

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Заместители главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

Deputy Editors-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

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. Волнова (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. 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 (Назавь)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

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

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)

д.м.н., проф. А.В. Фоянкин (Москва)

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)

Prof. G.N. Beliskaya, 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. 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. O.D. Ostromova, 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. Volei, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Джес Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания

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

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

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

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

2020, том 12, №

5

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

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

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. 2020;12(5):1–145.

Подписано в печать 17.10.2020.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

ЛЕКЦИЯ

Остроумова Т.М., Толмачева В.А., Остроумова О.Д., Парфенов В.А.
 Лекарственно-индуцированная дистония 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

*Скрыпник Д.В., Анисимов К.В., Боцина А.Ю., Киселева Т.В.,
 Грачев С.П., Шамалов Н.А., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В.*
 Результаты эндovasкулярного лечения пациентов с окклюзиями крупных церебральных артерий в мегаполисе.
 Данные Московского инсультного регистра за 2019 г. 9

Гераскина Л.А., Алиева М.М., Фоякин А.В., Максимова М.Ю., Гарабова Н.И., Буржунова М.Г.
 Качество предшествующей антитромботической терапии и тяжесть ишемического инсульта при фибрилляции предсердий 18

*Иващенко Д.В., Хоанг С.З., Тазагулова М.Х., Махмудова Б.В., Буромская Н.И.,
 Шиманов П.В., Дейч Р.В., Дорина И.В., Настович М.И., Акмалова К.А.,
 Качанова А.А., Гришина Е.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.*
 Полиморфные варианты *DRD2* rs1800497 и *ABCBI* 3435C>T ассоциированы с параметрами безопасности
 антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом: результаты пилотного исследования 24

*Танашиян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Бердникович Е.С.,
 Медведев Р.Б., Титкова И.И., Наминов А.В., Аннушкин В.А.*
 Динамика когнитивных функций после ангиореконструктивных вмешательств у коморбидных пациентов 32

Миллюхина И.В.
 Применение вортиоксетина при депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона
 на ранних и развернутых стадиях заболевания 40

Нодель М.Р., Яхно Н.Н.
 К вопросу о гетерогенности депрессии при болезни Паркинсона 46

Рожнова Т.М., Костюк С.В., Малыгин В.Л., Ениколопов С.Н., Николенко В.Н.
 Психологические и медико-генетические аспекты феномена созависимости 53

Филатова Е.С., Лиля А.М., Парфенов В.А.
 Невропатическая боль при ревматоидном артрите 60

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Ахмадуллина Д.Р., Абрамова А.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.
 Атаксия, ассоциированная с антителами к глутаматдекарбоксилазе 66

Преображенская И.С.
 Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении неврологических заболеваний 71

ОБЗОРЫ

Емелин А.Ю.
 Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях 78

Гоголева А.Г., Захаров В.В.
 Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний 84

Антоненко Л.М., Вахнина Н.В., Громова Д.О.
 Когнитивные нарушения, головокружение и неустойчивость у пациентов с артериальной гипертензией 92

Истомина А.С., Миллюхина И.В., Дидур М.Д.
 Цервикальная дистония: современные стратегии и методы реабилитации 98

Тювина Н.А., Николаевская А.О.
 Психоневрологические, морально-этические и социокультурные аспекты
 вспомогательных репродуктивных технологий 104

Шавловская О.А., Золотовская И.А., Прокофьева Ю.С.
 Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфата 111

Головачева В.А., Головачева А.А.
 Витамины группы В и нестероидные противовоспалительные препараты:
 эффективность комбинации при неспецифической боли в спине 117

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Торшин И.Ю., Громова О.А., Гришина Т.Р., Семенов В.А.
 Положительные и отрицательные эффекты применения трансдермальных форм
 нестероидных противовоспалительных препаратов. Хемореактомный анализ 123

Громова О.А., Торшин И.Ю., Сорокин А.И., Семенов В.А., Стаховская Л.В.
 Хемотранскриптомный анализ молекулы этилметилгидроксипиридина сукцината
 в контексте постгеномной фармакологии 130

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

*Тотолян Н.А., Алифирова В.М., Бахтиярова К.З., Бойко А.Н., Власов Я.В.,
 Гончарова З.А., Захарова М.Н., Касаткин Д.С., Котов С.В., Нилов А.И.,
 Сиверцева С.А., Соколова А.А., Спириин Н.Н., Хабиров Ф.А., Парадника Д.*
 Рекомендации по переключению пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом
 с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на кладрибин в таблетках 138

LECTURE

Ostroumova T.M., Tolmacheva V.A., Ostroumova O.D., Parfenov V.A.
Drug-induced dystonia 4

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Skrypnik D.V., Anisimov K.V., Botsina A.Yu., Kiseleva T.V.,
 Grachev S.P., Shamalov N.A., Vasilyeva E.Yu., Shpektor A.V.*
**Endovascular treatment results in patients with large cerebral artery occlusions in a metropolis.
 Moscow Stroke Registry data over 2019** 9

Geraskina L.A., Alieva M.M., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu., Garabova N.I., Burzhunova M.G.
The quality of prior antithrombotic therapy and the severity of ischemic stroke in atrial fibrillation 18

*Ivashchenko D.V., Khoang S.Z., Tazagulova M.Kh., Makhmudova B.V., Buromskaya N.I.,
 Shimanov P.V., Deitch R.V., Dorina I.V., Nastovich M.I., Akmalova K.A.,
 Kachanova A.A., Grishina E.A., Savchenko L.M., Shevchenko Yu.S., Sychev D.A.*
**The polymorphic variants DRD2 rs1800497 and ABCB1 3435C>T are associated with antipsychotic
 safety parameters in adolescents with an acute psychotic episode: the results of a pilot study** 24

*Tanashyan M.M., Antonova K.V., Lagoda O.V., Berdnikov E.S.,
 Medvedev R.B., Titkova I.I., Naminov A.V., Annushkin A.V.*
Cognitive function dynamics in comorbid patients after angioreconstructive interventions 32

Miliukhina I.V.
The use of vortioxetine for depression in patients with Parkinson's disease in the early and advanced stages of the disease. 40

Nodel M.R., Yakhno N.N.
On the heterogeneity of depression in Parkinson's disease. 46

Rozhnova T.M., Kostyuk S.V., Malygin V.L., Enikolopov S.N., Nikolenko V.N.
The phenomenon of codependency: psychological and medical genetic aspects 53

Filatova E.S., Lila A.M., Parfenov V.A.
Neuropathic pain in rheumatoid arthritis 60

CLINICAL OBSERVATIONS

Nuzhnyi E.P., Krasnov M.Yu., Akhmadullina D.R., Abramova A.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.
Ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies 66

Preobrazhenskaya I.S.
NMDA receptor antagonists in the treatment of neurological diseases 71

REVIEWS

Emelin A.Yu.
The possibilities of diagnosing and treating cognitive impairment at non-dementia stages 78

Gogoleva A.G., Zakharov V.V.
The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases 84

Antonenko L.M., Vakhnina N.V., Gromova D.O.
Cognitive impairment, dizziness, and unsteadiness in hypertensive patients 92

Istomina A.S., Miliukhina I.V., Didur M.D.
Cervical dystonia: current rehabilitation strategies and methods 98

Tyuvina N.A., Nikolaevskaya A.O.
Assisted reproductive technologies: psychoneurological, moral-ethical, and socio-cultural aspects 104

Shavlovskaya O.A., Zolotovskaya I.A., Prokofyeva Yu.S.
Anti-inflammatory and anti-aging effects of chondroitin sulfate 111

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.
B vitamins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the efficacy of the combination for nonspecific back pain 117

EXPERIMENTAL STUDIES

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Grishina T.R., Semenov V.A.
The positive and negative effects of using transdermal nonsteroidal anti-inflammatory drugs: chemoreactome analysis 123

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Sorokin A.I., Semenov V.A., Stakhovskaya L.V.
**Chemotranscriptome analysis of the ethylmethylhydroxypyridine succinate molecule
 in the context of postgenomic pharmacology** 130

PHARMACOTHERAPY

*Totolyan N.A., Alifirova V.M., Bakhtiyarova K.Z., Boyko A.N., Vlasov Ya.V.,
 Goncharova Z.A., Zakharova M.N., Kasatkin D.S., Kotov S.V., Nilov A.I.,
 Sivertseva S.A., Sokolova A.A., Spirin N.N., Khabirov F.A., Paradnika D.*
**Recommendations for switching patients with highly active multiple sclerosis
 from other disease modifying drugs for multiple sclerosis to cladribine tablets** 138

Лекарственно-индуцированная дистония

Остроумова Т.М.¹, Толмачева В.А.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}, Парфенов В.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Лекарственно-индуцированная дистония (ЛИД) является редко диагностируемой нежелательной побочной реакцией (НПР) достаточно большого количества лекарственных средств (ЛС). Острая ЛИД (ОЛИД) возникает вскоре после начала приема ЛС или увеличения его дозы, а также при переходе с одного антипсихотического препарата на другой, особенно на инъекционную форму. Тардивная ЛИД (ТЛИД) развивается спустя несколько месяцев или лет после начала приема ЛС либо через 3 мес после прекращения терапии. Диагноз ТЛИД основывается на сохранении дистонического гиперкинеза дольше 1 мес, факте приема блокатора дофаминовых рецепторов и отсутствия других причин ее развития. Факторами риска ЛИД являются мужской пол, молодой возраст (до 30 лет), дистонические реакции в анамнезе, гипocalциемия, употребление алкоголя одновременно с приемом препарата. Наиболее часто ЛИД ассоциирована с терапией антипсихотиками, метоклопрамидом, антидепрессантами, противосудорожными ЛС. В лечении ОЛИД эффективно использование коротким курсом антихолинергических препаратов (бензотропин, дифенгидрамин). При лечении ТЛИД применяют антихолинергические препараты, атипичные антипсихотики (клозапин, кветиапин), бензодиазепины, мышечные релаксанты (баклофен), препараты, ингибирующие обратный захват дофамина (тетрабензин). В профилактике ЛИД крайне важны осведомленность врача о возможности данной НПР и выбор ЛС с наименьшим риском развития ЛИД.

Ключевые слова: экстрапирамидные нарушения; лекарственно-индуцированные экстрапирамидные нарушения; острая дистония; тардивная дистония; лекарственно-индуцированная дистония; нежелательные побочные реакции.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ТМ, Толмачева ВА, Остроумова ОД, Парфенов ВА. Лекарственно-индуцированная дистония. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):4–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-4-8

Drug-induced dystonia

Ostroumova T.M.¹, Tolmacheva V.A.¹, Ostroumova O.D.^{1,2}, Parfenov V.A.¹

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

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Drug-induced dystonia (DID) is a rarely diagnosed adverse reaction to a sufficiently large number of drugs. Acute DID (ADID) occurs soon after starting to take a drug or raising its dose, and switching from one antipsychotic medication to another, especially to its injectable dosage form. Tardive DID (TDID) develops a few months or years after starting drug intake or 3 months after stopping therapy. The diagnosis of TDID is based on the persistence of dystonic hyperkinesia for more than 1 month, the use of a dopamine receptor blocking agent, and the absence of other causes of its development. The risk factors for DID are male sex; young age (less than 30 years of age); a history of dystonic reactions; hypocalcemia, alcohol use while taking the drug. DID is most commonly related to therapy with antipsychotics, metoclopramide, antidepressants, and antiepileptic drugs. The short-term use of anticholinergic drugs (benzotropin, diphenhydramine) is effective in treating ADID. Anticholinergic drugs and atypical antipsychotics (clozapine, quetiapine), benzodiazepines, muscle relaxants (baclofen), and dopamine reuptake inhibitors (tetraabenazine) are used to treat TDID. To prevent DID, it is very important that a physician should be aware of that this unwanted adverse reaction may occur and that a drug with the lowest risk for DID should be chosen.

Keywords: extrapyramidal disorders; drug-induced extrapyramidal disorders; acute dystonia; tardive dystonia; drug-induced dystonia; adverse reactions.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova TM, Tolmacheva VA, Ostroumova OD, Parfenov VA. Drug-induced dystonia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):4–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-4-8

Лекарственно-индуцированная дистония (ЛИД) является редко диагностируемой нежелательной побочной реакцией (НПР) достаточно большого количества лекарственных средств (ЛС) [1].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):4–8

Клинические проявления

Острая ЛИД (ОЛИД) возникает вскоре после начала приема ЛС или увеличения его дозы, а также при переходе с одного антипсихотического препарата на другой, осо-

бенно на инъекционную форму [1]. У половины пациентов первые симптомы ОЛИД развиваются через 2–5 сут от начала приема ЛС [1, 2]. Дистонические гиперкинезы бывают различной тяжести, затрагивают любые анатомические области и, как правило, болезненны [1]. Самыми распространенными формами являются орофациальная, туловищная и цервикальная дистония (ЦД). Однако классическими проявлениями ОЛИД считаются окулогирные кризы (содружественное отклонение глазных яблок вверх или в сторону), длящиеся от нескольких минут до нескольких часов, опистотонус или экстензорная аксиальная дистония (непроизвольное отклонение головы, шеи и спины назад), а также оромандибулярная дистония (насильственные сокращения мышц нижней челюсти, затрудняющие закрывание или открывание рта) [1, 2]. Кроме этого, могут наблюдаться блефароспазм, тризм, ларингеальный спазм, протрузия языка и дыхательная дистония. Симптомы обычно болезненны и усиливаются при ходьбе, форсированном дыхании, разговоре, глотании. В тяжелых случаях, например при ларингоспазме, ОЛИД является жизнеугрожающим состоянием. Также выраженное сокращение мышц может привести к рабдомиолизу. Возникновение причудливых поз иногда ошибочно принимают за истерическую реакцию; поскольку дистония нередко возникает на фоне психического заболевания, она может быть ошибочно расценена как кататония. В отличие от пациентов с кататонией, пациенты с ОЛИД активно предъявляют жалобы и просят помощи. К сожалению, после перенесенного эпизода острой дистонии такие пациенты нередко отказываются от лечения основного психического заболевания. В случае повышения температуры тела, развития генерализованной ригидности, нарушения сознания, нестабильности со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем диагностируют злокачественный нейролептический синдром [1].

Тардивную ЛИД (ТЛИД) стали выделять как самостоятельную нозологическую единицу в 1982 г., после того как R.E. Burke и соавт. [3] описали 42 больных с этим расстройством.

