозы проводилась в течение 6 дней для уменьшения риска появления брадикардии, далее 2/3 пациентов получали сипонимод в дозе 2 мг/сут, а 1/3 — плацебо в течение всего исследования.

Ожидаемая продолжительность основной части исследования EXPAND составляла около 3 лет, следующий период продолженного лечения — около 7 лет. Основная часть исследования была завершена раньше планируемого срока, после достижения 374 случаев подтвержденного прогрессирования инвалидизации в общей популяции пациентов и после того, как 95% пациентов получили лечение в течение как минимум 12 мес, что было достаточно для проведения статистического анализа. В данном исследовании принимали участие высокоинвалидизированные пациенты, что отличает его от проводившихся ранее клинических исследований при РС. При этом не менее 82% пациентов из группы сипонимода успешно завершили все предусмотренные протоколом визиты.

Пациенты наносили визиты в исследовательские центры регулярно, каждые 12 нед, для проведения осмотра в соответствии с протоколом. Каждые 3 мес оценивались статус пациента по EDSS, а также показатели тестов ходьбы на 25 футов (25 foot walking test, 25-FWT) и 9 колышков (9-hole peg test, 9-HPT). МРТ головного мозга выполнялась в момент визита исходной оценки и далее ежегодно, данные МРТ анализировались централизованно нейрорадиологами, «заслепленными» по отношению к клиническим и другим данным пациентов.

В случае прогрессирования инвалидизации, подтвержденной лечащим врачом через 6 мес, пациент мог либо остаться в двойной слепой фазе (с вероятностью продолжать прием плацебо в зависимости от группы, в которую он был распределен первоначально — сипонимод:плацебо — 2:1), либо начать терапию сипонимодом в открытой фазе исследования раньше срока, либо отказаться от лечения в этом исследовании и продолжить терапию другими разрешенными ПИТРС. Безопасность терапии оценивалась путем регистрации НЯ, а также с помощью обследований, определенных протоколом.

Основная первичная цель исследования — продемонстрировать эффективность сипонимода по сравнению с плацебо в отсрочке времени до подтвержденного прогрессирования инвалидизации в течение 3 мес (3м-ППИ). Достижение этой конечной точки оценивали с помощью EDSS. Балл по этой шкале должен был увеличиться по сравнению с исходным баллом, измеренным до начала приема сипонимода или плацебо (обычно во время визита исходной оценки), и оставаться стабильно увеличенным к следующему плановому визиту, который проходил не ранее чем через 3 мес. Критерием прогрессирования считалось нарастание балла EDSS на 1,0 при исходном балле 3,0–5,0 и на 0,5 при исходном балле 5,5–6,5. Регистрация балла EDSS для подтверждения прогрессирования должна была осуществляться вне любого текущего обострения РС. Ключевыми вторичными целями (конечные точки) были: время до достижения 20% ухудшения показателей ходьбы по 25-FWT, подтвержденного в течение 3 мес; разница в объеме очагов на T2-взвешенных изображениях (ВИ) при МРТ между исходным уровнем и в конце исследования. Дополнительными вторичными конечными точками исследования считались: время до достижения прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 6 мес (6м-ППИ); среднегодовая частота обострений (СЧО); процент изменения объема мозга между визитом исходной оценки и последующими визитами; количество очагов накопления контрастного вещества на T1-ВИ по данным ежегодно выполняемой МРТ, начиная с визита исходной оценки.

НЯ регистрировались и классифицировались по степени тяжести. Анализ безопасности проводился для всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата, отдельно для каждой группы участников (сипонимод и плацебо).

У пациентов, принимавших сипонимод, отмечено снижение риска 3м-ППИ на 21% по сравнению с группой плацебо. Исходя из анализа основных вторичных конечных точек, не показано статистически значимого влияния сипонимода на риск достижения 20% ухудшения показателей ходьбы по 25-FWT по сравнению с группой плацебо. Скорректированный объем увеличившихся очагов на T2-ВИ на 12-м и 24-м месяцах в группе сипонимода был значимо ниже, чем в группе плацебо (на 613 и 778 мл соответственно; $p=0,0001$). Сипонимод снижал риск достижения 6м-ППИ на 26% по сравнению с таковым в группе плацебо. СЧО в группе сипонимода была на 55% ниже, чем в группе плацебо. Скорость атрофии головного мозга замедлялась под влиянием сипонимода по сравнению с группой плацебо (среднее межгрупповое различие процентного снижения объема головного мозга между 12-м и 24-м месяцем составило 0,15%; $p=0,0002$). Также снижалось количество накапливающих контрастный препарат T1-очагов в головном

мозге (у 89 и 67% пациентов соответственно не выявлялись контрастирующие очаги на МРТ). Подробный анализ полученных результатов представлен L. Karpos и соавт. [24].

В данном исследовании не выявлено влияния препарата на результаты 25-FWT, что может быть связано как с относительно высокой вариабельностью показателей теста, так и с низким потенциалом для сохранения или улучшения функции нижних конечностей при прогрессирующем РС. Улучшение, вызванное терапией, может потребовать больше времени для наблюдения, чем обычно отведено в клиническом исследовании [25].

Анализ безопасности показал благоприятный профиль сипонимода. Общее количество НЯ было сопоставимо в группах сипонимода и плацебо: 89 и 82%. В группе сипонимода чаще встречались НЯ, связанные с нарушением функции печени, и артериальная гипертензия. Однако НЯ со стороны печени сводились к повышению уровня печеночных ферментов, билирубина. Общее количество пациентов, перенесших инфекционные заболевания, также было сопоставимым в группе сипонимода и плацебо, однако у пациентов, принимавших сипонимод, чаще встречались инфекции верхних дыхательных путей. Количество пациентов, перенесших инфекции, вызванные вирусом герпеса и вирусом варицелла-зостер, было незначительным как в группе сипонимода, так и в группе плацебо. Терапия сипонимодом не повышала риска развития злокачественных новообразований.

Важно отметить, что оценка безопасности, регистрация НЯ должны тщательно проводиться и репортироваться не только в рамках клинических исследований, но и в условиях реальной клинической практики после начала широкого применения любого нового ПИТРС [26], что позволит разработать и при необходимости скорректировать четкий алгоритм действий и план управления возможными рисками при терапии современными высокоэффективными препаратами на долгосрочную перспективу.

Несомненно, важным свойством сипонимода, помимо снижения количества циркулирующих лимфоцитов, является высокая аффинность к SIP-рецепторам 1-го и 5-го типов, которые встречаются на поверхности астроцитов, олигодендроцитов и микроглии, непосредственно участвующих в нейровоспалении в ЦНС и индуцирующих нейродегенерацию при РС. Возможно, что нейропротективное действие и соответствующее снижение скорости прогрессирования инвалидизации при приеме сипонимода связано с его центральными эффектами в отношении иммунных механизмов прогрессирующих форм РС при модуляции SIP-рецепторов 5-го типа, которые расположены на глиальных клетках [27].

Известно, что при РС у значительного числа пациентов имеются выраженные когнитивные нарушения [28], ко-

торые, как показано нами ранее [29], могут быть связаны с локализацией очагового поражения белого вещества головного мозга.

Дополнительный анализ результатов исследования EXPAND продемонстрировал положительное влияние сипонимода на важный элемент когнитивных функций — скорость когнитивных процессов у больных ВПРС. Наиболее значимые позитивные изменения зафиксированы у пациентов, получавших лечение на ранних стадиях заболевания, у которых значительное улучшение в стандартном тесте оценки скорости когнитивных процессов наблюдалось как в течение основного курса, так и в период продолженного наблюдения [30].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что для улучшения прогноза при РС и уменьшения риска прогрессирования инвалидизации наиболее выгодна ранняя терапия ВПРС — на этапе ВПРС с обострениями [31]. Это согласуется с результатами исследования EXPAND, в котором установлена менее выраженная эффективность препарата при увеличении возраста пациента, инвалидизации, длительности заболевания в момент начала терапии и при снижении активности заболевания [24]. Для выявления подтвержденного прогрессирования инвалидизации в условиях рутинной клинической практики должна проводиться регулярная оценка балла по EDSS. Учитывая положительный опыт применения таких препаратов, как сипонимод, диагноз ВПРС не следует устанавливать на поздних стадиях болезни, так как в этом случае значительная часть пациентов не получит адекватной терапии в период ее максимальной эффективности. На данном этапе нет оснований не соглашаться с парадигмой стадия-специфичного лечения РС, когда при прогрессирующем течении основное внимание следует уделять контролю за интратекальным воспалением, активировать нейропротективные механизмы, способствующие ремиелинизации, и улучшать метаболизм клеток мозга [32]. Выявление стойкого нарастания балла EDSS вне обострений у пациента с РС следует рассматривать как развитие ВПРС, требующее смены терапии на ПИТРС с доказанной эффективностью при ВПРС в сроки от полугода с начала прогрессирования вне обострений. Терапевтические возможности существенно расширены за счет доказанной эффективности сипонимода при ВПРС без обострений [33]. В 2019 г. сипонимод одобрен регуляторным органом США (Управление по контролю за лекарственными и пищевыми препаратами) для лечения рецидивирующих форм РС у взрослых, включая клинически изолированный синдром, РС и ВПРС. В России регистрация сипонимода ожидается в ближайшее время, что приведет к существенному прорыву в лечении РС в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Бойко АН, Столяров ИД. Расеянный склероз. Москва: Здоровье человека; 2015. 448 с. [Gusev EI, Boiko AN, Stolyarov ID. Rasseyannyi skleroz [Multiple sclerosis]. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2015. 448 p.]
2. Lassmann H, van Horssen J, Mahad DH. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2012 Nov 5;8(11):647-56. doi: 10.1038/nrneurol.2012.168. Epub 2012 Sep 25.
3. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):183-93. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X.
4. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):280-91. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70043-2.
5. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015 Nov;78(5):710-21. doi: 10.1002/ana.24497. Epub 2015 Aug 24.

6. Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007 Apr;130(Pt 4):1089-104.
7. Reynolds R, Roncaroli F, Nicholas R, et al. The neuropathological basis of clinical progression in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2011 Aug;122(2):155-70. doi: 10.1007/s00401-011-0840-0. Epub 2011 May 28.
8. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1):61-76.
9. Kalincik T, Cutter G, Spelman T, et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Nov;138(Pt 11):3287-98. doi: 10.1093/brain/awv258. Epub 2015 Sep 10.
10. Thompson AJ. Challenge of progressive multiple sclerosis therapy. *Curr Opin Neurol*. 2017 Jun;30(3):237-240. doi: 10.1097/WCO.0000000000000453.
11. Marrie RA, Montalban X. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Two guidelines (almost) passing in the night. *Mult Scler*. 2018 Apr;24(5):558-562. doi: 10.1177/1352458518767323.
12. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(2):92-106. [Boiko AN, Gusev EI. Modern algorithms for diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on individual assessment of the patient's condition. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):92-106. (InRuss.)].
13. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1779-87.
14. Rio J, Rovira A, Tintore M, et al. Disability progression markers over 6–12 years in interferon- β -treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2018 Mar;24(3):322-330. doi: 10.1177/1352458517698052. Epub 2017 Mar 13.
15. Захарова МН, редактор. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения: практическое руководство для врачей. Москва: Медиа Менте; 2018. 240 с. [Zakharova MN, editor. *Rasseyannyi skleroz: voprosy diagnostiki i lecheniya: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei* [Multiple sclerosis: diagnosis and treatment: a practical guide for doctors]. Moscow: Media Mente; 2018. 240 p.]
16. Ильвес АГ, Прахова ЛН, Катаева ГВ, Петров АМ. Клинико-радиологические (ПЭТ и МРТ) корреляции у больных рассеянным склерозом разной тяжести. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(3):81-6. [Il'ves AG, Prakhova LN, Kataeva GV, Petrov AM. Clinical and radiological (PET and MRI) correlations in patients with multiple sclerosis of different severity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(3):81-6. (InRuss.)].
17. Столяров ИД, Петров АМ, Ивашкова ЕВ и др. Инновационный механизм действия препарата финголимод при рассеянном склерозе. Русский медицинский журнал. 2011;(29):1812-5. [Stolyarov ID, Petrov AM, Ivashkova EV, et al. Innovative mechanism of action of fingolimod in multiple sclerosis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;(29):1812-5. (InRuss.)].
18. Pan S, Gray NS, Gao W, et al. Discovery of BAF312 (Siponimod), a potent and selective S1P receptor modulator. *ACS Med Chem Lett*. 2013 Mar 14;4(3):333-337.
19. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012 Nov;167(5):1035-1047.
20. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016 Aug 26;13(1):207. doi: 10.1186/s12974-016-0686-4.
21. Legangneux E, Gardin A, Johns D. Dose titration of BAF312 attenuates the initial heart rate reducing effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;75(3):831-41. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04400.x
22. Legangneux E, Shakeri-Nejad K, Aslanis V, et al. Cardiac Effects of Siponimod (BAF312) Re-initiation After Variable Periods of Drug Discontinuation in Healthy Subjects. *Clin Ther*. 2016 Mar;38(3):631-45.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.021
23. Столяров ИД, Петров АМ, Вотинцева МВ, Никифорова ИГ. Небиологические лекарственные средства сложного химического строения и их аналоги в патогенетической терапии рассеянного склероза: вопросы эффективности и безопасности при клиническом использовании. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):75-9. [Stolyarov ID, Petrov AM, Votintseva MV, Nikiforova IG. Non-biological complex drugs and their analogues in the pathogenetic therapy of multiple sclerosis: Issues of efficacy and safety in clinical use. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):75-9. (InRuss.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-75-79
24. Kappos L, Bar-Or A, Bruce A et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
25. Giovannoni G, Cutter G, Sormani M, et al. Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? The case for therapeutic lag and the asynchronous progressive MS hypotheses. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Feb;12:70-78. doi: 10.1016/j.msard.2017.01.007.
26. Столяров ИД, Петров АМ, Вотинцева МВ, Ивашкова ЕВ. Безопасность иммуносупрессорных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Нервные болезни. 2018;(3):16-21. [Stolyarov ID, Petrov AM, Votintseva MV, Ivashkova EV. Safety of immunosuppressive drugs that alter the course of multiple sclerosis. *Nervnye bolezni*. 2018;(3):16-21. (In Russ.)].
27. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells*. 2019 Jan 7;8(1). pii: E24. doi: 10.3390/cells8010024.
28. Planche V, Gibelin M, Cregut D, et al. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):282-9. doi: 10.1111/ene.12715
29. Вотинцева МВ, Минеев КК, Петров АМ и др. Связь когнитивных нарушений с локализацией очагов поражения белого вещества головного мозга у больных рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(2):57-60. [Votintseva MV, Mineev KK, Petrov AM, et al. Connection of cognitive disorders with localization of lesions of the white matter of the brain in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2):57-60. (InRuss.)].
30. Benedict R, Fox R, Tomic D, et al. Effect of Siponimod on Cognition in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS): Phase 3 EXPAND Study Subgroup Analysis. Poster presentation. 2019 American Academy of Neurology Annual Meeting.
31. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017 Apr 1;389(10076):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31320-4. Epub 2016 Nov 24.
32. Lassmann H. Targets of therapy in progressive MS. *Mult Scler*. 2017 Oct;23(12):1593-1599. doi: 10.1177/1352458517729455
33. Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Feb;20(2):143-150. doi: 10.1080/14656566.2018.1551363

Поступила 10.10.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Новартис 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.

Боль в спине: диагностические и дифференциальные аспекты

Менделевич Е.Г.

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

Ведение пациентов с болью в спине — междисциплинарная проблема, требующая комплекса диагностических и дифференциальных мероприятий. Несмотря на разработку алгоритмов дифференциальной диагностики и терапии боли в спине, ряд вопросов остается сложным для интерпретации, что может приводить к ошибкам при диагностике. В настоящем обзоре рассмотрены основные причины боли в спине, принципы их диагностики и лечения. Представлены данные исследований, посвященных терапии неспецифической боли в спине нестероидными противовоспалительными препаратами и миорелаксантами, в частности ацеклофенаком и толперизоном.

Ключевые слова: боль в спине; неспецифическая скелетно-мышечная боль; дифференциальная диагностика; нестероидные противовоспалительные препараты; миорелаксанты; ацеклофенак; толперизон.

Контакты: Менделевич Елена Геннадьевна; emenel@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г. Боль в спине: диагностические и дифференциальные аспекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):130–135.

Back pain: diagnostic and differential aspects

Mendelevich E.G.

Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia
49, Butlerov Str., Kazan 420012

Management of patients with back pain is an interdisciplinary problem requiring a package of diagnostic and differential measures. Despite the elaboration of algorithms for the differential diagnosis and therapy of back pain, a number of questions remain difficult to interpret, which can lead to diagnostic errors. This review considers the main causes of back pain and the principles of their diagnosis and treatment. It gives data from studies of therapy for nonspecific back pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants, aceclofenac and tolperisone in particular.

Keywords: back pain; nonspecific musculoskeletal pain; differential diagnosis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; muscle relaxants; aceclofenac; tolperisone.

Contact: Elena Gennadievna Mendelevich; emenel@mail.ru

For reference: Mendelevich EG. Back pain: diagnostic and differential aspects. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):130–135.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-130-135

Ведение пациентов с болью в спине — актуальная междисциплинарная проблема. Болью в спине страдает 75–80% населения, отмечается высокая распространенность инвалидизации вследствие боли в спине у людей молодого и среднего возраста. Несмотря на разработку алгоритмов дифференциальной диагностики и терапии боли в спине, ряд вопросов остается сложным для интерпретации, что может приводить к ошибкам при диагностике.

Боль в спине может быть классифицирована по длительности, локализации, этиологическому фактору, механизмам развития. Известна дифференциация боли, исходя из ее продолжительности: острая — менее 1 мес, подострая — от 1 до 3 мес и хроническая — более 3 мес. Такое условное деление в зависимости от длительности боли проводится для определения стратегии лечения, которая различается для острой и хронической боли.

Факторы, играющие роль при разных по остроте типах боли, также неоднородны. По мере прогрессирования боли

факторы непосредственного повреждения становятся второстепенными и на первый план выступают феномены, коморбидные хронической боли. В настоящее время спектр этих феноменов (психических, социальных) хорошо известен. Поэтому наиболее признанной стратегией лечения хронической боли в спине является биопсихосоциальный подход. Недавний опрос почти 200 тыс. человек в 43 странах показал, что у пациентов с болью в спине по крайней мере в 2 раза чаще может наблюдаться одно из пяти нарушений психического здоровья (депрессия, беспокойство, стресс, психоз и недосыпание) по сравнению с лицами без боли в спине [1]

Ведение пациентов с хронической поясничной болью — важная проблема здравоохранения во всем мире, что связано со значительным увеличением числа таких больных за последние десятилетия [2]. В глобальном систематическом обзоре отмечена линейная корреляция между возрастом и распространенностью боли в спине: в возрасте 20–59 лет этот показатель составляет 19,6%, а у пожилых людей — 25,4% [3].

К сожалению, несмотря на значительное внимание к проблеме боли в спине, за последнее десятилетие алгоритмы ее диагностики и терапии, уровень инвалидизации пациентов практически не изменились [4]. Боль в пояснице остается основной причиной потери рабочего времени и высокой потребности в реабилитации [5].

Боль в спине может быть вызвана неспецифическими (механическими) факторами, которые наблюдаются у подавляющего большинства пациентов (85–90%), и специфическими (немеханическими) причинами, обусловленными широким спектром воспалительных, системных, инфекционных, опухолевых заболеваний, а также отраженной болью и психической патологией (1–15%).

Специфическая боль в спине

Специфическая боль в спине, несмотря на невысокую частоту, нередко сопряжена с ошибками при дифференциальной диагностике. Диагностические алгоритмы боли в спине позволяют выявить пациентов с потенциально серьезной патологией (система «красных флагов») или экстравертебральными факторами, дебютирующими с боли в спине [6, 7].

Специфическая боль в спине может быть обусловлена ревматическими (анкилозирующий, реактивный, псориатический спондилит и др.); метаболическими (остеопоротические переломы, болезнь Педжета); инфекционными (эпидуральный абсцесс, остеомиелит позвонков); опухолевыми (первичные и метастатические опухоли, миеломная болезнь); гематологическими (гемоглобинопатии) заболеваниями. Среди симптомов, указывающих на серьезное/системное заболевание, наиболее значимы: лихорадка и потеря массы тела; боль в положении лежа/ночная боль; утренняя скованность более 30 мин; локализованная боль в костях; висцеральная боль; возраст моложе 50 лет; онкологические заболевания в анамнезе; сфинктерные нарушения/неврологический дефицит [8].

При панкреатите, холецистите, аневризме аорты, эндометриозе, патологии мочевой системы и др. может наблюдаться отраженная боль. Такая боль обычно не усиливается при движениях и не сопровождается болезненностью при пальпации позвоночника и в паравертебральных зонах. Но у пожилых пациентов с болью в нижней части спины без механических причин, даже при отсутствии характерных данных физического осмотра, следует исключить аневризму брюшной аорты [5].

Психические причины могут быть как инициирующими, так и вторичными, появляясь на том или ином этапе и дополняя патологические механизмы боли в спине.

Неспецифическая боль в спине

Неспецифическая боль в спине отмечается наиболее часто; этот термин объединяет группу разнообразных скелетно-мышечных нарушений: заболеваний мышц и связок спины, фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сустава и др. [9, 10]. Такая боль имеет множество причин: неспецифические факторы, стеноз позвоночного канала, поясничный спондилез, спондилолистез, сколиотическая деформация позвоночника, травмы позвоночника, межпозвоночная грыжа [11].

Мышечно-тонический и миофасциальный болевые синдромы могут возникать в ответ на первичное дегенера-

тивное повреждение позвоночника либо развиваться первично, сопровождаясь вариативным болевым синдромом. Нередко скелетно-мышечная боль бывает вызвана комбинированной причиной. Часто ее происхождение остается неясным, что, по многочисленным данным, не ухудшает исход лечения, учитывая преимущественную неспецифичность терапии.

Острая неспецифическая боль встречается в большинстве случаев и самостоятельно разрешается в течение нескольких недель. Полное выздоровление через 6 нед наступает более чем у 90% больных [10, 11].

Хроническое течение и функциональная тяжесть неспецифической поясничной боли определяются множеством факторов — нейрофизиологических, биомеханических, эмоциональных. В сравнительном исследовании 160 пациентов обнаружена корреляция неспецифической боли с демографическими характеристиками и изменениями позвоночника, позволяющая прогнозировать худший функциональный исход: возраст, коронарный и сагитальный дисбаланс позвоночника были связаны с поясничной болью у женщин, тогда как наклон таза, перекручивание туловища и апикальное отклонение — с болью у мужчин [12].

Радиологические исследования не рекомендованы при боли в спине; нередко обнаруживаемые дефекты, такие как spina bifida, грыжа Шморля, не являются причиной боли в спине. В то же время в случае сохранения болевого синдрома более 1 мес или при постоянных его рецидивах [10, 13], а также при наличии неврологического дефицита или подозрении на серьезное заболевание радиологическое исследование является обоснованным.

Несмотря на согласованность позиций алгоритмов магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной (КТ) томографии и клинической диагностики при боли в спине, в ряде случаев возникают трудности при интерпретации симптомов, дифференциации болевого синдрома. Прежде всего это касается таких нейровизуализационных «находок» в отсутствие неврологических проявлений, как межпозвоночная грыжа или спинальный стеноз. Отмечено, что у 2/3 пациентов имеются бессимптомные протрузии. В то же время показано, что дегенерация диска вызывает механосенсибилизацию дисковых афферентных нервных волокон, которая ассоциируется с болью в пояснице. Эти данные позволяют предполагать роль межпозвоночной грыжи в поддержании боли в спине при различных инициальных факторах [14].

Поясничный стеноз

Пояснично-спинальный стеноз — распространенная дегенеративная патология позвоночника, частота которой достигает 9% в общей популяции и до 47% у людей старше 60 лет; заболевание сопровождается выраженной болью и функциональными ограничениями [15, 16]. Еще в 1954 г. Н. Verbiest предложил «концепцию анатомической аномалии» — стеноза позвоночника поясничного отдела; однако до настоящего времени эта патология не имеет четкого определения [17]. Ее описывают как «клинический синдром боли в ягодицах или нижних конечностях, связанный с уменьшением необходимого пространства для нервно-сосудистых структур позвоночного канала в поясничном отделе позвоночника, который может возникать при наличии/отсутствии боли в спине». Поскольку не разработан «золотой стан-

дарт» диагностики поясничного стеноза, возникают трудности при его выявлении как причины боли в спине [16].

В ряде систематических обзоров указано, что основными факторами, которые нужно учитывать при диагностике поясничного стеноза, являются: пожилой возраст; иррадирующая в ноги боль, усиливающаяся при стоянии/ходьбе и облегчающаяся в положении сидя или наклоне; широкая походка; трудности при выполнении пробы Ромберга [18, 19]. Двигательные или сенсорные нарушения при ходьбе как признаки поясничного стеноза имеют различную чувствительность и специфичность [16]. Метаанализ 9 исследований ($n=36\ 228$) показал сложность данной проблемы: в 8 из этих исследований не получено достаточных доказательств, которые бы позволили исключить или подтвердить наличие поясничного стеноза, и только в 1 работе был полностью исключен поясничный стеноз, не сопровождавшийся функциональными неврологическими изменениями [20]. Считается, что у многих пациентов без клинических симптомов имеются рентгенологические признаки поясничного стеноза позвоночника. По данным N. Ishimotoy и соавт. [21], 30,4% пациентов имели тяжелый центральный стеноз, и только в 17,5% случаев наблюдались клинические проявления.

Сирингомиелия

Еще одна причина боли в спине (чаще шейно-грудной локализации) — миелопатии с медленным темпом развития. К ним относится сирингомиелия — патология спинного мозга с образованием полости, основным симптомом которой является боль. Как показывают наши исследования, болевой синдром, чаще комбинированный (ноцицептивно-невропатический), встречается в дебюте сирингомиелии у 70% больных и нередко остается единственным признаком на протяжении ряда лет, имитируя скелетно-мышечную патологию [22, 23]. Сирингомиелическое кистообразование чаще развивается вследствие нарушения движения цереброспинальной жидкости, вызванного мальформацией Киари. Но стеноз спинномозгового канала (врожденный или приобретенный, например грыжа, оссификация желтой или продольной связок) и другие причины сужения спинального субарахноидального пространства могут приводить к образованию вторичной сирингомиелии. Нейровизуализация является важнейшим методом диагностики этой патологии.

Знание всех аспектов МРТ-дифференциации необходимо для разграничения истинной сирингомиелии и сходной с ней патологии, обозначаемой при описании МРТ как «гидромиелия», «сирингогидромиелия», «расширение центрального канала». Дифференциация данных видов полостеобразования является принципиальной, так как гидромиелия (расширение центрального канала) не связана с наличием стеноза ликворных путей (мальформацией Киари или спинальными обструкторами) и является непрогрессирующим и асимптомным состоянием. Диаметр данной кисты составляет не более 4 мм, она может иметь разную форму и протяженность — веретенообразную с распространением на 1–3 сегмента или нитевидную и охватывать 10 сегментов и более.

Интерес к этой проблеме в рамках дифференциальной диагностики боли в спине связан с тем, что у 2/3 пациентов с расширением центрального канала отмечается болевой синдром. По нашим данным, у 81% таких больных имелась неспецифическая скелетно-мышечная боль, которая, веро-

ятно, не была связана с патологией спинного мозга. В исследовании F. Roser и соавт. [24], включавшем больных с гидромиелией (расширением центрального канала) и продолжавшемся более 3 лет, не выявлено нейровизуализационного и клинического прогрессирования патологии, что подтверждают и наши наблюдения таких пациентов на протяжении более 5 лет. Предполагается, что болевой синдром в этих случаях имеет скелетно-мышечное происхождение.

Недостаточная осведомленность врачей о подобном МРТ-феномене кистообразования служит причиной установления ошибочного диагноза сирингомиелии и отказа от тактики лечения, принятой при неспецифической боли в спине. В то же время увеличение частоты МРТ-исследований позвоночника приведет к выявлению этой патологии у большего числа пациентов.

Лечение

За последние несколько десятилетий предложено множество вариантов лечения боли в спине. Данные многочисленных клинических исследований, посвященных изучению причин боли в спине и ее лечению, часто противоречивы и не всегда имеют высокую доказательность [25]. Эффективные методы диагностики и лечения неспецифической боли в спине представлены в клинических рекомендациях [5, 26]. Поскольку патологоанатомическая причина неспецифической боли в пояснице часто неизвестна, для уменьшения боли и ее последствий применяют как фармакотерапию, так и нефармакологические методы [27].

При острой боли необходимо эффективное и быстрое ее купирование, которое позволяет предотвратить переход острой боли в хроническую. С этой целью рекомендовано использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Выбор НПВП проводится с учетом потенциально возможных осложнений при их приеме, и преимущество получают препараты со сбалансированным влиянием. В данной группе препаратов ацеклофенак (Аэртал®) имеет одно из лучших соотношений эффективности и безопасности.