ТЛИД развивается спустя несколько месяцев или лет после начала приема ЛС либо через 3 мес после прекращения терапии [1, 2]. Диагноз ТЛИД основывается на сохранении дистонического гиперкинеза более 1 мес, факте приема блокатора дофаминовых рецепторов и отсутствии других причин развития дистонии (например, генетических форм дистонии, повреждения базальных ганглиев и др.) [1]. В отличие от ОЛИД, симптомы ТЛИД развиваются исподволь в течение недель или месяцев. Ремиссии не характерны. Симптомы могут не сопровождаться болью и быть изолированными в одной части тела или же распространяться на другие части тела и даже приобретать генерализованный характер (более типично для молодых людей). Пациенты нередко отмечают усиление выраженности симптомов в зависимости от эмоционального состояния, что приводит к вариативности проявлений гиперкинеза в течение суток.

Цервикальная ТЛИД крайне схожа с идиопатической ЦД — непроизвольные мышечные сокращения приводят к формированию патологического положения головы и шеи, которое может сопровождаться тремором. В отличие от идиопатической ЦД, при которой чаще наблюдается тор-

тиколиз, при тардивной ЦД чаще встречается ретроколиз. Степень клинического проявления варьирует от незначительного отклонения до выраженного, может сопровождаться болью и дистоническим дрожанием.

Сочетание оромандибулярной дистонии и блефароспазма напоминает синдром Мейжа. Тардивная оромандибулярная дистония (ОМД) включает трудности открывания и закрывания рта и нарушает жевание, речь и глотание. В структуре закрывательной формы ОМД нередко наблюдается бруксизм. Одной из форм аксиальной дистонии, ассоциированной с лечением нейролептиками, является синдром Пизанской башни — непроизвольное сгибание туловища в сторону (латерофлексия) [4]. Этот синдром более характерен для пожилых пациентов, чаще женщин, принимающих комбинацию антипсихотических препаратов, а также пациентов с органическими заболеваниями мозга, такими как деменция [5]. Синдром Пизанской башни может возникать как остро, так и отсроченно. В отличие от тардивной дистонии, выраженность синдрома уменьшается вплоть до исчезновения при прекращении приема индуцировавшего его ЛС. Вследствие этого синдром Пизанской башни можно считать атипичным вариантом тардивной дистонии. Редко у пациентов с тардивной дистонией может наблюдаться жизнеугрожающее состояние, сопровождающееся тяжелыми дистоническими спазмами, которые приводят к рабдомиолизу, миоглобинурии и острой почечной недостаточности.

Распространенность и факторы риска

Оценка распространенности ЛИД затруднительна в связи с большой гетерогенностью сопутствующих факторов риска, групп ЛС и их дозировок. Так, у пациентов, получавших антипсихотики, она может достигать 5% [6]. Среди лиц, которым был впервые назначен антипсихотик, частота встречаемости ОЛИД варьирует в пределах 34–60% [7]. Факторами риска ЛИД являются мужской пол, молодой возраст (до 30 лет), дистонические реакции в анамнезе, гипокальциемия, одновременное с приемом ЛС употребление алкоголя [6, 8].

Лекарственные препараты, ассоциированные с развитием ЛИД, и механизмы их развития

Различные ЛС, ассоциированные с развитием ЛИД, а также возможные механизмы их развития представлены в таблице.

Антипсихотики

Наиболее известна связь ЛИД с применением антипсихотиков в связи с их способностью связываться с дофаминовыми D2-рецепторами полосатого тела. На фоне приема ЛС из группы антипсихотиков возможно развитие как ОЛИД, так и ТЛИД. ЛИД также могут отмечаться на фоне отмены антипсихотиков [1, 9]. В проспективном исследовании [10] (246 пациентов с острым психозом, не получавших ранее терапию антипсихотиками) ОЛИД на фоне применения рисперидона (средняя доза 3,2 мг) возникла в 26,4% случаев, что статистически значимо не отличалось от частоты ее развития у больных, получавших галоперидол (34,5%). В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований частота встречаемости ОЛИД у больных моложе 18 лет, получав-

ших арипипразол, статистически значимо не отличалась от таковой плацебо [11]. В метаанализе Кокрейновских систематических обзоров [12] ОЛИД на фоне приема оланзапина, кветиапина и zipрасидона встречалась реже, чем при лечении галоперидолом и хлорпромазином.

Метоклопрамид

При приеме метоклопрамида возможно развитие различных экстрапирамидных нарушений, в том числе, хотя и достаточно редко, ЛИД. Распространенность ЛИД выше у детей и пожилых пациентов и может достигать 25% [13]. Риск развития ОЛИД у детей в 6 раз выше по сравнению со взрослыми пациентами [14].

Антидепрессанты

ЛИД являются довольно редкой НПР при терапии антидепрессантами. Так, по данным австрийского исследования, в котором анализировались экстрапирамидные нарушения на фоне терапии антидепрессантами у пациентов с психическими заболеваниями, за период с 1993 по 2015 г. ЛИД развивалась только у трех из 243 588 пациентов [15].

ЛИД могут развиваться на фоне достаточно большого количества ЛС (см. таблицу). В доступной литературе имеются в основном описания клинических случаев данной НПР у пациентов с сопутствующими психическими заболеваниями [7]. Чаще всего ОЛИД связаны с применением различных ЛС из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [15]. ОЛИД на фоне применения флуоксетина описаны в основном у пациентов, получавших сопутствующую терапию антипсихотиками [16]. На фоне применения трициклических антидепрессантов описаны ОЛИД у детей, получавших имипрамин для лечения ночного энуреза [17], и ТЛИД у молодых мужчин, получавших амитриптилин в дозе 50 мг для лечения депрессии [18, 19]. Также описаны ОЛИД после приема селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксина [20, 21].

Противоэпилептические препараты

В проспективном исследовании ЛИД были выявлены у четырех из 201 пациента с эпилепсией, получавшего антиконвульсанты [22]. ЛИД потенциально могут быть вызваны габа-

пентином [23] и карбамазепином [24]. Описаны случаи развития как ОЛИД [24], так и ТЛИД [25] у детей и подростков на фоне применения карбамазепина. Имеются описания клинических случаев развития ОЛИД у пожилых пациентов, получавших одновременно габапентин и про-

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИД [1, 6–32]

Группа ЛС/препарат	Распространенность (частота встречаемости), %	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности
Антипсихотики:			
амисульпирид	6,4	Блокада дофаминовых рецепторов	В
арипипразол	5,5		В
азенапин	2,8		В
хлорпромазин	10,9		В
галоперидол	16,5		В
оланзапин	1,6		А
палперидон	2,4		В
кветиапин	1,4		В
рисперидон	5		В
сульпирид	15,3		В
zipрасидон	2,2	В	
дроперидол	3,8	А	
Метоклопрамид	0,2	То же	А
Антидепрессанты			
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина:</i>			
флуоксетин	Не известна	Гиперстимуляция 5-НТ2 рецепторов, ингибирование дофаминергической активности	С
циталопрам	« «		С
флувоксамин	« «		С
эсциталопрам	« «		С
пароксетин	« «		С
сертралин	« «		С
<i>Трициклические антидепрессанты:</i>			
имипрамин	« «	Не известен « «	С
амитриптилин	« «		С
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина:</i>			
венлафаксин	« «	Медленный метаболизм у пациентов с полиморфизмом гена <i>CYP2D6</i>	С
Антиконвульсанты:			
карбамазепин	« «	Снижение чувствительности пресинаптических дофаминовых рецепторов Не известен « «	С
габапентин	« «		С
ламотриджин	« «		С
Другие ЛС:			
метформин	« «	« «	С
ламивудин	« «	« «	С
ривастигмин	« «	« «	С
альбендазол	« «	« «	С

Примечания. 5-НТ2 – подсемейство серотониновых рецепторов, т. е. рецепторов, которые связываются с эндогенным нейромедиатором серотонином (5-гидрокситриптамином, 5-НТ); CYP2D6 – cytochrome P450 2D6 (цитохром P450 2D6). Уровень доказательности [1]: А – одно или более рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – нерандомизированные клинические исследования, проспективные наблюдательные исследования, когортные исследования, ретроспективные исследования, исследования случай–контроль, метаанализы и/или постмаркетинговое наблюдение; С – наличие как минимум одного опубликованного случая или серии случаев.

пранолол для лечения эссенциального тремора [23, 26]. ТЛИД также могут возникать при применении ламотриджина [27]. Механизм развития ЛИД на фоне приема антиконвульсантов не до конца ясен. Например, имеются данные о развитии ЛИД в ответ на терапию карбамазепином, как при нормальных, так и при токсических концентрациях ЛС в крови [28].

Другие ЛС

Имеется публикация, в которой описан клинический случай развития ОЛИД у пациентки с шизофренией при добавлении к ее стандартной терапии (сульпирид 800 мг/сут, клозапин 300 мг/сут) 500 мг метформина [29]. Авторы пришли к выводу, что ЛИД у пациентки развилась из-за межлекарственного взаимодействия метформина и сульпирида. Также описаны случаи развития как ОЛИД, так и ТЛИД у молодых мужчин, получавших ламивудин для лечения гепатита В [30]. Имеется единичное описание ОЛИД на фоне применения пластыря с ривастигнином в дозе 10 мг/см² у пожилой пациентки с болезнью Альцгеймера [31]. Также описано развитие ОЛИД у ребенка при одновременном применении альбендазола и цетиризина [32].

Лечение

При ОЛИД эффективно использование коротким курсом антихолинергических препаратов (бензотропин, дифенгидрамин) [1, 33]. В случае развития жизнеугрожающего состояния (например, ларингоспазма) антихолинергические препараты вводятся внутривенно, при необходимости проводят трахеостомию [1, 33]. Для уменьшения выраженности тревожных расстройств возможно использование бензодиазепинов [1, 33].

При лечении ТЛИД также применяют антихолинергические препараты, атипичные антипсихотики (клозапин, кветиапин), бензодиазепины, мышечные релаксанты (баклофен), препараты, ингибирующие обратный захват дофамина (тетрабеназин). Реже используют амантадин, бета-блокаторы, клонидин, дантролен, леводопу и противоэпи-

лептические препараты, такие как леветирацетам, прегабалин, тиагабин и зонисамид [33].

Пациентам с фокальной дистонией (например, цервикальной, ОМД) может быть рекомендовано проведение ботулинотерапии [1]. Этот способ лечения высокоэффективен и безопасен в отношении системных побочных эффектов. В случае неэффективности лечения или при тяжелых формах дистонии используют хирургические методы — интратекальное введение баклофена, глубокую стимуляцию бледного шара, паллидотомию [1].

Профилактика

Крайне важна для профилактики ЛИД осведомленность врача о возможности данной НПР, особенно при применении ЛС из группы антипсихотиков и метоклопрамида. При подборе ЛС необходимо выбирать препарат с наименьшим риском развития ЛИД.

Заключение

Современные демографические тенденции с увеличением продолжительности жизни и старением населения, рост числа больных пожилого и старческого возраста с большим количеством коморбидных заболеваний, проблема полипрагмазии и активное развитие фармацевтического рынка обуславливают повышение риска развития лекарственно-индуцированных синдромов и заболеваний, в том числе ОЛИД и ТЛИД. При этом диагностика лекарственно-индуцированных экстрапирамидных нарушений зачастую осуществляется достаточно поздно в связи с недостаточной информированностью врачей о данной проблеме.

Повышение осведомленности врачей разных специальностей, прежде всего неврологов, психиатров, врачей общей практики, о ЛС, способных вызвать ОЛИД и ТЛИД, будет способствовать оптимизации фармакотерапии, назначению альтернативных ЛС с отсутствием подобной НПР или с минимальным риском ее развития, а также применению адекватных профилактических мер, направленных на предупреждение и снижение риска развития данных экстрапирамидных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
2. Medication-induced movement disorders and other adverse effects of medication. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
3. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology*. 1982;32(12):1335-46. doi: 10.1212/wnl.32.12.1335
4. Suzuki T, Matsuzaka H. Drug-induced Pisa syndrome (pleurothotonus): epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2002;16(3):165-74. doi: 10.2165/00023210-200216030-00003
5. Stübner S, Padberg F, Grohmann R, et al. Pisa syndrome (pleurothotonus): report of a multicenter drug safety surveillance project. *J Clin Psychiatry*. 2000 Aug;61(8):569-74. doi: 10.4088/JCP.v61n0805
6. Левин ОС. Лекарственные дискинезии. Современная терапия в психиатрии и неврологии 2014;(3):4-13. [Levin OS. Drug dyskinesia. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2014;(3):4-13 (In Russ.)].
7. Friedman JH, ed. Medication-induced movement disorders. Cambridge: Cambridge University Press; 2015. Chapter 2, Acute dystonia; P. 20-30. doi: 10.1017/CBO9781107588738.003
8. Digby G, Jalini S, Taylor S. Medication-induced acute dystonic reaction: the challenge of diagnosing movement disorders in the intensive care unit. *BMJ Case Rep*. 2015 Sep 21;2015:bcr2014207215. doi: 10.1136/bcr-2014-207215
9. 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. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13 [Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia as a serious adverse effect in the psychopharmacotherapy of schizophrenia. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13 (In Russ.)].
10. Rosebush PI, Mazurek MF. Neurologic side effects in neuroleptic-naive patients treated with haloperidol or risperidone. *Neurology*. 1999 Mar 10;52(4):782-5. doi: 10.1212/wnl.52.4.782

11. Bernagie C, Danckaerts M, Wampers M, et al. Aripiprazole and Acute Extrapyramidal Symptoms in Children and Adolescents: A Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2016;30(9):807-18. doi: 10.1007/s40263-016-0367-y
12. Martino D, Karnik V, Osland S, et al. Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane reviews and meta-analysis. *Can J Psychiatry*. 2018;63(11):730-9. doi: 10.1177/0706743718777392
13. Valkova M, Stamenov B, Psychinska D, et al. Metoclopramide-induced extrapyramidal signs and symptoms – brief review of literature and case report. *J IMAB*. 2014;20(6):539-41. doi: 10.5272/jimab.2014206.539
14. Jo YY, Kim YB, Yang MR, et al. Extrapyramidal side effects after metoclopramide administration in a post-anesthesia care unit – A case report. *Korean J Anesthesiol*. 2012 Sep;63(3):274-6. doi: 10.4097/kjae.2012.63.3.274. Epub 2012 Sep 14.
15. Mörk S, Seltenreich D, Letmaier M, et al. Extrapyramidal reactions following treatment with antidepressants: Results of the AMSP multinational drug surveillance programme. *World J Biol Psychiatry*. 2020 Apr;21(4):308-16. doi: 10.1080/15622975.2019.1648871. Epub 2019 Aug 7.
16. Wernicke JF. Safety and side effect profile of fluoxetine. *Expert Opin Drug Saf*. 2004 Sep;3(5):495-504. doi: 10.1517/14740338.3.5.495
17. Beyazyüz M, Albayrak Y. Imipramine induced acute dystonia in a child with enuresis nocturna: a case report. *Eur Psychiatry*. 2013;28(Suppl 1):1. doi: 10.1016/S0924-9338(13)76911-6
18. Ornel D, Barnes EA, Dick DJ. Acute dystonia due to amitriptyline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 May;55(5):414. doi: 10.1136/jnnp.55.5.414
19. Hiremath SB, Desai M. Amitriptyline induced cervical dystonia. *J Sci Soc*. 2016;43(1):38-40. doi: 10.4103/0974-5009.175458
20. Sonmez I, Kosger F. Venlafaxine-induced acute dystonia: a case report. *J Psychiatry Neurol Sci*. 2015;28:374-7. doi: 10.5350/DAJPN2015280410
21. Fonseca L, Rodrigues M, Machado A. Psychogenic movement disorder after a venlafaxine-induced dystonia. *Mov Disord*. 2010 Mar 15;25(4):506-7. doi: 10.1002/mds.22910
22. Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, et al. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Feb;78(2):147-51. doi: 10.1136/jnnp.2006.100222. Epub 2006 Sep 29.
23. Pina MA, Modrego PJ. Dystonia induced by gabapentin. *Ann Pharmacother*. 2005 Feb;39(2):380-2. doi: 10.1345/aph.1E503. Epub 2005 Jan 11.
24. Fadare JO, Owolabi LF. Carbamazepine-induced dystonia, a case report. *Neurology Asia*. 2009;14(2):165-6.
25. Bansal S, Gill M, Bhasin C. Carbamazepine-induced dystonia in an adolescent. *Indian J Pharmacol*. May-Jun 2016;48(3):329-30. doi: 10.4103/0253-7613.182879
26. Palomeras E, Sanz P, Cano A, et al. Dystonia in a patient treated with propranolol and gabapentin. *Arch Neurol*. 2000;57(4):570-1. doi: 10.1001/archneur.57.4.570
27. Marrero-Gonzalez PC, Ruano OL, Catalano G, et al. Dystonia associated with lamotrigine therapy: a case report and review of the literature. *Curr Drug Saf*. 2014;9(1):60-2. doi: 10.2174/18715249113136660060
28. Strjer R, Strous RD, Bar F, et al. Segmental dystonia as the sole manifestation of carbamazepine toxicity. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002;24(2):114-5. doi: 10.1016/s0163-8343(01)00177-3
29. Chen WH, Huang WL, Hsieh MH. Metformin-induced acute dystonia in a schizophrenic patient treated with sulpiride and clozapine. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;70(8):362-3. doi: 10.1111/pcn.12405
30. Song X, Hu Z, Zhang H. Acute dystonia induced by lamivudine. *Clin Neuropharmacol*. Jul-Aug 2005;28(4):193-4. doi: 10.1097/01.wnf.0000172367.71932.61
31. Dhikav V, Anand KS. Acute dystonic reaction with rivastigmine. *Int Psychogeriatr*. 2013;25(8):1385-6. doi: 10.1017/S104161021300029X
32. Yilmaz-Topa Ö, Tuygun N, Akca H, et al. Cetirizine and albendazole induced dystonia in a child. *Turk J Pediatr*. Jul-Aug 2015;57(4):407-8.
33. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;81:463-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d86b6

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.07.2020/10.08.2020/19.08.2020

Заявление о конфликте интересов/

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

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>

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

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

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

Conflict of Interest Statement

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

Результаты эндоваскулярного лечения пациентов с окклюзиями крупных церебральных артерий в мегаполисе. Данные Московского инсультного регистра за 2019 г.

Скрыпник Д.В.^{1,3}, Анисимов К.В.³, Боцина А.Ю.³, Киселева Т.В.²,
Грачев С.П.^{1,3}, Шамалов Н.А.², Васильева Е.Ю.^{1,3}, Шпектор А.В.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, Москва; ³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
¹Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 109240, Москва, ул. Яузская, 11

Цель исследования — оценить результаты работы «Инсультной сети», созданной для эндоваскулярного лечения пациентов с окклюзией крупной церебральной артерии (внутренней сонной артерии, М1- и М2-сегментов средней мозговой артерии, основной артерии) на базе «Инфарктной сети» в крупном мегаполисе — г. Москве.

Пациенты и методы. В 2019 г. в стационарах «Инсультной сети» г. Москвы было выполнено 742 тромбэкстракции у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ). В окончательный анализ вошло 729 пациентов в возрасте от 25 до 97 лет (средний возраст — 71 год), из них 370 мужчин (50,8%) и 359 женщин (49,2%). Критерии отбора пациентов для эндоваскулярного лечения ИИ соответствовали изложенным в рекомендациях АНА/ASA 2015 г.: балл по Модифицированной шкале Рэнкина (МШР) до настоящего инсульта 0–1; возраст ≥18 лет; балл по Шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS) ≥6; балл по шкале ASPECTS ≥6. Ангиографические результаты оценивались при помощи шкалы TICI (Treatment in Cerebral Ischemia). Оценка клинических исходов осуществлялась при помощи NIHSS, а также МШР.

Результаты и обсуждение. Успешная реканализация (TICI 2b/3) была достигнута у 547 (75%) пациентов. Преобладающей техникой для тромбэкстракции являлась тромбоаспирация, которая использовалась у 376 больных (51,6%). Вторыми по частоте применения были комбинированные методики (одновременное использование аспирационного катетера и стент-ретривера) — 231 пациент (31,7%). Хорошее функциональное восстановление к концу 20-х суток (МШР 0–2 балла) наблюдалось у 213 (29,2%) пациентов. Показатель 20-дневной летальности составил 31,8%.

Заклучение. На базе успешно функционирующей «Инфарктной сети» г. Москвы создана «Инсультная сеть» для лечения пациентов с ИИ и окклюзией крупной церебральной артерии, клинические результаты которой сопоставимы с крупными европейскими регистровыми исследованиями.

Ключевые слова: ишемический инсульт; окклюзия церебральных артерий; эндоваскулярная реканализация; тромбэкстракция; тромбоаспирация; инсультная сеть; мегаполис.

Контакты: Дмитрий Владимирович Скрыпник; dyskrypnik@gmail.com

Для ссылки: Скрыпник ДВ, Анисимов КВ, Боцина АЮ и др. Результаты эндоваскулярного лечения пациентов с окклюзиями крупных церебральных артерий в мегаполисе. Данные Московского инсультного регистра за 2019 г. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):9–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-9-17

Endovascular treatment results in patients with large cerebral artery occlusions in a metropolis. Moscow Stroke Registry data over 2019

Skrupnik D.V.^{1,3}, Anisimov K.V.³, Botsina A.Yu.³, Kiseleva T.V.², Grachev S.P.^{1,3}, Shamalov N.A.², Vasilyeva E.Yu.^{1,3}, Shpektor A.V.^{1,3}

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency, Moscow;

³I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³11, Yauzskaya St., Moscow 109240, Russia

Objective: to assess results from the Stroke Network created on the basis of the Infarction Network in the metropolis Moscow for endovascular treatment in patients with occlusion of the large cerebral artery (the internal carotid artery, the M1 and M2 segments of the middle cerebral artery, and the main artery).

Patients and methods. A total of 742 thromboextractions were performed in patients with ischemic stroke in Moscow Stroke Network hospitals in 2019. The final analysis included 729 patients aged 25 to 97 years (mean age, 71 years); of them there were 370 (50.8%) men and 359 (49.2%) women. The selection criteria for endovascular treatment for ischemic stroke were consistent with those set out in the 2015 American

Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) guidelines, which included a pre-stroke modified Rankin Scale (MRS) score of 0–1; ≥ 18 years of age; a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of ≥ 6 ; and an Alberta Stroke Programme Early CT score (ASPECTS) ≥ 6 . The angiographic results were assessed using the Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) scale. The clinical outcomes were measured with the NIHSS and the MRS.

Results and discussion. Successful recanalization (TICI 2b/3) was achieved in 547 (75%) patients. The predominant technique for thromboextraction was thromboaspiration that was used in 376 (51.6%) patients. Combined procedures (the co-use of an aspiration catheter and a stent retriever) were the second most commonly used – in 231 (31.7%) patients. By the end of the 20th day, good functional recovery (MSR 0–2 scores) was observed in 213 (29.2%) patients. The 20-day mortality rate was 31.8%.

Conclusion. The successfully functioning Infarction Network in Moscow was used to create the Stroke Network for treatment in patients with ischemic stroke and large cerebral artery occlusion, the clinical results of which are comparable to large European registry studies.

Keywords: ischemic stroke; cerebral artery occlusion; endovascular recanalization; thromboextraction; thromboaspiration; stroke network; metropolis.

Contact: Dmitry Vladimirovich Skrypnik; dvs Krypnik@gmail.com

For reference: Skrypnik DV, Anisimov KV, Botsina AY, et al. Endovascular treatment results in patients with large cerebral artery occlusions in a metropolis. Moscow Stroke Registry data over 2019. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):9–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-9-17

Эндоваскулярные методы лечения ишемического инсульта (ИИ) за последние годы стали стандартом оказания помощи больным с острой окклюзией крупных церебральных артерий [1–4]. Результаты рандомизированных исследований 2015 г. продемонстрировали очевидное преимущество эндоваскулярной тромбэкстракции по сравнению с консервативной терапией [5–9]. Появление доказательной базы привело к смене подхода в организации помощи больным с инсультом на системном уровне, так как потребовалось не только обеспечить операционные необходимым инструментом, но и проложить новый путь для подходящего пациента от момента вызова бригады скорой медицинской помощи (СМП) до операционного стола. В связи с присоединением эндоваскулярного звена усложнилась схема междисциплинарного взаимодействия, что повысило требования к организации мультидисциплинарных команд, поскольку только при налаженном взаимодействии между всеми звеньями системы можно внедрить столь эффективный и высокотехнологичный метод.

Задачу внедрения эндоваскулярных методов лечения инсульта в широкую клиническую практику в разных регионах решали индивидуально, исходя из имеющейся медицинской инфраструктуры и доступности нейроинтервенционной службы. Описаны различные схемы маршрутизации пациентов (Drip-Ship [10], MotherShip [11], Drip-and-Drive [12] и др.), каждая из которых имеет свои сильные и слабые стороны. В данной статье мы описываем опыт и результаты внедрения метода эндоваскулярной тромбэкстракции у пациентов с ИИ в условиях г. Москвы.

Материал и методы. Организация «Инсультной сети». Для внедрения эндоваскулярной тромбэкстракции в г. Москве был выбран вариант с организацией эндоваскулярной сети стационаров приоритетной госпитализации («Инсультная сеть»), фундаментом для которой стала уже много лет функционирующая «Инфарктная сеть».

На момент разработки программы в г. Москве функционировало 28 сосудистых центров, имевших в своем составе отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК): нейрореанимация и/или палаты интенсивной терапии, палаты ранней реабилитации, а также кабинеты нейровизуализации (КТ/МРТ).

Из 28 центров 23 входили в состав «Инфарктной сети» и включали отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения (РЭМДиЛ). Основной тип операций, которые проводились в отделениях РЭМДиЛ городских сосудистых центров, – чрескожные коронарные вмешательства, при этом опыт выполнения нейроинтервенционных процедур был крайне ограничен, а зачастую полностью отсутствовал. Только один центр, работающий в городской системе здравоохранения, имел структурное подразделение, специализировавшееся на нейроинтервенционных вмешательствах.

Критериями выбора стационаров приоритетной госпитализации для «Инсультной сети», помимо территориальных, являлись работа службы лучевой диагностики (КТ/МРТ) и ангиографии 24/7, количество и доля случаев системной тромболитической терапии от всех ИИ стационара за год, опыт врачей неврологической службы. Перед запуском программы было организовано обучение неврологов и врачей отделений РЭМДиЛ, а также врачей лучевой диагностики. Обучение специалистов включало занятия в симуляционных центрах (на компьютерных симуляторах и потоковых моделях), отработку технических приемов в лабораториях на животных, а также семинары и мастер-классы в экспертных европейских центрах с большим объемом нейроинтервенционных вмешательств. Кроме того, неврологи и анестезиологи-реаниматологи отделений для лечения пациентов с инсультом проходили обучение по использованию оценочных шкал – Шкалы инсульта Национальных институтов здоровья (National Institute Health Stroke Scale, NIHSS), Модифицированной шкалы Рэнкина (МШР).

Для стандартизации работы стационаров «Инсультной сети» Департаментом здравоохранения г. Москвы был разработан клинический протокол, который регламентировал порядок оказания помощи больным с инсультом для всех звеньев сети.

Принцип работы «Инсультной сети» строился на догоспитальном отборе пациентов с наиболее выраженным неврологическим дефицитом и, соответственно, с большей вероятностью окклюзии крупной церебральной артерии. Для объективизации тяжести неврологической симптома-

тики была выбрана Лос-Анджелесская шкала моторного дефицита (Los Angeles Motor Scale, LAMS) [13, 14]. Данная шкала состоит из трех пунктов, а оценка тяжести инсульта по данной шкале занимает меньше одной минуты. Помимо выраженности неврологического дефицита также учитывались время от начала заболевания и уровень сознания (рис. 1). При соответствии критериям догоспитального отбора пациента целенаправленно эвакуировали в один из центров приоритетной госпитализации для возможного проведения эндоваскулярного лечения с предварительным оповещением стационара. В остальных случаях обеспечивалась стандартная схема медицинской эвакуации в ближайший сосудистый центр.

Помимо внедрения новых алгоритмов работы СМП, также была изменена внутрибольничная маршрутизация пациентов с ОНМК. Требовалось, с одной стороны, максимально сократить время на внутривоспитательные перемещения, а с другой — добавить к диагностическому алгоритму дополнительные методы исследования для выявления окклюзии крупной церебральной артерии. Для этого в стационарах «Инсультной сети» было организовано поступление пациента с клинической картиной ОНМК, минуя общее приемное отделение, непосредственно в кабинет нейровизуализации (КТ или МРТ), а также выполнение неинвазивной ангиографии и, при необходимости, перфузионных ис-

следований (КТ или МР-перфузия). В случае соответствия пациента критериям отбора для эндоваскулярного лечения его транспортировали непосредственно в отделение РЭМДиЛ, минуя палату интенсивной терапии или отделение реанимации для больных с ОНМК. Помимо этого, разработанный клинический протокол регламентировал возможность начала системной тромболитической терапии непосредственно в кабинете нейровизуализации, что позволяло сократить время от поступления пациента до начала реперфузионной терапии.