Ацеклофенак применяется около 30 лет, его лидирующие позиции в лечении боли обосновываются данными многочисленных клинических испытаний. По структуре ацеклофенак близок к диклофенаку, являясь производным фенилацетиловой кислоты, и относится к неселективным НПВП. Ацеклофенак характеризуется большей селективностью в отношении циклооксигеназы (ЦОГ) 2. По данным S. Saraf и соавт. [28], ацеклофенак снижает активность ЦОГ2 более чем на 97% при меньшей активности в отношении ЦОГ1 (46%) и превосходит по селективности в отношении ЦОГ2 нимесулид и целекоксиб. Ацеклофенак быстро всасывается, его максимальная концентрация в плазме достигается через 1 ч после приема внутрь, что определяет его преимущество при купировании острой боли [29]. В многочисленных клинических исследованиях подтверждена высокая эффективность ацеклофенака при острой и хронической боли различного происхождения. По данным метаанализа 13 рандомизированных клинических исследований (РКИ), а также серии наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований, ацеклофенак обладает высоким терапевтическим потенциалом в отношении купирования боли при ревматических и неревматических заболеваниях, а также улучшения функции суставов и позвоночника [30].

Широкое использование ацеклофенака в мире и в России основано на его эффективности и низком уровне осложнений. В плацебо-контролируемом исследовании сравнительной частоты гастроинтестинальных осложнений у пациентов двух групп, принимавших в течение 2 нед ацеклофенак и диклофенак, при эндоскопии выявлены достоверно более частые изменения в группе диклофенака [31]. Более низкая по сравнению с другими НПВП частота серьезных гастроинтестинальных осложнений, продемонстрированная в ряде исследований при применении Аэртала®, объясняется его ЦОГ2-селективностью. По данным клинических и эпидемиологических исследований, этот препарат обладает благоприятной переносимостью в отношении не только желудочно-кишечного тракта, но и сердечно-сосудистой системы [32].

В сравнительном исследовании, в котором в течение 1 года изучали побочные эффекты ацеклофенака, мелоксикама и рофекоксиба, получены следующие показатели: 8,7 для ацеклофенака, 24,8 для мелоксикама и 52,6 для рофекоксиба. Сделан вывод о лучшем профиле безопасности ацеклофенака по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ2 [33].

Противовоспалительное действие ацеклофенака изучено как при различной патологии суставов, так и при неспецифической боли в нижней части спины. Многоцентровое двойное слепое исследование 227 больных с неспецифической острой болью в нижней части спины, которые получали ацеклофенак (по 100 мг 2 раза в сутки) и диклофенак (по 75 мг 2 раза в сутки), показало большую эффективность в уменьшении боли, улучшении двигательной активности и функциональных возможностей в группе ацеклофенака [34].

Метаанализ 9 РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность ацеклофенака по сравнению с другими НПВП или ацетаминофеном (контрольные препараты) у пациентов с остеоартритом, продемонстрировал сходное противовоспалительное действие ацеклофенака и препаратов контроля. При этом установлены большая эффективность ацеклофенака в улучшении функциональной активности, а также меньший уровень желудочно-кишечных нежелательных явлений по сравнению с другими анальгетиками [35].

Эффективность Аэртала® у пациентов со скелетно-мышечной болью в амбулаторной практике изучалась в исследовании АЛИСА [36]. Ацеклофенак был использован как первая ступень купирования острой/подострой боли. По показаниям к терапии добавляли миорелаксант толперизон (Мидокалм®). У подавляющего большинства больных Аэртал® или его комбинация с миорелаксантом позволяли максимально купировать боль в течение 4 нед. Оптимальность подобной ступенчатой комбинации Аэртала® и Мидокалма® в купировании боли была подтверждена и тем, что в последующем лишь 10% пациентов прибегли к иным схемам терапии.

В литературе также приводятся данные о меньшем количестве побочных эффектов у пациентов с артритом коленного сустава при приеме ацеклофенака по сравнению с диклофенаком и меньшей необходимости в использовании гастропротекторов при небольшой длительности терапии [37]. Учитывая это, авторы исследования предполагают вероятность уменьшения стоимости лечения и повышения приверженности терапии. В метаанализе 13 рандомизированных двойных слепых исследований, который включал данные 3574 пациентов с ревматоидным артритом и спон-

дилоартритом, получавших НПВП в течение 3–6 мес, отмечено меньшее количество (в 1,38 раза) побочных реакций при приеме ацеклофенака по сравнению с другими НПВП ($p < 0,001$) [38].

При сравнении терапии ацеклофенаком с контролируемым высвобождением (200 мг/сут) и ацеклофенаком для двукратного приема (по 100 мг 2 раза в день) у 100 пациентов (по 50 в каждой группе) с хронической болью в нижней части спины значимых различий в эффективности не выявлено. Однако в группе пациентов, получавших ацеклофенак с контролируемым высвобождением, чаще возникали гастроинтестинальные расстройства (диспепсия, изжога, тошнота, рвота, боль в животе, диарея), а также генерализованные и локальные отеки. Указанные различия, возможно, связаны с более длительным нахождением метаболитов ацеклофенака в организме [39]. Эти данные позволяют предполагать, что использование ацеклофенака с контролируемым высвобождением может быть менее безопасным, но требуют дополнительного изучения.

Согласно клиническим рекомендациям, целесообразным является включение в терапию миорелаксантов. В серии клинических исследований подтвержден противобольной эффект миорелаксантов при острой боли в спине [40]. Толперизон (Мидокалм®) — дериват пиперидина, центрально действующий миорелаксант с анальгетическим эффектом, который успешно используется в клинической практике при скелетно-мышечной боли. Базовый эффект препарата в отношении болезненного мышечного спазма нашел применение не только при различных неврологических заболеваниях, но и в ревматологической, ортопедической, травматологической практике. Толперизон ингибирует моносинаптические и полисинаптические рефлексy спинального уровня и ретикулярной формации в зависимости от дозы [41], воздействует на натриевые, а также кальциевые каналы (эффект торможения пресинаптического высвобождения нейромедиаторов) [42], оказывает мембраностабилизирующее действие. Важным его свойством является отсутствие седации, что обусловлено низким сродством к адренергическим, холинергическим, дофаминергическим и серотонинергическим рецепторам ЦНС [43]. Это выгодно отличает толперизон от других центральных миорелаксантов и значительно расширяет сферу его клинического применения.

Со времени публикации первого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 112 больных с рефлекторным болезненным мышечным спазмом, получавших монотерапию толперизоном, прошло более 20 лет [43]. Установленные в этом исследовании существенное уменьшение мышечного спазма и изменение порога болевой чувствительности, а также его безопасность были в последующем многократно подтверждены в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [44, 45].

Наличие у Мидокалма® не только миорелаксирующих, но и противобольных свойств показано в работе R. Rao и соавт. [44], включавшей 250 пациентов с острой и рецидивирующей болью в нижней части спины, которым назначали этот препарат в дозе 150 мг 3 раза в день: отмечены снижение болевого синдрома и увеличение функциональной активности. Исследование с участием 239 пациентов с острой неспецифической болью в спине, у которых оценивали эффективность совместного применения толперизона с НПВП в отношении боли и функционального статуса, чет-

ко продемонстрировало статистически значимое превосходство комбинированной терапии над монотерапией НПВП и безопасность такой комбинации. Авторы заключают, что толперизон в лекарственных формах для парентерального введения и приема внутрь можно считать эффективным и безопасным препаратом для комбинированной терапии у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины [45].

Наряду с противоболевым действием толперизона во многих исследованиях установлена низкая частота его побочных эффектов по сравнению с другими центральными

миорелаксантами. Так, в систематическом обзоре исследований, опубликованных до декабря 2017 г. и посвященных оценке эффективности ряда миорелаксантов в лечении острой неспецифической боли в пояснице, сделан ряд важных выводов. Главные из них касаются доказательности положительного влияния миорелаксантов на редукцию боли, что дает основания рекомендовать их использование в комбинации с НПВП [46]. При этом предпочтительным является назначение миорелаксантов центрального действия без седативного эффекта, к которым относится Мидокалм®.

ЛИТЕРАТУРА

- Stubbs B, Koyanagi A, Thompson T, et al. The epidemiology of back pain and its relationship with depression, psychosis, anxiety, sleep disturbances, and stress sensitivity: data from 43 low- and middle-income countries. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016 Nov - Dec;43:63-70. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2016.09.008. Epub 2016 Sep 30.
- Clark S, Horton R. Low Back Pain: A Major Global Challenge. *Lancet*. 2018 Jun 9; 391(10137):2302. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30725-6. Epub 2018 Mar 21.
- Meucci R, Fassa A, Faria N. Prevalence of Chronic Low Back Pain: Systematic Review. *Rev Saude Publica*. 2015;49. pii: S0034-89102015000100408. doi: 10.1590/S0034-8910.2015049005874. Epub 2015 Oct 20.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545–1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- Chenot J, Greitemann B, Kladny B, et al. Non-Specific Low Back Pain (On behalf of the National Care Guideline development group for non-specific back pain). *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Dec 25;114(51-52):883–890. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883.
- Tavee J, Levin K. Low Back Pain. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Apr;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):467–486. doi: 10.1212/CON.00000000000000449.
- Oliveira C, Maher C, Pinto R. 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.
- Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646–56. Epub 2003 Nov 14.
- 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. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
- Petersen T, Laslett M, Juhl C. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 May 12;18(1):188. doi: 10.1186/s12891-017-1549-6.
- Handa R. Low back pain-myths and facts. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 Jul-Aug;10(4):828–830. doi: 10.1016/j.jcot.2019.05.024. Epub 2019 May 29.
- Roman I, Luyten M, Croonenborghs H, et al. Relating the Diers formetric measurements with the subjective severity of acute and chronic low back pain. *Med Hypotheses*. 2019 Sep 4;133:109390. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109390. [Epub ahead of print]
- 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.
- Park E, Moon S, Suh H, et al. Disc degeneration induces a mechano-sensitization of disc afferent nerve fibers that associates with low back pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1608–1617. doi: 10.1016/j.joca.2019.07.010. Epub 2019 Jul 19.
- Kalichman L, Cole R, Kim D, et al. Spinal stenosis prevalence and association with symptoms: the Framingham Study. *Spine J*. 2009 Jul; 9(7):545–50. doi: 10.1016/j.spinee.2009.03.005. Epub 2009 Apr 23.
- Tomkins-Lane C, Melloh M, Smuck M, et al. Consensus on the clinical diagnosis of lumbar spinal stenosis: Results of an International Delphi Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016 Aug 1;41(15):1239–46. doi: 10.1097/BRS.0000000000001476.
- Haig A, Tong H, Yamakawa K, et al. Spinal stenosis, back pain, or no symptoms at all? A masked study comparing radiologic and electrodiagnostic diagnoses to the clinical impression. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Jul;87(7):897–903. doi: 10.1016/j.apmr.2006.03.016.
- De Schepper E, Overvest G, Suri P, et al. Diagnosis of lumbar spinal stenosis: an updated systematic review of the accuracy of diagnostic tests. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Apr 15;38(8):E469–81. doi: 10.1097/BRS.0b013e31828935ac.
- Cook C, Brown C, Michael K, et al. The clinical value of a cluster of patient history and observational findings as a diagnostic support tool for lumbar spine stenosis. *Physiother Res Int*. 2011 Sep;16(3):170–8. doi: 10.1002/pri.500. Epub 2010 Nov 11.
- Cook C, Cook C, Reiman M, et al. Systematic review of diagnostic accuracy of patient history, clinical findings, and physical tests in the diagnosis of lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J*. 2019 Jul 16. doi: 10.1007/s00586-019-06048-4. [Epub ahead of print]
- Ishimotoy N, Yoshimura S, Murakiz H, et al. Associations between radiographic lumbar spinal stenosis and clinical symptoms in the general population: the Wakayama Spine. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Jun;21(6):783–8. doi: 10.1016/j.joca.2013.02.656. Epub 2013 Mar 5.
- Менделевич ЕГ, Давлетшина РИ, Валиева ЛК. Клинические и нейровизуальные особенности сирингомиелии, манифестировавшей в различные возрастные периоды. Неврологический вестник. 2012;(4):45–51. [Mendelevich EG, Davletshina RI, Valieva LK. Clinical and neurovisual features of syringomyelia, manifested in various age periods. *Neurologicheskii vestnik*. 2012;(4):45–51. (In Russ.)].
- Менделевич ЕГ. Острый дебют сирингомиелии. Казанский медицинский журнал. 2002;(1):64–5. [Mendelevich EG. The acute debut of syringomyelia. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2002;(1):64–5. (In Russ.)].
- Roser F, Ebner F, Sixt C, et al. Defining the line between hydromyelia and syringomyelia. A differentiation is possible based on electrophysiological and magnetic resonance imaging studies. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Feb;152(2):213–9; discussion 219. doi: 10.1007/s00701-009-0427-x. Epub 2009 Jun 16.
- O'Connell N, Cook C, Wand B, et al. Clinical guidelines for low back pain: A critical review of consensus and inconsistencies across three major guidelines. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Dec;30(6):968–980. doi: 10.1016/j.berh.2017.05.001. Epub 2017 Jun 9.
- Meroni R, Piscitelli D, Ravasio C, et al. Evidence for managing chronic low back pain

- in primary care: a review of recommendations from high-quality clinical practice guidelines. *Disabil Rehabil.* 2019 Aug 1;1-15. doi: 10.1080/09638288.2019.1645888. [Epub ahead of print] 27. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet.* 2017 Feb 18;389(10070):736-747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9. Epub 2016 Oct 11.
28. Saraf S, Singh D, Garg G, et al. Aceclofenac: a patent non-steroidal anti-inflammatory drug in latest reviews. *Latest Rev.* 2006;4(3):119-24.
29. Dahiya S, Kaushik A, Pathak K. Improved Pharmacokinetics of Aceclofenac Immediate Release Tablets Incorporating its Inclusion Complex with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin. *Sci Pharm.* 2015 Feb 2;83(3):501-10. doi: 10.3797/scipharm.1509-07. Print 2015 Jul-Sep.
30. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs.* 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012.
31. Wood S, Fitzpatrick K, Brodie R, et al. Pharmacokinetics and metabolism a new NSAID/analgesic aceclofenac in man. *Pharm Res.* 1990;7(9):212.
32. Насонова ВА. Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. *Терапевтический архив.* 2005;(5):87-90. [Nasonova V.A. Aceclofenac (aertal) in rheumatological practice. *Terapevticheskii arkhiv.* 2005;(5):87-90. (In Russ.)].
33. Raber A, Heras J, Costa J, et al. Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Jun;3(2):225-30.
34. Schattenkirchner M, Milachowsk K. A double-blind, multi-center clinical trial comparing the efficacy and tolerability of ace-clofenac with diclofenac — resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol.* 2003 May;22(2):127-35.
35. Patel P, Patel T. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
36. Гонтаренко НВ, Цурган АВ, Каратеев АЕ. Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности анальгетических средств. Предварительные данные программы АЛИСА (Анальгетическое Лечение с использованием Системного Алгоритма). Современная ревматология. 2016;10(4):35-40. [Gontarenko NV, Tsurgan AV, Karatev AE. Treatment for acute/subacute musculoskeletal pain, by using an algorithm for stepwise choice of analgesic drugs and for monitoring their efficacy: preliminary data of the analgesic treatment using systemic algorithm (ATUSA) program. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):35-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-35-40
37. Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2013 Jul;29(7):849-59. doi: 10.1185/03007995.2013.795139. Epub 2013 Apr 30.
38. Peris F, Bird HA, Serni U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur Rheumatol Inflamm.* 1996;16:37-45.
39. Yang JH, Suk KS, Lee BH, et al. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J.* 2017 May;58(3):637-643. doi: 10.3349/ymj.2017.58.3.637.
40. Van Tulder M, Touray T, Furlan A, et al; Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: A systematic review within the framework of the cochrane collaboration Spine (Phila Pa 1976). 2003 Sep 1; 28(17):1978-92. doi: 10.1097/01.BRS.0000090503.38830.AD.
41. Morikawa K, Oshita M, Yamazaki M, et al. Pharmacological studies of the new centrally acting muscle relaxant 4'-ethyl-2-methyl-3-pyrrolidinopropiophenone hydrochloride. *Arzneimittelforschung.* 1987 Mar;37(3):331-6.
42. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J.* 2014 Jul 11;8:17-22. doi: 10.2174/1874104501408010017. eCollection 2014.
43. Pratzel H, Alken R, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain.* 1996 Oct; 67(2-3):417-25.
44. Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocol chitoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J.* 2012 Jun;6(2):115-22. doi: 10.4184/asj.2012.6.2.115. Epub 2012 May 31.
45. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(11):69-78. [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(11):69-78. (In Russ.)].
46. Чибя Л, Жусупова АС, Лихачев СА и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(12):100-13. [Chiba L, Zhussupova A, Likhachev S, et al. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018;118(12):100-13. (In Russ.)].

Поступила 27.10.2019

Публикация статьи поддержана АО «Гедон Рихтер Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению

Антоненко Л.М., Застенская Е.Н.

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

Причиной персистирующего постурального перцептивного головокружения (ПППГ) считается хроническая дисфункция системы регуляции поддержания равновесия в целом и вестибулярной системы в частности, которая вызывает стойкое ощущение головокружения и/или неустойчивости. Патогенетические механизмы ПППГ связаны с нарушением адаптации к остро возникшему эпизоду головокружения или неустойчивости, обусловленному различными причинами: вестибулярными, липотимическими или эмоциональными. Пациенты тяжело переживают ПППГ, что нередко приводит к избегающему поведению и даже инвалидизации. Большое значение имеют своевременная диагностика данного расстройства и назначение правильного лечения, включающего вестибулярную реабилитацию, антидепрессанты и когнитивно-поведенческую терапию. Разработанные в настоящее время новые методы лечения ПППГ имеют высокую терапевтическую эффективность. Среди лекарственных средств для улучшения вестибулярной компенсации показана эффективность экстракта *Ginkgo biloba*.

Ключевые слова: персистирующее постуральное перцептивное головокружение; вестибулярная реабилитация; когнитивно-поведенческая терапия; стабيلографическая платформа; биологическая обратная связь; экстракт *Ginkgo biloba*.

Контакты: Людмила Михайловна Антоненко; luda6917@yandex.ru

Для ссылки: Антоненко ЛМ. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):136–140.

Persistent postural-perceptual dizziness: current approaches to diagnosis and treatment

Antonenko L.M., Zastenskaya E.N.

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

The cause of persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) is considered to be chronic dysfunction of the regulatory system for maintaining equilibrium in general and that of the vestibular system in particular, which causes a persistent sensation of dizziness and/or unsteadiness. The pathogenetic mechanisms of PPPD are associated with impaired adaptation to an acute vertigo or unsteadiness episode due to various causes (vestibular, lipothymic, or emotional).

Patients severely experience PPPD, which often leads to avoidant behavior and even disability. The timely diagnosis of this disorder and the use of right treatment, including vestibular rehabilitation, antidepressants, and cognitive behavioral therapy, are of great importance. Currently developed new treatments for PPPD are highly therapeutically effective. Among the medicines, *Ginkgo biloba* extract has been shown to be effective in improving vestibular compensation.

Keywords: persistent postural-perceptual dizziness; vestibular rehabilitation; cognitive behavioral therapy; stabilographic platform; biofeedback; *Ginkgo biloba* extract.

Contact: Lyudmila Mikhailovna Antonenko; luda6917@yandex.ru

For reference: Antonenko LM, Zastenskaya EN. Persistent postural-perceptual dizziness: current approaches to diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):136–140.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-136-140

Головокружение и неустойчивость — одна из самых частых причин обращения к неврологам и врачам общей практики. По разным данным, около трети популяции страдает заболеваниями, проявляющимися данными синдромами [1]. На персистирующее постурально-перцептивное головокружение (ПППГ) приходится 12–15% всех случаев посещения врачей по поводу головокружения и неустойчивости [2, 3]. Среди причин обращения пациентов с жалобами на головокружение в амбулаторной практике ПППГ занимает 2-е место после заболеваний периферического отдела вес-

тибулярной системы [4, 5]. Часто ПППГ развивается после перенесенного эпизода истинного вестибулярного головокружения с вращением окружающих предметов, тошнотой, чувством тревоги, страха [2, 4]. В 60–70% случаев длительность ПППГ составляет 12 мес и более, ощущение неустойчивости значительно ухудшает качество жизни больных, негативно влияя на профессиональную деятельность и социальную адаптацию [2, 4]. Нередко пациенты с ПППГ жалуются на снижение внимания, общую слабость, сердцебиение, чувство нехватки воздуха, снижение аппетита, тревогу,

эмоциональную лабильность, нарушение сна. При этом причиной этих расстройств пациенты считают головокружение, нередко они уверены, что страдают тяжелым заболеванием, которое врачи не могут диагностировать, и это значительно усиливает тревогу. Пациенты постоянно обращаются к разным специалистам, проходят большое количество обследований, прислушиваются к каждому симптому, в результате они стараются избегать двигательной активности, постоянно фиксируют голову, что, в свою очередь, приводит к функциональному изменению походки и усилению проявлений ПППГ. Нередко пациенты отрицают связь имеющейся психотравмирующей ситуации с проявлениями ПППГ, что может значительно затруднять лечение.

Клинические проявления и диагностические критерии

ПППГ — хроническое функциональное расстройство нервной системы, характеризующееся головокружением без ощущения вращения и неустойчивостью. Симптомы заболевания усиливаются в вертикальном положении, при ходьбе, в ситуациях с движущимися визуальными стимулами (поток движущихся машин, мерцание витрин или движение большого числа людей). Симптомы ПППГ значительно уменьшаются при отвлечении внимания пациента, однако они могут вернуться внезапно без видимой причины. ПППГ может развиваться после возникновения головокружения или неустойчивости в результате вестибулярного, неврологического или психического расстройства. Предполагается, что после перенесенного эпизода головокружения происходит усиление постурального контроля в высших регуляторных центрах головного мозга, возникает избыточная зависимость от визуальных стимулов при выработке стратегии поддержания равновесия и пространственной ориентации. Высокая тревожность и повышенный контроль устойчивости в острый период заболевания могут способствовать фиксации этих рефлексивных реакций в головном мозге, которые затем облегчают взаимодействия между корковыми зрительными и эмоционально-аффективными центрами. Дезадаптивные когнитивно-поведенческие реакции приводят к вторичным психологическим и функциональным нарушениям, таким как страх падения, тревожные или депрессивные расстройства и функциональные нарушения походки [2]. Эта гипотеза подтверждается данными функциональной магнитно-резонансной томографии у пациентов с ПППГ, у которых по сравнению с группой контроля выявлены снижение связей между областями, вовлеченными в мультисенсорную вестибулярную обработку и пространственную ориентацию, и увеличение активности в сетях, связывающих визуальную и эмоциональную обработку [3]. В клинической картине могут доминировать различные проявления заболевания: в одних случаях это ощущение головокружения, неустойчивости и гиперчувствительность к движению и визуальным стимулам, в других — фобические расстройства, избегание провоцирующих ситуаций и функциональные нарушения походки. Долгое время для обозначения данного расстройства использовались различные термины: «фобическое постуральное головокружение», «зрительное головокружение», «хроническое субъективное головокружение», «психогенное нарушение походки» и др. [6–8]. Не так давно, по инициативе Общества Барани, эти термины были объединены собирательным названием «Персистирующее постуральное перцептивное головокруже-

ние», которое было признано Всемирной организацией здравоохранения и включено в МКБ-11 [9]. Также ПППГ вошло в недавно созданную Международную классификацию вестибулярных расстройств [10].

Диагностические критерии ПППГ [9]:

1. Постоянное ощущение покачивания или шаткости и/или невращательного головокружения, длящееся не менее 3 мес, иногда ежедневное:

- симптомы сохраняются часами, но могут колебаться по степени выраженности;
- симптомы необязательно присутствуют постоянно.

2. Ощущение головокружения появляется без специфических провоцирующих факторов, но может усугубляться тремя факторами: при переходе в вертикальное положение; активными и пассивными движениями, а также под воздействием зрительной стимуляции (мелькание предметов вокруг, движущиеся объекты).

3. Заболевание провоцируется неврологическим, соматическим или психогенным расстройством, проявляющимся вестибулярным головокружением, расстройствами равновесия или ощущением неустойчивости. Провоцирующие ПППГ расстройства могут возникать остро, рецидивировать или персистировать:

- если заболевание провоцируется острым или рецидивирующим расстройством, то в дебюте проявления ПППГ могут также носить эпизодический характер, становясь постоянными лишь со временем;

- если заболевание изначально возникает как результат хронического расстройства, то проявления ПППГ сразу воспринимаются как хронические; со временем они прогрессируют и усугубляются.

4. Симптомы заболевания значимо ухудшают качество жизни больного и становятся причиной хронического стресса.

5. Симптомы не могут быть объяснены другими заболеваниями.

В проспективном исследовании пациентов, которых наблюдали в течение 3–12 мес после острых или эпизодических вестибулярных заболеваний, таких как вестибулярный нейронит или доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), отмечено возникновение ПППГ в 25% случаев, что позволяет предположить более широкую его распространенность, чем считалось ранее [9].

Выраженность клинических проявлений ПППГ может варьироваться, симптомы могут нарастать и ослабевать в зависимости от выраженности самоконтроля, настороженности, тревожности, но обычно в той или иной степени они присутствуют постоянно. При этом, как и при многих функциональных неврологических расстройствах, отмечается клиническое несоответствие между выраженностью субъективных проявлений головокружения и сохраняющейся способностью выполнять сложные задания на поддержание равновесия [2, 4, 9].

В 25% случаев провоцирующим фактором ПППГ становится вестибулярное расстройство (например, ДППГ или вестибулярный неврит), в 20% — приступ вестибулярной мигрени [10]. ПППГ может быть вызвано приступами паники (15%) или генерализованным тревожным расстройством (15%). ПППГ развивалось также после легкой черепно-мозговой травмы или травмы шейного отдела позвоночника (15%). Реже оно может возникать вследствие нарушений

сердечного ритма или побочных реакций на лекарства (3%) [10]. При этом клинические проявления ПППГ обычно развиваются по мере исчезновения симптомов органического расстройства [4–8, 10].

Для диагностики ПППГ необходимы тщательно собранный анамнез, соответствие диагностическим критериям данного расстройства. Не следует считать ПППГ диагнозом исключения. Для выявления органического поражения вестибулярного анализатора и системы поддержания равновесия проводят тщательное неврологическое и нейровестибулярное обследование с оценкой нистагма, пробой Хальмаги (для оценки вестибулоокулярного рефлекса), пробой Унтербергера (для оценки вестибулоспинального рефлекса), позиционными пробами Дикса–Холлпайка, МакКлюра–Пагнини (для диагностики ДППГ), простой и усложненной пробой Ромберга (для определения устойчивости пациента с открытыми и закрытыми глазами), толчковыми пробами (для оценки постуральных рефлексов), а также исследование ходьбы пациента (с оценкой основных шаговых параметров: частоты, длины и базы шага, отклонения относительно вектора движения), пробу на тандемную ходьбу. Обязательно выполнение пробы на ортостатическую гипотензию с оценкой разницы артериального давления в положении лежа и при вставании. Из дополнительных методов обследования целесообразно применять видеонистагмографию с калорической пробой, стабิโลграфию [2, 4, 7].

Дифференциальную диагностику следует проводить с периферическим или центральным вестибулярным дефицитом, вегетативными расстройствами, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Важно подробно расспрашивать пациента о симптомах мигрени, панических атак и генерализованной тревоги, поскольку эти три состояния являются коморбидными для ПППГ. Побочные эффекты многих лекарственных средств могут напоминать симптомы ПППГ. В этих случаях необходимо обращать внимание на совпадение времени возникновения симптомов головокружения и начала приема или изменения дозы препаратов [2, 4, 7]. Большое значение имеет выявление симптомов тревоги и депрессии у пациентов с жалобами на головокружение и неустойчивость. Целесообразно использовать стандартизированные опросники для обнаружения тревожно-фобических и депрессивных расстройств, которые могут потребовать дополнительной коррекции [2, 11–13]. Страх падения чаще встречается при ПППГ, чем при панических расстройствах. Целесообразно выяснять, избегает ли пациент ситуаций, в которых может произойти падение (например, значительно ограничивает самостоятельное передвижение из-за страха падения). Если страх падения приводит к ограничительному поведению, то при подборе терапии необходимо учитывать наличие фобического расстройства [2, 4, 7, 8, 12, 14–19].

У большинства пациентов с ПППГ при исследовании походки не выявляется значимых нарушений устойчивости и ходьбы, но могут отмечаться минимальные трудности при выполнении усложненных тестов из-за умеренной осторожности. Иногда у пациентов с ПППГ наблюдаются неустойчивость и компенсаторное разведение рук во время теста Ромберга. У некоторых пациентов могут развиваться вторичные функциональные нарушения походки по типу медленной или осторожной походки и/или «ходьбы по льду» [20]. В отличие от нарушений ходьбы высшего уровня, пат-

терн походки при ПППГ остается неизменным на протяжении всего движения.

Важным диагностическим критерием функционального нарушения является улучшение походки при отвлечении внимания [2, 4, 21]. Так, используются различные методики отвлечения внимания: при проверке устойчивости в позе Ромберга можно попросить пациента называть число, которое исследователь пишет ему пальцем на спине, при ходьбе можно давать задание повернуть глаза влево или вправо. Эти методики более эффективны (поскольку они нелогичные), чем задания на когнитивную нагрузку, такие как вычитание числа 7 из 100 или перечисление месяцев в обратном порядке [21]. Также для улучшения устойчивости можно использовать усложнение двигательной задачи: тандемную ходьбу, ходьбу спиной вперед [22]. Эти тесты подтверждают диагноз функционального расстройства походки, с их помощью можно объяснить пациенту характер заболевания, обратимость нарушений устойчивости и необходимость выполнения вестибулярной гимнастики для улучшения поддержания равновесия [2, 7, 21, 22].