Критерии отбора пациентов для эндоваскулярного лечения ИИ соответствовали изложенным в рекомендациях Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта (American Heart Association/American Stroke Association, АНА/АСА) 2015 г. [15]:

- а) балл по МШР до настоящего инсульта 0–1;
- б) инфаркт-связанная окклюзия внутренней сонной артерии или проксимальных отделов средней мозговой артерии (СМА; М1-сегмент);
- в) возраст ≥ 18 лет;
- г) балл по NIHSS ≥ 6 ;
- д) балл по шкале ASPECTS ≥ 6 ;
- е) начало эндоваскулярного лечения не позднее 6 ч от развития симптомов.

Эндоваскулярные вмешательства у пациентов вне вышеуказанных показаний (поражения иной локализации, низкий балл по NIHSS, преморбидный балл по МШР >1 и т. п.) проводились после оценки соотношения риск/польза консилиумом врачей.

После публикации результатов исследований DAWN и DEFUSE3 в 2017 г. стало возможным выполнять тромбоэкстракцию у пациентов, поступивших в период от 6 до 24 ч от начала заболевания, при соответствии критериям включения в данные исследования [16, 17].

В 2017 г. в «Инсультную сеть» было включено восемь стационаров приоритетной госпитализации (шесть региональных сосудистых центров и два первичных сосудистых отделения). В связи с ростом объема вмешательств в 2018 г. количество центров было увеличено до девяти (семь региональных сосудистых центров и два первичных сосудистых отделения), а в 2019 г. — до 11 стационаров (девять региональных сосудистых центров и два первичных сосудистых отделения). Если в 2016 г., до старта программы в г. Москве, было выполнено 59 тромбоэкстракций, то уже в первый год работы сети их число увеличилось до 307, а в 2019 г. достигло 742 случаев в год (рис. 2). В данной статье представлены результаты работы «Инсультной сети» в г. Москве за 2019 г.

Характеристика пациентов. За 2019 г. в г. Москве было выполнено 742 тромбоэкстракции у пациентов с ИИ. В связи с отсутствием полного объема данных 13 пациентов были исключены из анализа. В окончательный анализ вошло 729 пациентов в возрасте от 25 до 97 лет (в среднем — 71 год), из них 370 мужчин (50,8%) и 359 женщин (49,2%). Большая часть операций (639 тромбоэкстракций; 87,7%) были выполнены в стационарах приоритетной госпитализации «Инсультной сети».

Суммарный балл по NIHSS при поступлении составил от 1 до 39 (в среднем — 16). В 204 случаях (28,0%) был диагностирован атеротромботический патогенетический вариант; в 306 случаях (42,0%) — кардиоэмболический; у 208 (28,5%) больных — неуточненной этиологии. У 11 (1,5%)



Рис. 1. Схема догоспитального отбора пациентов для стационаров приоритетной госпитализации «Инсультной сети»

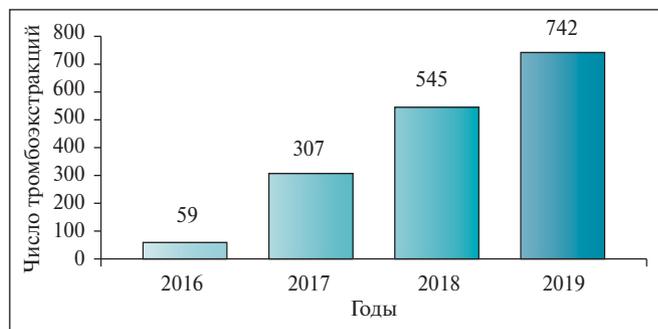


Рис. 2. Число тромбоэкстракций у пациентов с ИИ за 2016–2019 гг.

пациентов инсульт был вызван диссекцией внутренней сонной артерии (ВСА) или СМА. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В большинстве случаев время от начала заболевания до поступления в стационар не превышало 4,5 ч – у 555 (76,1%) пациентов. В срок от 4,5 до 6 ч поступило 77 (10,6%) пациентов, от 6 до 24 ч – 33 (4,5%) пациента. У 57 (7,8%) больных время начала заболевания было неизвестно (в том числе при обнаружении симптомов после сна). Семь паци-

Таблица 1. *Исходные характеристики пациентов (n = 729)*

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужчины женщины	370 (50,8) 359 (49,2)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	71 [62,0; 79,0] (25–97)
Инсульт в анамнезе, n (%)	102 (14)
Патогенетический вариант, n (%): атеротромботический кардиоэмболический неуточненной этиологии другой известной этиологии (диссекция ВСА или СМА)	204 (28,0) 306 (42,0) 208 (28,5) 11 (1,5)
Балл по NIHSS при поступлении, Me [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	16 [12,0; 20,0] (1–39)
Стационар «Инсультной сети», n (%): стационар приоритетной госпитализации другие стационары	639 (87,7) 90 (12,3)

Таблица 2. *Временные характеристики пациентов (n = 729)*

Показатель	Значение
Время от вызова СМП до поступления в стационар («103 – стационар»), мин, Me [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	53 [44,0; 62,3] (31–150)
Распределение больных по времени от начала заболевания до поступления в стационар, n (%): <4,5 ч 4,5–6 ч 6–24 ч >24 ч время начала заболевания неизвестно (в том числе инсульт после сна)	555 (76,1) 77 (10,6) 33 (4,5) 7 (1,0) 57 (7,8)
Время от поступления в стационар до пункции артерии доступа, мин, Me [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	85 [60,0; 117,0] (30–593)
Время от пункции до реканализации, мин, Me [25-й; 75-й перцентили] (min–max): общее в стационарах приоритетной госпитализации в остальных стационарах	60 [40,0; 93,5] (15–320) 60 [39,0; 90,0] (15–290) 80 [55,0; 95,0] (25–320)

ентов (1,0%) были прооперированы за пределами 24 ч от начала заболевания (табл. 2).

Ангиографические результаты и клинические исходы. Успешная реканализация (TICI 2b/3) была достигнута у 547 (75%) пациентов (табл. 3). В большинстве случаев (301 пациент, 41,3%) была диагностирована окклюзия M1-сегмента СМА. Реже всего тромбоэкстракция проводилась у пациентов с окклюзией артерий вертебробазилярной системы (41 пациент, 5,6%). Варианты поражений церебрального сосудистого русла представлены в табл. 4.

Большая часть операций (81,3%) проводилась с использованием внутривенной седации (табл. 5). Преобладающей техникой для тромбоэкстракции являлась тромбоаспирация, которая использовалась у 376 (51,6%) больных. Вторыми по частоте применения были комбинированные методики (одновременное использование аспирационного катетера и стент-ретривера) – 231 пациент (31,7%). Варианты использованных техник тромбоэкстракции представлены в табл. 5.

Медиана баллов по NIHSS к концу первых суток составила 12 [6,0; 19,0]. Хорошее функциональное восстановление к концу 20-х суток (МШР 0–2 балла) наблюдалось у 213 (29,2%) пациентов. Показатель 20-дневной летальности составил 31,8%. Клинические исходы представлены на рис. 3.

Обсуждение. Организационные аспекты «Инсультной сети». Внедрение метода эндоваскулярной тромбоэкстракции при ИИ в рутинную клиническую практику – задача, требующая системных мер. В некоторых регионах стран

Таблица 3. *Достигнутый кровоток (n = 729)*

Степень достигнутого кровотока	Число больных, n (%)
TICI 0	84 (11,5)
TICI 1	42 (5,8)
TICI 2a	44 (6,0)
TICI 2b	114 (15,6)
TICI 3	433 (59,4)
Недоступно для оценки	12 (1,6)

Примечание. TICI (Treatment in Cerebral Ischemia) – шкала восстановления перфузии при ИИ.

Таблица 4. *Локализация окклюзии (n = 729)*

Локализация	Число больных, n (%)
M1-сегмент СМА	301 (41,3)
M2-сегмент СМА	118 (16,2)
ВСА	165 (22,6)
Тандемные поражения	90 (12,4)
Артерии вертебробазилярной системы	41 (5,6)
Другие поражения	14 (1,9)

с высокой доступностью нейроинтервенционных отделений (Германия, Нидерланды, Франция) для внедрения нового метода использовались уже имеющиеся специализированные центры. Тем не менее в отдельных регионах число интервенционных нейрорадиологов оказалось слишком малым для круглосуточной (24/7) работы отделений, поэтому тромбэкстракция могла выполняться только в рабочие часы [18], а в ряде регионов такие специалисты и вовсе отсутствовали [19].

Даже в странах с развитой нейроинтервенционной службой существует проблема неравномерного распределения специалистов по территории: в основном они сконцентрированы в городских академических центрах. К примеру, в США только 50% населения живут в часовой доступности (наземным транспортом) к инсультным центрам с возможностью выполнения эндоваскулярной тромбэкстракции [20]. По оценкам экспертов, даже добавление по 20 центров на штат с идеальным территориальным расположением оставит 1/3 пациентов вне зоны часовой доступности наземным транспортом [21].

Увеличение количества специализированных нейроинтервенционных отделений – труднореализуемая задача, которая требует не только введения в эксплуатацию новых операционных, но и обучения специалистов, начиная с самых базовых принципов эндоваскулярной хирургии. Столь трудоемкий процесс потребует внушительных затрат, как финансовых, так и временных. Помимо этого, встает вопрос о целесообразности создания большого количества нейроинтервенционных центров, поскольку необходимость в других нейроинтервенционных вмешательствах, помимо используемых при ИИ, может быть не столь велика.

Для решения вопроса нехватки профильных специалистов активно обсуждается привлечение эндоваскулярных врачей смежных направлений: интервенционных кардиологов, радиологов, сосудистых хирургов [18, 19, 21, 22]. Положительная сторона такого подхода заключается в том, что в инсультную команду привлекаются специалисты, рутинно работающие с экстренной сосудистой патологией, для которой критически важно время и командное взаимодействие. Среди всех специалистов смежных направлений интервенционные кардиологи представляются наиболее подходящими для эндоваскулярного лечения инсульта. Выполнение чрескожных коронарных вмешательств требует высокого

уровня владения катетерными техниками (в том числе для катетеризации нетипично расположенных устьев коронарных артерий, выполнения шунтографии и работы в условиях элонгированной аорты или брахиоцефальных артерий). Манипуляции на коронарном русле происходят в условиях постоянного движения артерий, при этом пациент находится в сознании.

Однако интервенционные кардиологи ограничены в фундаментальных знаниях о патофизиологии сосудистых заболеваний головного мозга, цереброваскулярной анатомии и специфике эндоваскулярных подходов при вмешательствах на интракраниальных артериях. Тем не менее обучение таких специалистов узкому разделу нейроинтервенционного направления должно проходить существенно быстрее, чем подготовка новых кадров с нуля. При этом большое количество функционирующих отделений РЭМДиЛ с хорошим территориальным охватом существенно улучшит доступность эндоваскулярной помощи больным с инсультом.

Небольшие проспективные регистровые исследования показали, что клинические исходы у пациентов после тромбэкстракции, выполненной в отделениях кардиологического профиля, могут быть не хуже, чем в специализированных нейроинтервенционных центрах [23, 24]. Недостаток фундаментальных неврологических знаний у интервенционных кардиологов решался привлечением мультидисциплинарной команды, которая включала невролога и врача лучевой диагностики.

На момент разработки московской инсультной программы стояла проблема нехватки специализированных нейроинтервенционных кадров. В системе стационаров Департамента здравоохранения г. Москвы функционировало только одно нейроинтервенционное отделение, причем количество врачей в нем не позволяло наладить работу в режиме 24/7. При этом в Москве уже много лет работала «Инфарктная сеть», каждый стационар которой был оборудован рентгеноперационной и персоналом для круглосуточного проведения чрескожных коронарных вмешательств. «Инфарктная сеть» покрывала всю территорию г. Москвы с доступностью менее 60 мин наземным транспортом из любой ее точки. Стационары «Инфарктной сети» представляли собой сосудистые центры, каждый из которых, помимо отделений РЭМДиЛ, кардиореанимации и кардиологического отделения, располагал отделениями лучевой диагностики (КТ/МРТ) и отделениями для больных с ОНМК и персоналом с опытом проведения системной тромболитической терапии. Таким образом, ключевые элементы для оказания эндоваскулярной помощи больным с инсультом были в каждом из стационаров «Инфарктной сети».

Таблица 5. *Использованные техники (n = 729)*

Показатель	Значение
Техника, n (%):	
тромбэкстракция при помощи стент-ретривера	99 (13,6)
аспирация	376 (51,6)
комбинированные техники	231 (31,7)
другие техники	23 (3,2)
Количество подходов экстракции, Me [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	2 [1; 3] (1–11)
Вид анестезии (n=642)*:	
седация	522 (81,3)
наркоз	120 (18,7)

Примечание. * – число пациентов с имеющимися данными.

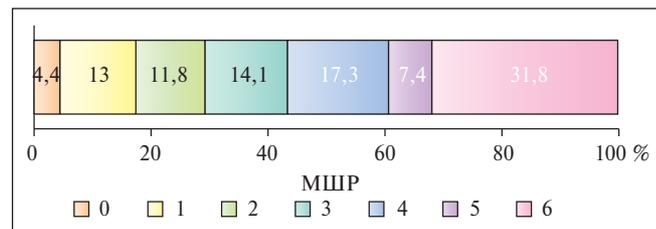


Рис. 3. *Степень функционального восстановления на 20-е сутки (МШР)*

Следующим этапом разработки инсультной программы стал выбор схемы организации эндоваскулярной инсультной службы: использовать все стационары «Инфарктной сети» либо выбрать только один или несколько центров, куда будут направляться все пациенты с диагностированной окклюзией крупной церебральной артерии. Аккумуляция пациентов в одном центре, безусловно, способствовала бы быстрому накоплению опыта, но нагрузка на такой центр была бы чрезмерной. Кроме того, обеспечить часовую транспортную доступность к одному центру из всех районов Москвы было нереалистично. Если же использовать все стационары «Инфарктной сети» для эндоваскулярного лечения инсульта, то это могло привести к крайне низкому числу случаев на стационар и, соответственно, медленному накоплению опыта. Как известно, в центрах с небольшим количеством выполненных тромбэкстракций клинические исходы хуже по сравнению с центрами с большим потоком пациентов [25].

Для наиболее рационального использования имеющихся ресурсов в мировой практике применяются различные схемы маршрутизации пациентов с инсультом. Схема Drop-Ship предполагает поступление пациента в специализированный стационар через стационар-посредник, в котором ему проводят первичное обследование и начинают тромболитическую терапию [10]. Такие стационары-посредники охватывают существенно большую территорию и, как правило, оказываются ближе к пациенту. Если окклюзия крупной артерии не выявляется, то лечение продолжается в местном инсультном отделении. К сожалению, время, затраченное на первоначальное обследование в локальном госпитале, организация перевода и транспортировка в интервенционный центр, повторные осмотр и нейровизуализация, подготовка к вмешательству и сама операция приводят к недопустимым задержкам реперфузии [18]. По данным O. Nikoubashman и соавт. [26], почти у четверти пациентов (24,2%) за время транспортировки из стационара-посредника в эндоваскулярный центр успевают сформироваться большая зона инфаркта, что делает дальнейшую реперфузию нецелесообразной. Авторы пришли к мнению, что тромбэкстракция по возможности должна выполняться в том стационаре, куда пациент был госпитализирован изначально.

Альтернативная схема MotherShip предполагает тот или иной вариант догоспитального отбора, который чаще всего осуществляется при помощи клинических шкал. В этом случае пациента с вероятной окклюзией крупной церебральной артерии эвакуируют напрямую в стационар с нейроинтервенционным отделением, минуя ближайшие госпиталь-посредники [11]. В регистре STRATIS было показано, что при прямой маршрутизации пациентов с окклюзией крупной церебральной артерии в эндоваскулярный центр исходы лучше, чем в вариантах с поступлением через стационары-посредники [27]. Тем не менее время на транспортировку такого пациента до интервенционного центра может быть существенным в силу территориальных особенностей. А так как догоспитальная диагностика окклюзий крупной церебральной артерии неидеальна, увеличится время от момента развития заболевания до системной тромболитической терапии у пациентов с поражениями артерий малого калибра.

Учитывая особенности такого крупного мегаполиса, как Москва, с интенсивным трафиком и высокой доступностью

рентгеноперационных, был выбран альтернативный вариант — использовать для эндоваскулярного лечения инсульта сеть стационаров, но выбрать среди них центры приоритетной госпитализации. Это позволяло, с одной стороны, сформировать центры с высоким потоком пациентов, а с другой — оставляло возможность выполнить тромбэкстракцию и в остальных стационарах сети, если подходящий пациент госпитализировался туда изначально.

Обсуждение результатов работы сети. Рост количества процедур. Начало работы «Инсультной сети» привело к существенному увеличению числа выполненных операций. Столь быстрому внедрению новой методики способствовал имеющийся опыт стационаров в работе с сосудистыми urgentными патологиями: со стороны врачей РЭМДиЛ — выполнение чрескожных коронарных вмешательств у больных с ОКС, а со стороны врачей-неврологов — проведение системной тромболитической терапии у больных с инсультом. И, несмотря на практически нулевой опыт эндоваскулярного лечения инсульта к моменту запуска программы в 2017 г., проведенная подготовительная работа позволила наладить взаимодействие между ранее не пересекавшимися подразделениями. Ключевыми аспектами организационных мероприятий стали подготовка медицинской инфраструктуры к новым схемам маршрутизации пациентов, обучение мультидисциплинарных команд и финансовое обеспечение пролеченных случаев.

Тот факт, что большая часть (87,5%) операций были выполнены в стационарах приоритетной госпитализации, косвенно подтверждает эффективность догоспитального отбора. Безусловно, шкала выраженности моторного дефицита LAMS, как и любая другая догоспитальная клиническая шкала, имеет свои ограничения в отношении диагностики окклюзии крупной церебральной артерии. Тем не менее целенаправленная эвакуация пациентов с наиболее тяжелым неврологическим дефицитом в отдельно выбранные стационары позволила повысить в них концентрацию подходящих для тромбэкстракции больных и способствовала быстрому набору опыта. При этом время «103 — стационар» (53 минуты от вызова СМП до госпитализации) не превышало среднее значение по городу для пациентов с ОНМК.

Стабильный ежегодный рост числа процедур потребовал включения в сеть новых центров приоритетной госпитализации. При этом потенциал для увеличения количества тромбэкстракций остается высоким. По разным оценкам, от 7 до 10% всех пациентов с ИИ, поступающих в стационары, подходят для тромбэкстракции в соответствии с критериями отбора АНА/ASA [28, 29]. При использовании расширенных протоколов визуализации доля подходящих пациентов может возрасти до 16% [28]. Экстраполируя эти данные на московскую популяцию, можно предположить, что число подходящих для тромбэкстракции пациентов может находиться в диапазоне от 2000 до 5000 пациентов в год.

Помимо широкого применения критериев исследований DAWN и DEFUSE3, увеличение количества процедур может быть достигнуто за счет более частого выполнения тромбэкстракции при дистальных поражениях (M2- и M3-сегменты СМА), а также у пациентов с локализацией поражения в вертебробазилярной системе. За 2019 г. в г. Москве тромбэкстракция при окклюзиях артерий задней циркуляции была выполнена только у 5,6% больных, а при пораже-

ниях дистального сосудистого русла – в единичных случаях. Выполнение столь технически сложных операций потребует высокого уровня всей мультидисциплинарной команды. Тем не менее с накоплением опыта количество таких вмешательств будет расти.

Обсуждение клинических результатов. Сопоставление данных с другими регистрами. Полученные в результате работы «Инсультной сети» ангиографические и клинические результаты были сопоставимы с данными международных регистровых исследований (табл. 6, 7). В такие регистры, как The German Stroke Registry Endovascular Treatment (TGSRET) [30], Hamburg-Eppendorf [31], mrClean Registry [32], включались пациенты из крупных специализированных центров с большим объемом операций, выполняемых опытными интервенционными нейрорадиологами. Клинические исходы, по данным большинства международных регистров, как правило, хуже, чем в «большой пятерке» рандомизированных исследований 2015 г. (6 баллов по МШР – 9–18,4%; 5–6 баллов по МШР – 17–30,1%; 0–2 балла по МШР – 32,6–71,7%), а также в метаанализе HERMES этих пяти исследований (6 баллов по МШР – 15,3%; 5–6 баллов по МШР – 21,5%; 0–2 балла по МШР – 46%) [5–9, 33]. Когорта пациентов в регистровых исследованиях, как правило, отличается от таковой в рандомизированных исследованиях со строгими критериями включения, повышающими шансы на хороший результат. В публикациях такой подход сравнивался со сбором наиболее спелой ягоды (cherry picking), и он хорошо подходил для демонстрации эффективности лечения и подтверждения работоспособности концепции [34]. В реальной клинической практике результаты рандомизированных исследований переносятся на пациентов с характеристиками, отличными от специально отобранной когорты больных, что и объясняет разные исходы.

Несмотря на небольшой исходный опыт и отсутствие профильных специалистов, за короткий срок функционирования «Инсультной сети» удалось достичь результатов,

сопоставимых с регистровыми исследованиями с участием крупных специализированных европейских центров. Высокая частота ангиографического успеха операций (кровоток TICI 2b/3 – у 75%) подтверждает принципиальную возможность освоения эндоваскулярным специалистом кардиологического профиля техники выполнения тромбэкстракции при ИИ.

К ограничениям московского регистра можно отнести отсутствие отдаленных результатов (на 90-е сутки от начала заболевания), что делает сравнение данных недостаточно полным.

При детальном анализе результатов обращает на себя внимание неравномерность клинических исходов среди стационаров «Инсультной сети». Часть стационаров показывают результаты, соответствующие экспертным европейским и американским центрам (0–2 балла по МШР – 40–45%, летальность – 14,5–20,8%); в то же время другие стационары показывают результаты хуже, чем в среднем по данным международных регистров (табл. 8).

Столь значительная разница в клинических исходах между стационарами может быть обусловлена большим количеством факторов: недостатками междисциплинарного взаимодействия, ошибками на этапе отбора пациентов, временными факторами, техническими ошибками, недостаточным опытом врачей, дефектами анестезиологического пособия, особенностями послеоперационного периода. Часть стационаров вошли в «Инсультную сеть» только в 2019 г. и еще находятся на начальном отрезке кривой обучения, что может объяснить недостаточный опыт работы и низкую долю относительно хороших исходов. Некоторые опытные стационары, напротив, стали работать в более широком диапазоне показаний для тромбэкстракции и с технически трудными поражениями. Это, с одной стороны, увеличило количество операций, с другой стороны – повлияло на клинические исходы. Такие тенденции отразились и на общем количестве пациентов с хорошим исходом

Таблица 6. Сопоставление клинических результатов с данными регистров, %

Показатель	«Инсультная сеть»	Hamburg-Eppendorf	TGSRET	Praque-16	mrClean Registry	mrClean study
МШР ≤2	29,2	26,1	37	40	38	33
Летальность	31,8*	29,8**	29**	35**	29**	21%**
Любые внутримозговые кровоизлияния	15,2	17,4	13,2	–	–	–
Кровоток TICI 2b/3	75	72	83	72	58,7	58,7

Примечание. * – показатель 20-дневной летальности; ** – показатель 3-месячной летальности.

Таблица 7. Локализация поражения по данным регистров, %

Локализация	«Инсультная сеть»	Hamburg-Eppendorf	Praque-16	mrClean Registry	mrClean study
M1- и M2-сегменты СМА	57,5	54,5	44	70,3	73,8
ВСА (в том числе тандемные поражения)	35	29,2	44	27,7	25,7
Вертебробазилярная система	5,6	16,3	11	–	–

Таблица 8. *Распределение хороших клинических исходов по центрам «Инсультной сети»*

Доля пациентов с хорошим восстановлением (0–2 балла по МШР), %	Количество стационаров*	Общее количество вмешательств в данных центрах
40–45	4	256
30–35	3	208
17–21	4	129
<17	2	80

*В анализ вошли центры с количеством проведенных операций более 20.

(0–2 балла по МШР) в 2019 г. по сравнению с 2017 г. (29,2 и 32,5% соответственно).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Володюхин МЮ. Внутриаартериальная реперфузионная терапия у пациентов с острым ишемическим инсультом. Медицинский совет. 2015;(10): 4-5. [Volodyukhin MYu. Intra-arterial reperfusion therapy in patients with acute ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet*. 2015;(10):4-5 (In Russ.).]
2. Крылов ВВ, Володюхин МЮ. К вопросу об организации рентгенхирургической помощи пациентам с острым ишемическим инсультом. Нейрохирургия. 2017;(2):60-5. [Krylov VV, Volodyukhin MYu. Organization of interventional surgery for patients with acute ischemic stroke. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery*. 2017;(2):60-5 (In Russ.).]
3. Савелло АВ, Свистов ДВ. Внутрисосудистые вмешательства в остром периоде ишемического инсульта: результаты последних клинических исследований и практическая перспектива. Эндovasкулярная хирургия. 2015;2(3):15-23. [Savello AV, Svistov DV. Endovascular interventions in acute stroke: last randomized controlled trials review and practical perspectives. *Endovaskulyarnaya khirurgiya = Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2015; 2(3):15-23 (In Russ.).]
4. Анисимов КВ, Манчуров ВН, Скрыпник ДВ и др. Технические аспекты эндоваскулярного лечения ишемического инсульта. Эндovasкулярная хирургия. 2018;5(1):30-42. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-1-30-42 [Anisimov KV, Manchurov VN, Skrypnik DV, et al. Technical aspects of endovascular treatment for ischemic stroke. *Endovaskulyarnaya khirurgiya = Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2018;5(1):30-42. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-1-30-42 (In Russ.).]
5. Saver JL. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061. Epub 2015 Apr 17.
6. Jovin TG. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780. Epub 2015 Apr 17.
7. Goyal M. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905. Epub 2015 Feb 11.
8. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792. Epub 2015 Feb 11.
9. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587. Epub 2014 Dec 17.
10. Silverman IE, Beland DK, Chhabra J, McCullough LD. The «drip-and-ship» approach: starting IV t-PA for acute ischemic stroke at outside hospitals prior to transfer to a regional stroke center. *Conn Med*. Nov-Dec 2005;69(10):613-20.
11. Ismail M, Armoiry X, Tau N, et al. Mothership versus drip and ship for thrombectomy in patients who had an acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2019 Jan;11(1):14-9. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014249. Epub 2018 Oct 8.
12. Brekenfeld C, Goebell E, Schmidt H, et al. 'Drip-and-drive': shipping the neurointerventionalist to provide mechanical thrombectomy in primary stroke centers. *J Neurointerv Surg*. 2018 Oct;10(10):932-6. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013634. Epub 2018 Feb 7.
13. Hastrup S, Damgaard D, Paaske Johnsen S, Andersen G. Prehospital Acute Stroke Severity Scale to Predict Large Artery Occlusion: Design and Comparison With Other Scales. *Stroke*. 2016 Jul;47(7):1772-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012482. Epub 2016 Jun 7.
14. Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M, et al. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPSS). *Stroke*. 2000 Jan;31(1):71-6. doi: 10.1161/01.str.31.1.71
15. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):3020-35. doi: 10.1161/STR.0000000000000074. Epub 2015 Jun 29.
16. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708-18. doi: 10.1056/NEJMoa1713973. Epub 2018 Jan 24.
17. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. for the DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442. Epub 2017 Nov 11.
18. Holmes DR, Hopkins LN. Interventional Cardiology and Acute Stroke Care Going Forward: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 2;73(12):1483-90. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.033