Лечение

Лечение пациентов с ПППГ требует комплексного подхода. Важно, чтобы пациент активно участвовал в процессе лечения [2, 4, 17–19]. К нелекарственным способам коррекции ПППГ относятся психотерапевтические методы. Пациента информируют о характере его заболевания, что позволяет ему преодолеть страх перед возможным тяжелым органическим заболеванием. Эффективна когнитивно-поведенческая терапия, которая направлена на коррекцию мыслительных искажений тревожно-депрессивной природы [1, 4, 7, 9–15, 23]. Методика психической десенсибилизации способствует изменению избегающего поведения: пациент должен сознательно стремиться побороть страх перед головокружением, целенаправленно посещая места, которые провоцируют головокружение [4, 7, 23].

Положительный эффект продемонстрировало сочетание психотерапии с методиками вестибулярной реабилитации на стабิโลграфической платформе с биологической обратной связью (БОС). Данные постурографии свидетельствуют о трудностях постурального контроля при множественных сенсорных стимулах у пациентов с ПППД, что указывает на нарушение адаптивных реакций системы поддержания равновесия у данной категории больных [24]. Программы реабилитации на стабิโลграфической платформе с БОС включают в себя упражнения на габитуацию и адаптацию. В результате происходит редукция патологических реакций вестибулярной системы, формируются новые операционные модели поддержания устойчивости [4]. Большую роль также играет самостоятельное регулярное выполнение пациентами упражнений для тренировки равновесия, поскольку они дают уверенность в своих силах и способствуют редукции патологических реакций [4, 7, 15, 23].

Для медикаментозной терапии психогенного головокружения могут использоваться антидепрессанты: ингибиторы обратного захвата серотонина или серотонина и норадреналина, три- или тетрациклические антидепрессанты [4, 7]. Препараты этих групп следует принимать длительно, средняя продолжительность курса лечения составляет 3–6 мес.

Триггерами развития ПППГ могут служить сосудистые заболевания головного мозга. При головокружении на фоне

сосудистых поражений головного мозга эффективен стандартизированный экстракт *Ginkgo biloba* (Танакан®), содержащий ряд различных веществ, в частности флавоноиды и терпеноиды, которые обладают нейропротективными и вазоактивными свойствами. Препарат способствует улучшению настроения, предотвращению дефицита памяти, а также уменьшению выраженности головокружения и неустойчивости как периферического, так и центрального генеза [25–28]. Механизм действия Танакана® связывают с повышением выработки NO в кровеносных сосудах, что приводит к улучшению как периферического, так и центрального кровотока в сосудах небольшого калибра. Препарат модулирует различные нейротрансмиттерные системы: он является мощным ингибитором моноаминоксидазы А, а также обратного захвата дофамина и норадреналина. Кроме того, экстракт *Ginkgo biloba* обладает стабилизирующим и протективным эффектом в отношении функции митохондрий [27, 28]. Показано благоприятное влияние этого препарата на поведенческие и

психологические аспекты, включая тревогу и депрессию [25–30]. Доказан дозозависимый специфичный анксиолитический эффект Танакана® у пациентов с генерализованным тревожным расстройством [25, 30], что важно при лечении как вестибулярного головокружения, так и ПППГ.

Заключение

Таким образом, выделение ПППГ в отдельную нозологическую форму с четко очерченными диагностическими критериями позволяет улучшить диагностику данного заболевания. Наиболее эффективен комплексный подход к лечению ПППГ — использование когнитивно-поведенческой терапии, медикаментозного лечения и вестибулярной реабилитации [2, 4, 7, 9–15, 23]. В многочисленных исследованиях показаны высокая эффективность и безопасность Танакана® у пациентов с головокружением различного генеза, а также сопутствующими эмоционально-аффективными расстройствами [25–30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Parfenov VA, Golyk VA, Matsnev EI, et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS One*. 2017 Mar 30;12(3):e0174114. doi: 10.1371/journal.pone.0174114. eCollection 2017.
2. Popkirev S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): A common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol*. 2018 Feb;18(1):5-13. doi: 10.1136/practneurol-2017-001809. Epub 2017 Dec 5.
3. Lee JO, Lee ES, Kim JS, et al. Altered brain function in persistent postural perceptual dizziness: A study on resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp*. 2018 Aug;39(8):3340-3353. doi: 10.1002/hbm.24080. Epub 2018 Apr 15.
4. Антоненко ЛМ. Психогенное головокружение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):50-4. [Antonenko LM. Psychogenic dizziness. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):50-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-50-54
5. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Лекарственная терапия периферического вестибулярного головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):106-10. [Antonenko LM, Parfenov VA. Drug therapy for peripheral vestibular vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):106-10. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2017-1-106-110
6. Xue H, Chong Y, Jiang ZD, et al. Etiological analysis on patients with vertigo or dizziness. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018 Apr 24;98(16):1227-1230. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.16.008.
7. Dieterich M, Staab JP. Functional dizziness: From phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb;30(1):107-113. doi: 10.1097/WCO.0000000000000417.
8. Dieterich M, Staab JP, Brandt T. Functional (psychogenic) dizziness. *Handb Clin Neurol*. 2016;139:447-468. doi: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00037-0.
9. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): consensus document of the committee for the classification of vestibular disorders of the b3r3ny society. *J Vestib Res*. 2017;27(4):191-208. doi: 10.3233/VES-170622.
10. Bisdorff AR, Staab JP, Newman-Toker DE. Overview of the International Classification of Vestibular Disorders. *Neurol Clin*. 2015 Aug;33(3):541-50, vii. doi: 10.1016/j.ncl.2015.04.010.
11. Staab JP, Ruckenstein MJ. Expanding the differential diagnosis of chronic dizziness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Feb;133(2):170-6.
12. Stone J. Functional neurological disorders: The neurological assessment as treatment. *Pract Neurol*. 2016 Feb;16(1):7-17. doi: 10.1136/practneurol-2015-001241. Epub 2015 Dec 29.
13. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006 May 22;166(10):1092-7.
14. Wuehr M, Brandt T, Schniepp R. Distracting attention in phobic postural vertigo normalizes leg muscle activity and balance. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):284-288. doi: 10.1212/WNL.0000000000003516. Epub 2016 Dec 14.
15. Popkirev S, Stone J, Holle-Lee D. Treatment of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) and Related Disorders *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Oct 13;20(12):50. doi: 10.1007/s11940-018-0535-0.
16. Trindade A, Goebel JA. Persistent postural-perceptual dizziness - a systematic review of the literature for the balance specialist. *Otol Neurotol*. 2018 Dec;39(10):1291-1303. doi: 10.1097/MAO.0000000000002010.
17. Horii A. Anxiety, depression, and persistent postural perceptual dizziness: International classification of vestibular disorders by Barany Society. *Equilibrium Research*. 2017;76(4):316-22. doi: 10.3757/jser.76.316
18. Есин РГ, Хайруллин ИХ, Мухаметова ЭР, Есин ОР. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(4):28-33. [Esin RG, Khairullin IKh, Mukhametova ER, Esin OR. Persistent postural-perceptual dizziness. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):28-33. (In Russ.)].
19. Spiegel R, Rust H, Baumann T, et al. Treatment of dizziness: an interdisciplinary update. *Swiss Med Wkly*. 2017 Dec 27;147:w14566. doi: 10.4414/smww.2017.14566. eCollection 2017.
20. Heinrichs N, Edler C, Eskens S, et al. Predicting Continued Dizziness After an Acute Peripheral Vestibular Disorder. *Psychosom Med*. 2007 Sep-Oct;69(7):700-7. Epub 2007 Aug 31. doi: 10.1097/psy.0b013e318151a4dd
21. Balaban C, Furman J, Staab J. Threat Assessment and Locomotion: Clinical Applications of an Integrated Model of Anxiety and Postural Control. *Semin Neurol*. 2013 Jul;33(3):297-306. doi: 10.1055/s-0033-1356462. Epub 2013 Sep 21.
22. Best C, Eckhardt-Henn A, Tschan R, Dieterich M. Psychiatric morbidity and comorbidity in different vestibular vertigo syndromes. *J Neurol*. 2009 Jan;256(1):58-65. doi: 10.1007/s00415-009-0038-8. Epub 2009 Feb 7.
23. Yu YC, Xue H, Zhang YX, Zhou J. Cognitive Behavior Therapy as Augmentation for Sertraline in Treating Patients with Persistent Postural-Perceptual Dizziness.

- Biomed Res Int.* 2018 Mar 7;2018:8518631. doi: 10.1155/2018/8518631. eCollection 2018.
24. Sohsten E, Bittar RS, Staab JP. Posturographic profile of patients with persistent postural-perceptual dizziness on the sensory organization test. *J Vestib Res.* 2016 Jul 2;26(3): 319-26. doi: 10.3233/VES-160583.
25. Müller WE, Chatterjee SS. Cognitive and other behavioral effects of EGb 761® in animal models. *Pharmacopsychiatry.* 2003 Jun;36 Suppl 1:S24-31.
26. Sakakibara H, Ishida K, Grundmann O, et al. Antidepressant Effect of Extracts from Ginkgo biloba Leaves in Behavioral Models. *Biol. Biol Pharm Bull.* 2006 Aug;29(8):1767-70. doi: 10.1248/bpb.29.1767 6
27. Bachinskaya N, Hoerr R, Ihl R. Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of Ginkgo biloba extract EGb 761®. Findings from a randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:209-15. doi: 10.2147/NDT.S18741. Epub 2011 Apr 20.
28. Hoerr R. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): effects of EGb 761®. *Pharmacopsychiatry.* 2003 Jun;36 Suppl 1: S56-61. doi: 10.1055/s-2003-40451
29. Hoerr R, Nacu A. Neuropsychiatric symptoms in dementia and the effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® treatment: additional results from a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *Open Access Journal of Clinical Trials.* 2016; Jan;2016(8):1-6. doi:10.2147/OAJCT.S93531
30. Антоненко ЛМ. Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с головокружением и когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(3):76-80. [Antonenko LM. Diagnosis, treatment, and rehabilitation in patients with dizziness and cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(3):76-80. (InRuss.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-76-80

Поступила 15.09.2019

Публикация статьи поддержана ООО «ИПСЕН». 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.

Ошибки в ведении пациентов с болезнью Альцгеймера: анализ проблем и пути их решения

Емелин А.Ю., Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Согласно эпидемиологическим данным, болезнь Альцгеймера (БА) — самая частая причина приобретенных когнитивных нарушений (КН). Вместе с тем в России, по статистическим данным, преобладают сосудистые КН и сосудистая деменция, что обусловлено главным образом несовершенством диагностики, когда любое патологическое состояние, связанное с церебральной дисфункцией у пациента, имеющего сосудистые факторы риска, трактуется как «дисциркуляторная энцефалопатия» или «хроническая ишемия мозга». Однако это могут быть астеноневротический синдром, мигрень, вестибулярная дисфункция и ряд нейродегенеративных заболеваний, самым частым из которых, безусловно, является БА. К тому же лечению заболеваний, ассоциированных с возрастом, за исключением острой сосудистой патологии, уделяется явно недостаточно внимания. Все это приводит к отсутствию единой методологии ведения таких пациентов, невозможности получения ими адекватной первичной врачебной помощи, низкой выявляемости КН, назначению лекарственных средств без соответствующих показаний, отказу от психологических методов коррекции. В обзоре освещены основные проблемы ведения пациентов с БА и возможные пути их решения.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; когнитивно-поведенческая терапия; мемантин; психологические методы лечения.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ, Литвиненко ИВ, Лобзин ВЮ. Ошибки в ведении пациентов с болезнью Альцгеймера: анализ проблем и пути их решения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):141–146.

Errors in the management of patients with Alzheimer's disease: analysis of problems and ways of their solution

Emelin A.Yu., Litvinenko I.V., Lobzin V.Yu.

*S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044*

Epidemiological data show that Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of acquired cognitive impairment (CI). At the same time, according to statistics, vascular CI and vascular dementia predominate in Russia, which is mainly due to imperfect diagnosis, when any pathological condition associated with cerebral dysfunction in a patient with vascular risk factors is interpreted as discirculatory encephalopathy or chronic brain ischemia. However, this can be asthenoneurotic syndrome, migraine, vestibular dysfunction, and a number of neurodegenerative diseases, the most common condition of which is certainly AD. What is more, the treatment of age-related diseases, with the exception of acute vascular disease, is receiving manifestly inadequate attention. All this leads to the lack of a unified methodology for the management of these patients, to the impossibility to have adequate primary medical care, to the low detection rate of CI, to the prescription of drugs without appropriate indications, and to the denial of psychological correction methods.

The review highlights the challenges facing the management of patients with AD and the possible ways of their solution.

Keywords: Alzheimer's disease; vascular dementia; cognitive behavioral therapy; memantine; psychological treatments.

Contact: Andrei Yuryevich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYu, Litvinenko IV, Lobzin VYu. Errors in the management of patients with Alzheimer's disease: analysis of problems and ways of their solution. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):141–146.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-141-146

Нарушения памяти и других когнитивных функций — сложная медико-социальная проблема, обусловленная неуклонным увеличением числа пациентов с когнитивными нарушениями (КН) и все возрастающими в связи с этим экономическими потерями общества. На сегодняшний день убедительно доказано, что болезнь Альцгеймера (БА) является самой распространенной причиной деменции. Вместе с тем отношение к такому диагнозу как в обществе в целом, так и в медицинской среде неоднозначно. К сожалению, многие специалисты в нашей стране, в том числе неврологи и психиатры, убеждены в превалировании сосудистой деменции над БА и соответственно диагностируют ее существ-

венно чаще. Появившиеся в последнее время методы ранней нозологической диагностики, образовательные программы, широкая информационная кампания, безусловно, изменили ситуацию с выявлением, диагностикой и лечением КН, однако эти изменения происходят не так быстро. Пока же самая распространенная причина приобретенного слабоумия остается вне поля статистического учета и, соответственно, вне внимания государства и общества.

Очевидна необходимость создания системы «кабинетов памяти» на уровне первичного амбулаторного звена. По расчетам специалистов, число больных с нарушениями памяти и других когнитивных функций в России превышает

1,8 млн человек, а 25% лиц старше 65 лет имеют КН разной степени выраженности [1]. Однако все эти пациенты фактически остаются без помощи, потому что официально они могут получить ее только при выраженной стадии деменции, когда возможности терапии уже весьма ограничены.

Существенный вопрос — позднее обращение пациентов к неврологу и тем более к психиатру. Сегодня общество слишком толерантно к проблемам нарушений памяти и других когнитивных функций. Причем это относится не только к пациентам и их родственникам, но и к врачам. В обществе преобладает мнение об облигатной связи деменции с возрастом, а в медицинской среде — «терапевтический» нигилизм в отношении таких больных.

Еще один важный вопрос: к какому специалисту должен попасть пациент с подозрением на БА? Такие пациенты могут обращаться к врачам разных специальностей — неврологам, участковым терапевтам, врачам общей практики, гериатрам, психиатрам, но чаще всего они приходят на прием к неврологу. В настоящее время помощь таким больным выходит за пределы компетенции ряда специалистов, при этом осмотр и ведение пациентов с деменцией требуют специальных знаний и большего времени, чем отведено на обычный прием невролога или врача первичного звена. Для диагностики деменции необходима эффективная координация действий между службами первичной и специализированной медицинской помощи, в том числе между врачами-терапевтами, гериатрами, неврологами, психиатрами, диагностическими службами.

Диагностика

К основным проблемам, возникающим при первичном выявлении и дифференциальной диагностике КН, относятся:

- поздняя диагностика КН;
- низкая настороженность медицинского персонала в отношении возможного наличия КН;
- недостаточное использование скрининговых и дополнительных нейропсихологических методик;
- отсутствие единого алгоритма дифференциальной диагностики;
- гипердиагностика цереброваскулярной патологии как основной причины развития КН;
- недостаточная чувствительность и специфичность маркеров нозологической принадлежности КН.

Некоторые из этих проблем носят объективный характер, но ряд из них абсолютно преодолимы.

Поздняя диагностика БА и других форм деменции часто объясняется нехваткой времени у врача амбулаторного звена, отсутствием специальных знаний о развитии заболевания, неумением использовать нейропсихологические инструменты диагностики, неправильной интерпретацией данных нейровизуализации. Нередко врач полагает, что «нейропсихологическое исследование требует длительного времени и трудозатрат». Однако речь не идет об использовании в клинической практике трудоемких нейропсихологических методик (например, шкалы Маттиса или ADAS-Cog). С помощью набора простых тестов за 15–20 мин можно получить достаточно полное представление о больном. Выбор методик определяется предполагаемой этиологией КН, навыками и оснащенностью исследователя. При этом не должно быть механической абсолютизации полу-

ченных результатов нейропсихологического тестирования. Суммарный балл краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) не всегда точно позволяет определить наличие и выраженность КН при различных заболеваниях, хотя и является общепринятым диагностическим методом. Помимо характера и выраженности КН, важно оценить степень их влияния на повседневное функционирование пациента, включая способность к самообслуживанию, ведение домашнего хозяйства, пользование предметами быта, профессиональную деятельность, социальное взаимодействие. Чтобы получить объективное представление о выраженности КН и функциональных нарушений у пациента, необходим опрос сопровождающего лица или родственника, который много времени проводит с больным.

Проблема гипердиагностики сосудистой деменции может быть связана с отсутствием единого методологического междисциплинарного подхода к установлению нозологической принадлежности КН. Наличие сосудистых факторов риска в сочетании с КН почти всегда трактуется как сосудистая деменция. Вместе с тем во многих случаях имеется именно нейродегенеративный процесс. Нередки клинические ситуации, когда у больного после инсульта развиваются КН, которые на самом деле с инсультом не связаны. Наличие БА до наступления острого сосудистого события в таких случаях, естественно, остается незамеченным. И только опытный специалист при обследовании больного с КН способен верифицировать первичный мнестический дефицит, характерный для БА. Дальнейшее уточнение анамнеза в ряде случаев помогает подтвердить существование таких расстройств и до инсульта.

Согласно ныне действующим архаичным критериям диагностики БА NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) 1984 г., установление этого диагноза предусматривает обязательное наличие деменции. Поэтому невролог, который наблюдает такого пациента и не сомневается в диагнозе БА, для подтверждения деменции вынужден направлять пациента к психиатру, хотя в МКБ-10 БА находится в неврологической рубрике (код G30). Врач-психиатр может кодировать такие изменения у пациента как «деменцию при болезни Альцгеймера», «деменцию неуточненную» или «деменцию сосудистую». Но на практике часто устанавливается диагноз: «органическое заболевание головного мозга в виде психоорганического синдрома». По сути, этот диагноз может маскировать самые разнообразные нозологические формы, приводящие к развитию КН. Более того, само определение «психоорганический синдром» также не может удовлетворять клинициста, так как непонятно, какое психическое расстройство преобладает, каков паттерн КН. В результате возникает своеобразная диагностическая коллизия, из-за которой истинная частота БА, сосудистой деменции и других нейродегенеративных заболеваний остается неопределенной.

Существует и другая проблема: при наличии актуальной цереброваскулярной патологии КН часто остаются в тени других очаговых симптомов и синдромов, не оценивается их вклад в нарушение адаптации пациентов. Поэтому, как правило, такие пациенты выходят от невролога с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия III стадии», в

лучшем случае — с указанием на наличие и выраженность КН. На консультацию к психиатру пациентов направляют только при возникновении отчетливых аффективных и поведенческих нарушений.

Обязательным условием дифференциальной диагностики у пациентов с КН является хотя бы однократное проведение нейровизуализации (предпочтительно магнитно-резонансной томографии, МРТ). Вместе с тем очень часто полученные данные в отсутствие дальнейших клиническо-инструментальных сопоставлений приводят к неправильным выводам. Некорректная трактовка нейровизуализационных изображений нередко способствует переоценке выявленных изменений, традиционно связываемых с цереброваскулярной патологией. Данная проблема типична для нашей страны. Нередко анализ МРТ-изменений ограничивается описанием «сосудистых» очагов и признаков расширения субарахноидальных пространств, при этом делается заключение о наличии «дисциркуляторной энцефалопатии», «ангиоэнцефалопатии», а затем — о причинной связи КН с цереброваскулярным заболеванием. При этом упускаются наиболее характерные для БА особенности структурных изменений головного мозга — относительная селективность церебральной атрофии, преимущественно за счет височных отделов мозга. Представляется целесообразным и необходимым внесение в протокол описания результатов нейровизуализации количественной оценки выявленных атрофических и сосудистых изменений с применением стандартных нейровизуализационных шкал (FAZEKAS, MTA, Koedam, GCA) [2].

К сожалению, пока отсутствует возможность для широкого использования в повседневной клинической практике биомаркеров амилоидоза и нейродегенерации. В этих условиях наиболее оправдан комплексный подход к выявлению и дифференциальной диагностике КН, включающий общий осмотр с обязательной оценкой неврологических симптомов, нейропсихологическое тестирование, лабораторные исследования, инструментальные методы диагностики, методы структурной и функциональной нейровизуализации. Таким образом, важнейшей задачей является не просто диагностика КН, а их максимально ранняя диагностика, установление нозологической принадлежности и начало терапии (по возможности дифференцированной) [3, 4].

Лечение

Причины, осложняющие выбор стратегии и тактики профилактики и лечения КН, можно сформулировать следующим образом:

- отсутствие программы и плана профилактики КН;
- «неверие» в возможности современных медикаментозных препаратов;
- позднее начало терапии;
- неадекватный выбор препаратов и назначение субтерапевтических доз;
- отсутствие единого стандарта (клинических рекомендаций) лечения различных этиологических вариантов и стадий КН;
- «узкий» профиль показаний для использования базисных противодementных препаратов;
- полипрагмазия;
- отсутствие надежных маркеров эффективности терапии;

- низкая приверженность лечению;
- недостаточное применение немедикаментозных методов.

Наблюдается своеобразный диагностико-лечебный парадокс: при возможности успешной ранней диагностики БА (что, казалось бы, должно повысить эффективность лечебных мероприятий) нет ни одного лекарственного средства для лечения додементных стадий заболевания, отвечающего современным требованиям доказательной медицины [5].

Казалось бы, назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ), эффективных при легких стадиях БА, на более ранних этапах болезни также должно давать позитивный результат, однако данные проведенных исследований этого не подтвердили. Эффективность донепезила и витамина Е у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) оценивали в 3-летнем исследовании. Обнаружено, что значимое снижение риска развития БА по сравнению с плацебо отмечено только в течение первого года терапии донепезилом (соответственно 6 и 15%), а через 3 года частота конверсии в БА в группах не различалась (25 и 28%) [6]. Также не получено статистических различий в частоте перехода УКН в БА при назначении галантамина. В исследованиях Gal—Int—18 и Gal—Int—11 развитие БА по сравнению с группой плацебо наблюдалось соответственно в 17 и 21% и 13 и 18% случаев. Исследование InDDEx было посвящено эффективности и безопасности ривастигмина у пациентов с УКН. У пациентов, получавших ривастигмин, через 48 мес БА диагностирована в 17,3% случаев, а в группе плацебо — в 21,4% [7].

Таким образом, сегодня нет общепринятых рекомендаций для назначения ингибиторов АХЭ на этапе УКН. Возможно, требуются дополнительные исследования с включением более однородных групп пациентов, имеющих амнестический тип КН, клинические, лабораторные и инструментальные маркеры холинергического дефицита.

Основные принципы курации пациентов с признаками додементных КН, не вызывающие сомнения и подтвержденные соответствующими клиническими исследованиями: своевременное выявление и коррекция модифицируемых факторов риска БА; разработка программы профилактических общеоздоровительных мероприятий; учет и коррекция сопутствующей терапии; когнитивный тренинг и психологическая поддержка.

Важнейшее значение имеют профилактические мероприятия, которые должны проводиться у всех лиц пожилого возраста, особенно при наличии высокого риска развития деменции различного генеза (так называемый «головной мозг с риском развития деменции»). Они включают активную интеллектуальную и физическую деятельность, правильное питание, отказ от курения, причем наиболее эффективен комплексный подход [8–11]. Показано, что регулярные занятия фитнесом существенно замедляют прогрессирование УКН до стадии деменции, а у здоровых лиц молодого возраста, регулярно посещающих фитнес-центр, риск развития деменции ниже в 9 раз (!): относительный риск — 0,12; 95% доверительный интервал — 0,03–0,54 [12].

При ведении пациента с додементными КН необходимо проанализировать влияние препаратов, которые он принимает по поводу сопутствующих заболеваний. К лекарственным средствам, которые могут вызвать ухудшение когнитивных функций, относятся: холинолитики, трицикли-

ческие антидепрессанты, нейролептики, барбитураты, препараты бензодиазепинового ряда, антигистаминные препараты и др. [13, 14].

Первичная профилактика предусматривает выявление и контроль факторов риска с целью предотвращения развития и прогрессирования КН. Лучшую доказательную базу имеют мероприятия, направленные на коррекцию артериальной гипертензии, сахарного диабета, мерцательной аритмии, патологии сердца [15–18].

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) — одно из наиболее эффективных психологических направлений ведения пациентов с БА. КПТ направлена на изменение представлений пациента о заболевании, а также его поведения, поэтому оптимальна на ранних стадиях БА (при УКН и легкой деменции) при сохранной критике пациента. Целесообразно разъяснять пациенту и его близким, что заболевание в определенной мере поддается лечению при условии приверженности терапии. Современные исследования показывают, что хорошим средством профилактики прогрессирования слабоумия являются заучивание стихов и изучение иностранных языков.

Особо выделяют упражнения по технике осознанности (майндфулнесс). Упражнения повышают активность пациентов, переключают фокус внимания с физических ощущений и эмоциональных переживаний на действия, учат контролировать свои психологические и физиологические реакции, которые возникают в ответ на стрессовые ситуации (в частности, на невозможность что-либо вспомнить). Благодаря практике осознанности пациент обучается фокусировать внимание на текущем моменте, не отвлекаясь на тревожные мысли [19].

Терапия воспоминаниями (*англ.* *reminescence therapy*) позволяет поддерживать пациента с легкой деменцией с помощью положительных эмоций, связанных с пережитыми в прошлом событиями. Больные обсуждают события из прошлого в группе либо наедине с психотерапевтом с использованием фотографий, музыкальных и видеозаписей, предметов домашнего обихода [20].

Нейродегенеративный процесс при БА не имеет обратного развития, и, рано или поздно, у всех пациентов когнитивный дефицит достигает стадии деменции, что обязательно, согласно действующим рекомендациям и стандартам, потребует медикаментозной поддержки. Однако такое лечение проводится далеко не во всех случаях, что может быть связано с неверием пациентов, их родственников и врачей в эффективность препаратов для лечения деменции.

В многочисленных клинических исследованиях показано улучшение качества жизни пациентов под влиянием противодementных препаратов [21]. Сегодня во все стандарты и клинические рекомендации в мире в качестве средств базисной терапии деменции включены препараты, обеспечивающие стабилизацию/замедление снижения когнитивных функций: ингибиторы АХЭ (донепезил, ривастигмин и галантамин) и ингибитор глутаматных NMDA-рецепторов — мемантин. Схемы титрации и терапевтические дозы этих лекарственных средств известны и должны строго соблюдаться.

В России для лечения КН, в том числе альцгеймеровского типа, традиционно широко используются лекарственные средства с заявленной «прокогнитивной» эффективностью, к которым можно отнести различные «сосуди-

стые», ноотропные, нейропротективные, нейротрофические препараты, витамины, биодобавки, гомеопатические средства, хотя в большинстве работ показания к их назначению носят преимущественно рекомендательный характер [22]. Особо стоит отметить увлечение назначением так называемых вазоактивных препаратов. Одним из основных предрасполагающих к этому факторов является гипердиагностика сосудистых КН. Среди других причин можно отметить сложившийся стереотип медикаментозных схем, доступность большинства средств, наличие их в стандарте оказания помощи [23]. Действительно, практически все «сосудистые» препараты прошли оценку эффективности и безопасности при деменции альцгеймеровского типа, однако полученные результаты и их метаанализ не позволили сделать однозначный вывод о целесообразности их использования у данной группы пациентов [24–27].

В последние годы стали появляться публикации о высоком потенциале длительного приема препаратов, в частности ницерголина [28]. С учетом развивающейся концепции смешанной деменции, значения влияния нарушений перфузии в дебюте и прогрессировании КН при нейродегенеративных процессах, возможно, произойдет обновление существующих представлений о месте «сосудистых» препаратов, однако сегодня они в лучшем случае могут рассматриваться как средства дополнительной, но не базисной терапии. Использование их в качестве монотерапии является ошибкой, так как упускается время для реализации терапевтического потенциала базисных противодementных препаратов, назначаемых, как показывает опыт, с большой задержкой [29]. Кроме того, привычные 2–3-месячные курсы «сосудистой» терапии не имеют патогенетического обоснования, нет однозначного представления о том, как долго нужно принимать такие препараты. По логике — постоянно, ведь нейродегенерация не исчезнет. Тогда насколько это безопасно?