19. Widimsky P. Thrombectomy for stroke by cardiologists. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy442
20. Adeoye O, Albright KC, Carr BG, et al. Geographic access to acute stroke care in the United States. *Stroke*. 2014 Oct;45(10):3019-24. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006293. Epub 2014 Aug 26.
21. White CJ. Acute Stroke Intervention: The Role of Interventional Cardiologists. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 2;73(12):1491-3. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.071
22. Meng SW, Kuo RC, Yang HJ, et al. Recruiting an Acute Coronary Team to Perform Emergent Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Patients: A Successful Case and Team Model in a Local Hospital. *Acta Cardiol Sin*. 2018 Jan;34(1):99-103. doi: 10.6515/ACS.201801_34(1).20170730A
23. Petr W, Koznar B, Peisker T, et al. Feasibility and safety of direct catheter-based thrombectomy in the treatment of acute ischaemic stroke. Cooperation among cardiologists, neurologists and radiologists. Prospective registry PRAGUE-16. *EuroIntervention*. 2017;13(1):131-6. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00979
24. Guidera SA, Aggarwal S, Walton JD, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in the Cardiac Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Apr 13;13(7):884-91. doi: 10.1016/j.jcin.2020.01.232
25. Kim BM, Baek JH, Heo JH, et al. Effect of Cumulative Case Volume on Procedural and Clinical Outcomes in Endovascular Thrombectomy. *Stroke*. 2019 May;50(5):1178-83. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024986
26. Nikoubashman O, Pauli F, Schürmann K, et al. Transfer of stroke patients impairs eligibility for endovascular stroke treatment. *J Neuroradiol*. 2018 Feb;45(1):49-53. doi: 10.1016/j.neurad.2017.07.006. Epub 2017 Sep 18.
27. Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, et al. Interhospital Transfer Before Thrombectomy Is Associated With Delayed Treatment and Worse Outcome in the STRATIS Registry (Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke). *Circulation*. 2017;136(24):2311-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028920
28. McMeekin P, White P, James MA, et al. Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. *Eur Stroke J*. 2017 Dec;2(4):319-26. doi: 10.1177/2396987317733343. Epub 2017 Oct 4.
29. Chia NH, Leyden JM, Newbury J, et al. Determining the Number of Ischemic Strokes Potentially Eligible for Endovascular Thrombectomy: A Population-Based Study. *Stroke*. 2016 May;47(5):1377-80. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013165. Epub 2016 Mar 17.
30. Alegiani AC, Dorn F, Herzberg M, et al. Systematic evaluation of stroke thrombectomy in clinical practice: The German Stroke Registry Endovascular Treatment. *Int J Stroke*. 2019 Jun;14(4):372-80. doi: 10.1177/1747493018806199. Epub 2018 Oct 22.
31. Deb-Chatterji M, Pinnschmidt H, Flottmann F, et al. Stroke patients treated by thrombectomy in real life differ from cohorts of the clinical trials: a prospective observational study. *BMC Neurol*. 2020 Mar 5;20(1):81. doi: 10.1186/s12883-020-01653-z
32. Jansen IGH, Mulder MJHL, Goldhoorn R-JB; MR CLEAN Registry investigators. Endovascular treatment for acute ischaemic stroke in routine clinical practice: prospective, observational cohort study (MR CLEAN Registry). *BMJ*. 2018 Mar 9;360:k949. doi: 10.1136/bmj.k949
33. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X. Epub 2016 Feb 18.
34. Goyal M, Simonsen CZ, Fisher M. Future trials on endovascular stroke treatment: the not-so-easy-to-pluck fruits. *Neuroradiology*. 2018 Feb;60(2):123-6. doi: 10.1007/s00234-017-1966-0

*Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted*

21.05.2020/23.06.2020/29.06.2020

Заявление о конфликте интересов

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

Conflict of Interest Statement

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

Скрытник Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-7457-8057>

Анисимов К.В. <https://orcid.org/0000-0002-4532-4434>

Боцина А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8159-6827>

Киселева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-4913-351X>

Грачев С.П. <https://orcid.org/0000-0003-1539-4068>

Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Васильева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6310-7636>

Шнектор А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6190-6808>

Качество предшествующей анти тромботической терапии и тяжесть ишемического инсульта при фибрилляции предсердий

Гераскина Л.А.¹, Алиева М.М.², Фоякин А.В.¹, Максимова М.Ю.¹, Гарабова Н.И.², Буржунова М.Г.²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²кафедра нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Известно, что тяжесть неврологических нарушений при ишемическом инсульте (ИИ) на фоне фибрилляции предсердий (ФП) выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Влияние превентивной анти тромботической терапии (АТТ) на клинические проявления и исходы инсульта остается предметом дискуссий.

Цель исследования — анализ качества превентивной АТТ и уточнение его взаимосвязи с тяжестью ИИ при ФП.

Пациенты и методы. Выполнен анализ данных регистра пациентов с ИИ и ФП [$n=200$, из них 96 (48%) мужчин, средний возраст — 71 ± 9 лет]. Неврологический дефицит при поступлении оценивали по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS). Изучали наличие и характер АТТ, предшествовавшей инульту.

Результаты и обсуждение. До инсульта АТТ принимали 80 (40%) пациентов, из них 36 (18%) — тромбоцитарные антиагреганты (ААГ). Оральные антикоагулянты (ОАК) получали 44 пациента. Значения международного нормализованного отношения (МНО) на фоне антагонистов витамина К (АВК) в среднем составили 1,26 [1,11; 1,64]. Неврологический дефицит был наиболее выраженным у пациентов, ранее не получавших АТТ: NIHSS 8 [5; 12] баллов. По сравнению с ними регулярный прием АТТ, включая ААГ и ОАК, ассоциировался с увеличением вероятности менее тяжелого неврологического дефицита (NIHSS <8): отношение шансов (ОШ) 2,121; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,178–3,820. Наибольшее снижение тяжести инсульта было связано с прямыми ОАК (ПОАК): ОШ 2,727 (95% ДИ 1,049–7,089), тогда как позитивного влияния АВК не отмечено (ОШ 1,534; 95% ДИ 0,538–4,377), что связано с недостижением целевых значений МНО. Улучшение ассоциировалось также с назначением ААГ: ОШ 2,111 (95% ДИ 0,981–4,539).

Заключение. У значительной части пациентов с ФП превентивная АТТ не соответствует современным рекомендациям. Вместе с тем АТТ, особенно ПОАК, ассоциируется с меньшей тяжестью ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; фибрилляция предсердий; анти тромботическая терапия.

Контакты: Людмила Александровна Гераскина; neurocor@mail.ru

Для ссылки: Гераскина ЛА, Алиева ММ, Фоякин АВ и др. Качество предшествующей анти тромботической терапии и тяжесть ишемического инсульта при фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):18–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-18-23

The quality of prior antithrombotic therapy and the severity of ischemic stroke in atrial fibrillation Geraskina L.A.¹, Alieva M.M.², Fonyakin A.V.¹, Maksimova M.Yu.¹, Garabova N.I.², Burzhunova M.G.²

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²Yu.S. Martynov Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow
¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia

The severity of neurological disorders in ischemic stroke (IS) in the presence of atrial fibrillation (AF) is known to be higher than that in patients with sinus rhythm. The impact of preventive antithrombotic therapy (ATT) on the clinical manifestations and outcomes of stroke remains a matter of debate.

Objective: to analyze the quality of preventive ATT and to clarify its relationship to the severity of IS in AF.

Patients and methods. The data from the registry of patients ($n = 200$; 96 (48%) men) (mean age, 71 ± 9 years) with IS and AF were analyzed. Neurological deficit at admission was graded using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The presence and nature of pre-stroke antithrombotic therapy were studied.

Results and discussion. Prestroke ATT was performed in 80 (40%) patients, of whom 36 (18%) took antiplatelet agents (APAs). Oral anticoagulants (OACs) were given to 44 patients. The international normalized ratio (INR) in the use of vitamin K antagonists (VKAs) averaged 1.26 [1.11; 1.64]. Neurological deficit was most obvious in the patients who had not previously received ATT (a NIHSS score of 8 [5; 12]). In comparison with them, the regular use of ATT, including APAs and OACs, was associated with the greater likelihood of less severe neurological deficit (a NIHSS of <8): odds ratio (OR), 2.121; 95% confidence interval (CI), 1.178–3.820. The greatest decrease in stroke severity was related to direct (OACs) (DOACs): OR, 2.727 (95% CI, 1.049–7.089), while there was no positive effect of VKAs (OR, 1.534; 95% CI, 0.538–4.377), which was associated with failure to achieve the INR target. Improvement was also related to the prescription of APAs (OR, 2.111; 95% CI, 0.981–4.539).

Conclusion. Preventive ATT for a significant proportion of AF patients does not meet the current recommendations. At the same time, ATT, especially that with DOACs, is associated with the lesser severity of IS.

Keywords: *ischemic stroke; atrial fibrillation; antithrombotic therapy.*

Contact: *Lyudmila Aleksandrovna Geraskina; neurocor@mail.ru*

For reference: *Geraskina LA, Alieva MM, Fonyakin AV, et al. The quality of prior antithrombotic therapy and the severity of ischemic stroke in atrial fibrillation. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):18–23.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2020-5-18-23*

Среди факторов риска инсульта фибрилляция предсердий (ФП) занимает особое место. Во-первых, распространенность ФП в популяции составляет 1–3%, увеличиваясь в старших возрастных группах [1–4]. Во-вторых, ФП характеризуется высоким эмбологенным риском, сопоставимым при пароксизмальной и постоянной ФП, при которых ежегодная частота инсульта сопоставима и достигает 3,3%, а в целом при ФП риск инсульта увеличивается в 5 раз по сравнению с общей популяцией [5]. В результате доля случаев инсульта, связанных с ФП, составляет 15–25%, существенно увеличиваясь в старших возрастных группах, и во многом определяет общую заболеваемость, инвалидизацию и смертность населения [1, 2, 6–8].

Наиболее значимым способом предотвращения кардиоэмболических осложнений ФП является длительное регулярное проведение антитромботической терапии (АТТ). Доказано, что оральные антикоагулянты (ОАК) заметно превосходят по эффективности тромбоцитарные антиагреганты (ААГ) и приносят пользу при любой форме ФП, как пароксизмальной, так и постоянной [1, 7, 8]. По современным представлениям, прием антикоагулянтов с целью профилактики инсульта и других эмболических осложнений показан больным с ФП, имеющим дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Для оценки суммарного риска используется шкала CHA₂DS₂VASc, которая позволяет выделить категорию лиц с ФП, нуждающихся в превентивной антикоагулянтной терапии [1, 7, 8]. Обоснованное профилактическое лечение ОАК сопровождается снижением относительного риска инсульта на 65–70% по сравнению с плацебо и на 40% по сравнению с ААГ [9]. Однако превентивный эффект терапии, основанной на приеме антагонистов витамина К (АВК), достигается при условии адекватной гипокоагуляции и поддержании международного нормализованного отношения (МНО) в целевом диапазоне 2,0–3,0. Вместе с тем известные неудобства лечения АВК (регулярный контроль МНО, пищевые ограничения, межлекарственные взаимодействия, медицинские противопоказания и т. д.) не способствуют высокой приверженности лечению, что сопровождается существенным снижением клинической эффективности профилактики эмболических осложнений при ФП. Появление прямых ОАК (ПОАК) позволило значительно улучшить ситуацию, так как этот класс средств лишен многих ограничений, присущих АВК, и столь же эффективен в плане предотвращения системных эмболий в сочетании с уменьшением риска геморрагических осложнений [10]. Однако риск инсульта все же сохраняется, и тяжесть неврологических нарушений при инсульте на фоне ФП выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [11], поэтому актуальным остается изучение влияния превентивного лечения на клинические проявления и исходы инсульта. Подобный анализ необходим для улучшения мотивации и приверженности лечению пациентов с ФП и, таким образом, повышения эффективности профилактики инсульта.

Цель исследования – анализ качества превентивной АТТ и уточнение его взаимосвязи с тяжестью ишемического инсульта при ФП.

Пациенты и методы. Выполнен анализ данных регистра пациентов с ишемическим инсультом и ФП, находившихся на лечении во 2-м неврологическом отделении Научного центра неврологии и 10-м неврологическом отделении Клинической больницы им. В.В. Виноградова г. Москвы в период 2014–2018 гг.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше, мужчины и женщины, ишемический инсульт, подтвержденный данными нейровизуализации, и наличие ФП.

Всего в исследовании изучены данные 200 пациентов, из них 96 (48%) мужчин, 104 (52%) женщины. Возраст пациентов на момент включения варьировал от 33 до 93 лет, составив в среднем 71±9 лет.

Выраженность неврологических нарушений оценивали с помощью Шкалы тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS). С целью верификации характера инсульта и локализации инфаркта мозга больным при поступлении проводили томографию головы – МРТ (Magnetom Symphony, Siemens, Германия; напряженность магнитного поля 1,5 Т) или КТ (Brilliance 16P, Philips, Нидерланды). Также всем больным выполнены дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА), электрокардиография, эхокардиография, исследование гематологических показателей в соответствии со стандартом лечения больных инсультом. Уточняли характер ФП (пароксизмальная; постоянная), причины (клапанная; неклапанная), длительность ФП (впервые выявленная; менее 1 года; длительная – более 1 года).

Риск тромбоэмболических осложнений оценивали с помощью шкалы CHA₂DS₂VASc. Анализировали предшествовавшее превентивное лечение пациентов – прием антитромботических препаратов – и оценивали качество лечения (соответствие современным рекомендациям и достижение целевых уровней гипокоагуляции).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Используются методы непараметрического анализа. Категориальные и порядковые переменные представлены в виде частот и процентных долей, количественные переменные – в виде медианы и межквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение двух независимых групп выполнено с помощью U-критерия Манна–Уитни. Рассчитывали отношение шансов наступления события (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически значимым результат считался при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено комитетом по этике Российского университета дружбы народов (протокол №27 от 21.12.2017 г.).

Результаты. Постоянная ФП имела место у 104 (52%) больных, пароксизмальная – у 96 (48%); клапанная ФП – у 10 (5%), неклапанная ФП – у 190 (95%) пациентов.

Известная ФП длительностью до 1 года была у 19 (9,5%), более 1 года – у 135 (67,5%) больных. У 46 (23%) пациентов ФП была впервые выявлена в остром периоде инсульта.

Артериальная гипертензия (АГ) имела практически у всех, атеросклероз БЦА – у 2/3 пациентов; стабильные формы ишемической болезни сердца (ИБС; стенокардия напряжения I–III функционального класса, постинфарктный кардиосклероз), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–II стадий выявлены более чем у половины больных (табл. 1). Также часто встречались сахарный диабет (СД) 2-го типа и хроническая болезнь почек (ХБП). По данным ретроспективной оценки, до инсульта сумма баллов по шкале CHA₂DS₂VASc варьировала от 1 до 8, в среднем составляя 5 [4; 8] баллов, а показатель 1 балл был лишь у 4 (2%) пациентов.

Острое нарушение мозгового кровообращения с образованием инфаркта в левом полушарии головного мозга перенесли 62 (44%) больных, в правом – 49 (35%) и в вертебробазиллярной системе – 29 (21%) больных. Инфаркт головного мозга с обратимым неврологическим дефицитом (по типу преходящего нарушения мозгового кровообращения) развился у трех больных, у остальных имела симптоматику различной степени выраженности. При поступлении оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS варьировала от 0 до 24 баллов, в среднем – 7 [4; 10] баллов.

До инсульта антитромботические препараты принимали всего 80 (40%) пациентов (табл. 2), из них почти половина – ААГ. Частота назначения ААГ была сходной среди больных с впервые выявленной ФП и ранее известной ФП.

Превентивное лечение ОАК в основном получали больные с ранее известной ФП: 27 из 57 (47%) с пароксизмальной ФП и 15 из 97 (15,5%) больных с постоянной ФП, – однако и у них частота приема ОАК была низкой (см. табл. 2). Примечательно, что ПОАК назначались несколько чаще, чем АВК. Эта тенденция соответствует современным рекомендациям, однако пять из 44 пациентов принимали ОАК нерегулярно («курсом», самовольно отменяли), причем как АВК (два пациента), так и ПОАК (три пациента). В группе впервые выявленной ФП единичные пациенты принимали ОАК в связи с наличием

механического протеза клапанов сердца, кардиомиопатии с низкой фракцией выброса и тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Показатель МНО у пациентов, получавших АВК, варьировал от 0,93 до 2,01 и в среднем составил 1,26 [1,11; 1,64], что явно ниже рекомендуемого целевого диапазона гипокоагуляции (2,0–3,0). Только у одного пациента уровень МНО соответствовал нижней границе требуемых значений.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Характеристика	Число больных		
	все пациенты (n=200)	известная ФП (n=154)	впервые выявленная ФП (n=46)
Пол, м/ж	96/104	70/84	26/20
Возраст, годы	71±9	71±9,5	71±8,6
АГ, n (%)	196 (98)	151 (98)	45 (98)
ИБС, n (%) в том числе постинфарктный кардиосклероз, n (%)	60 (30) 32 (16)	48 (31,2) 27 (17,5)	12 (26,1) 5 (10,9)
ХСН I–II ст., n (%)	136 (68)	104 (67,5)	32 (69,6)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	96 (48)	57 (37)	39 (84,8)*
Постоянная форма ФП, n (%)	104 (52)	97 (63)	7 (15,2)*
Клапанная ФП, n (%)	10 (5)	9 (6)	1 (2)
Ревматизм, n (%)	8 (4)	8 (5,2)	–
Протезированные клапаны сердца, n (%)	4 (2)	3 (2)	1 (2)
СД 2-го типа, n (%)	45 (22,5)	37 (24)	8 (17,4)
ХБП 2–4-й ст., n (%)	154 (77)	121 (78,6)	33 (71,7)
Атеросклероз БЦА, n (%) в том числе со стенозом ≥70%, n (%)	137 (68,5) 28 (14)	104 (67,5) 25 (16,2)	33 (71,7) 3 (6,5)
CHA ₂ DS ₂ VASc, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 7]	5 [4; 6]	5 [4; 5]
CHA ₂ DS ₂ VASc 1 балл, n (%)	4 (2)	3 (2)	1 (2)
Оценка NIHSS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 10]	7 [4; 10]	8 [6; 10]

* – p<0,01 по сравнению с группой известной ФП.

Таблица 2. Медикаментозная терапия у больных ФП до развития инсульта, n (%)

Препараты	Все пациенты (n=200)	Известная ФП (n=154)	Впервые выявленная ФП (n=46)
Тромбоцитарные ААГ	36 (18)	26 (16,9)	10 (21,7)
Все ОАК	44 (22)	42 (27,3)	2 (4,3)
АВК	18 (9)	17 (11)	1 (2,2)
ПОАК	26 (13)	25 (16,2)	1 (2,2)

Неврологический дефицит был наиболее выраженным у пациентов, ранее не получавших никаких антитромботических препаратов (табл. 3). Прием ААГ и ОАК ассоциировался с менее тяжелыми нарушениями ($p < 0,05$).

Для уточнения влияния приема антитромботических средств на тяжесть инсульта больные были разделены на две группы: NIHSS < 8 баллов ($n=105$) и NIHSS ≥ 8 баллов ($n=95$). Оценка NIHSS 8 баллов выбрана как пороговая, так как это медиана значений NIHSS в группе пациентов, не получавших лечения никакими антитромботическими препаратами. Эти группы были сопоставимы по всем основным параметрам: полу, возрасту, наличию факторов сердечно-сосудистого риска, характеристикам ФП. Однако группы различались по локализации инфаркта мозга в каротидной/вертебробазилярной системе: 71/34 в группе NIHSS < 8 по сравнению с 84/11 в группе NIHSS ≥ 8 ($p < 0,001$). Вместе с тем различий в распределении больных по локализации инфаркта в зависимости от наличия и качества предшествующей антитромботической терапии не выявлено.

По сравнению с группой нелеченых пациентов (см. рисунок), регулярный прием АТТ, включая ААГ и ОАК, ассоциировался с двукратным увеличением шансов развития менее тяжелой неврологической симптоматики: ОШ 2,121 (95% ДИ 1,178–3,820). Наиболее отчетливое снижение тяжести инсульта было связано с ПОАК: ОШ 2,727 (95% ДИ 1,049–7,089). На фоне неоптимальной терапии АВК превентивный результат в отношении уменьшения выраженности

сти неврологического дефицита практически отсутствовал: ОШ 1,534 (95% ДИ 0,538–4,377). Определенное позитивное воздействие на тяжесть инсульта оказал и прием ААГ: ОШ 2,111 (95% ДИ 0,981–4,539).

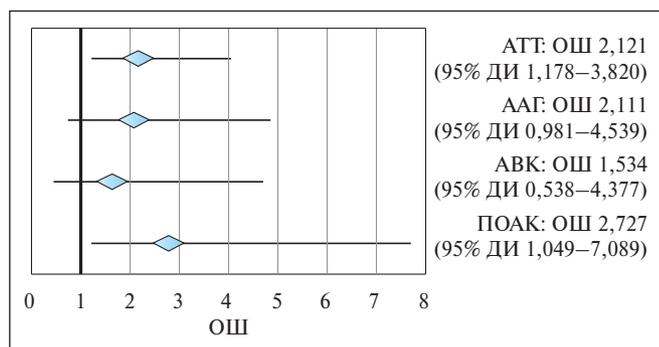
Обсуждение. Роль ФП как фактора высокого риска инсульта хорошо известна. Более того, ожидается трехкратное увеличение распространенности ФП к 2050 г. [2], что в отсутствие должной медикаментозной профилактики неизбежно приведет к росту числа случаев инсульта. В настоящее время до трети пациентов с ФП и CHA₂DS₂VASc > 1 не получают антикоагулянтной терапии, а среди всех пациентов с инсультом и ФП отсутствие превентивной терапии ОАК отмечено у половины, причем частота достижения целевого уровня МНО на фоне приема АВК также не превышает 50% [4, 12–14]. В исследовании С. Wang и соавт. [15] среди 592 больных с инсультом и ранее установленной ФП только 96 (16,2%) получали АВК и всего лишь у одного пациента МНО соответствовало целевому диапазону 2,0–3,0. Столь неудовлетворительные результаты связывают с различными факторами, среди которых – недостаточная осведомленность специалистов о современных рекомендациях по ведению пациентов с ФП, невысокая приверженность пациентов лечению АВК, низкая выявляемость ФП, что в значительной степени объясняется бессимптомным течением аритмии [4].

В России ситуация с назначением ОАК также остается тревожной. По данным крупного регистра РЕКВАЗА, несмотря на то что доля больных с ФП, получающих ОАК, на протяжении 2012–2016 гг. возросла с 5,4 до 27,3%, частота использования ААГ достигает 28,2% [16]. Особо отметим, что в этом наблюдении сумма баллов по шкале CHA₂DS₂VASc была высокой – $5,14 \pm 1,50$. В том же регистре выявлено, что при более тяжелых коморбидных состояниях – сочетании ФП с АГ, ИБС, ХСН – частота лечения ОАК составляет 31,8% при пароксизмальной ФП, 51,7% – при персистирующей и 55% – при постоянной форме ФП [17]. В европейских странах преобладает применение АВК: 75–84% среди всех ОАК [18], – но в последние годы доля пациентов, получающих ПОАК, стала увеличиваться [8]. В России на фоне общего низкого назначения ОАК (27,3%) соотношение иное: АВК – 7,1% против ПОАК – 20,2% [16].

Анализ данных нашего регистра больных, перенесших инсульт, также подтверждает, что превентивное назначение антикоагулянтов пациентам с ФП является крайне неудовлетворительным. Несмотря на то что до инсульта индекс CHA₂DS₂VASc ≥ 2 был у 151 из 154 пациентов с известной ФП, ОАК были назначены только 27,8% (42 из 151). Другой негативный фактор – лечение АВК не сопровождалось необходимым титрованием дозы, и в результате целевой уровень МНО не удерживался. Несколько чаще больные использовали ПОАК, что соответствует современным тенденциям рационализации лечения за счет приема стандартной дозы лекарства и отсутствия необходимости постоянного контроля уровня гипокоагуляции [8]. Однако даже среди этих пациентов трое принимали ПОАК нерегулярно, самостоятельно отменяли препараты, что отражает низкую приверженность лечению и недостаточную осведомленность о превентивных возможностях антикоагулянтов.

Таблица 3. Неврологический дефицит по NIHSS в зависимости от превентивной АТТ

Превентивная АТТ	NIHSS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Без терапии	8 [5; 12]
Все АТТ (ААГ+ОАК)	6 [4; 8]
ААГ	5 [4; 8]
АВК	6,5 [4; 10]
ПОАК	6 [4; 8]



Вероятность неврологического дефицита NIHSS < 8 баллов при ИИ в зависимости от характера предшествующей АТТ по сравнению с ее отсутствием (1 – референсное значение)

Тромбоцитарные ААГ и ОАК до инсульта применялись сходным числом пациентов, но при известной ФП все же преобладало назначение ОАК (в 1,5 раза чаще, чем ААГ), тогда как у единичных пациентов с ФП, впервые выявленной после инсульта, прием ОАК был обусловлен иными причинами и терапевтическим выбором были ААГ. С одной стороны, в определенной мере сам факт назначения ААГ может быть объяснен наличием коморбидных состояний, требующих их назначения, прежде всего — стабильных форм ИБС, однако даже среди этих пациентов далеко не все получали антитромботические средства. В частности, превентивное назначение ААГ до инсульта в группе пациентов с впервые выявленной нами ФП представляется вполне обоснованным при наличии таких показаний, как ИБС или другие клинические проявления атеросклероза. Однако в этой группе ААГ были рекомендованы только 10 из 17 (59%) пациентов с ИБС. С другой стороны, при известной ФП отсутствие превентивного назначения ОАК и использование ААГ могут быть связаны с недостаточной осведомленностью специалистов о современных рекомендациях по выбору класса антитромботических средств при сочетании коронарной патологии с ФП.

В последние годы интерес к изучению взаимосвязи клинических проявлений инсульта при ФП с предшествующей АТТ возрос. Это обусловлено как собственно преобладающей тяжестью инсульта при ФП по сравнению с инсультом на фоне синусового ритма, так и появлением новых терапевтических возможностей, в первую очередь нескольких ПОАК.

В наиболее ранних исследованиях было установлено, что инсульт, ассоциированный с ФП, характеризуется меньшей выраженностью неврологических нарушений у больных, получавших с целью профилактики АТТ [19]. Так, по сравнению с терапией АВК и МНО ≥ 2 , отсутствие антитромботической профилактики сопровождалось 4-кратным увеличением вероятности более тяжелого инсульта: ОШ 4 (95% ДИ 1,7–10). Если терапия включала ААГ, эта вероятность тоже была выше: ОШ 2,2 (95% ДИ 1,0–9,4), так же как и если на фоне АВК МНО было < 2 : ОШ 2,7 (95% ДИ 1,1–6,7) [19].

Позже были получены доказательства, что позитивное влияние АВК наблюдается только у лиц, стабильно удерживающих МНО в целевом диапазоне. Сходный результат был достигнут и при лечении ПОАК [14, 20]. В исследовании S. Hellwig и соавт. [14], по сравнению с отсутствием медикаментозной профилактики инсульта, применение АВК с достижением МНО ≥ 2 ассоциировалось с более низкой веро-

ятностью тяжелого инсульта (NIHSS > 11) — ОШ 0,23 (95% ДИ 0,1–0,53), так же как и лечение ПОАК — ОШ 0,48 (95% ДИ 0,27–0,86). Напротив, при МНО < 2 (на фоне АВК) позитивный эффект превентивного лечения не определялся: ОШ 0,62 (95% ДИ 0,33–1,16).

Получены пилотные данные, свидетельствующие, что благоприятный клинический эффект может быть связан с формированием инфаркта мозга меньшего объема [21]. Так, выявлен статистически значимо больший объем инфаркта у больных, не получавших ранее ОАК (14,5 [2,0; 59,8] cm^3), и в случае недостаточной гипокоагуляции на фоне АВК (24,8 [2,1; 63,0] cm^3), тогда как при МНО ≥ 2 объем инфаркта составлял 1,3 [0,3; 13,5] cm^3 , а у пациентов, ранее принимавших ПОАК, — 2,3 [0,5; 21,0] cm^3 . Кроме того, лечение ПОАК независимо и отрицательно ассоциировалось с вероятностью окклюзии более проксимальной внутричерепной артерии (ОШ 0,34; $p=0,015$), по сравнению с отсутствием предшествующей терапии ОАК.

Результаты наших сопоставлений согласуются с данными литературы: инсульт у пациентов, получавших превентивную АТТ, характеризовался меньшей тяжестью, однако наиболее убедительно позитивное влияние было подтверждено только для ПОАК. Учитывая диапазон значений МНО, стоит признать лечение АВК у наших пациентов абсолютно неудовлетворительным и не следует ожидать при таких обстоятельствах благоприятного влияния на тяжесть инсульта. Более того, Y. Sakamoto и соавт. [21] было показано, что нерациональный прием АВК может чаще сопровождаться окклюзией более крупных внутричерепных артерий не только по сравнению с больными, достигшими целевой гипокоагуляции, но и с пациентами, ранее не получавшими ОАК.

Отмеченный нами некоторый благоприятный эффект ААГ в отношении уменьшения тяжести инсульта также согласуется с ранее полученными данными [20] и должен стать аргументом для более строгого соблюдения рекомендаций по ведению пациентов с коронарной патологией.