Негативную роль играет низкая приверженность терапии. Известно, что менее 12% пациентов, которым назначаются препараты для лечения БА, продолжают лечение более года или получают субтерапевтические дозы [30]. В некоторых случаях это обусловлено проблемами переносимости в первую очередь ингибиторов АХЭ, особенно при наличии сопутствующей патологии.

Достаточно безопасным препаратом с доказанной эффективностью в лечении БА является неконкурентный модулятор NMDA-рецепторов акаринол мемантин, роль которого в воздействии на различные звенья патологического процесса убедительно показана во многих исследованиях. Один из последних метаанализов 9 рандомизированных исследований подтвердил его высокую клиническую эффективность [31]. Акаринол мемантин характеризуется возможностью не только замедлять прогрессирование БА, но и корректировать поведенческие и аффективные нарушения при БА, улучшать сон, повышать повседневную активность и степень бытовой независимости больных, снижать потребность в постороннем уходе и более длительно сохранять пациента в привычной бытовой обстановке. В рандомизированных клинических испытаниях показано, что акаринол мемантин оказывает значимое влияние на дизрегуляторные нарушения. Вторично улучшаются память, зрительно-пространственные и речевые функции. Акаринол мемантин — препарат первого выбора при умеренной и тяжелой демен-

ции, но при необходимости может использоваться и на стадии легкой деменции в качестве монотерапии, однако только при наличии определенных показаний (быстрое прогрессирование, толерантность к АХЭ).

При прогрессировании деменции на фоне терапии ингибиторами АХЭ или акатинолом мемантином показано их комбинированное назначение, однако часто врачи, опасаясь потенцирования нежелательных явлений, используют при комбинации этих препаратов субтерапевтические дозы, что также ошибочно [32].

Появление аффективных и поведенческих расстройств на разных стадиях БА значительно инвалидизирует пациентов, снижает их бытовую и социальную активность, затрудняет курацию, что ухудшает качество жизни больных и ухаживающих лиц [33]. Коррекция этих расстройств имеет большое значение. Прежде чем начинать симптоматическое лечение, необходимо оценить причины возникновения аффективной и поведенческой симптоматики, так как зачастую она может быть обусловлена декомпенсацией хронической соматической патологии, острыми инфекционными заболеваниями и др. Следует также проанализировать и при необходимости изменить дозу препаратов базисной терапии (ингибиторов АХЭ и мемантина) или использовать комбинированную терапию. Коррекция психических нарушений должна проводиться строго по показаниям после консультации психиатра [13].

Для лечения аффективных нарушений применяются антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Категорически запрещается использовать трициклические антидепрессанты из-за дополнительного холинолитического действия. При назначении серотонинергических антидепрессантов следует ориентироваться на

синдромальную типологию депрессий, учитывая эффекты антидепрессантов (стимуляторы или седативные), и по возможности использовать препараты сбалансированного действия. Выраженная тревога может потребовать назначения бензодиазепиновых производных, но курс такой терапии не должен быть длительным. При появлении психотической симптоматики применяют атипичные нейролептики. Общими принципами назначения психотропных препаратов должны быть: использование строго по показаниям; титрация; дозы ниже стандартных; особенно у пожилых пациентов; непродолжительные курсы терапии. При нарушениях сна можно назначить препараты мелатонина, короткие курсы снотворных препаратов.

Коррекция аффективных нарушений тревожного спектра проводится с помощью методик психологического воздействия, в том числе симуляции присутствия, основанной на теории привязанности, предполагающей проигрывание аудиозаписей с голосами ближайших родственников, применяются также арт-терапия, музыкотерапия, общение с животными.

Таким образом, ведение пациентов с КН требует взаимодействия различных специалистов и социальных работников. Необходим индивидуальный подход к разработке стратегии и плана лечения в каждом случае с учетом факторов развития, патогенеза, клинических особенностей и течения КН со своевременной коррекцией проводимой терапии, обязательным информированием пациентов и их близких о возможностях терапии, значимости социальной и психологической поддержки. Такой комплексный подход, ориентированный на доказанные средства профилактики и лечения БА, позволит минимизировать ошибки и повысить эффективность проводимых мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад ВОЗ. Деменция: приоритет общественного здравоохранения. 2013; www.who.int.
2. 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
3. Лобзин ВЮ. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(11):72-9. [Lobzin VYu. Comprehensive early diagnosis of cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(11):72-9. (In Russ.)].
4. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Комплексная дифференциальная диагностика когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(6-2):33-9. [Emelin AYU, Lobzin VYu. Complex differential diagnosis of cognitive disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6-2):33-9. (In Russ.)].
5. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16; 90(3):126-135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
6. Petersen R, Thomas R, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2379-88. Epub 2005 Apr 13.
7. Feldman H, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol*. 2007 Jun;6(6):501-12.
8. Abbott RD, White RD, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*. 2004 Sep 22;292(12):1447-53.
9. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006 Jun;59(6):877-9.
10. Kramer A, Bherer L, Colcombe S, et al. Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Sep;59(9):M940-57.
11. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement*. 2013 Nov;9(6):657-65. doi: 10.1016/j.jalz.2012.09.012. Epub 2013 Jan 17.
12. Hördler H, Johansson L, Guo X, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology*. 2018 Apr 10;90(15):e1298-e1305. doi: 10.1212/WNL.0000000000005290. Epub 2018 Mar 14.
13. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Воробьев СВ, редакторы. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва; 2019. 416 с. [Emelin AYU, Lobzin VYu, Vorob'ev SV, editors. *Kognitivnye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachei* [Cognitive impairment: a guide for doctors]. Moscow; 2019. 416 p.]
14. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Когнитивные и эмоциональные нарушения в среднем возрасте: вопросы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2015;(10):22-7. [Antonenko LM, Parfenov VA. Cognitive and

- emotional disorders in middle age: diagnosis and treatment. *Meditsinskii sovet*. 2015;(10): 22-7. (In Russ.).
15. Chapman N, Huxley R, Anderson C, et al. Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure-Lowering Regimen on the Risk of Recurrent Stroke According to Stroke Subtype and Medical History. The PROGRESS Trial. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):116-21. Epub 2003 Dec 11.
 16. Etgen T, Sander D, Bickel H. Mild Cognitive Impairment and Dementia. The Importance of Modifiable Risk Factors. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Nov;108(44):743-50. doi: 10.3238/arztebl.2011.0743. Epub 2011 Nov 4.
 17. Forette F, Seux ML, Staessen J, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998 Oct 24; 352(9137):1347-51.
 18. Loef M, Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. *J Nutr Health Aging*. 2012 Jul;16(7):626-30.
 19. Larouche E, Hudon C, Goulet S. Mindfulness mechanisms and psychological effects for aMCI patients: A comparison with psychoeducation. *Complement Ther Clin Pract*. 2019 Feb;34:93-104. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.11.008. Epub 2018 Nov 12.
 20. Woods B, O'Philbin L, Farrell EM, et al. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 1;3:CD001120. doi: 10.1002/14651858.CD001120.pub3.
 21. O'Brien JT, Holmes C, Jones M, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2017 Feb;31(2):147-168. doi: 10.1177/0269881116680924. Epub 2017 Jan 20.
 22. Парфенов ВА. Лечение постинсультных когнитивных нарушений. Применение Омарона. Русский медицинский журнал. Неврология. 2010;18(16):986-90. [Parfenov VA. Treatment of post-stroke cognitive impairment. The use Of Omaron. *Russkii meditsinskii zhurnal*. Nevrologiya. 2010;18(16): 986-90. (In Russ.)].
 23. Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 г. №1228н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 20.12.2012 №1228n on approval of the standard of specialized medical care for Alzheimer's disease.]
 24. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):533-52.
 25. Smith E, Cieslak A, Barber P, et al. Therapeutic Strategies and Drug Development for Vascular Cognitive Impairment. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 5;6(5). pii: e005568. doi: 10.1161/JAHA.117.005568.
 26. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003159.
 27. Szatmari SZ, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1): CD003119.
 28. Im JJ, Jeong HS, Park JS, et al. Changes in Regional Cerebral Perfusion after Nicergoline Treatment in Early Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Dement Neurocogn Disord*. 2017 Dec; 16(4):104-109. doi: 10.12779/dnd.2017.16.4.104. Epub 2017 Dec 31.
 29. Голенков АВ, Малышкина ЮН, Сподина ЕА, Ундеров ДА. Ошибки в диагностике и лечении болезни Альцгеймера. Вестник Чувашского университета. 2013;(3):397-401. [Golenkov AV, Malysheva YuN, Spodina EA, Underov DA. Errors in the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2013;(3):397-401. (In Russ.)].
 30. Small G, Dubois B. A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. *Curr Med Res Opin*. 2007 Nov;23(11):2705-13.
 31. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0123289. eCollection 2015.
 32. Schmidt R, Hofer E, Bouwman J. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015 Jun;22(6):889-98. doi: 10.1111/ene.12707. Epub 2015 Mar 25.
 33. Литвиненко ИВ, Наумов КМ, Одинак ММ. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(4):35-40. [Litvinenko IV, Naumov KM, Odinak MM. Correction of cognitive and non-cognitive symptoms of cerebrovascular disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114(4):35-40. (In Russ.)].

Поступила 15.09.2019

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.

Хроническая боль в нижней части спины: диагностика и современные принципы терапии

Головачева В.А., Исайкин А.И.

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

Хроническая неспецифическая боль в нижней части спины (БНЧС) — одна из самых распространенных причин нетрудоспособности взрослого населения. Хроническое течение боли в спине часто поддерживается неправильным образом жизни пациента и назначением неэффективных методов лечения. Сочетание когнитивно-поведенческой терапии, лечебной гимнастики, постепенного увеличения физической активности с рациональной фармакотерапией эффективно в большинстве случаев хронической неспецифической БНЧС. При данном заболевании нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются лекарственными средствами первого выбора, которые целесообразно назначать коротким курсом. Выбор НПВП определяется наличием у пациента сопутствующих заболеваний и риском развития нежелательных явлений. Обсуждаются эффективность и безопасность мелоксикама при неспецифической БНЧС.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; хроническая боль в спине; поясничная боль; лечение; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronica@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Исайкин АИ. Хроническая боль в нижней части спины: диагностика и современные принципы терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):147–152.

Chronic lower back pain: diagnosis and current principles of therapy

Golovacheva V.A., Isaikin A.I.

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

Chronic nonspecific lower back pain (LBP) is one of the most common causes of adult disability. The chronic course of back pain is often supported by the patient's unhealthy lifestyle and the use of ineffective treatments. The combination of cognitive behavioral therapy, therapeutic exercises, gradually increased physical activity, and rational pharmacotherapy are effective in most cases of chronic non-specific LBP. In this disease, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first-choice drugs that should be prescribed in a short cycle. The choice of NSAIDs is determined by the presence of concurrent diseases in the patient and by the risk of developing adverse events. The paper discusses the efficacy and safety of meloxicam in non-specific NSAIDs.

Keywords: lower back pain; chronic lower back pain; lumbar spine pain; treatment; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronica@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Isaikin AI. Chronic lower back pain: diagnosis and current principles of therapy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):147–152.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-147-152

Боль в нижней части спины (БНЧС) относится к числу ведущих причин нетрудоспособности взрослого населения во всех развитых странах мира [1]. Известно, что БНЧС является причиной нетрудоспособности в 11–12% случаев. До 84% людей в течение жизни отмечают хотя бы один эпизод БНЧС [2]. Обычно у 60% пациентов с БНЧС через несколько недель после ее возникновения наблюдается выздоровление [3], но у 40% продолжительность боли увеличивается, и возрастает риск хронизации боли [4]. Распространенность хронической неспецифической БНЧС у взрослого населения составляет 23% [2]. БНЧС приводит к большим экономическим потерям в связи с нетрудоспособностью и оплатой медицинской помощи. Например, в Германии экономическое бремя БНЧС у лиц от 18 до 75 лет было оценено в 49 млрд евро [5].

Диагностика БНЧС

Хроническая неспецифическая БНЧС — скелетно-мышечная боль, которая локализуется между XII парой ребер и ягодичными складками и сохраняется 12 нед и более. Миофасциальный синдром чаще всего возникает вследствие мышечного перенапряжения, вызванного неподготовленными движениями, интенсивной физической активностью и длительными статическими нагрузками. Перечисленные процессы приводят к травме мышц спины, их растяжению, надрывам скелетно-мышечных и соединительнотканых волокон. Вторая причина формирования миофасциального синдрома — рефлекторное напряжение мышц спины из-за грыж дисков и спондилоартрита пояснично-крестцового отдела позвоночника [6, 7].

Диагноз хронической неспецифической БНЧС основывается на тщательном сборе жалоб и анамнеза, данных неврологического, соматического и нейроортопедического обследования. Типичная клиническая картина неспецифической БНЧС: ноющая боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, которая может распространяться на ногу, усиливаться при движениях с участием заинтересованных мышц и в определенных позах. При обследовании пациента с неспецифической БНЧС выявляется ограничение подвижности пояснично-крестцового отдела позвоночника из-за боли и напряженных мышц, при пальпации определяются напряжение и болезненность мышц спины, часто — болезненность в области фасеточных суставов (ФС) и крестцово-подвздошных сочленений (КПС). Очаговая неврологическая симптоматика отсутствует.

Пациентам с хронической БНЧС показаны инструментальные обследования: рентгенологическое исследование, рентгеновская компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография поясничного отдела, потому что при длительной боли повышается вероятность специфического характера заболевания [8]. Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника позволяет выявить врожденные аномалии и деформации, переломы позвонков, спондилолистез, воспалительные заболевания (спондилиты), первичные и метастатические опухоли, а также другие изменения. При КТ или МРТ возможно обнаружение грыж межпозвоночных дисков (с определением их размера и локализации), а также стеноза поясничного канала, опухоли спинного мозга или конского хвоста и др. Выбор метода исследования у конкретного пациента зависит от клинической ситуации, необходимости исключения определенных заболеваний (см. таблицу) [7, 9]. Целесообразно объяснить пациенту, что консультация специалиста по боли в спине не уступает по информативности инструментальным методам обследования.

При хронической БНЧС необходимо провести оценку психологических и социальных факторов боли для уточне-

ния прогноза заболевания и использования эффективных психологических методов терапии [9, 10]. Наличие психологических и социальных факторов боли является основанием для направления пациентов в мультидисциплинарные центры, в которых проводятся их выявление и коррекция [11].

Гипердиагностика остеохондроза позвоночника и грыж межпозвоночных дисков по результатам методов нейровизуализации

Многие пациенты с неспецифической БНЧС выполняют КТ или МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника по собственной инициативе, еще до посещения невролога или терапевта [11]. При этом нередко у людей среднего возраста и большинства пожилых пациентов выявляются остеохондроз позвоночника, протрузии и грыжи межпозвоночных дисков. На практике клиническое значение указанных изменений часто переоценивается, и они ошибочно трактуются как причина боли в спине [12]. Из-за этого устанавливается неправильный диагноз, избирается ошибочная тактика ведения пациента: «лечение остеохондроза», «лечение грыжи межпозвоночного диска», а не реально существующих у большинства пациентов скелетно-мышечных изменений [7]. Все это усугубляет тяжесть состояния пациента, приводя к искаженному представлению об имеющемся заболевании, катастрофизации боли, эмоциональным нарушениям (снижение настроения, повышение уровня тревоги), формированию ограничительного поведения из-за страха повреждения тканей, снижению социальной и профессиональной активности, а часто и к полному прекращению работы. Как следствие, такие пациенты «уходят в болезнь», и их лечение становится трудной задачей [8].

Подходы к лечению хронической неспецифической БНЧС

Эффективность лечения хронической неспецифической БНЧС оценивается по снижению ее интенсивности,

Возможные причины БНЧС и врачебная тактика при симптомах опасности

Симптомы опасности	Возможные причины БНЧС	Врачебная тактика
Злокачественное новообразование в анамнезе; необъяснимая потеря массы тела; возраст старше 50 лет; появление или усиление боли в покое, в ночное время	Злокачественное новообразование	Рентгенография, КТ или МРТ, в части случаев скintiграфия позвоночника, консультация онколога
Лихорадка, недавно перенесенное инфекционное заболевание, парентеральное употребление наркотиков	Инфекционное поражение позвонков или дисков	КТ или МРТ позвоночника
Тазовые расстройства, парезы конечностей, анестезия промежности	Синдром поражения корешков конского хвоста	КТ или МРТ позвоночника, консультация нейрохирурга
Наличие признаков остеопороза, прием ГК, возраст старше 50 лет, недавняя травма спины	Компрессионный перелом позвоночника	Рентгенография, КТ или МРТ позвоночника
Утренняя скованность, молодой возраст, пробуждение во второй половине ночи из-за боли, улучшение после физических упражнений и приема НПВП	Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева)	Консультация ревматолога
Наличие пульсирующего образования в брюшной полости	Аневризма брюшного отдела аорты	УЗИ, консультация хирурга
Выраженная или нарастающая слабость в ногах	Грыжа диска и (или) поясничный стеноз	КТ или МРТ позвоночника, консультация нейрохирурга

Примечание. ГК — глюкокортикоиды.

улучшению функционального статуса и эмоционального состояния, повышению трудоспособности пациента. Методы лечения хронической неспецифической БНЧС можно разделить на фармакологические, нефармакологические, инвазивные и хирургические [9]. Важное значение при ведении пациентов с неспецифической БНЧС придается нелекарственным методам лечения, поскольку заболевание имеет благоприятный прогноз при естественном течении, а применение лекарственных и хирургических методов связано с определенным риском осложнений. Среди нелекарственных методов ведущую роль играют информирование пациента с БНЧС о благоприятном прогнозе заболевания, целесообразности сохранения физической, социальной и профессиональной активности, при подострой и хронической БНЧС — применение лечебной гимнастики и психологических методов терапии.

Нефармакологические методы лечения

Сегодня нефармакологические методы лечения пациентов с хронической неспецифической БНЧС хорошо изучены и весьма разнообразны. Одни из них имеют высокую доказательную базу, другие — весьма низкую. Правильный выбор нефармакологического метода лечения может оказать решающим для достижения успеха терапии.

Образовательная беседа с пациентом о боли в спине — пациента необходимо информировать о доброкачественном характере заболевания, целесообразности сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, избегать постельного режима. Важно определить факторы, которые поддерживают хроническое течение боли (нарушение сна, катастрофизация боли, тревога, ограничительное поведение), объяснить пациенту негативное влияние этих факторов на боль и тактику их коррекции [8, 9].

Лечебная гимнастика — наиболее эффективное направление лечения хронической неспецифической БНЧС [2, 13]. Показано преимущество лечебной гимнастики по сравнению с ее отсутствием или другими методами терапии (физиотерапия, чрескожная электрическая стимуляция нерва и др.) в отношении уменьшения боли и улучшения функциональной активности пациентов [14]. Существуют упражнения, направленные на укрепление мышц, выносливость, подвижность, увеличение объема движений, точность выполнения движений, тренировку сердечно-сосудистой системы, улучшение функционирования [15]. Выделяют три основные группы упражнений: биомеханические, аэробные и осознанные [13]. Упражнения проводятся в форме регулярных занятий, продолжительностью от 30 до 90 мин, в группе или индивидуально [9]. По терапевтической эффективности индивидуальные и групповые занятия достоверно не различаются [13, 16]. Однако результаты отдельных сравнительных исследований показали преимущество групповых занятий перед индивидуальными в облегчении боли и улучшении качества жизни. Упражнения, выполняемые под контролем специалиста по лечебной гимнастике, более эффективны для облегчения боли и улучшения качества жизни, чем самостоятельные занятия пациентов.

Биомеханические упражнения способствуют в первую очередь улучшению механической подвижности позвоночника. Применяют несколько вариантов биомеханических упражнений, направленных: 1) на укрепление мышц (силовые); 2) на растяжение мышц; 3) на увеличение объема дви-

жений; 4) на улучшение мышечного контроля (программы по улучшению устойчивости, пилатес); 5) на улучшение конкретных затруднительных движений (включая упражнения Маккензи, упражнения по методу Фельденкрайза).

Аэробные упражнения улучшают в первую очередь работу сердечно-сосудистой системы и физическую выносливость.

Осознанная гимнастика (йога, тай чи) — это выполнение физических упражнений при условии полного сосредоточения внимания на движениях и возникающих во время их выполнения ощущениях в мышцах. При выполнении упражнений проводится синхронизация движений и дыхания. Осознанная гимнастика отличается от двух предшествующих групп упражнений наличием элементов психотерапии и медитации: упражнения направлены на понимание связи между сознанием (мыслями) и телом (физическими ощущениями) и умение ее контролировать.

Анализ 75 контролируемых рандомизированных исследований, проведенных с 1979 по 2015 г., продемонстрировал несколько преимуществ различных групп упражнений перед стандартным лечением и другими нелекарственными методами [16]:

1) индивидуальные биомеханические упражнения достоверно превосходят стандартное лечение по облегчению боли в покое, при движениях и во время ходьбы, по улучшению качества жизни, по снижению уровня психологического дистресса;

2) индивидуальные биомеханические упражнения достоверно превосходят хиропрактику, физиотерапию, самостоятельные занятия лечебной гимнастикой (без специалиста) по долгосрочному облегчению боли, по повышению функциональной активности, по улучшению физического качества жизни;

3) групповые биомеханические упражнения достоверно превосходят стандартное лечение по долгосрочному облегчению боли и улучшению качества жизни;

4) групповые биомеханические упражнения достоверно превосходят самостоятельные занятия лечебной гимнастикой по долгосрочному облегчению боли;

5) индивидуальные аэробные упражнения достоверно превосходят стандартное лечение по долгосрочному облегчению боли; среди аэробных упражнений аквааэробика (ходьба в воде, на глубине) эффективнее, чем бег и ходьба по беговой дорожке, в краткосрочном и долгосрочном облегчении боли;

6) групповые аэробные упражнения достоверно превосходят стандартное лечение по улучшению физического и психологического качества жизни и схожи по эффективности в облегчении боли;

7) групповые аэробные упражнения достоверно превосходят самостоятельные занятия гимнастикой по облегчению боли;

8) осознанная гимнастика достоверно превосходит стандартное лечение по долгосрочному облегчению боли и повышению функциональной активности;

9) групповая осознанная гимнастика достоверно превосходит самостоятельные занятия гимнастикой.

По данным большинства исследований, групповые упражнения имеют преимущество перед индивидуальными по облегчению боли, снижению уровня психологического дистресса [16]. Осознанная гимнастика эффективнее, чем

другие виды упражнений, снижает уровень психологического дистресса. Групповые занятия хатха-йогой превосходят йогу Айенгара по долгосрочному облегчению боли и уменьшению уровня психологического дистресса. Некоторое преимущество имеют физические упражнения на свежем воздухе (аэробная лечебная гимнастика).

Однако пока нет убедительных данных о преимуществе какого-либо метода лечебной гимнастики или комплекса упражнений; ведущее значение имеют регулярность физических упражнений, исключение резких и чрезмерных движений [16]. Пешие прогулки, ходьба — высокоэффективный метод лечения и профилактики хронической неспецифической БНЧС [17]. Регулярные пешие прогулки на свежем воздухе (не менее 3–4 раз в неделю по 30 мин) могут способствовать уменьшению интенсивности хронической БНЧС и улучшению функционального состояния, но не заменяют лечебную гимнастику под руководством специалиста и должны сочетаться с ней [18].

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) — краткосрочный метод психотерапии с доказанной эффективностью в лечении болевых синдромов. КПТ способствует уменьшению боли, улучшению функционального статуса, повышению повседневной активности и рекомендована для лечения пациентов с хронической неспецифической БНЧС [2]. КПТ — не просто беседа с пациентом о заболевании, информирование его о причинах боли и благоприятном прогнозе. Важно отличать КПТ от других методов лечения — образовательной программы для пациентов и неэффективной в лечении хронической боли рациональной психотерапии. КПТ — структурированный метод, в котором применяются когнитивные (когнитивная перестройка) и поведенческие (поведенческий эксперимент) техники, нацеленные на решение проблемы. Основная идея КПТ заключается в том, что сформировавшиеся у пациента с хронической болью дезадаптивные, нерациональные мысли и убеждения способствуют развитию дисфункционального поведения, которое и поддерживает его болезнь. Задачи КПТ: 1) выявить дезадаптивную мысль; 2) методично подвергнуть ее сомнению в представлении пациента; 3) перестроить представление пациента; 4) заменить дезадаптивную мысль на адаптивную и 5) разработать совместно с пациентом новый, функциональный по отношению к болезни, поведенческий навык. Длительная боль формирует у пациента болевое поведение, вызывает психологические проблемы и, возможно, развитие психических заболеваний (например, панического расстройства, депрессии). Решение этих проблем включают в задачи КПТ, что повышает ее практическое значение. КПТ проводится в форме сессий, индивидуально или в группе [19, 20]. Сочетание КПТ с лечебной гимнастикой и постепенным увеличением физической активности — высокоэффективная терапевтическая программа, позволяющая вернуть пациента к труду [2]. Данный метод лечения применяется в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова для лечения пациентов с хронической болью, в частности с хронической неспецифической БНЧС.

Физиотерапия, массаж — самые распространенные нефармакологические методы лечения пациентов с хронической неспецифической БНЧС в России, эффективность которых продолжает обсуждаться. На сегодняшний день эти методы не имеют доказательной базы и в связи с этим не могут быть официально рекомендованы [2].

Мануальная терапия — метод, широко применяемый в России для лечения хронической неспецифической БНЧС, его эффективность — также предмет дискуссий. Мануальная терапия эффективнее имитации мануальной терапии в облегчении боли и улучшении функционального статуса, но лишь на короткое время. Добавление мануальной терапии к стандартной терапии более эффективно, чем применение только стандартной терапии [2]. Считается, что мануальная терапия может дать положительный результат при высоком методическом уровне ее выполнения и при сочетании с лечебной гимнастикой, а также с другими методами лечения [6].

Фармакологическое лечение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются для уменьшения боли, повышения функциональной активности, улучшения физического качества жизни; не установлено преимуществ какого-либо НПВП перед другими [16, 21]. При хронической неспецифической БНЧС НПВП назначают по возможности на короткий срок (до 10–14 дней) в минимальных эффективных дозах. При выборе конкретного НПВП следует учитывать риск возможных побочных эффектов [22].

Миорелаксанты — эффективность этой группы препаратов при хронической неспецифической БНЧС продолжает обсуждаться. В ряде исследований продемонстрирована эффективность миорелаксантов в облегчении болевого синдрома у пациентов с БНЧС [23, 24]. В то же время есть указания на то, что уменьшение интенсивности боли не связано с влиянием миорелаксантов на мышечное напряжение [25]. В российской практике наиболее часто назначаются тизанидин (сирдалуд) и толперизон (мидокалм) [6].

Антидепрессанты — их применение для лечения хронической неспецифической БНЧС весьма дискуссионно. Указывается, что антидепрессанты с норадренергическим и двойным (норадренергическим и серотонинергическим) действием эффективно облегчали боль по сравнению с плацебо, но были неэффективны для улучшения повседневной активности, функционального статуса и трудоспособности [2]. По заключению авторов кохрановского обзора исследований, посвященных лечению неспецифической БНЧС антидепрессантами, недостаточно данных, доказывающих их эффективность в уменьшении боли, улучшении настроения и функционального статуса [26]. Это не относится к пациентам с сочетанной большой депрессией, у которых терапия антидепрессантами может давать клинический эффект. К антидепрессантам с доказанным противоболевым действием относятся амитриптилин, имипрамин, дулоксетин, венлафаксин. В круг терапевтических задач при назначении антидепрессанта пациентам с БНЧС могут быть включены: 1) уменьшение боли (при этом противоболевое действие препарата не связано с наличием или отсутствием депрессии); 2) улучшение настроения (при наличии у пациента признаков депрессии и при условии длительного приема препарата); 3) улучшение сна за счет седативного и противоболевого эффекта. Не получено доказательств эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам) при неспецифической БНЧС, их не рекомендуется использовать при лечении данной категории пациентов [2, 26].

Пластырь с капсаицином. Аппликации пластыря с капсаицином по сравнению с плацебо эффективно облегчают

боль на короткий период (3 нед) [2]. Но это дорогостоящий метод, требующий специальной подготовки медицинского персонала для проведения процедуры.

Инвазивные и хирургические методы лечения

Введение лекарственных средств (блокады с анестетиками и ГК) в область ФС, КПС можно использовать при подострой и хронической неспецифической БНЧС, поскольку оно способно уменьшить боль и незначительно улучшить функциональное состояние пациентов [27]. Введение лекарственных средств (блокады с анестетиками и ГК) в ФС и КПС целесообразно сочетать с другими методами терапии (лечебная гимнастика, психологические методы); это позволяет пациенту более активно заниматься лечебной гимнастикой [9, 16].

Радиочастотная денервация ФС и КПС может применяться при хронической скелетно-мышечной БНЧС в тех случаях, когда получен положительный эффект диагностической блокады (с анестетиками и ГК) [27]. Радиочастотная денервация наиболее обоснованна у тех пациентов, у которых наблюдается значительный эффект (уменьшение боли на 50–70% и более) после диагностической блокады с анестетиками [16].

Хирургическое лечение в виде удаления грыжи межпозвоночного диска или других вмешательств на диске не рекомендуется при скелетно-мышечной БНЧС, так как не имеет преимуществ перед консервативной терапией и сопряжено с риском развития нежелательных явлений [8, 9].

Эффективность и безопасность мелоксикама при хронической БНЧС

В России представлено большое количество НПВП, но лишь некоторые из них являются оригинальными и имеют собственную базу клинических исследований по безопасности и эффективности. Все НПВП делятся на несколько групп: неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и ЦОГ2 (диклофенак, кетопрофен, напроксен, ибупрофен, индометацин), преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ2 (мелоксикам, нимесулид, этодоллак), высокоселективные ингибиторы ЦОГ2 (коксибы — целекоксиб, эторикоксиб). Выбор НПВП индивидуален для каждого пациента и во многом определяется профилем возможных нежелательных явлений. Неселективные ингибиторы ЦОГ1 и ЦОГ2 противопоказаны пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так как повышают риск обострения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ2 не рекомендуется назначать пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как НПВП этой группы увеличивают риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ2 не оказывают выраженного влияния на ЖКТ и сердечно-сосудистую систему. К преимущественно селективным ингибиторам ЦОГ2 относится мелоксикам [28]. Мовалис® — оригинальный препарат мелоксикама, который имеет большую базу контролируемых исследований по безопасности и эффективности при лечении

суставной и скелетно-мышечной боли. Мовалис® по профилю безопасности и эффективности можно отнести к «золотой середине» терапии НПВП. Мелоксикам имеет столь же низкий риск осложнений со стороны ЖКТ, как и целекоксиб. К такому заключению пришли авторы крупного метаанализа, включавшего 1561 случай серьезных поражений верхних отделов ЖКТ на фоне приема коксибов и традиционных НПВП [29]. По сравнению с другими НПВП мелоксикам имеет самый низкий риск развития сердечно-сосудистых событий. На это указывают результаты метаанализа исследований, в которых участвовали 92 163 пациента, принимавших НПВП более 14 дней и госпитализированных из-за сердечной недостаточности [30]. При изучении профиля безопасности 27 НПВП самый низкий риск развития сердечной недостаточности отмечался у мелоксикама — 1,02 (95% доверительный интервал, ДИ 1,17–1,22), самый высокий риск — у кеторолака (1,83; 95% ДИ 1,66–2,02), эторикоксиба (1,51; 95% ДИ 1,41–1,62), индометацина (1,51; 95% ДИ 1,33–1,71). Авторы других крупных метаанализов, в которых оценивалась сердечно-сосудистая безопасность различных НПВП, заключили, что мелоксикам характеризуется очень низким риском развития инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с коксибами и другими традиционными НПВП [31]. Следует отметить, что риск развития нежелательных явлений обычно возникает при длительном приеме НПВП.

Наряду с высокой безопасностью мелоксикам обладает выраженным обезболивающим действием при скелетно-мышечной, суставной боли, которое сопоставимо с таковым неселективного ингибитора ЦОГ1 и ЦОГ2 — диклофенака [32–34]. При этом диклофенак характеризуется значительным риском развития осложнений со стороны ЖКТ. Высокую эффективность мелоксикама связывают с тем, что подавление синтеза простагландина Е₂ происходит за счет ингибирования не только ЦОГ2, но и микросомальной простагландина Е₂ синтазы 1 [28].

По данным исследования, включавшего 140 пациентов с острой и подострой неспецифической БНЧС, эффективно назначение Мовалиса® по 15 мг/сут внутримышечно в течение 5 дней с последующим переходом на 15 мг/сут перорально еще 5 дней [35]. Такая схема назначения препарата может быть эффективна и при хронической неспецифической БНЧС. Использование НПВП при хронической БНЧС направлено на снижение ее интенсивности, что позволяет повысить приверженность пациента выполнению лечебной гимнастики, повышающей физическую активность.

Таким образом, неэффективность лечения хронической неспецифической БНЧС часто связана с тем, что применяется тактика, которая изначально имеет весьма сомнительную доказательную базу. Вследствие этого увеличивается количество так называемых резистентных к терапии пациентов, возрастает число нетрудоспособных лиц. Подход к терапии должен быть комплексным и включать фармакологические и нефармакологические методы с доказанной эффективностью. Сочетание НПВП, КПТ, лечебной гимнастики, постепенного увеличения физической активности и рациональной фармакотерапии — эффективная терапевтическая программа, которая позволяет помочь большинству пациентов с хронической неспецифической БНЧС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 disease and injuries 1990–2010: a systematic analysis for Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
2. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S192–300.
3. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4–11. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
4. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ*. 2008 Jul 7;337:a171. doi: 10.1136/bmj.a171.
5. Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, et al. Cost of back pain in Germany. *Eur J Pain*. 2009 Mar;13(3):280–6. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.04.005. Epub 2008 Jun 3.
6. 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
7. Парфенов ВА. Диагноз и лечение при болях в спине. Русский медицинский журнал. 2004;(2):506. [Parfenov VA. Diagnosis and treatment of back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;(2):506. (In Russ.)].
8. 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.]
9. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2S):7–16. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
10. 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.
11. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва: МЕДпресс-информ; 2018. 196 с. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Boli v poynasichnoi oblasti* [Low back pain]. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 196 p.]
12. Калимеева ЕЮ, Парфенов ВА. Оптимизация ведения пациентов с хронической неспецифической люмбалгией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):25–9. [Kalimeeva EYu, Parfenov VA. Optimization of the management of patients with nonspecific chronic low back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):25–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-25-29
13. 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.
14. Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Verhagen AP, et al. Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Apr;24(2):193–204. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.002.
15. Yamato T, Maher CG, Saragiotto BT, et al. Pilates for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 2;(7):CD010265. doi: 10.1002/14651858.CD010265.pub2.
16. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Nov. www.nice.org.uk/guidance/ng59
17. O'Connor SR, Tully MA, Ryan B, et al. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Apr;96(4):724–734.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003. Epub 2014 Dec 19.
18. Machado LA, Maher CG, Herbert RD, et al. The effectiveness of the McKenzie method in addition to first-line care for acute low back pain: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2010 Jan 26;8:10. doi: 10.1186/1741-7015-8-10.
19. Sveinsdottir V, Eriksen HR, Reme SE. Assessing the role of cognitive behavioral therapy in the management of chronic nonspecific back pain. *J Pain Res*. 2012;5:371–80. doi: 10.2147/JPR.S25330. Epub 2012 Oct 11.
20. Beck JS, editor. Cognitive behavior therapy: basics and beyond. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2011. 394 p.
21. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
22. Kuijpers T, van Middelkoop M, Rubinstein SM, et al. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic nonspecific low-back pain. *Eur Spine J*. 2011 Jan;20(1):40–50. doi: 10.1007/s00586-010-1541-4. Epub 2010 Jul 31.
23. Парфенов ВА. Боли в спине и их лечение миодокалмом. Русский медицинский журнал. 2009;(4):267–71. [Parfenov VA. Back pain and their treatment with midocalm. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;(4):267–71. (In Russ.)].
24. Парфенов ВА. Мышечный спазм при боли в спине — патогенез, диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2003;(10):590–3. [Parfenov VA. Muscle spasm in back pain. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(10):590–3. (In Russ.)].
25. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 368 p.]
26. Kassis A. Antidepressants to Treat Nonspecific Low Back Pain. *Am Fam Physician*. 2008 Jul 1;78(1):51–2.
27. Henschke N, Kuijpers T, Rubinstein SM, et al. Injection therapy and denervation procedures for chronic low-back pain: a systematic review. *Eur Spine J*. 2010 Sep;19(9):1425–49. doi: 10.1007/s00586-010-1411-0. Epub 2010 Apr 29.
28. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *JUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):803–11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
29. Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):498–506. Epub 2006 Dec 3.
30. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
31. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.
32. Dreiser RL, Le Parc JM, Velicic P, et al. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res*. 2001 Mar;50 Suppl 1:S17–23.
33. Colberg K, Hettich M, Sigmund R, et al. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. German Meloxicam Ampoule Study Group. *Curr Med Res Opin*. 1996;13(7):363–77.
34. Goei The HS, Lund B, Distel MR, et al. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997 Jul;5(4):283–8.
35. Герасимова ОН, Парфенов ВА, Калимеева ЕЮ. Лечение пациентов с острой и подострой дорсалгией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):36–41. [Gerasimova ON, Parfenov VA, Kalimeeva EYu. Treatment of patients with acute and subacute dorsealgia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):36–41. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-36-41

Поступила 1.09.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Синдром рефрактерного эпилептического статуса FIRES + NORSE: описание редкого клинического случая

Ахмадеева Л.Р.¹, Вашкевич А.Г.¹, Булыгин К.В.^{2,3}, Терехулова Д.Р.¹

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

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

¹450059, Уфа, ул. Шафиева, 2; ²119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³119991, Москва, Ленинские горы, 1

В статье представлено клиническое наблюдение редкого синдрома эпилептического статуса FIRES (febrile infection responsive encephalopathy) + NORSE (new-onset refractory status epilepticus). Сложность диагностики этого состояния связана с тем, что оно встречается крайне редко и результаты лабораторных и инструментальных методов неспецифичны. Заболевание характеризуется острым началом, лихорадкой и последующим развитием эпилептического статуса, когнитивных нарушений и фармакорезистентной эпилепсии. Описан пациент 19 лет, у которого наблюдался благоприятный вариант течения синдрома FIRES + NORSE с отсутствием фармакорезистентной эпилепсии, двигательного дефицита и сохранением навыков самообслуживания.

Ключевые слова: эпилептический статус; фармакорезистентная эпилепсия; FIRES-синдром; FIRES + NORSE; когнитивные нарушения.

Контакты: Лейла Ринатовна Ахмадеева; la@ufaneuro.org

Для ссылки: Ахмадеева ЛР, Вашкевич АГ, Булыгин КВ, Терехулова ДР. Синдром рефрактерного эпилептического статуса FIRES + NORSE: описание редкого клинического случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):153–155.

Refractory status epilepticus syndrome FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) + NORSE (new-onset refractory status epilepticus): description of a rare clinical case

Akhmadeeva L.R.¹, Vashkevich A.G.¹, Bulygin K.V.^{2,3}, Teregulova D.R.¹

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

¹2, Shafiev St., Ufa 450059; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ³1, Leninsky Gory, Moscow 119991

The paper describes a clinical case of the rare status epilepticus syndrome FIRES (febrile infection responsive encephalopathy) + NORSE (new-onset refractory status epilepticus). The difficulty of diagnosing this condition is due to the fact that it occurs extremely rarely and the laboratory and instrumental findings are nonspecific. The disease is characterized by acute onset, fever, and subsequent development of status epilepticus, cognitive impairment, and pharmacotherapy-resistant epilepsy. The paper describes a 19-year-old male patient who was observed to have a favorable course of FIRES + NORSE syndrome without pharmacotherapy-resistant epilepsy, motor deficiency, and with the preservation of self-care skills.

Key words: status epilepticus; pharmacotherapy-resistant epilepsy; FIRES syndrome; FIRES + NORSE; cognitive impairment.

Contact: Leila Rinatovna Akhmedeeva; la@ufaneuro.org

For reference: Akhmadeeva LR, Vashkevich AG, Bulygin KV, Teregulova DR. Refractory status epilepticus syndrome FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) + NORSE (new-onset refractory status epilepticus): description of a rare clinical case. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):153–155.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4

Фебрильно-индуцированная рефрактерная эпилептическая энцефалопатия (FIRES-синдром, febrile infection responsive encephalopathy) представляет собой резистентную форму фокальной эпилепсии с тяжелыми когнитивными нарушениями. FIRES-синдром встречается в основном у детей школьного возраста, но может возникать и у взрослых [1]. Он характеризуется появлением эпилептических приступов во время или спустя несколько дней после инфекционного заболевания с фебрилитетом в дебюте. Развившиеся судороги быстро прогрессируют и переходят в эпилептический статус [2, 3]. «Первичный рефрактерный эпилептический статус» (new-onset refractory status epilepticus, NORSE) определяется как синдром, а не как конкретный клинический диагноз с возникновением эпилептического статуса

без явной острой структурной, токсической или метаболической этиологии [4].

FIRES-синдром встречается крайне редко (примерно 1 случай на 1 млн детского населения), чаще всего дебютирует в возрасте от 3 до 15 лет, второй пик заболеваемости приходится на 65 лет. Семейный анамнез пациентов по эпилепсии и фебрильным судорогам не отягощен [5, 6].

Этиопатогенез FIRES остается невыясненным. Выдвигались различные гипотезы возникновения данного заболевания: иммунологическая, генетическая и инфекционная [2, 5].

FIRES + NORSE-синдром относится к тяжелым энцефалопатиям детского возраста с неблагоприятным прогнозом, что обусловлено персистирующим вегетативным состоянием при выходе из эпилептического статуса и высокой



Рис. 1. КТ на 2-й день пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии



Рис. 2. МРТ: сагиттальный (а), фронтальный (б) и аксиальный (в) срезы на 7-й день пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии

смертностью. У выживших пациентов чаще всего наблюдаются тяжелый когнитивный дефицит и поведенческие расстройства, а также развитие симптоматической фармакорезистентной эпилепсии [7, 8].

В нашей клинике был диагностирован редкий случай синдрома FIRES + NORES у взрослого пациента.

Клиническое наблюдение

Больной Я., 19 лет, поступил по скорой помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии в состоянии угнетенного сознания с некупируемыми тонико-клоническими судорогами, в связи с чем был введен в наркотическую кому. Из анамнеза известно, что за 3 дня до начала заболевания испытывал общую слабость, недомогание, а в течение 2 дней до появления судорог отмечались повышение температуры тела до 38 °С, однократная рвота. Дома у пациента внезапно возникли тонико-клонические судороги с утратой сознания, которые не прекращались до введения его в наркоз в отделении реанимации.

Ранее пациент перенес 3–4 сотрясения головного мозга, периодически лечился у невролога по поводу головной боли. Семейный, аллергический анамнез неотягощен. Пациент не принимал никаких препаратов, не злоупотреблял алкоголем и наркотическими веществами.

При поступлении в отделение реанимации отмечались генерализованные тонико-клонические судороги с утратой сознания, повышение температуры тела до 40,3 °С; артериальное давление — 130/90 мм рт. ст., пульс — 115 ударов в минуту, нормальный уровень глюкозы в крови. Не выявлено симптомов поражения почек, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. При неврологическом обследовании реакция на внешние раздражители, в том числе на болевые синдромы, полностью отсутствовала; зрачки симметричные с нормальной реакцией на свет, нормальное положение глазных яблок; тонико-клонические судороги в верхних и нижних конечностях; нистагм, менингеальные знаки, патологические рефлексы не определялись. Через 2 ч после поступления в отделение реанимации пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких в связи с гипоксическим угнетением сознания, тахипноэ и повторяющимся судорожным синдромом, требующим введения миорелаксантов и больших доз седативных препаратов.

Для выявления источника инфекции выполнены: люмбальная пункция с анализом спинномозговой жидкости, рентгенография легких, бронхоскопия, УЗИ органов брюшной полости, электрокардиография — все показатели находились в пределах нормы. В общем анализе крови отмечались нейтрофильный лей-

коцитоз до $21 \cdot 10^9/\text{л}$, легкий тромбоцитоз; в биохимическом анализе крови — повышение уровня печеночных ферментов, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы. Серологические исследования на вирусы простого герпеса, Эпштейна—Барр, гепатита В и С, ВИЧ, на токсоплазмоз, туберкулез, цитомегаловирус, хламидии, микоплазмы, энтеровирусы были отрицательными. Химико-токсикологическое исследование также патологии не выявило. При электроэнцефалографии (ЭЭГ) отмечены выраженные диффузные общемозговые изменения биопотенциалов с признаками межполушарной асимметрии.

Пациенту были проведены нейровизуализационные исследования — компьютерная томография (КТ) головного мозга на 2-й день (рис. 1) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на 7-й день (рис. 2, а–в) пребывания в отделении реанимации. При этом не обнаружено очаговых патологических изменений в головном мозге, костных повреждений, расширения субарахноидальных пространств, сохранялись дифференцировка серого и белого вещества мозга, нормальная толщина коркового слоя. Выявлен вариант развития желудочковой системы головного мозга в виде незаращения прозрачной перегородки с формированием V желудочка головного мозга. Отмечались умеренные проявления двустороннего гайморита.

На протяжении 4 дней пациент находился в состоянии медикаментозной комы, поскольку при попытках вывести его из этого состояния путем уменьшения доз наркотических препаратов возобновлялись тонико-клонические судороги. На 5-й день пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии наступило улучшение: постепенно восстановилось сознание и самостоятельное дыхание, прекратились судороги. Состояние оставалось тяжелым на протяжении 8 дней, которые он провел в отделении реанимации. В это время он получал метаболическую, дегидратационную, антибактериальную, противовирусную, противосудорожную терапию. Ведение пациента осуществлялось совместно реаниматологами, неврологами, инфекционистом, терапевтом, оториноларингологом. На 9-й день после поступления он был переведен в неврологическое отделение, из которого был выписан на следующий день по настойчивой просьбе родственников. На момент выписки судорожный синдром и двигательный дефицит отсутствовали, но отмечались умеренные когнитивные нарушения и апатико-абулический синдром: контакт с пациентом был затруднен, он был дезориентирован во времени, не проявлял интереса к беседе, речь была односложной, мышление замедленным, внимание быстро истощаемым. Было рекомендовано продолжить прием вальпроевой кислоты в дозе 1500 мг/сут, проведение МРТ в динамике, наблюдение невролога, психиатра.

Учитывая клиническую картину, данные анамнеза, лабораторных, инструментальных и нейровизуализационных методов исследования, наличие когнитивного дефицита после острой фазы заболевания, был установлен диагноз энцефалита, вероятно вирусного и/или аутоиммунного генеза с редким синдромом FIRES + NORSE.

Обсуждение. В представленном случае мы наблюдали классическое течение синдрома FIRES + NORSE с наличием трех стадий: начальной — с лихорадкой, интоксикацией, катаральными симптомами; острой — с развитием судорог, переходящих в рефрактерный эпилептический статус, и стадии восстановления психомоторных функций. Развитие рефрактерного эпилептического статуса у пациента после периода лихорадки является диагностическим признаком синдрома FIRES + NORSE [4].

Введение пациента в наркотическую кому — единственный метод купирования рефрактерного эпилептического статуса. Период рефрактерного эпилептического статуса

и медикаментозной комы у нашего пациента был минимальным при этом синдроме — 4 дня, хотя он может достигать 3 мес [9].

Особенностью FIRES-синдрома является отсутствие специфических изменений лабораторных показателей, что и наблюдалось у нашего пациента. При синдроме FIRES + NORSE не выявляются патологические изменения в веществе головного мозга по данным нейровизуализации и неспецифические изменения при ЭЭГ [10, 11].

В данном случае отмечался благоприятный вариант течения этого синдрома, поскольку у пациента не сформировались фармакорезистентная эпилепсия и двигательный дефицит, сохранялись навыки самообслуживания, относительно короткой оказалась острая фаза заболевания. По-видимому, этот пациент относится к небольшому проценту больных с синдромом FIRES + NORSE, которые могут продолжить нормальный образ жизни после перенесенного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018 Apr;59(4):745-752. doi: 10.1111/epi.14022. Epub 2018 Feb 24.
2. Van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*. 2017 Feb;48(1):5-18. doi: 10.1055/s-0036-1597271. Epub 2016 Dec 5.
3. Fox K, Wells ME, Tennison M, Vaughn B. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): A Literature Review and Case Study. *Neurodiagn J*. 2017;57(3):224-233. doi: 10.1080/21646821.2017.1355181.
4. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile-infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018 Apr;59(4):739-744. doi: 10.1111/epi.14016. Epub 2018 Feb 5.
5. Pardo CA, Nababout R, Galanopoulou AS. Mechanisms of epileptogenesis in pediatric epileptic syndromes: Rasmussen encephalitis, infantile spasms, and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). *Neurotherapeutics*. 2014 Apr;11(2):297-310. doi: 10.1007/s13311-014-0265-2.
6. Alparslan C, Kamit-Can F, Anil AB, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) treated with immunomodulation in an 8-year-old boy and review of the literature. *Turk J Pediatr*. 2017;59(4):463-466. doi: 10.24953/turkjp.2017.04.014.
7. Шалькевич ЛВ, Львова ОА, Кудлач АИ, Комир ВВ. Особенности и характер течения у детей синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(4):65-71. [Shal'kevich LV, L'vova OA, Kudlach AI, Komir VV. The specific features and pattern of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in children. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(4):65-71. (Ibn Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-65-71
8. Hon KL, Leung AKC, Torres AR. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2018;12(2):128-135. doi: 10.2174/1872213X12666180508122450.
9. Rivas-Coppola MS, Shah N, Choudhri AF, et al. Chronological Evolution of Magnetic Resonance Imaging Findings in Children With Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2016 Feb;55:22-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.09.003. Epub 2015 Sep 25.
10. Culleton S, Talenti G, Kaliakatos M, et al. The spectrum of neuroimaging findings in febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A literature review. *Epilepsia*. 2019 Apr;60(4):585-592. doi: 10.1111/epi.14684. Epub 2019 Mar 10.
11. Lee HF, Chi CS. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): therapeutic complications, long-term neurological and neuroimaging follow-up. *Seizure*. 2018 Mar;56:53-59. doi: 10.1016/j.seizure.2018.02.003. Epub 2018 Feb 6.

Поступила 4.07.2019

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.

Острый коронарный синдром у пациента с транзиторной ишемической атакой: трудные вопросы антитромботической терапии (клинический случай)

Ковальчук Е.Ю., Повзун А.С., Костенко В.А., Брега А.В.

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург, Россия
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3А

Представлен опыт применения антитромботической терапии у пациента с острым коронарным синдромом и транзиторной ишемической атакой, находящегося в критическом состоянии. Охарактеризованы сложности назначения тройной антитромботической терапии у тяжелого пациента с сочетанной патологией. Продемонстрированы поэтапный подход к выбору терапии в зависимости от клинической картины, оценка факторов риска развития ишемических и геморрагических осложнений в динамике, что очень важно в рутинной практике врача. Кроме того, показано, как проводился на основе имеющихся рекомендаций выбор оптимального антикоагулянта в составе тройной и двойной антитромботической терапии с учетом ее потенциальных рисков и возможных осложнений.

Ключевые слова: антикоагулянты; инсульт; инфаркт; тромбоэмболия.

Контакты: Евгений Юрьевич Ковальчук; kovalchuk-card@yandex.ru

Для ссылки: Ковальчук ЕЮ, Повзун АС, Костенко ВА, Брега АВ. Острый коронарный синдром у пациента с транзиторной ишемической атакой: трудные вопросы антитромботической терапии (клинический случай). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):156–159.

Acute coronary syndrome in a patient with transient ischemic attack: challenges of antithrombotic therapy (a clinical case)

Kovalchuk E.Yu., Povzun A.S., Kostenko V.A., Brega A.V.

I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia
3A, Budapeshtskaya St., Saint Petersburg 192242

The paper presents experience with antithrombotic therapy in a critically ill patient with acute coronary syndrome and transient ischemic attack. It characterizes problems in triple antithrombotic therapy in a very ill patient with comorbidity. The paper demonstrates an incremental approach to choosing therapy according to the clinical picture of disease, an assessment of risk factors for ischemic and hemorrhagic complications over time, which is very important in the routine practice of a physician. It also shows how, based on existing recommendations, the optimal anticoagulant is chosen as part of triple and double antithrombotic therapy in terms of its potential risks and possible complications.

Keywords: anticoagulants; stroke; thromboembolism.

Contact: Evgeny Yurievich Kovalchuk; kovalchuk-card@yandex.ru

For reference: Kovalchuk EYu, Povzun AS, Kostenko VA, Brega AV. Acute coronary syndrome in a patient with transient ischemic attack: challenges of antithrombotic therapy (a clinical case). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):156–159.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-156-159

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — глобальная социально-экономическая проблема, так как они являются основной причиной смерти пациентов во всем мире: ни от какой другой патологии ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. от ССЗ погибло 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире [1]. 85% этих смертей произошло в результате сердечного приступа и инсульта [2]. Более 75% случаев смерти от ССЗ приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [2]. По прогнозам ВОЗ, в 2030 г. от ССЗ, в основном от болезней сердца и инсульта, умрет около 23,6 млн человек [1–3].

Столь неутешительный прогноз сделан, несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении острого коронарного синдрома (ОКС) и инсульта, которыми ознаменовалось последнее десятилетие. Сегодня разработаны

подробные алгоритмы диагностики и лечения ССЗ, включая ОКС и инсульт, что во многом облегчает оказание помощи пациентам с этими заболеваниями.

Наше клиническое наблюдение демонстрирует сочетание у одного больного ОКС и транзиторной ишемической атаки (ТИА) с коморбидной патологией. Имеющиеся рекомендации не дают в полной мере ответа, какая тактика и какое лечение будут эффективными и безопасными для пациента.

В представленном наблюдении мы попытались описать пошаговое принятие решений в ходе лечения пациента.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 66 лет, в анамнезе — инфаркт миокарда (в 2011 и 2017 гг.), хроническая застойная сердечная недостаточность (ХЗСН, с 2011 г.), артериальная гипертензия, дислипидемия, постоянная форма фибрилляции предсердий

(ФП, с 2018 г.), сахарный диабет 2-го типа, хроническая obstructивная болезнь легких (с 2011 г.), люмбалгия, хронический вирусный гепатит В. С 2018 г. регулярно принимает варфарин 3,75 мг (до госпитализации международное нормализованное отношение — МНО составляло 1,8), а также сиофор 850 мг 2 раза в сутки, конкор 5 мг, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по поводу дорсалгии 2–3 раза в неделю, фуросемид 40 мг эпизодически (1–2 раза в неделю), престариум 5 мг; диету не соблюдает.

Пациент поступил в отделение реанимации сосудистого центра Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в вертебробазилярном бассейне (ВББ).

При поступлении: состояние тяжелое, цианоз носогубного треугольника. Кожа и видимые слизистые оболочки бледно-цианотичные. Артериальное давление — 147/64 мм рт. ст., пульс — 120 в минуту аритмичный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 136 в минуту, дефицит пульса — 16 ударов в минуту. Тоны сердца глухие, систолический шум на верхушке, III тон на верхушке. В легких жесткое дыхание, выдох удлинен, рассеянные свистящие хрипы по всем легочным полям, в нижней доле справа дыхание не прослушивается до нижнего края лопатки, слева — резко ослабленное. Частота дыхания — 27 в минуту; PO_2 — 89–91% без инсуффляции O_2 , при инсуффляции O_2 со скоростью 5 л/мин носовыми канюлями — 97%. Живот увеличен за счет подкожного жирового слоя и асцита (асцит не напряженный). Отеки нижних конечностей до паховых складок, трофические изменения голени нижних конечностей, трофическая язва нижней трети левой голени.

В ходе обследования выявлены значимые отклонения: железодефицитная анемия легкой степени тяжести (Hb 108 г/л); МНО — 1,54; уровень креатинина — 132 мкг/кг; тромбоз глубоких вен правой нижней конечности (ТГВ); фракция выброса (ФВ) по Симпсону — 28%; акинезия передней стенки, межжелудочковой перегородки с захватом верхушки и формированием аневризмы левого желудочка; гепатоспленомегалия; нефросклероз; хронический пиелонефрит.

Учитывая 1-е сутки ОНМК по ишемическому типу (кардиоэмболический подтип) и наличие ТГВНК, было решено отменить варфарин (согласно рекомендациям по ведению пациентов с ОНМК) и назначить нефракционированный гепарин 20 000 ЕД/сут, а также ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг для вторичной профилактики инсульта.

1-е сутки, вечером: у пациента развилась тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА), подтвержденная КТ-ангиографией, в связи с чем он переведен на терапию нефракционированным гепарином в дозе 1000 ЕД/ч через дозатор, под контролем активированного частичного тромбопластинового времени сроком до 5 дней. Учитывая 1-е сутки ОНМК, мы вынуждены были применить именно эту схему терапии, несмотря на то что имеется большая доказательная база возможности назначения пациентам с ТГВ и ТЭЛА пероральных антикоагулянтов с первых дней развития данной патологии. Однако пероральные антикоагулянты противопоказаны в 1-е сутки ОНМК [4–9]. Состояние пациента оставалось стабильно тяжелым, но наметилась положительная динамика: на фоне терапии к концу 1-х суток произошел полный регресс неврологической симптоматики. При магнитно-резонансной томографии поражения структур головного мозга не обнаружено. Пациенту установлен диагноз ТИА в ВББ.

5-е сутки лечения ТЭЛА на фоне ТИА: у пациента возник ОКС без подъема сегмента ST (на фоне инфузии гепарина и перорального приема АСК 100 мг). При электрокардиографии в 12 стандартных отведениях определялись: ФП с ЧСС 98 в минуту; очаговые изменения неизвестной давности в нижней стенке и переднебоковых отделах левого желудочка. Назначена нагрузочная доза клопидогрела 600 мг и выполнена коронароангиография, при которой выявлены следующие изменения: передняя межжелудочковая ветвь окклюзирована в проксимальной трети, в средней и дистальной трети заполняется межсистемно коллатерально, диффузно стенозирована, максимум до 95%. Проведены баллонная ангиопластика и стентирование огибающей ветви левой коронарной артерии стентом без лекарственного покрытия 3,5×35 мм.

1-е сутки ОКС после стентирования коронарных артерий на фоне ФП и 5-е сутки рецидивирующей ТЭЛА на фоне ТГВ, ХЗСН, ТИА в ВББ: согласно рекомендациям по ведению пациентов с ОКС со стентированием на фоне ФП, должна быть назначена тройная антитромботическая терапия в течение 1–6 мес, в зависимости от риска кровотечения, оцененного по шкале HAS-BLED [10]. Помимо этого, у пациента 5-е сутки ТЭЛА на фоне ТГВ, что также требует продолжения антикоагулянтной терапии в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ТЭЛА и ТГВ [11, 12]. В целях вторичной профилактики ИБС и ТИА рекомендовано назначение АСК [4, 6, 10].

Для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения проведены дополнительные исследования. Полученные результаты указывали на крайне высокий риск развития геморрагических осложнений и ишемических событий: клиренс креатинина (КК) — 42 мл/мин по формуле Кокрофта–Голта, шкала HAS-BLED — 7 баллов, CHA2DS2-VASc — 6 баллов, по классификации Чайлда–Пью — 8 баллов. Какие антитромботические препараты выбрать в этой ситуации?

При наличии ТИА ривароксабан не является оптимальным выбором, поскольку в исследование PIONEER-AF пациентов с ОНМК или ТИА не включали [13, 14]. Аписабан также не показан нашему пациенту, так как его следует применять с осторожностью при нарушении функции печени легкой и средней степени тяжести (стадия А или В по классификации Чайлда–Пью), в отличие от дабигатрана этексилата. По данным исследования RE-DUAL-PCI (в которое вошли пациенты с ТИА или инсультом в анамнезе), двойная терапия дабигатраном ассоциирована с меньшим риском больших кровотечений и не менее эффективна, чем комбинированная терапия варфарином [15, 16]. Вместе с тем с учетом высокого тромбоэмболического риска у данного пациента и 5-х суток после развития ТИА было принято решение начать лечение с тройной терапии, содержащей дабигатран, с последующим переходом на двойную терапию.

Существенным аргументом при выборе дабигатрана этаксилата было наличие у него специфического антагониста, что важно для пациента с высоким риском кровотечения и для более безопасной терапии. Выбор антагониста P2Y₁₂-рецептора также оказался непростым, так как в двойной или тройной антитромботической терапии не рекомендовано использовать тикагрелор («золотой стандарт» лечения ОКС), хотя в исследовании RE-DUAL-PCI были пациенты, получающие данный препарат [15]. Согласно Европейским клиническим рекомендациям 2015 г. по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и ФП, следует использовать только клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в день [10].

Таким образом, было решено применить тройную терапию (АСК 100 мг + клопидогрел 75 мг + дабигатрана этаксилат 110 мг 2 раза в сутки) в течение 1 мес с последующей коррекцией дозы дабигатрана. На основании инструкции по медицинскому применению дабигатрана нашему пациенту можно было назначить дозу как 150 мг 2 раза в сутки, так и 110 мг 2 раза в сутки. Однако для тройной антитромботической терапии мы выбрали дозу дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки. Такой подход дал положительный результат — на 18-е сутки в стабильном состоянии пациент был выписан.

Через 1 мес: состояние стабильное, активно жалоб не предъявляет, гемодинамика стабильна. Проведен перерасчет КК и показателей всех шкал: MDRD > 60 мл/мин, шкала Кокрофта—Голта — 79 мл/мин, CHA2DS2-VASc — 6 баллов, HAS-BLED — 2 балла, по классификации Чайлда—Пью — 4 балла. Отмечены значительное уменьшение риска геморрагических осложнений (HAS-BLED — 2 балла), улучшение функции почек (КК > 50 мл/мин) и сохраняющийся высокий риск эмболических событий при ФП (CHA2DS2-VASc — 6 баллов). Поскольку риск геморрагических осложнений значительно уменьшился (HAS-BLED — 2 балла), было рекомендовано продолжить тройную антитромботическую терапию до 6 мес, что соответствует рекомендациям по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и ФП.

Через 3 мес: жалоб активно не предъявляет, состояние стабильное, гемодинамика стабильна. Побочных эффектов терапии нет. Учитывая сохраняющийся высокий риск эмболических осложнений (CHA2DS2-VASc — 6 баллов) и низкий риск геморрагических осложнений (HAS-BLED — 2 балла и по классификации Чайлда—Пью — 4 балла), а также хорошую переносимость лечения, решено продолжать тройную терапию в тех же дозах до 6 мес.

Через 6 мес: состояние стабильное, жалоб активно не предъявляет, гемодинамика стабильна, терапия переносит удовлетворительно, кровотечений не было. В связи с участвовавшим болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника пациент начал регулярно использовать НПВП, что увеличило риск кровотечений (HAS-BLED — 4 балла). Пациент переведен на двойную терапию: АСК 100 мг, дабигатрана этаксилат 150 мг 2 раза в сутки.

Обсуждение. В нашем наблюдении одним из ключевых вопросов был выбор антикоагулянтной терапии у пациента с высоким риском тромбоэмболических осложнений и кровотечений. Необходимость проведения тройной антитромботической терапии у пациента, перенесшего ТИА,

требует назначения более низких и в то же время эффективных доз антикоагулянта. Этому условию отвечает только дабигатрана этаксилат в дозе 110 мг 2 раза в день, поскольку для данной дозы в исследовании RE-LY была доказана не меньшая эффективность по сравнению с варфарином в профилактике инсульта у пациентов с ФП при более низком, чем при терапии варфарином, риске больших внутричерепных жизнеугрожающих кровотечений [15]. При последующем переводе пациента на двойную терапию с дабигатраном 150 мг 2 раза в сутки, в соответствии с результатами исследования RE-DUAL-PCI, можно ожидать меньший риск больших и клинически значимых кровотечений, чем при комбинированной терапии варфарином, при сохранении адекватной эффективности в отношении профилактики тромботических событий. В представленном наблюдении имелся высокий риск развития геморрагических осложнений (HAS-BLED — 7 баллов). Поэтому при выборе антикоагулянта целесообразно также учитывать наличие у него специфического антагониста, который позволит в кратчайшие сроки нивелировать возможные осложнения на фоне приема этого препарата. Наличие специфического антагониста также имеет значение в случае необходимости в экстренном аортокоронарном шунтировании, что потребует экстренной нейтрализации антикоагулянтного эффекта. На сегодняшний день только у дабигатрана этаксилата имеется специфичный антагонист, что являлось основным аргументом при выборе перорального антикоагулянта у нашего пациента.

Таким образом, мы имеем достаточное количество рекомендаций и большой выбор препаратов, но, к сожалению, пациенты не всегда подходят под конкретные рекомендации и зачастую имеют два и более тяжелых заболевания (как в описанном нами случае). Это делает сложным проведение безопасного и эффективного лечения, особенно назначение той или иной схемы антитромботической терапии. Поэтому целью нашего сообщения было продемонстрировать поэтапный подход к определению тактики лечения в зависимости от клинической картины, оценку факторов риска развития ишемических и геморрагических осложнений у пациента в динамике, что имеет большое значение в рутинной практике врача. Кроме того, важно было объяснить, как проводился (на основе имеющихся рекомендаций) выбор оптимального антикоагулянта в составе тройной и двойной антитромботической терапии у пациента с учетом ее потенциальных рисков и возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический ежегодник России. 2017. Москва: Росстат; 2017. 100 с. [Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. 2017. Moscow: Rosstat; 2017. 100 p.]
2. Бойцова СА, Самородская ИВ, Старинская МА и др. Анализ структуры и динамики смертности от болезней системы кровообращения в России в 2006 — 2014 гг. Профилактическая медицина. 2016;19(2-2):11-2. [Boitsova SA, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Analysis of the structure and dynamics of mortality from diseases of the circulatory system in Russia in 2006-2014. Profilakticheskaya meditsina. 2016;19(2-2):11-2. (InRuss.)].
3. Towhsend N, Wilson L, Bhatnager P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2016 Nov 7; 37(42):3232-3245. Epub 2016 Aug 14.
4. Хеннеритси МГ, Богуславски Ж, Сакко РЛ. Инсульт: клиническое руководство. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 224 с. [Khennneritsi MG, Boguslavski Zh, Sakko RL. Insul't: klinicheskoe rukovodstvo. 2-e izd. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 224 p.]
5. Adams H, Bendixen B, Kappelle J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41.
6. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, Гехт АБ, редакторы. Неврология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1040 с. [Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI, Gekht AB, redaktory. Nevrologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Neurology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1040 p.]
7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack

2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
8. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoA0804656.
10. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29.
11. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283. Epub 2014 Aug 29.
12. Бокерия ЛА, Затевахин ИИ, Кириенко АИ и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология.* 2015;9(4-2): 1-52. [Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya.* 2015;9(4-2):1-52. (InRuss.)].
13. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017 Oct 19;377(16):1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoA1708454. Epub 2017 Aug 27.
14. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто. [Instructions for use of the drug for medical use Xarelto] https://medi.ru/instrukciya/ksarelto-20_12600/
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoA0905561. Epub 2009 Aug 30.
16. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016 Dec 22;375(25):2423-2434. doi: 10.1056/NEJMoA1611594. Epub 2016 Nov 14.

Поступила 3.10.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Диабетическая шейно-плечевая радикулоплексопатия

Ахмеджанова Л.Т.¹, Исайкин А.И.¹, Черненко О.А.¹, Шор Ю.М.¹, Меркулова Д.М.^{1,2},
Качановский М.С.¹, Щеглова Н.С.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²Неврологический центр им. Б.М. Гехта ОАО «РЖД», Москва, Россия
¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²129128, Москва, ул. Будайская, 2

Поражение периферической нервной системы (ПНС) является одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета. Возможны различные варианты поражения ПНС, которые отличаются по клинической симптоматике и патогенезу. Впервые в России представлено клиническое наблюдение диабетической шейно-плечевой радикулоплексопатии. Обсуждаются клинические особенности данной формы по сравнению с диабетической пояснично-крестцовой радикулоплексопатией, инструментальная диагностика диабетических радикулоплексопатий, патогенетические механизмы заболевания, подходы к лечению. Показана эффективность препарата альфа-липоевой кислоты у пациентки с диабетической радикулоплексопатией.

Ключевые слова: диабетическая шейно-плечевая радикулоплексопатия; диабетическая пояснично-крестцовая радикулоплексопатия; альфа-липоевая кислота.

Контакты: Луиза Талгатовна Ахмеджанова; luiziana78@mail.ru

Для ссылки: Ахмеджанова ЛТ, Исайкин АИ, Черненко ОА и др. Диабетическая шейно-плечевая радикулоплексопатия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):160–165.

Diabetic cervicobrachial radiculoplexopathy

Akhmedzhanova L.T.¹, Isaikin A.I.¹, Chernenko O.A.¹, Shor Yu.M.¹, Merkulova D.M.^{1,2}, Kachanovsky M.S.¹, Shcheglova N.S.¹

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

²B.M. Gekht Neurology Center, ОАО «RZhD», Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²2, Budaiskaya St., Moscow 129128

Peripheral nervous system (PNS) damage is one of the most common complications of diabetes mellitus. There may be different PNS damage types that differ in clinical symptoms and pathogenesis. A clinical case of diabetic cervicobrachial radiculoplexopathy is presented for the first time in Russia. The paper discusses the clinical features of this type versus diabetic lumbosacral radiculoplexopathy, instrumental diagnosis of diabetic radiculoplexopathies, pathogenetic mechanisms of the disease, and treatment approaches. It shows the efficacy of alpha-lipoic acid supplementation in a patient with diabetic radiculoplexopathy.

Keywords: diabetic cervicobrachial radiculoplexopathy; diabetic lumbosacral radiculoplexopathy; alpha-lipoic acid.

Contact: Luiza Talgatovna Akhmedzhanova; luiziana78@mail.ru

For reference: Akhmedzhanova LT, Isaikin AI, Chernenko OA, et al. Diabetic cervicobrachial radiculoplexopathy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):160–165.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-160-165

Сахарным диабетом (СД) страдает 8,5% взрослого населения земного шара. В 2012 г. СД стал причиной смерти 1,5 млн человек [1]. На борьбу с СД и его осложнениями ежегодно выделяется 727 млрд долларов, что составляет 12% всех расходов в сфере здравоохранения [2]. Частым осложнением СД являются различные варианты поражения периферической нервной системы (ПНС), которые отличаются как по клинической симптоматике, так и по патогенезу. Согласно последней классификации, предложенной Американской диабетической ассоциацией, различают следующие формы ПНС: 1) генерализованная диабетическая полиневропатия (ДПН, с поражением соматических и автономных нервных волокон); 2) фокальная и мультифокальная ДПН (краниальные невропатии, моно- и множественные невропатии нервов рук и ног); 3) радикулопатия (грудная) и радикулоплексопатия (пояснично-крестцовая, шейно-плечевая) [3].

Радикулоплексопатии являются особым вариантом ДПН. Диабетическая пояснично-крестцовая радикулоплексопатия (ДПКРП, синдром Брунса–Гарланда, прокси-

мальная диабетическая амиотрофия) впервые описана в 1890 г. L. Bruns, а в 1950 г. Н. Garland ввел термин «диабетическая амиотрофия» [4]. ДПКРП – редкое осложнение СД (развивается у 1% пациентов). Она встречается в основном при СД 2-го типа, характеризуется острым началом в виде интенсивной невропатической боли в ягодице и бедре с последующим развитием слабости преимущественно в проксимальных отделах [4,5,6]. Боль и двигательные нарушения локализуются в одной ноге, значительно реже отмечаются двустороннее поражение, а также вовлечение мышц рук и грудных нервов [5]. Чувствительные нарушения обычно представлены минимально в виде гипестезии по передневнутренней поверхности бедер. Развитию заболевания нередко предшествует резкая потеря (иногда до 20–30 кг) массы тела [5]. При электронейромиографии (ЭНМГ) выявляются признаки аксонопатии – снижение амплитуды М- и S-ответа при стимуляции двигательных и чувствительных волокон периферических нервов. При игольчатой электромиографии регистрируются потенциалы фибрилляции (ПФ) как признак текущего денервационного процес-

са, а также увеличение длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). В трети случаев может наблюдаться повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), иногда значительное (>1 г/л) [7].

Развитие диабетической радикулоплексопатии не зависит от тяжести течения СД: у таких пациентов отмечены меньшая продолжительность, лучший контроль гликемии и не столь выраженные системные осложнения по сравнению с пациентами с классической ДПН [4]. Это объясняется различными патофизиологическими механизмами поражения ПНС. М. Raff и М.К. Asbury [8] впервые обнаружили микроваскулит и ишемические инфаркты при исследовании препаратов нервов пояснично-крестцового сплетения, предложив ишемическую теорию этиопатогенеза диабетической радикулоплексопатии. В последующих исследованиях эта теория была подтверждена: выявлено ишемическое повреждение нервов и корешков, в основе которого лежит аутоиммунное поражение *vasa nervorum* с развитием микроваскулитов и периваскулитов. Сходные патоморфологические изменения определяются при идиопатических аутоиммунных плексопатиях без СД, что позволяет говорить об общем механизме развития этих состояний [4, 5, 9].

Диабетическая шейная радикулоплексопатия (ДШРП) была впервые описана только в 1980 г. [4]. Симптомы поражения верхних конечностей имеются у 10–30% пациентов с ДПКРП. Это позволило предположить, что ДШРП является вариантом диабетической радикулоплексопатии [4, 10]. При этом ДШРП может предшествовать клиническим симптомам ДПКРП, сопутствовать им или развиваться на 3 нед – 15 мес позже [11]. Наиболее полный анализ, включивший 85 пациентов с ДШРП, представлен R. Massie и соавт. [10]. У пациентов с ДШРП наблюдается более острое начало, но и более быстрое восстановление по сравнению с пациентами с ДПКРП. Клинические симптомы и течение заболевания при ДШРП и ДПКРП сходны, что позволяет объединить их в общую группу диабетических радикулоплексопатий. У 20% пациентов наблюдались повторные эпизоды боли и мышечной слабости [9, 12].

Приводим собственное клиническое наблюдение, которое демонстрирует разнообразие поражения ПНС у пациентки с декомпенсированным СД 2-го типа.

Клиническое наблюдение

Пациентка Х., 53 лет, поступила в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. На фоне СД 2-го типа остро развилась шейно-плечевая радикулоплексопатия в сочетании с множественной мононевропатией нервов рук и ног. При поступлении предъявляла жалобы на интенсивную жгучую боль в левой половине шеи, надплечье, плече и наружной поверхности левой руки (до 8 баллов по визуальной аналоговой шкале, ВАШ), слабость в мышцах левой руки, больше в проксимальных отделах, неловкость в I и II пальцах правой кисти, онемение и покалывание в пальцах ног, нарушение сна, общую слабость, жажду, сухость во рту, снижение массы тела на 10 кг.

Пациентка в течение 10 лет страдает СД 2-го типа, по поводу которого нерегулярно принимала сиофор 1000 мг 2 раза в сутки, форсига 10 мг, випидия 25 мг. Гликемия в пределах 8,0–14,0 ммоль/л. Боль возникла внезапно за 1,5 мес до поступления, без определенных провоцирующих факторов. Лечилась амбулаторно по месту жительства: боль была расценена как импиджмент-синдром, в связи с чем проведена околосоустав-

ная лечебная блокада (дипроспан и новокаин), после которой боль несколько уменьшилась, однако развилась мышечная слабость в проксимальных отделах левой руки.

Соматический статус: повышенного питания. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 100 в минуту. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе.

Пациентка в сознании, контактна. Менингеальных знаков нет. Краниальная иннервация интактна. В левой руке – снижение силы в проксимальных отделах до 1–2 баллов, в дистальных отделах до 3–4 баллов, в ультнарной группе мышц – до 2 баллов. В правой руке в проксимальных отделах сила мышц достаточная; выявлено значительное снижение силы длинного сгибателя большого пальца справа и глубокого сгибателя пальцев до 2 баллов. Сухожильные рефлексы на левой руке не вызываются, на правой – рефлексы с *m. biceps* и *m. triceps* средней живости, карпорадиальный рефлекс отсутствует. В ногах коленные рефлексы снижены, ахилловы отсутствуют. Снижение мышечной силы в разгибателях левой стопы до 3 баллов, в остальных мышцах ног сила достаточная. Гипотрофия дельтовидной, двуглавой и трехглавой мышц плеча и мышц предплечья слева, мышц тенара справа и легкие гипотрофии мелких мышц стоп. Снижение мышечного тонуса в левой руке. Отмечаются гипестезия по наружной поверхности левого плеча, гипералгезия с дизестезией в левой кисти, в ногах – гипалгезия по типу «носков» с двух сторон. Невропатический болевой синдром (7 баллов по Douleur Neuropathique 4 Questions, DN4). Вибрационная чувствительность у основания большого пальца кисти слева снижена до 5 баллов, справа – 7 баллов, у основания большого пальца стопы слева – 0 баллов, справа – 4 балла. Отмечено снижение суставно-мышечного чувства в ногах, больше слева. В пробе Ромберга неустойчива с закрытыми глазами. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Тазовые функции не нарушены.

Данные лабораторных исследований

Общий анализ крови: увеличение СОЭ до 46 мм/ч (норма 0–30 мм/ч). **Общий анализ мочи:** повышение уровня глюкозы до 353,85 ммоль/л (норма $<0,8$ ммоль/л), кетоновые тела ++. **Биохимический анализ крови:** повышение уровня глюкозы крови до 10,15 ммоль/л (норма 3,9–5,85 ммоль/л), уровня гликированного гемоглобина до 10% (норма 4–6%), уровень общего холестерина – 6,88 ммоль/л (норма 3,2–5,6 ммоль/л), липопротеинов низкой плотности – 4,54 ммоль/л (норма $<4,2$ ммоль/л) и липопротеинов очень низкой плотности – 1,41 ммоль/л (норма 0,19–0,77 ммоль/л), снижение содержания липопротеинов высокой плотности до 0,93 ммоль/л (норма $>1,56$ ммоль/л). Кетоацидоз, увеличение осмолярности плазмы до 307,7 мосм/л. Anti-Borrelia IgG, IgM не обнаружены. ANA-профиль (25 антигенов), антитела к миелопероксидазе, протеиназе 3, клубочковой базальной мембране не выявлены. Анализы на ВИЧ, гепатит В и С, сифилис отрицательные. Анализ ЦСЖ: белок – 0,17 г/л, глюкоза: 120 мг%, цитоз 8/3: лимфоциты – 7, нейтрофилы – 1, атипичные клетки не определяются.

Данные инструментальных методов исследования

УЗИ плечевых сплетений: признаки диффузной левосторонней плечевой плексопатии слева с уровня венстральных ветвей C₅–VIII. Справа плечевое сплетение утолщено на уровне надключичного сегмента с пролонгацией изменений в виде утолщения вторичного латерального пучка.

ЭНМГ нервов рук и ног: выявляется поражение моторных волокон подмышечного, срединного, левого и правого малоберцо-

вых нервов по смешанному аксонально-демиелинизирующему типу, левого локтевого нерва, лучевого и срединного нервов справа по типу аксонопатии, правого большеберцового нерва по типу миелитопатии. При исследовании левого срединного нерва — большой процент выпадений F-волн, что свидетельствует о вовлечении проксимальных отделов нерва. При исследовании сенсорных волокон левого локтевого нерва ответ не получен, при этом показатели чувствительных волокон срединного и лучевого нервов справа в пределах нормы. На ногах выявлен смешанный аксонально-демиелинизирующий характер поражения сенсорных волокон (табл. 1, 2).

Игольчатая ЭМГ (*m. deltoideus sin.*, *m. abductor pollicis brevis sin.*, *m. interosseus dorsalis I sin.*, *m. tibialis anterior sin.*, *m. quadriceps femores dext.*): во всех исследованных мышцах регистрировались ПДЕ увеличенной амплитуды. Параметры средней длительности ПДЕ — на нижней границе возрастной нормы. В большинстве исследованных мышц определялись спонтанная двигательная активность в виде ПФ и положительные острые волны. Заключение: невралный уровень поражения с признаками текущей денервации.

ЭКГ: синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений — 120 в минуту; гипертрофия левого желудочка.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: без изменений.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника: признаки спондилоартрита шейного отдела позвоночника, протрузия межпозвоночного диска C_{VI-VII}. МРТ головного мозга: признаки единичных очаговых изменений белого вещества головного мозга сосудистого генеза.

МРТ плечевых сплетений с контрастированием, в стандартных последовательностях FSE, SE (в T1- и T2-взвешенном изображении) в режиме STIR: на всем видимом протяжении — от отхождения спинного мозга, на уровне межпозвоночных отверстий C_{VI}—T_I и дистальнее корешки, стволы и пучки плечевых сплетений асимметрично утолщены, больше слева. Сигнал диффузно гиперинтенсивный в T2-импульсных последовательностях. Анатомическая целостность структур не нарушена. При исследовании с сосудистым контрастным усилением — интенсивное, пятнистого характера накопление контрастного вещества структурами левого плечевого сплетения и малоинтенсивное, пятнистого характера накопление контрастного вещества структурами правого плечевого сплетения (см. рисунок).

Консультация офтальмолога: выявленная непролиферативная диабетическая ретинопатия с двух сторон.

Консультация эндокринолога: СД 2-го типа, декомпенсированный. Диабе-

Таблица 1. ЭНМГ двигательных волокон периферических нервов

Стимулируемый нерв	M-ответ, мВ	Латентность, мс	CPB, м/с
<i>N. axillaris sin.</i>	1,4 (N≥5,5)	6,0 (N≤4,6)*	—
<i>N. ulnaris sin.</i>	Отсутствует	—	—
<i>N. radialis dext.</i>	2,1 (N≥3,5)	2,9 (N≤2,5)**	60 (N≥50)
<i>N. peroneus sin.</i>	0,8 (N≥3,5)	4,2 (N≤2,5)**	32,0 (N≥40)
<i>N. peroneus dext.</i>	1,8 (N≥3,5)	4,0 (N≤2,5)**	37,0 (N≥40)
<i>N. tibialis dext.</i>	5,8 (N≥3,5)	3,3 (N≤2,5)**	27,0 (N≥40)
<i>N. medianus dext.</i>	Отсутствует	—	—
<i>N. medianus sin.</i>	1,3	2,7 (N≤2,5)**	30 (N≥50,0)

Примечание. * — дистальная латентность; ** — резидуальная латентность; CPB — скорость распространения возбуждения; N — норма.

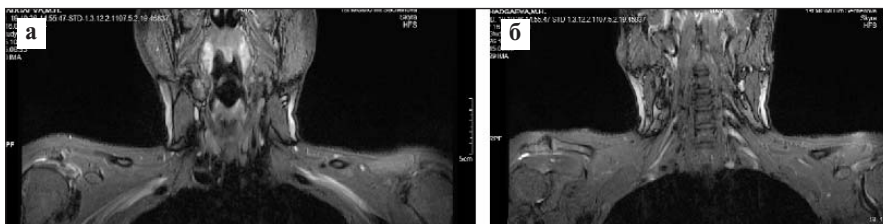
Таблица 2. ЭНМГ чувствительных волокон периферических нервов

Стимулируемый нерв	S-ответ, мкВ	CPB, м/с
<i>N. medianus sin.</i>	7,0 (≥7,0)	51,0 (N≥50)
<i>N. medianus dext.</i>	Отсутствует	—
<i>N. ulnaris sin.</i>	Отсутствует	—
<i>N. radialis dext.</i>	8,0 (≥5,6)	58 (N≥50)
<i>N. peroneus superficialis sin.</i>	2,0 (≥3,8)	35,0 (N≥44)
<i>N. suralis dext.</i>	4 (≥5,5)	42 (N≥46)

тическая микроангиопатия: непролиферативная диабетическая ретинопатия, нефропатия. Хроническая болезнь почек C2A2 стадии.

Консультация терапевта: артериальная гипертензия 2-й степени, II стадии, риск 4. Дислипидемия.

Таким образом, учитывая острое развитие заболевания у пациентки с декомпенсированным СД 2-го типа, наличие в клинической картине признаков поражения левого плечевого сплетения, асимметричной множественной мононевропатии, ЭНМГ-изменений (смешанное аксонально-демиелинизирующее поражение нервов рук и ног), УЗИ- и МРТ-признаков поражения левого плечевого сплетения, отсутствие повышения уровня белка в ЦСЖ, отрицательные результаты иммунологического обследования, был установлен клинический диагноз: диабетическая шейно-плечевая радикулоплексопатия. Множественная мононевропатия нервов рук. Дистальная диабетическая сенсорно-моторная полиневропатия. Кардиальная автономная невропатия.



МРТ плечевых сплетений с контрастированием (а, б)

В зарубежной литературе принят термин «диабетическая шейная радикулоплексопатия» (diabetic cervical radiculoplexus neuropathy). Нам представляется топографически более обоснованным термин «диабетическая шейно-плечевая радикулоплексопатия», так как ведущим в клинической картине является поражение плечевого сплетения.

Пациентка получала габапентин 1800 мг/сут, дулоксетин 60 мг/сут, внутривенное введение тиоктовой кислоты (Берлитион®) по 600 мг/сут, №10 с последующим переходом на таблетированную форму по 600 мг/сут, витамины группы В. От назначения глюкокортикоидов было решено воздержаться в связи с декомпенсированным СД. На фоне лечения отмечалась положительная динамика: уменьшение болевого синдрома до 4 баллов по ВАШ, улучшение ночного сна. При повторном осмотре через 4 нед после начала лечения подтвердилась несомненная положительная динамика в виде уменьшения невропатической боли до 2 баллов по ВАШ, увеличения силы в проксимальных и дистальных отделах левой руки, увеличения объема движений в плечевом суставе и кисти, мышц-разгибателей левой стопы. Сохранялась слабость мышц правой кисти (длинного сгибателя большого пальца и глубокого сгибателя пальцев). Регрессировали нарушения поверхностной чувствительности в зоне иннервации левого подкрыльцового нерва, улучшилась вибрационная чувствительность в ногах.

Обсуждение. Представленный клинический случай характеризуется разнообразием поражения ПНС у пациентки с декомпенсированным СД 2-го типа. Не отмечено провоцирующих факторов перед началом заболевания, хотя, по данным литературы, в 57% случаев ДШРП развивалась после хирургических вмешательств, вакцинации, травмы. Начало заболевания было острым и сопровождалось невропатической болью в проксимальных отделах левой руки, что изначально было расценено как патология околосуставных мягких тканей левого плечевого сустава. Однако в течение недели возникла слабость мышц правой руки. У пациентки отмечалось вовлечение всех трех первичных стволов плечевого сплетения, с преобладанием верхнего. При ДШРП все три первичных ствола плечевого сплетения могут вовлекаться в равной степени; в 30% случаев, как и в нашем наблюдении, отмечается поражение всех трех стволов, но различие состоит в том, что мышечная слабость в дистальных отделах рук более выражена по сравнению с проксимальными [10]. Поражение ПНС носило распространенный характер с вовлечением двигательной ветви правого срединного нерва (переднего межкостного нерва), малоберцового нерва слева, а также субклиническим повреждением правого плечевого сплетения (по данным УЗИ и МРТ) и правого лучевого нерва (по данным ЭНМГ). В основе изолированного поражения отдельных ветвей периферических нервов, как и при радикулоплексопатии, лежит аутоиммунный васкулит с развитием ишемии нервов. Выявлены клинические проявления изолированной слабости в мышцах-разгибателях левой стопы, что, вероятнее всего, является признаком мононевропатии на фоне имеющейся дистальной ДПН. По данным литературы, мышечная слабость при ДШРП также изначально носит локальный характер, но в последующем может распространяться на другую конечность, грудные корешки или пояснично-крестцовое сплетение [10].

Клиническая картина плечевой плексопатии в сочетании с множественной мононевропатией требовала проведения тщательной дифференциальной диагностики. Опухоле-

вое поражение сплетения было исключено при КТ грудной клетки. Частой причиной болевой плечевой плексопатии является аутоиммунная плечевая плексопатия (синдром Персонейджа–Тернера), патогенетически и морфологически схожая с диабетическими радикулоплексопатиями. Развитие заболевания у пациентки с СД, распространенный характер поражения, который не ограничивается только плечевым сплетением, позволили исключить данный диагноз. Учитывая множественное асимметричное поражение ПНС, повышение СОЭ, проводилась дифференциальная диагностика с системными заболеваниями, которые были исключены по результатам специфических иммунологических тестов.

Обсуждались атипичные варианты хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии (ХВДП) — самой частой недиабетической полиневропатии у пациентов с СД [13]. К атипичным вариантам ХВДП относится изолированное поражение отдельных нервов или сплетений. Монофазное течение заболевания у пациентки с СД 2-го типа, отсутствие повышения уровня белка в ЦСЖ и ЭНМГ-признаков демиелинизации в отдельных клинически пораженных нервах, а также улучшение без иммуномодулирующей терапии позволили исключить диагноз ХВДП.

МРТ является важным и информативным исследованием при патологии плечевых сплетений. Наиболее частые МРТ-изменения при ДШРП: увеличение МР-сигнала различной интенсивности от нервов в Т2-режиме, причем патология плечевых сплетений наблюдается даже там, где клинически определяется поражение только периферических нервов, как и у нашей пациентки при исследовании правого плечевого сплетения. Также отмечалось вовлечение шейных корешков, но реже по сравнению с плечевым сплетением. У нашей пациентки были выявлены утолщение нервных корешков, пучков и стволов плечевого сплетения с неравномерным накоплением контрастного вещества.

В описанном нами случае имелись начальные признаки кардиальной автономной невропатии в виде тахикардии покоя, что требует более тщательного контроля гликемии, проведения регулярных курсов антиоксидантной терапии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Главным условием предупреждения и лечения всех форм ДПН является достижение оптимальных значений гликемии. В недавнем эпидемиологическом исследовании было показано, что предиабет, в отличие от диабета, не является фактором риска развития диабетических радикулоплексопатий, т. е. не только аутоиммунное воспаление, но и уровень гликемии оказывает влияние на развитие данного заболевания [14]. Резкие колебания уровня сахара в крови также оказывают повреждающее действие на нервные волокна. Учитывая декомпенсацию СД с развитием кетоацидоза пациентке была проведена коррекция гипогликемической терапии с переходом на инсулинотерапию (инсулин средней длительности действия 18 Ед 2 раза в день, инсулин ультракороткого действия 3 раза в день, метформин 850 мг 2 раза в день), на фоне которой гликемия натощак снизилась до 6,7 ммоль/л.

Для лечения невропатической боли при ДПН с позиции доказательной медицины рекомендованы следующие группы препаратов: антиконвульсанты (прегабалин, окскарбазепин), антидепрессанты (дулоксетин, венлафаксин, амитриптилин), опиоиды (с осторожностью из-за серьезных побочных эффектов) [15]. Наша пациентка в связи с

выраженной невропатической болью получала комбинированную терапию (габапентин и дулоксетин) с положительным эффектом.

Учитывая аутоиммунный характер воспаления и наличие микроваскулита по результатам биопсии при диабетической радикулоплексопатии обсуждаются возможности иммуномодулирующей терапии [4]. Хотя диабетическая радикулоплексопатия и считается монофазным, самоограничивающимся заболеванием со спонтанным восстановлением, М.К. Pascoe и соавт. [9] у 44 пациентов с ДПКРП отметили лучшие результаты на фоне иммуномодулирующей терапии. В группе пациентов без лечения также произошли положительные сдвиги, но гораздо медленнее и с сохранением резидуального дефицита. Наиболее часто в исследованиях и отдельных клинических наблюдениях оценивалась эффективность внутривенного введения преднизолона [4, 16–18]. Есть данные о положительном эффекте внутривенного введения IgG, в том числе у пациентов, не ответивших на терапию глюкокортикоидами [19, 20]. Однако в кохрейновском обзоре 2017 г. убедительных доказательств эффективности иммуномодулирующей терапии при диабетической радикулоплексопатии не получено [21].

Основным повреждающим механизмом периферических нервов при гипергликемии является окислительный стресс, обусловленный, с одной стороны, избыточным образованием свободных радикалов, а с другой — слабостью собственных антиоксидантных систем организма. Поэтому основными патогенетическими препаратами при ДПН являются антиоксиданты. В многочисленных контролируемых клинических исследованиях продемонстрирована эффективность альфа-липоевой кислоты (АЛК) в лечении ДПН [22–24]. АЛК — мощный липофильный антиоксидант, что определяет возможность ее терапевтического использования. При введении в организм АЛК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает главные терапевтические эффекты, в частности за счет нейтрализации основного свободного радикала — супероксида [25]. Внутривенное введение АЛК приводит к достоверному уменьшению позитивных невропатических симптомов (боль, жжение, онемение и парестезии), а также, что очень важно, к снижению неврологического дефицита. На сегодняшний день внутривенное введение АЛК является единственным средством патогенетической терапии ДПН с доказанной клинической эффективностью (уровень рекомендаций А) [26].

Одним из препаратов АЛК является Берлитион® 600. Препарат в дозе 600 мг вводят внутривенно капельно в течение 10–15 дней. Затем рекомендуется продолжить прием пероральной формы препарата. Пища может привести к снижению максимальной концентрации АЛК в плазме и увеличению времени до пика концентрации, поэтому таблетированную форму Берлитиона® следует принимать натощак, за 30 мин до еды в дозе 600 мг/сут. Курс лечения при приеме внутрь составляет минимум 2 мес, но может быть и более длительным. Так, в плацебо-контролируемом исследовании ALADIN II пациенты принимали АЛК в дозе 600 и 1200 мг в течение 2 лет. В группах, получавших АЛК, была отмечена достоверная положительная динамика электрофизиологических показателей [27]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании NATAN-1 460 пациентов с ДПН принимали 600 мг АЛК или плацебо в течение 4 лет. Показано достоверное уменьшение неврологического дефицита в группе АЛК [28]. Значимых побочных эффектов при длительном приеме препарата не зарегистрировано.

Нашей пациентке было назначено внутривенное введение тиоктовой кислоты (Берлитион®) по 600 мг/сут, №10, с последующим переходом на таблетированную форму по 600 мг/сут и рекомендацией продолжить лечение до 6 мес. Длительный прием этого препарата обусловлен наличием у пациентки сопутствующей ДПН и кардиальной автономной невропатии.

Прогноз при ДШРП благоприятный. Восстановление двигательных функций, как правило, происходит в течение 2–9 мес, однако у части больных может сохраняться резидуальный дефект. У представленной пациентки также отмечались хорошее восстановление двигательных функций левой руки, уменьшение болевого невропатического синдрома.

Таким образом, ДШРП является отдельной клинической формой ДПН и представляет собой монофазное заболевание верхних конечностей с поражением двигательных и чувствительных волокон периферических нервов, которое начинается локально, с вовлечения плечевого сплетения, с последующим повреждением нервов и/или сплетений других конечностей. Прогноз у таких пациентов благоприятный. Для улучшения функционального состояния периферических нервов и уменьшения невропатической боли при данной патологии могут быть рекомендованы препараты АЛК в виде ступенчатой терапии: сначала внутривенные введения, а затем прием таблетированных форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный доклад по диабету. Всемирная организация здравоохранения. 2018 [Global report on diabetes. World health organisation. 2018]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275388>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas — 8th edition: key messages. IDF <https://diabetesatlas.org/key-messages.html>
3. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
4. Dyck PJ. Radiculoplexus neuropathies: diabetic and nondiabetic varieties. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 1993–2037.
5. Llewellyn JG, Tomlinson D, Thomas PK. Diabetic neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P.1951–91.
6. Горбачева ФЕ, Зиновьева ОЕ, Алексеева МЕ, Шекина РВ. Диабетическая амиотрофия: подходы к лечению. *Неврологический журнал*. 1997;(2):17–22. [Gorbacheva FE, Zinoveva OE, Alekseeva ME, Shchekina RV. Diabetic amyotrophy: treatment approaches. *Nevrologicheskii zhurnal*. 1997;(2):17–22. (InRuss.)].
7. Imtiaz KE, Lekwuwa G, Kaimal N, et al. Elevated cerebrospinal fluid protein in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *QJM*. 2012 Nov;105(11):1119–23. doi: 10.1093/qjmed/hcr166. Epub 2011 Sep 14.
8. Raff M, Asbury AK. Ischemic mononeuropathy and mononeuropathy multiplex in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1968 Jul 4;279(1):17–21.
9. Pascoe MK, Low PA, Windebank AJ, Litchy WJ. Subacute diabetic proximal neuropathy. *Mayo Clin Proc*. 1997 Dec;72(12):1123–32.

10. Massie R, Mauermann ML, Staff NP, et al. Diabetic cervical radiculoplexus neuropathy: a distinct syndrome expanding the spectrum of diabetic radiculoplexus neuropathies. *Brain*. 2012 Oct;135(Pt 10):3074-88. doi: 10.1093/brain/aww244.
11. Katz JS, Saperstein DS, Wolfe G, et al. Cervicobrachial involvement in diabetic radiculoplexopathy. *Muscle Nerve*. 2001 Jun;24(6):794-8.
12. Gupta G, Massie R, Doherty T, et al. Diabetic cranio-cervico-radiculoplexus neuropathy. *PM R*. 2015 Nov;7(11):1189-1193. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.05.003. Epub 2015 May 12.
13. Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Строков ИА. Диабетические и недиабетические полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):113-21. [Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Strokov IA. Diabetic and nondiabetic polyneuropathies in patients with diabetes mellitus. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(4):113-21. (In Russ.)].
14. Ng P, Dyck PJ, Laughlin R, et al. Lumbosacral radiculoplexus neuropathy. Incidence and the association with diabetes mellitus. *Neurology*. 2019 Mar 12;92(11):e1188-e1194. doi: 10.1212/WNL.0000000000007020. Epub 2019 Feb 13.
15. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology*. 2017 May 16;88(20):1958-1967. doi: 10.1212/WNL.0000000000003882. Epub 2017 Mar 24.
16. Исайкин АИ, Кавелина ВА, Зиновьева ОЕ, Ахмеджанова ЛТ. Диабетическая проксимальная амиотрофия (клинический случай). Медицинский совет. 2014;(2):46-51. [Isaikin AI, Kavelina VA, Zinov'eva OE, Akhmedzhanova LT. Diabetic proximal amyotrophy (clinical case). *Meditsinskii sovet*. 2014;(2):46-51. (In Russ.)]
17. Kilfoyle D, Kelkar P, Parry GJ. Pulsed methylprednisolone is a safe and effective treatment for diabetic amyotrophy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2003 Jun;4(4):168-70.
18. Thaisethawatkul P, Dyck PJ. Treatment of diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2010 Mar;12(2):95-9. doi: 10.1007/s11940-010-0059-8.
19. Kawagashira Y, Watanabe H, Oki Y, et al. Intravenous immunoglobulin therapy markedly ameliorates muscle weakness and severe pain in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Aug;78(8):899-901.
20. Tamburin S, Zanette G. Intravenous immunoglobulin for the treatment of diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Pain Med*. 2009 Nov;10(8):1476-80. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00704.x. Epub 2009 Sep 25.
21. Chan YC, Lo YL, Chan ES. Immunotherapy for diabetic amyotrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13; (6):CD006521. doi: 10.1002/14651858.CD006521.pub3.
22. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003 Mar; 26(3):770-6.
23. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. (ALADIN study group). *Diabetologia*. 1995 Dec;38(12):1425-33.
24. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2):114-21.
25. Строков ИА, Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН и др. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии альфа-липоевой кислотой с точки зрения доказательной медицины. Эффективная фармакотерапия. 2019;(1):32-40. [Strokov IA, Akhmedzhanova LT, Barinov AN, et al. Pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy with alpha-lipoic acid from the point of view of evidence-based medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;(1):32-40. (In Russ.)].
26. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303.
27. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Free Radic Res*. 1999 Sep;31(3):171-9.
28. Ziegler D, Low PA, Boulton AJM, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2054-60. doi: 10.2337/dc11-0503. Epub 2011 Jul 20.

Поступила 5.11.2019

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.

Современные требования к исследованиям лекарственных средств для патогенетического лечения рассеянного склероза

Бойко А.Н.^{1,2}, Спирин Н.Н.³, Власов Я.В.⁴, Захарова М.Н.⁵

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; ³кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁴кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; ⁵ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Москва, Россия

¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁴443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁵125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В настоящее время широко используются более 10 препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). Изучение новых ПИТРС должно проводиться в строгом соответствии с принципами доказательной медицины, регламентирующими проведение клинических исследований (как оригинальных препаратов, так и их аналогов), доказывающих высокую эффективность, безопасность и переносимость новых лекарственных средств (ЛС) по сравнению с уже имеющимися. В России накоплен большой опыт проведения таких исследований с использованием хорошо известных препаратов в качестве группы сравнения. Эффективность и безопасность новой терапии должны оцениваться по международным критериям, на основе достаточного количества пациентов при длительном наблюдении. При комбинировании препаратов могут изменяться их эффективность и риск нежелательных эффектов. Опубликованные результаты небольшого исследования комбинированного препарата Лейковир (Беларусь) не соответствуют этим требованиям, и возможность применения данного ЛС для лечения РС может обсуждаться только после проведения адекватных клинических исследований II и III фаз.

Ключевые слова: рассеянный склероз; лечение; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; клинические исследования.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Спирин НН, Власов ЯВ, Захарова МН. Современные требования к исследованиям лекарственных средств для патогенетического лечения рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):166–171.

Current requirements for studies of drugs for the pathogenetic treatment of multiple sclerosis

Boyko A.N.^{1,2}, Spirin N.N.³, Vlasov Ya.V.⁴, Zakharova M.N.⁵

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 Pathology and Stroke, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ⁴Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia; ⁵Research Center of Neurology, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

¹1, Ostrovityanov St, Moscow 117997; ²1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997; ³5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000; ⁴89, Chapayevskaya St., Samara 443099; ⁵80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

More than 10 multiple sclerosis-modifying drugs (MSMDs) are widely used now. Novel MSMDs should be investigated in strict accordance with the evidence-based medicine principles governing clinical trials (of both original drugs and their analogues) that prove the high efficiency, safety, and tolerability of new drugs versus the already existing ones. Russia has gained extensive experience in conducting such studies using the well-known drugs as a comparison group. The efficiency and safety of new therapy should be evaluated according to the international criteria on the basis of a sufficient number of patients during a long-term follow-up. When combining the drugs, their efficiency and the risk of adverse effects can vary. The published results of a small study of the combined drug Leucovir (Belarus) do not meet these requirements, and the possibility of using this drug to treat multiple sclerosis can be discussed only after adequate phases II and III clinical trials.

Keywords: multiple sclerosis; treatment; multiple sclerosis-modifying drugs; clinical trials.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Spirin NN, Vlasov YaV, Zakharova MN. Current requirements for studies of drugs for the pathogenetic treatment of multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):166–171.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-166-171

Разработка действенных методов терапии рассеянного склероза (РС) — важнейшая задача современной медицины. В повседневную практику неврологов уже внедрено несколько лекарственных средств (ЛС), сформировавших особую группу, — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС).

ПИТРС

В начале века в распоряжении неврологов было всего два ПИТРС — интерферон бета и глатирамера ацетат; сегодня опыт их использования превышает 15 лет [1–3]. В настоящее время это безопасное патогенетическое лечение остается методом первого выбора при ремиттирующем рас-

сеянном склерозе (РРС) с невысокой активностью, его обязательно назначают сразу после установления диагноза РС [4, 5]. Такая терапия хорошо переносится и сейчас дополняется несколькими таблетированными препаратами первой линии ПИТРС, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [6]. При более активном течении РС и недостаточной эффективности этих препаратов используются более сильные ЛС, однако они имеют и более широкий спектр побочных эффектов. Опыт применения этих препаратов также достаточно большой — более 10 лет [7].

Основная цель современной терапии РС — подобрать наиболее эффективный и безопасный для каждого конкретного случая ПИТРС с учетом клинической картины и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), особенностей пациента, включая коморбидные заболевания, потенциальные риски серьезных нежелательных явлений (СНЯ) [8]. В Российской Федерации для лечения РС разрешены и используются 13 препаратов — оригинальных или их аналогов (биоаналоги и дженерики), если закончился срок патентной защиты (табл. 1). Широкий выбор имеющихся ЛС позволя-

Основным критерием положительного действия нового ЛС является **доказанная высокая эффективность** как по клиническим показателям, так и по данным МРТ. Требуются включение большого числа пациентов и длительное наблюдение для получения значимого различия с группой сравнения и для исключения случайных событий или влияния параллельных событий (кофаундеров), особенностей выборки пациентов и группы сравнения (ошибки селекции и классификации и т. д.). Для разного типа течения РС используют разные первичные конечные точки исследований. При РРС оценивается среднегодовая частота обострений (СЧО) за 2–3 года или время до наступления первого обострения при ВАРС, чтобы сразу перевести пациента на эффективную терапию, если изучаемый препарат недостаточно действенен. Требования к длительности исследования являются критическими, так как в результате более точной и ранней диагностики РС СЧО в группах лечения снизилась с 0,5–0,87 (в исследованиях 1993–2002 гг.) до 0,16–0,37 (в исследованиях, проведенных после 2010 г.) [11].

Таблица 1. Основные ПИТРС в зависимости от типа течения РС, разрешенные к использованию в Российской Федерации

Тип течения РС	Основные ПИТРС
РРС	Препараты интерферона бета (включая пегилированный интерферон бета), глатирамера ацетат 20 и 40 мг, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, натализумаб, алемтузумаб, окрелизумаб
ВАРС (вариант РРС)	Натализумаб, алемтузумаб, окрелизумаб, кладрибин *
ВПРС***: с обострениями без обострений	Препараты интерферона бета, окрелизумаб, митоксантрон** Митоксантрон**
ППРС	Окрелизумаб

Примечание. ВАРС — высокоактивный рассеянный склероз; ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз; * — ожидается разрешение использования в Российской Федерации кладрибина в таблетках для лечения ВАРС, препарат уже разрешен и активно используется в странах Европейского союза, США и многих других странах; ** — в настоящее время применяется редко из-за высокого риска СНЯ (острый лейкоз и др.); *** — возможность использования сипонимода при ВПРС находится на рассмотрении, закончились успешные клинические испытания III фазы.

ет ставить вопросы о целесообразности и особенностях организации исследований новых ПИТРС, в том числе об этичности применения плацебо, если уже есть препараты, обязательно назначаемые в повседневной практике [9, 10].

Клинические исследования эффективности ЛС при РС

Стандартом в доказательной медицине являются рандомизированные контролируемые клинические исследования, которые проходят три фазы. Предварительные результаты небольших испытаний II фазы обязательно должны подтверждаться тщательными мультицентровыми исследованиями III фазы. В литературе активно обсуждаются два основных дизайна таких клинических исследований при РС (табл. 2), каждый из которых имеет свои сильные и слабые стороны.

Общепризнано, что перед внедрением новых препаратов для патогенетического лечения РС обязательно проводятся их тщательные клинические исследования в соответствии с принципами доказательной медицины, в которых анализируются эффективность, безопасность и переносимость этих ЛС по сравнению с уже имеющимися.

Если обсуждается динамика тяжести РС (инвалидизация по Expanded Disability Status Scale, EDSS), то обязательное подтверждение прогрессирования или его отсутствия при повторных обследованиях через 3, 6 или 12 мес, что также существенно увеличивает срок наблюдения в клиническом исследовании [12, 13]. Позитивная клиническая динамика во всех случаях должна подтверждаться данными МРТ. О необходимости тщательно и правильно организованных исследований III фазы свидетельствуют и данные нескольких клинических исследований, в которых установлено, что препараты, хорошо зарекомендовавшие себя в небольших исследованиях II фазы, оказывались неэффективными в крупных исследованиях III фазы [14–17] и даже ухудшали течение РС [14]. Совершенно ясно, что ПИТРС, высокоэффективные при РРС, могут не улучшать течения заболевания при прогрессирующих формах — ВПРС и ППРС [18]. Клинические и патогенетические варианты течения РС в разных популяциях пациентов, которые участвуют в клинических исследованиях, должны быть основаны на жестких стандартных критериях включения и исключения. Отрицательные или положительные результаты могут быть обусловлены динамикой только в конкретной подгруппе пациентов, что

Таблица 2. *Преимущества и недостатки основных дизайнов клинических исследований при изучении методов лечения РС*

Дизайн исследования	Преимущества	Недостатки
Плацебо-контролируемое	«Золотой стандарт» доказательной медицины, наиболее информативно при хронических заболеваниях с волнообразным течением, при активном течении РС возможно включение небольшого числа пациентов	В настоящее время практически невозможно при РС из-за наличия и доступности ЛС с доказанной эффективностью (этические проблемы) и безопасностью; допустимо только при особых формах течения, сложных для терапии (ВАРС, ППРС, ВПРС, РС в детской популяции и др.)
Исследование с активным сравнением (разрешенный при РС препарат в качестве препарата сравнения)	Альтернатива плацебо, позволяет оказывать помощь всем пациентам, не теряя времени, эффективно для демонстрации преимуществ одного ЛС перед другим	Малое число событий у пациентов, получающих лечение, требуется большое число участников и длительное наблюдение для выявления статистически значимого различия
Комбинирование препаратов по сравнению с общепринятым лечением (разрешенный при РС препарат в качестве препарата сравнения)	Возможное усиление эффективности	Увеличение риска развития СНЯ при суммировании эффектов препаратов (причем не только простое сложение, но и взаимное усиление — эпистатическое взаимодействие), возможный антагонизм препаратов; сложный дизайн исследования при сочетании компонентов

анализируется в рамках специального постанализа и позволяет исключить ложный и недостоверный эффект [19].

Второй аспект клинических исследований, который сейчас выходит на первый план при РС, — **безопасность терапии**. Вероятность развития СНЯ повышается при усилении воздействия, при таргетном влиянии на клетки и рецепторы, выполняющие различные функции. В истории изучения методов патогенетического лечения РС есть примеры, когда продвижение препарата из группы ПИТРС замораживалось на несколько лет (например, натализумаб или кладрибин в таблетках) и к активному его использованию возвращались лишь после комплексного анализа соотношения «польза — риск» при применении этого ЛС. Именно безопасность является основной причиной задержки внедрения одного из перспективных препаратов из группы ПИТРС — даклизумаба [20].

Третий важный аспект, который анализируется в клиническом исследовании методов лечения РС, — **переносимость терапии**. Новые лекарственные формы, например другая дозировка глатирамера ацетата [21, 22] или пегилированная форма интерферона бета [23, 24], обязательно оцениваются в дополнительных клинических исследованиях. Необходимы тщательные длительные клинические испытания биоаналогов известных препаратов, которые в Российской Федерации и других странах проводятся с включением большого числа пациентов с РС [25–28].

Предложены минимальные требования к организации клинических исследований при РС [10, 11, 29]. В руководстве по разработке и проведению клинических исследований в области лечения РС Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, ЕМА) указано, что рекомендованная длительность исследований препаратов для лечения РС составляет не менее 3 лет, при этом популяция пациентов должна быть достаточной для получения достоверных данных [30]. К моменту представления препарата на регистрацию должны быть собраны и проанализированы как минимум 2-летние данные о безопасности, полученные на репрезентативной группе пациентов [30]. Проведение кли-

нических исследований I, II и III фаз, а также одобрение Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and drug administration, FDA) обязательны для всех ПИРТС, применение которых признается эффективным и безопасным [31].

Исследование эффективности Лейковира

Особого рассмотрения требует новый препарат Лейковир, который сейчас широко обсуждается в средствах массовой информации Российской Федерации. Пока опубликовано только одно небольшое клиническое исследование на портале neurodoc.ru [32], на основании которого этот препарат позиционируется как новый метод патогенетического лечения РС. Согласно инструкции к препарату, зарегистрированному для лечения РС в Республике Беларусь, он представляет собой фиксированную комбинацию кладрибина и рибавирина в виде кишечнорастворимых таблеток [33]. При анализе информации предрегистрационного клинического исследования возникает ряд вопросов относительно потенциальной эффективности и безопасности такой комбинации, а также качества проведенного клинического исследования и достоверности его результатов. Анализ исследования был осуществлен на основании публикации [32], тогда как протокол исследования в открытом доступе обнаружить не удалось. Также нет доступных данных о фармакодинамике и фармакокинетике этого препарата, что контрастирует с хорошо изученными свойствами кладрибина в таблетках, разрешенного к использованию при РС в странах Европейского союза и США [34].

По данным публикации [32], эффективность и безопасность Лейковира (кладрибин + рибавирин) у больных РС изучалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании I–II фазы, которое было проведено в двух медицинских центрах: Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии и 9-й городской клинической больнице Республики Беларусь. Целью исследования было изучение клинической эффективности, переносимости и

безопасности препарата Лейковир у 65 пациентов с РС, причем включались пациенты как с РРС, так и с ВПРС, которым назначали препарат или плацебо. Общая длительность исследования составила 76 нед (19 мес, или 1,6 года), из которых только в течение 20 нед пациенты получали лечение. При этом использовались две дозы: при РРС пациентам назначали препарат в дозе (мг/кг массы тела), 2 раза меньшей, чем при ВПРС.

Таким образом, в этом исследовании, включавшем небольшое число пациентов с разными типами течения РС, на основе 1,6 года наблюдения оценивали эффективность лечения РС по сравнению с плацебо. В представленном материале не указано, как проводилась рандомизация на активную группу и группу сравнения, как исходно характеризовались эти пациенты. В электронной презентации результатов этого исследования [35] отмечено, что активный препарат получал 31 больной, а плацебо — 34. Там же указано, что ВПРС имели 12 (38,7%) из 31 больного в активной группе и существенно больше — 19 (55,9%) из 34 пациентов — в группе плацебо. Молодых пациентов (в возрасте до 30 лет), у которых, как правило, выше частота обострений, в активной группе было 5 (16,1%), а в группе плацебо — 11 (32,4%), т. е. в 2 раза больше. Ни количество пациентов, ни длительность наблюдения, ни особенности рандомизации не позволяют выявить значимого различия между сравниваемыми группами. В качестве критериев оценки эффективности авторы приводят количество обострений в ходе исследования, данные МРТ (не упомянута методика, с помощью которой анализировали количество активных и новых очагов демиелинизации), степень инвалидизации по EDSS (не подтверждена повторными исследованиями), утомляемость по FIS (Fatigue Impact Scale) и качество жизни по вопроснику SF-36 (Short Form-36, краткая форма).

Опубликованный материал этого исследования [32, 35] не позволяет сделать однозначного заключения об эффективности и безопасности данного препарата, так как:

- не описаны критерии включения/исключения пациентов;
- не представлено описание метода рандомизации и распределения участников по группам;
- не указано, как рассчитывалась статистическая мощность исследования (требуемое число участников для получения достоверных результатов о наличии/отсутствии различий между сравниваемыми препаратами);
- не описаны методы статистической обработки полученных результатов;
- использован короткий период наблюдения (около 1 года);
- обследована небольшая выборка пациентов (65 пациентов — 31 и 34 в каждой группе);
- не представлены критерии подтверждения диагноза РС у пациентов;
- не проведена проверка отсутствия статистически значимых различий в исходных характеристиках групп;
- не упомянуто о наличии или отсутствии пациентов, выбывших из исследования досрочно;
- указано, что у части пациентов проводилась предшествующая терапия и/или продолжается сопутствующая терапия, однако не уточнено, какие именно препараты использовались (другие препараты для лечения РС, симптоматическая терапия и т. д.);

— не приведена частота обострений у пациентов до включения в исследование;

— не подтверждено прогрессирование инвалидизации.

Пересчет результатов сравнения по основному критерию эффективности (частоте обострений) не позволил подтвердить вывод авторов о преимуществе Лейковира перед плацебо. При расчетах с использованием точного критерия Фишера, который применяется для оценки различий между группами по качественному признаку при небольшой выборке, оказалось, что при количестве обострений 4 у 31 пациента в активной группе и 10 у 34 пациентов в группе плацебо уровень статистической значимости различий составил $>0,05$, отношение рисков — 0,439 (95% доверительный интервал 0,122–1,253), а это свидетельствует об отсутствии достоверных различий между сравниваемыми группами.

Оценка динамики инвалидизации по EDSS не может приниматься во внимание, так как она была проведена без обязательного уточнения «шага показателя» в зависимости от базовых уровней EDSS и без подтверждения динамики при повторных обследованиях.

В опубликованном материале минимально представлена характеристика безопасности этого комбинированного препарата. Авторы исследования предполагают, что изучаемая комбинация действующих веществ имеет синергизм действия, что никак не обосновывается и не представляется однозначно фармакологически целесообразным.

Нерациональность комбинации двух лекарственных веществ (кладрибин + рибавирин), входящих в состав препарата Лейковир, обусловлена пересечением путей их метаболизма — для перехода этих веществ в активную форму необходимо внутриклеточное фосфорилирование [34]. При одновременном приеме кладрибина с другим веществом, также требующим внутриклеточного фосфорилирования, активация кладрибина может тормозиться, что приводит к снижению его эффективности [34]. В литературе описано клиническое наблюдение снижения эффективности кладрибина на фоне приема ламивудина, который для перехода в активную форму также должен подвергаться внутриклеточному фосфорилированию [36]. Поскольку фосфорилирование этих соединений осуществляется разными ферментами, то, вероятно, подавление фосфорилирования будет результатом истощения внутриклеточного пула остатков фосфорной кислоты [34].

Нежелательность комбинирования кладрибина с препаратами, требующими внутриклеточного фосфорилирования (в том числе с рибавирином, ламивудином, ставудином, зидовудином), рибавирина с зидовудином и ставудином, а также ламивудина с кладрибином закреплена в инструкциях по медицинскому применению кладрибина [37], рибавирина [38] и ламивудина [39]. В качестве косвенного признака того, что рибавирин негативно влияет на эффективность кладрибина, можно рассматривать и очень умеренную лейкопению на фоне приема Лейковира, наблюдавшуюся в ходе исследования этого препарата [32, 35]. Снижение числа активированных лимфоцитов является прямым фармакодинамическим эффектом кладрибина, и именно отсутствие снижения числа лимфоцитов на фоне приема кладрибина указывает на наличие нежелательного взаимодействия между кладрибином и ламивудином [36]. Взаимодействие препаратов также может существенно изменить профиль их безопасности.

Таким образом, обсуждаемый препарат, по опубликованным данным, пока не может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного ЛС для лечения РС ввиду отсутствия надлежаще проведенных клинических исследований и возможной нерациональности комбинации рибавирин + кладрибин. Для оценки эффективности, безопасности и переносимости данного лечения необходимо клиническое исследование III фазы. Конечно, такое исследование не должно включать плацебо, необходим дизайн сравнения с препаратом с доказанной эффективностью, например с высокодозным интерферо-

ном бета или тифлуномидом. Только на основе результатов такого исследования можно обсуждать возможность регистрации и использования Лейковира в Российской Федерации.

В настоящее время во всех странах активно обсуждаются вопросы повышенной ответственности регуляторных органов здравоохранения при оказании адекватной помощи молодым пациентам с РС на фоне экономии и рационального использования выделяемых средств для покрытия стоимости терапии [40], что актуально и для Российской Федерации, и для Республики Беларусь.

ЛИТЕРАТУРА

- Boyko A. Long-term results of the first line DMT depend on the presence of minimal MS activity during first years of therapy: data of 15 years observation. *Multiple Sclerosis & Demyelinating Diseases*. 2016; 1:14. doi: 10.1186/s40893-016-0015-x
- Clerico M, Faggiano F, Palace J, et al. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005278. doi: 10.1002/14651858.CD005278.pub3.
- Rio J, Rovira A, Tintore M, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon- β -treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2018 Mar;24(3):322-330. doi: 10.1177/1352458517698052. Epub 2017 Mar 13.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049. Epub 2018 Jan 20.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practical guideline recommendations summary: disease modifying therapies for adults with multiple sclerosis – report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):777-788. doi: 10.1212/WNL.0000000000005347.
- Каппос Л, Бойко АН. Сравнительный анализ таблетированных препаратов для патогенетического лечения рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;(2):63-71. [Kappos L, Boyko AN. Oral disease modifying therapy of multiple sclerosis: the current view. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(2):63-71. (In Russ.)].
- Cohen JA, Tenenbaum N, Bhatt A, et al. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Sep 25;12:1756286419878324. doi: 10.1177/1756286419878324. eCollection 2019.
- Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;(2):92-106. [Boyko AN, Gusev EI. Modern algorithms for diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on individual assessment of the patient's condition. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;(2):92-106. (In Russ.)].
- Manouchehri N, Zhang Y, Salter A, et al. Clinical trials in multiple sclerosis: potential future trial designs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 May 13;12:1756286419847095. doi: 10.1177/1756286419847095. eCollection 2019.
- Zhang Y, Salter A, Wallström E, et al. Evolution of clinical trials in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Feb 21;12:1756286419826547. doi: 10.1177/1756286419826547. eCollection 2019.
- Montalban X. Review of methodological issues of clinical trials in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011 Dec;311 Suppl 1:S35-42.
- Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014 Jan;75(1):43-9. doi: 10.1002/ana.24018. Epub 2014 Jan 2.
- Sormani MP, De Stefano N, Giovannoni G, et al. Learning ability correlates with brain atrophy and disability progression in RRMS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jan;90(1):38-43. doi: 10.1136/jnnp-2018-319129. Epub 2018 Oct 15.
- Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, et al; ATAMS Study Group. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):353-63. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70028-6. Epub 2014 Mar 6.
- Pihl-Jensen G, Tsakiri A, Frederiksen JL. Statin treatment in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2015 Apr;29(4):277-91. doi: 10.1007/s40263-015-0239-x.
- Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, et al; SYNERGY study investigators. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2019 Sep;18(9):845-856. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30137-1. Epub 2019 Jul 5.
- Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al; BRAVO Study Group. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2014 Apr;261(4):773-83. doi: 10.1007/s00415-014-7264-4. Epub 2014 Feb 18.
- Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):405-415. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30069-3. Epub 2018 Mar 12.
- Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):14-24.
- Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1418-28. doi: 10.1056/NEJMoA1501481.
- Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):705-13. doi: 10.1002/ana.23938. Epub 2013 Jun 28.
- Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Efficacy and safety of a three-times-weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study. *Mult Scler*. 2017 May;23(6):818-829. doi: 10.1177/1352458516664033. Epub 2016 Aug 8.
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomized, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):657-65. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7. Epub 2014 Apr 30.
- Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler*. 2015 Jul;21(8):1025-35. doi: 10.1177/1352458514557986. Epub 2014 Nov 28.
- Cohen J, Belova A, Selmaj K, et al; Glatiramer Acetate Clinical Trial to Assess Equivalence With Copaxone (GATE) Study Group. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):170

- 1433-41. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2154.
26. Бойко АН, Босенко ЛП, Василовский ВВ и др. Эффективность, переносимость и безопасность терапии препаратом Тебериф: результаты двухлетнего клинического исследования у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, ранее не получавших ПИТРС, и при переключении с другого интерферона β -1a. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;(2):73-85. [Boyko AN, Bosenko LP, Vasilovskii VV, et al. Efficacy, tolerability and safety of the treatment with teberif: the results of a 2-year randomized clinical trial of treatment naïve patients with relapsing multiple sclerosis, who have not received DMT, after switching from other interferon β -1a. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;(2):73-85. (In Russ.)].
27. Попова ЕВ, Бойко АН, Васильев АВ, и др. Результаты сравнительного клинического исследования российского биоаналога I-интерферона-1b (Инфибета). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(5):56-61. [Popova EV, Boyko AN, Vasil'ev AV, et al. Results of a comparative clinical trial of the Russian I-interferon-1b bioanalogue (infibeta). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(5):56-61. (In Russ.)].
28. Бойко АН, Лащ НЮ, Шаранова СН, и др. Сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов глатирамер ацетата 20 мг у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(10-2):61-7. [Boyko AN, Lashch NY, Sharanova SN, et al. Comparative, placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of glatiramer acetate 20 mg in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the first year of the study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(10-2):61-7. (In Russ.)].
29. Бойко АН, Захарова МН. Анализ регистрационных клинических исследований аналогов препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(10-2):53-6. [Boyko AN, Zakharova MN. Analysis of registration clinical trials of analogues of drugs that change the course of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10-2):53-6. (In Russ.)].
30. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015. 20 p.
31. Avsarala J. FDA-approved drugs for multiple sclerosis have no efficacy or disability data in non-Caucasian patients. *CNS Spectr*. 2019 Jun;24(3):279-280. doi: 10.1017/S1092852918001517. Epub 2019 Jan 3.
32. Калиниченко ЕН, Кузьмицкий ББ, Лихачев СА и др. Клинические исследования инновационного лекарственного средства Лейковир для лечения рассеянного склероза [Kalinichenko EN, Kuz'mitskii BB, Likhachev SA, et al. Clinical studies of the innovative drug Leucovir for the treatment of multiple sclerosis]. <http://neurodoc.ru/wp-content/uploads/2019/02/Kalinichenko.pdf>
33. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Лейковир. Инструкция по медицинскому применению. 2018. 14 с. [Ministry of health of the Republic of Belarus. Leykovir. Instructions for medical use. 2018. 14 p.]
34. Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, et al. The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Mar;58(3):283-297. doi: 10.1007/s40262-018-0695-9.
35. <https://sg5.ru/wp-content/uploads/2019/02/leykovir-ki.pdf>.
36. Chtioui H, Millius C, LKmmle B, Lauterburg BH. Concomitant treatment with lamivudine renders cladribine inactive by inhibition of its phosphorylation. *Br J Haematol*. 2009 Jan;144(1):136-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07432.x. Epub 2008 Oct 30.
37. Food and Drug Administration. Mavenclad. Prescribing information. 2019. 31 p.
38. ЗАО «Канонфарма продакшн». Рибавирин Канон. Инструкция по медицинскому применению. ЛС-002521 от 06.09.2018. 2018. 16 с. [CJSC «Kanonfarma production». Ribavirin Canon. Instructions for medical use. LS-002521 from 06.09.2018. 2018. 16 p.]
39. ООО «Велфарм». Ламивудин Велфарм. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-005815 от 24.09.2019. 2019. 17 с. [LLC «Velfarm». Lamivudine Velfarm. Instructions for medical use. LP-005815 from 24.09.2019. 2019. 17 p.]
40. Crommelin DJ, Broich K, Holloway C, et al. The regulator's perspective: How should new therapies and follow-on products for MS be clinically evaluated in the future? *Mult Scler*. 2016 Aug;22(2 Suppl):47-59. doi: 10.1177/1352458516650744.

Поступила 29.10.2019

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.

Рекомендации экспертного совещания «Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: нерешенные вопросы и перспективы»

Хачанова Н.В.¹, Бойко А.Н.^{1,2}, Бахтиярова К.З.³, Власов Я.В.⁴, Евдошенко Е.П.⁵, Сиверцева С.А.⁶,
Шмидт Т.Е.⁷, Шумилина М.В.⁵

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²отдел нейрориммунологии ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ⁴кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; ⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Городской центр по лечению рассеянного склероза, Санкт-Петербург, Россия; ⁶«АО Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень, Россия; ⁷кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³450008, Уфа, ул. Заки Валиди, 47; ⁴443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁵197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ⁶625000, Тюмень, ул. Шиллера, 12; ⁷119021, Москва, ул. Россолово, 11, стр. 1

На совещании экспертов обсуждались клинические и патофизиологические особенности вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВППС), клинические исследования и перспективные направления терапии РС на стадии прогрессирования, а также предложения, способствующие улучшению текущего состояния проблемы ВППС. В частности, сформулированы определение и критерии ВППС, указано, что самый ранний период, когда подтвержденное прогрессирование может быть зафиксировано, составляет 3 мес. Более убедительным можно считать подтвержденное прогрессирование инвалидизации через 6 мес, не зависящее от обострений. Внедрение в рутинную практику инструментов ранней оценки прогрессирования инвалидизации позволит на более раннем этапе выявлять признаки прогрессирования для своевременного изменения лечебной тактики. Отмечено также, что терапевтические возможности при установлении вторичного прогрессирования, особенно при отсутствии обострений, но при сохранении прогрессирования, пока недостаточны. Определенные надежды в отношении замедления прогрессирования у пациентов с ВППС связывают с появлением препарата сипонимод — новой молекулы класса модуляторов S1P-рецепторов. Подтвержденная эффективность сипонимода в большой популяции пациентов с ВППС позволяет рекомендовать его для терапии ВППС как с сохраняющейся активностью заболевания (ВППС с обострениями), так и с прогрессированием инвалидизации без обострений (ВППС без обострений).

Ключевые слова: вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; инвалидизация; подтвержденное прогрессирование; терапия.

Контакты: Наталья Валерьевна Хачанова; voroba.nat@mail.ru

Для ссылки: Хачанова НВ, Бойко АН, Бахтиярова КЗ и др. Рекомендации экспертного совещания «Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: нерешенные вопросы и перспективы». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):172–175.

Recommendations from the Expert Meeting «Secondary progressive multiple sclerosis: unresolved issues and prospects»

Khachanova N.V.¹, Boyko A.N.^{1,2}, Bakhtiyarova K.Z.³, Vlasov Ya.V.⁴, Evdoshenko E.P.⁵, Sivertseva S.A.⁶, Schmidt T.E.⁷, Shumilina M.V.⁵
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 Pathology and Stroke, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; ⁴Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia; ⁵City Center for Multiple Sclerosis City Clinical Hospital Thirty-One, Saint Petersburg, Russia; ⁶«Neftyanik» Primary Healthcare Unit, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen, Russia; ⁷Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997; ³47, Zaki Validi St., Ufa 450008; ⁴89, Chapaevskaya St., Samara 443099; ⁵3, Dynamo Pr., Saint Petersburg 197110; ⁶12, Schiller St., Tyumen 625000; ⁷11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

The meeting of experts discussed the clinical and pathophysiological features of secondary progressive multiple sclerosis (MS) (SPMS), clinical trials, and promising treatments for the progressive MS stage, as well as proposals contributing to the improvement of the current state of the problem of SPMS. In particular, the definition of and criteria for SPMS are formulated; the earliest period, when its confirmed progression can be recorded, is stated to be 3 months. The exacerbation-unaffected disability progression confirmed 6 months later may be considered to be more convincing. The introduction of tools for the early assessment of disability progression into routine practice will be able to identify the signs of progression at an earlier stage in order to timely change treatment policy. It is also noted that therapeutic possibilities in establishing secondary progression, especially in the absence of exacerbations, but in maintaining progression, are still insufficient. Certain hopes for slowing the progression in patients with SPMS are associated with the advent of siponimod, a new molecular class of S1P receptor modulators. The confirmed efficiency of siponimod in a large population of patients with SPMS allows the latter to be recommended for its treatment with both persistent disease activity (SPMS with exacerbations) and disability progression without exacerbations (SPMS without exacerbations).

Keywords: *secondary progressive multiple sclerosis; disability; confirmed progression; therapy.*

Contact: *Natalia Valeryevna Khachanova; voroba.nat@mail.ru*

For reference: *Khachanova NV, Boyko AN, Bakhtiyarova KZ, et al. Recommendations from the Expert Meeting «Secondary progressive multiple sclerosis: unresolved issues and prospects». Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):172–175.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2019-4-172-175*

Рассеянный склероз (РС) — потенциально инвалидирующее хроническое аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание ЦНС, которым страдают более 150 тыс. человек в Российской Федерации [1]. У большинства пациентов с РС в начале заболевания наблюдается ремиттирующий тип течения РС (РРС), однако со временем, как правило, у многих из них заболевание приобретает вторично-прогрессирующий характер с постепенным нарастанием инвалидизации [2]. По данным разных авторов [3, 4], у 50% пациентов отмечается переход от РРС к вторично-прогрессирующему РС (ВПРС) в течение 6–10 лет с момента появления первых симптомов заболевания, через 20 лет этот показатель увеличивается в 4 раза пропорционально продолжительности заболевания [3]. У некоторых пациентов с самого начала заболевание постепенно прогрессирует и классифицируется как первично-прогрессирующий РС (ППРС) [5]. Несмотря на различия в начальном периоде болезни, последующее клиническое течение ВПРС и ППРС очень похоже, и их патофизиологические механизмы, по-видимому, в большей степени близки, чем различны. ВПРС обычно диагностируют ретроспективно, основываясь на постепенном ухудшении состояния, при котором прогрессирование протекает независимо от обострений, хотя у части пациентов они могут сохраняться [5, 6]. Четких клинических, нейровизуализационных, иммунопатологических или гистологических критериев для определения периода перехода заболевания в ВПРС не существует [5]. При этом возникает необходимость пересмотра терапии в случае выявления ранних признаков ВПРС для предотвращения дальнейшего нарастания неврологического дефицита.

На совещании экспертов «Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: нерешенные вопросы и перспективы» обсуждались клинические и патофизиологические особенности ВПРС, предыдущие исследования и перспективные направления терапии ВПРС, а также были сформулированы предложения, способствующие улучшению текущего состояния проблемы ВПРС.

Вторичное прогрессирование при РС: актуальность проблемы и нерешенные вопросы

В настоящее время достигнут существенный прогресс в понимании механизмов развития аутоиммунного воспаления при РС, тогда как патогенез нейродегенеративных изменений остается неясным. Прогрессирование РС, связанное с повреждением аксонов, по мнению многих исследователей, выявляется уже на ранних стадиях патологического процесса, независимо от воспалительной активности в нервной ткани. Хотя РРС и прогрессирующий РС различаются клинически, их основные патофизиологические механизмы схожи. Потеря аксонов начинается уже на ранних этапах РРС и со временем нарастает, постепенно приводя к клиническим проявлениям ВПРС, при котором также наблюдаются недостаточность компенсаторных механизмов и развитие вторичной аксональной дегенерации [7].

Согласно общепринятому определению, под прогрессированием понимается постепенное неуклонное нарастание необратимой инвалидизации, но это определение содержит важные нерешенные вопросы [5]. «Постепенное» подразумевает «*происходящее постепенно*», что должно отличать подобные изменения от тех, которые наблюдаются при обострениях, также ведущих к усилению неврологического дефицита. Пациенту неважно, по какой причине его состояние неуклонно ухудшается, но врачу необходимо установить, является ли нарастание инвалидизации следствием обострения или результатом независимого от обострений прогрессирования РС, поскольку от этого будет зависеть выбор лекарственной стратегии.

«Необратимость», как правило, приравнивается к подтвержденному прогрессированию, например к увеличению неврологической дисфункции, которая не уменьшается с течением времени. Это является важным требованием для определения прогрессирования, так как восстановление после обострений может произойти спустя 3–12 мес. Недавнее исследование, в котором оценивались различные критерии прогрессирования инвалидизации и тестировались 11 различных определений, показало, что регресс инвалидизации после обострения в 11–34% случаев происходил в течение 5 последующих лет [8]. Наиболее важным фактором, определяющим стабильность прогрессирования, была продолжительность наблюдения для подтверждения прогрессирования. Точность оценки необратимого прогрессирования повышалась по мере увеличения периода подтверждения. Было показано, что исходы инвалидизации, основанные на 3–6-месячном подтверждении ее прогрессирования, переоценивают (завышают) вероятность необратимой инвалидизации примерно в 30% случаев [8]. Примечательно, что органы регулирования лекарственных средств в Европе уделяют особое внимание подтверждению прогрессирования как минимум через 6 мес [9].

Таким образом, прогрессирование РС нуждается в четком обосновании и подтверждении при последующем наблюдении в течение не менее 3 мес, а лучше 6 или 12 мес.

Предполагается, что современные стратегии лечения, направленные на предотвращение или замедление прогрессирования заболевания, будут наиболее эффективны, если их использовать на ранних стадиях перехода РРС в ВПРС. В связи с этим важным становится своевременное выявление признаков вторичного прогрессирования РС, что возможно при регулярном мониторинге неврологического дефицита. При ВПРС, как правило, страдают и когнитивные функции, поэтому регулярная оценка когнитивного статуса пациента является необходимой наряду с рутинным неврологическим осмотром.

Возможности терапии ВПРС на современном этапе

Исследования эффективности препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), при ВПРС не продемонстрировали достаточной доказательной силы. Несмотря на то, что в 1998 г. в Европейском исследовании интерферона бета-16

(ИНФβ-16) при ВПРС были получены положительные результаты в отношении снижения частоты обострений и замедления прогрессирования, влияние препарата на нарастание прогрессирования не было подтверждено в аналогичном по дизайну североамериканском исследовании ИНФβ-16 при ВПРС [10, 11]. Это различие может быть связано с тем, что в европейском исследовании участвовало существенно больше пациентов с активным ВПРС с сохранением обострений. В исследовании ИНФβ-1а в дозе 44 мкг при ВПРС также продемонстрирована эффективность только у пациентов с сохраняющейся клинической или радиологической воспалительной активностью заболевания [12]. На основании полученных результатов препараты высокодозных интерферонов бета включены в клинические рекомендации для лечения только пациентов с ВПРС, протекающим с обострениями [13, 14]. Исследования эффективности финголимода при ППРС и на тализумаба при ВПРС также не доказали влияния этих препаратов на прогрессирование инвалидизации [15, 16]. Для пациентов с ВПРС единственным разрешенным ПИТРС является окрелизумаб. В связи с этим проблема выбора терапии при ВПРС остается весьма актуальной, а возможности замедления прогрессирования для предотвращения неуклонной инвалидизации пациентов — нерешенными.

Эффективность сипонимода в замедлении прогрессирования у пациентов с ВПРС

Сипонимод — селективный модулятор сфингозин-1-фосфат (S1P)-рецепторов. В отличие от финглимода, сипонимод в основном действует на рецепторы S1P1 и S1P5 человека; селективность препарата в отношении этих рецепторов более чем в 1000 раз превышает селективность в отношении S1P3 и S1P2 и более чем в 750 раз — селективность в отношении S1P4 [17]. Сипонимод не является пролекарством, липофилен и хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер [18]. К особенностям молекулы относится то, что сипонимод оказывает не только периферическое влияние на лимфоциты, подавляя их выход из лимфатических узлов, но и центральное противовоспалительное действие, активируя S1P5-рецепторы олигодендроцитов, влияя на их созревание, выживаемость и способствуя ремиелинизации [17, 19]. Подтверждение центрального эффекта препарата было получено на животных моделях, что, безусловно, требует дальнейшего его изучения в исследованиях с участием пациентов [20].

Эффективность сипонимода в отношении прогрессирования РС была доказана в исследовании EXPAND, в котором была представлена типичная популяция пациентов с ВПРС, характеризующаяся достаточно высоким уровнем инвалидизации и выраженным прогрессированием РС [21]. В EXPAND включали пациентов 18–60 лет с подтвержденным диагнозом ВПРС, уровнем инвалидизации по EDSS (Expanded Disability Status Scale) от 3,0 до 6,5 балла и подтвержденным прогрессированием инвалидизации в течение 2 лет до включения в исследование, не связанным с обострением. При этом демографический анализ популяции показал, что 64% пациентов не имели обострений за последние 2 года и доля пациентов с активными Gd+ была сравнительно небольшой (21%) [21].

В исследовании получен достоверный результат по первичной конечной точке — снижению подтвержденного через 3 мес прогрессирования инвалидизации (Зм-ППИ) на 21% по сравнению с плацебо ($p=0,013$). Также были получены

достоверные результаты по вторичным конечным точкам. Вероятность прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 6 мес (6м-ППИ), снижалась на 26% ($p=0,0058$), средняя частота обострений — на 55% ($p<0,0001$), количество очагов накопления контрастного вещества на Т1-взвешенном изображении — на 86% ($p<0,0001$), процент изменения объема мозга между визитами через 12 и 24 мес — на 23% ($p=0,0002$) [21]. Таким образом, эффективность препарата оценивалась в популяции пациентов с преобладанием прогрессирующего типа течения РС, в связи с чем замедление дальнейшего прогрессирования инвалидизации, доказанное в исследовании, было обусловлено не только влиянием на активное воспаление, но и непосредственным воздействием на нейродегенеративные процессы. Полученные результаты достаточно оптимистичны и позволяют предположить появление новой эффективной молекулы для лечения ВПРС.

На основании обсуждения представленных данных эксперты сформулировали следующие положения, касающиеся актуальных аспектов проблемы ВПРС.

1. ВПРС — тип течения РС, характеризующийся подтвержденным прогрессированием инвалидизации, возникающим после периода РС и не зависящим от обострений. При данном течении РС могут сохраняться типичные обострения заболевания, между которыми наблюдается подтвержденное прогрессирование инвалидизации [5]. Оценка по EDSS при каждом визите является важным инструментом мониторинга и раннего выявления вторичного прогрессирования. Прогрессирование инвалидизации — стойкое нарастание неврологических нарушений по EDSS по сравнению с исходным уровнем, которое наблюдается минимум через 6 мес после даты предыдущего осмотра и не связано с обострениями. Значимым нарастанием неврологических нарушений является увеличение показателя EDSS на 1,5 балла при исходном балле EDSS 0; на 1,0 балл для пациентов с исходным баллом EDSS 1,0–5,5 или на 0,5 балла для пациентов с исходным баллом EDSS $\geq 6,0$. Подтвержденное прогрессирование инвалидизации устанавливается при сохранении зафиксированного повышения балла EDSS или при нарастании неврологического дефицита спустя определенное время после даты первого зафиксированного увеличения неврологических нарушений. Самый ранний период, когда подтвержденное прогрессирование может быть зафиксировано, составляет 3 мес. Более убедительным и важным для повседневной практики можно считать подтвержденное прогрессирование инвалидизации через 6 мес. Обязательным является отсутствие обострений в период измерения.

2. Диагноз ВПРС в большинстве случаев устанавливается ретроспективно — через 12 мес и более. Внедрение в рутинную практику инструментов ранней оценки прогрессирования инвалидизации, своевременный мониторинг когнитивного статуса, а также поиск специфических биомаркеров позволят выявлять признаки прогрессирования на более раннем этапе.

3. Терапевтические возможности при установлении вторичного прогрессирования, особенно при отсутствии обострений, но при сохранении прогрессирования, в настоящее время недостаточны. Применяемые при ВПРС препараты интерферона бета в большинстве случаев не удовлетворяют потребностям пациентов, поскольку не доказано их достоверное влияние на течение заболевания при прогрессировании без обострений. Использование окрелизу-

маба при ВПРС с обострениями пока очень ограничено, данные о его эффективности при ВПРС с прогрессированием без обострений отсутствуют. Применение митоксантрона связано с высоким риском серьезных нежелательных эффектов, в первую очередь лейкемии и кардиотоксичности.

4. Сипонимод — препарат на основе новой молекулы класса модуляторов SIP-рецепторов, эффективность которого доказана в отношении замедления прогрессирования у пациентов с ВПРС. Влияние на прогрессирование может быть связано с действием препарата на SIP1- и SIP5-рецепторы в ЦНС, что требует дальнейшего изучения.

5. Подтвержденная эффективность сипонимода в большой популяции пациентов с ВПРС позволяет рекомендовать

его для терапии ВПРС как с сохраняющейся активностью заболевания (ВПРС с обострениями), так и с прогрессированием инвалидизации без обострений (ВПРС без обострений).

6. Назначение препарата на этапе перехода РРС в ВПРС и в раннем периоде ВПРС будет способствовать более значимому замедлению прогрессирования, что подчеркивает важность раннего и своевременного выявления прогрессирования заболевания с использованием указанных выше критериев.

С появлением препарата сипонимод в Российской Федерации и введением его в повседневную практику у неврологов и пациентов появится новая терапевтическая опция для адекватного патогенетического влияния на ВПРС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН, редакторы. Рассеянный склероз: клиническое руководство. Москва: Реал Тайм; 2011. 520 с. [Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz: klinicheskoe rukovodstvo* [Multiple sclerosis: clinical guidelines]. Moscow: Real Taim; 2011. 520 p.]
2. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):808-17. doi: 10.1093/brain/awm329. Epub 2008 Jan 29.
3. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jan;85(1):67-75. doi: 10.1136/jnnp-2012-304333. Epub 2013 Mar 13.
4. Barten L, Allington DR, Procacci KA, et al. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2010 Nov 24;4:343-66. doi: 10.2147/DDDT.S9331.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28.
6. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, et al. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Oct;20(12):1654-7. doi: 10.1177/1352458514521517. Epub 2014 Feb 3.
7. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1):61-76. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.011
8. Kalincik T, Cutter G, Spelman T, et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Nov;138(Pt 11):3287-98. doi: 10.1093/brain/awv258. Epub 2015 Sep 10.
9. European Medicines agency: Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2; 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf
10. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1491-7.
11. Panitch H, Miller A, Paty D, et al. North American Study Group. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1788-95.
12. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1779-87.
13. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049. Epub 2018 Jan 20.
14. Rae-Grant A, Day GS, Ann Marrie R, et al. Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):789-800. doi: 10.1212/WNL.0000000000005345.
15. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1075-1084. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8. Epub 2016 Jan 28.
16. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018 Dec;17(12):e1. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30395-8. Epub 2018 Oct 23.
17. Pan S, Gray NS, Gao W, et al. Discovery of BAF312 (Siponimod), a potent and selective SIP receptor modulator. *ACS Med Chem Lett*. 2013 Mar 14;4(3):333-337. <http://doi:10.1021/ml300396r>
18. Glaenzel U, Jin Y, Nufer R, et al. Metabolism and disposition of siponimod, a novel selective SIP1/SIP5 agonist, in healthy volunteers and in vitro identification of human cytochrome P450 enzymes involved in its oxidative metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2018 Jul;46(7):1001-1013. doi: 10.1124/dmd.117.079574. Epub 2018 May 7.
19. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012 Nov;167(5):1035-47. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02061.x.
20. O'Sullivan C, Schubart A, Mir AK, et al. The dual SIPR1/SIPR5 drug BAF312 (Siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. *J Neuroinflammation*. 2016 Feb 8;13:31. doi: 10.1186/s12974-016-0494-x.
21. Kappos L, Bar-Or A, Cree B, et al. for the EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23.

Поступила 21.10.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Новartis 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.