Заключение. В настоящее время у значительной части пациентов с ФП превентивное назначение ОАК для предупреждения системных эмболических осложнений, включая инсульт, не соответствует современным рекомендациям. Основными факторами данного несоответствия, по-видимому, являются недостаточная осведомленность специалистов и низкая приверженность пациентов лечению. Вместе с тем адекватная антикоагулянтная терапия не только существенно снижает риск развития инсульта, но и ассоциируется с меньшей его тяжестью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;7(147):7-86. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86 [2016 ESC Guidelines for the Management of atrial fibrillation developed with EACTS. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russ J Cardiol.* 2017;7(147):7-86. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86 (In Russ.)].
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke.* 1991 Aug;22(8):983-8. doi: 10.1161/01.str.22.8.983
3. Heemstra HE, Nieuwlaet R, Meijboom M, Crijns HJ. The burden of atrial fibrillation in the Netherlands. *Neth Heart J.* 2011 Sep;19(9):373-8. doi: 10.1007/s12471-011-0175-4
4. Ceonodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8593207. doi: 10.1155/2017/8593207. Epub 2017 May 28.
5. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jan;35(1):183-7. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00489-1

6. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al., on behalf of the ESUS Global Registry Investigators. Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation-Associated Stroke. Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. *Stroke*. 2016;47:2197-202. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013378
7. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):e1-76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022. Epub 2014 Mar 28.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-78. doi: 10.1093/europace/euw295. Epub 2016 Aug 27.
9. Boussier M-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 3:12-9. doi: 10.1159/000209261. Epub 2009 May 14.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4.
11. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1760-4. doi: 10.1161/01.str.27.10.1760
12. Shantsila E, Wolff A, Lip GYH, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. *Br J Gen Pract*. 2015 Jan;65(630):e16-23. doi: 10.3399/bjgp15X683113
13. DeWilde S, Carey IM, Emmas C, et al. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart*. 2006 Aug;92(8):1064-70. doi: 10.1136/hrt.2005.069492. Epub 2005 Dec 30.
14. Hellwig S, Grittner U, Audeberg H, et al. Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants have a positive impact on ischemic stroke severity in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018 Apr 1;20(4):569-74. doi: 10.1093/europace/eux087
15. Wang C, Yang Z, Wang C, et al. Significant underuse of warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the China national stroke registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):1157-63. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2013.10.006
16. Переверзева КГ, Мосейчук КА, Воробьев АН и др. Динамика назначения оральных антикоагулянтов амбулаторным пациентам с фибрилляцией предсердий в течение 2012–2016 гг. по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА). *Кардиология: Новости, Мнение, Обучение*. 2017;(1):44-7. [Pereverzeva KG, Moseichuk KA, Vorobyev AN, et al. Dynamics of prescribing of oral anticoagulants to outpatients with atrial fibrillation during 2012–2016 according to Registry of cardiovascular diseases (REKVAZA). *Kardiologiya: Novosti, Mneniye, Obucheniye*. 2017;(1):44-7 (In Russ.)].
17. Степина ЕВ, Лукьянов ММ, Бичурин МА и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):146-54. doi: 10.20996/1819-6446-20117-13-2-146-154
- [Stepina EV, Loukianov MM, Bichurina MA, et al. Oral anticoagulants in ambulatory and in-hospital treatment of patients with atrial fibrillation associated with hypertension, ischemic heart disease and chronic heart failure: Data from Hospital Registry RECVASA-CLINIC. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):146-54. doi: 10.20996/1819-6446-20117-13-2-146-154 (In Russ)].
18. Le Heuzey J-Y, Ammentorp B, Darius H, et al. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation: data from the PREFER IN AF Registry. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):833-41. doi: 10.1160/TH13-12-1007
19. Garcia Escriba A, Lopez Hernandez N, Hernandez Lorigo R, et al. Modification of clinical profile of stroke in atrial fibrillation patients. Effect of antithrombotic treatment. *Rev Neurol*. 2004 Mar 1-15;38(5):401-5.
20. Sakamoto Y, Okubo S, Nito C, et al. Insufficient warfarin therapy is associated with higher severity of stroke than no anticoagulation in patients with atrial fibrillation and acute anterior-circulation stroke. *Circ J*. 2018 Apr 25;82(5):1437-42. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1110. Epub 2017 Dec 21.
21. Sakamoto Y, Okubo S, Sekine T, et al. Prior Direct Oral Anticoagulant Therapy is Related to Small Infarct Volume and No Major Artery Occlusion in Patients With Stroke and Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018 Sep 4;7(17):e009507. doi: 10.1161/JAHA.118.009507
22. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol*. 2010 Feb 1;105(3):411-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.09.050. Epub 2009 Dec 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted

14.05.2020/18.06.2020/29.06.2020

Заявление о конфликте интересов

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

Conflict of Interest Statement

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

Гераскина Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>

Алиева М.М. <https://orcid.org/0000-0002-8523-4919>

Фонякин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Гарабова Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-8140-6699>

Буржунова М.Г. <https://orcid.org/0000-0003-4238-9985>

Полиморфные варианты *DRD2* rs1800497 и *ABC1* 3435C>T ассоциированы с параметрами безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом: результаты пилотного исследования

Ивашенко Д.В.¹, Хоанг С.З.², Тазагулова М.Х.¹, Махмудова Б.В.³, Буромская Н.И.⁴, Шиманов П.В.⁴, Дейч Р.В.⁴, Дорина И.В.⁴, Настович М.И.⁴, Акмалова К.А.¹, Качанова А.А.¹, Гришина Е.А.¹, Савченко Л.М.¹, Шевченко Ю.С.¹, Сычев Д.А.¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁴ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва
¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³Россия, 119334, Москва, 5-й Донской проезд, 21А

Дети и подростки чаще, чем взрослые, испытывают неблагоприятные побочные эффекты при приеме антипсихотиков. Фармакогенетическое тестирование позволяет более точно подбирать начальную дозу препарата. Показано, что гены фармакокинетических факторов имеют высокую прогностическую значимость в отношении безопасности антипсихотиков у взрослых.

Пациенты и методы. В исследование было включено 36 подростков (средний возраст – 14,83±1,84 года, 58,3% – мужского пола). Все пациенты принимали антипсихотик. Наблюдение продолжалось 28 дней. Эффективность и безопасность терапии оценивались на 14-е и 28-е сутки при помощи шкал CGAS, PANSS, UKU SERS, SAS, BARS. Пациенты были генотипированы на CYP3A4*22, CYP3A5*3, CYP2D6*4, *9, *10, ABC1 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T, DRD2 rs1800497, DRD4 rs1800955, HTR2A rs6313.

Результаты и обсуждение. Снижение среднего балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» было более выраженным у носителей полиморфного варианта DRD2 rs1800497 на 14-й день (-6,5 [-10,25; -3,75] vs -3 [-6,5; -2]; p=0,028) и на 28-й день (-11 [-13; -9,5] vs -5 [-9; -3,5]; p=0,001) по сравнению с изначальным состоянием. Носительство ABC1 3435CT+TT ассоциировалось с худшей переносимостью фармакотерапии на 14-е сутки (общий балл шкалы UKU SERS M – 8 [3; 11,75] vs M – 2 [1; 6]; p=0,034). Носители DRD2 rs1800497 отмечали большую выраженность индуцированных антипсихотиком неврологических нарушений (балл подшкалы UKU SERS M – 1 [0; 2,25] vs M – 0 [0; 1]; p=0,029).

Заключение. Установлено, что полиморфные варианты DRD2 rs1800497 и ABC1 3435C>T значимо ассоциированы с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

Ключевые слова: фармакогенетика; антипсихотики; подростки; острый психотический эпизод; безопасность; эффективность.

Контакты: Дмитрий Владимирович Иващенко; dvi1991@yandex.ru

Для ссылки: Иващенко ДВ, Хоанг СЗ, Тазагулова МХ и др. Полиморфные варианты DRD2 rs1800497 и ABC1 3435C>T ассоциированы с параметрами безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом: результаты пилотного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):24–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-24-31

The polymorphic variants DRD2 rs1800497 and ABC1 3435C>T are associated with antipsychotic safety parameters in adolescents with an acute psychotic episode: the results of a pilot study

Ivashchenko D.V.¹, Khoang S.Z.², Tazagulova M.Kh.¹, Makhmudova B.V.³, Buromskaya N.I.⁴, Shimanov P.V.⁴, Deitch R.V.⁴,

Dorina I.V.⁴, Nastovich M.I.⁴, Akmalova K.A.¹, Kachanova A.A.¹, Grishina E.A.¹, Savchenko L.M.¹, Shevchenko Yu.S.¹, Sychev D.A.¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

⁴G.E. Sukhareva Research and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²28, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ³1, Leninsky Gory, Moscow 119991, Russia; ⁴21A, Fifth Donskoy Passage, Moscow 119334, Russia

Children and adolescents are more likely than adults to experience adverse side effects when taking antipsychotics. Pharmacogenetic testing allows one to more accurately choose the initial dose of a drug. The genes of pharmacokinetic factors have been shown to be of high prognostic value for the safety of antipsychotics in adults.

Patients and methods. The study enrolled 36 adolescents (58.3% male) (mean age, 14.83 ± 1.84 years). All the patients took an antipsychotic. The follow-up lasted 28 days. On 14 and 28 days of treatment, its efficiency and safety were evaluated using the Children's Global Assessment Scale (CGAS), the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effects Rating Scale (UKU-SERS), the Simpson-Angus Scale (SAS), and the Barnes Akathisia Rating Scale (BARS). The patients were genotyped for CYP3A4*22, CYP3A5*3, CYP2D6*4, *9, *10, ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T, DRD2 rs1800497, DRD4 rs1800955, and HTR2A rs6313.

Results and discussion. The decrease in the mean score of the PANSS subscale "Productive symptoms" was more pronounced in carriers of the DRD2 rs1800497 polymorphic variant ($-6.5 [-10.25; -3.75]$ vs $-3 [-6.5; -2]$ on 14 day ($p=0.028$) and $(-11 [-13; -9.5])$ vs $-5 [-9; -3.5]$ on 28 day ($p=0.001$) compared to baseline. The carriage of ABCB1 3435CT+TT was associated with worse tolerance to pharmacotherapy on 14 day (the total score of the UKU-SERS M, $8 [3; 11.75]$ vs M, $2 [1; 6]$; $p=0.034$). The carriers of DRD2 rs1800497 reported a greater severity of antipsychotic-induced neurological disorders (UKU-SERS subscale score M, $1 [0; 2.25]$ vs M $0 [0; 1]$; $p=0.029$).

Conclusion. The polymorphic variants DRD2 rs1800497 and ABCB1 3435C>T were established to be significantly associated with the efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode.

Keywords: pharmacogenetics; antipsychotics; adolescents; acute psychotic episode; safety; efficacy.

Contact: Dmitry Vladimirovich Ivashchenko; dvi1991@yandex.ru

For reference: Ivashchenko DV, Khoang SZ, Tazagulova MKh, et al. The polymorphic variants DRD2 rs1800497 and ABCB1 3435C>T are associated with antipsychotic safety parameters in adolescents with an acute psychotic episode: the results of a pilot study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):24–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-24-31

Шизофрения – инвалидизирующее психическое расстройство, часто манифестирующее в виде острого психотического эпизода, лечение которого является первым этапом терапии основного заболевания [1]. Первая линия терапии острого психотического эпизода – назначение антипсихотиков.

Известно, что дети и подростки гораздо чувствительнее к антипсихотикам по сравнению со взрослыми: у детей чаще наблюдаются неблагоприятные побочные реакции (НПР). Показано, что спектр НПР в ответ на антипсихотики у детей в целом аналогичен таковому у взрослых с первым психотическим эпизодом, но дети более склонны к метаболическим нарушениям [2, 3].

Все это обуславливает значимость персонализированного подбора антипсихотика при лечении острого психотического эпизода у детей и подростков. В настоящее время нет клинических рекомендаций по применению фармакогенетического тестирования для подбора антипсихотиков у пациентов с острым психотическим эпизодом. Но определенная доказательная база, преимущественно для взрослых пациентов, подтверждает значимость генов фармакокинетических факторов – в частности, CYP2D6. Полиморфные варианты CYP2D6 изменяют активность соответствующего белка, что может влиять на безопасность антипсихотиков [4]. Роль других генов, кодирующих изоферменты семейства цитохрома P450, менее значима при подборе антипсихотиков [4], но их влияние на плазменные концентрации антипсихотиков подтверждают работы, проведенные в азиатских популяциях [5, 6]. Другой важный фармакогенетический маркер, исследуемый как предиктор безопасности антипсихотиков, – ген ABCB1, кодирующий транспортный белок P-глусоротеин (P-гр). Полиморфные варианты ABCB1 приводят к снижению активности P-гр, что в свою очередь обуславливает большую токсичность принимаемых лекарственных средств [7]. Есть исследования, подтверждающие роль полиморфных вариантов ABCB1 в безопасности антипсихотиков у взрослых [8, 9]. Исследования фармакодинамиче-

ских генетических факторов (в частности, генов рецепторов дофамина и серотонина) продемонстрировали противоречивые результаты [10, 11].

К настоящему моменту проведено достаточно большое количество фармакогенетических исследований эффективности и безопасности антипсихотиков у детей и подростков, однако среди них недостаточно исследований, включающих больных с острым психотическим эпизодом [12]. Другие работы, подтверждающие значение CYP2D6 для безопасности антипсихотиков, преимущественно включают взрослых пациентов с шизофренией [13, 14].

Учитывая недостаток работ, включающих подростков с острым психотическим эпизодом, которым назначены антипсихотики, требуется получение новых данных. В нашем исследовании изучалась предиктивная роль полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов для ранних признаков неэффективности и непереносимости антипсихотиков у этой категории пациентов.

Цель исследования – установить возможные ассоциации полиморфных вариантов генов фармакокинетических и фармакодинамических факторов с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней лечения.

Пациенты и методы. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол №3 от 06.06.2018).

Дизайн исследования – проспективное обсервационное. В исследовании участвовали пациенты, госпитализированные в детскую психиатрическую больницу (ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой»). Данная часть исследования проводилась с 20.06.2018 г. по 20.06.2019 г.

В исследование было включено 36 подростков, наблюдение проводилось в течение 28 дней. Включение производилось в срок от 1 до 3 дней после госпитализации пациента в психиатрическую больницу.

Критерии включения:

- 1) возраст от 10 до 18 лет;
- 2) клинически верифицированный острый психотический эпизод;
- 3) назначение антипсихотика в качестве основного вида фармакотерапии;
- 4) согласие пациента и родителя (законного представителя) на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 1) наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации;
- 2) положительный результат теста на употребление психоактивных веществ, что указывает на экзогенный характер психотического расстройства;
- 3) противопоказания к приему антипсихотиков;
- 4) отказ пациента или его родителя (законного представителя) от участия в исследовании.

Исследователь не мог влиять на назначение психофармакотерапии лечащим врачом.

Ведущим в большинстве случаев был галлюцинаторно-параноидный синдром ($n=24$), также в выборке встречались параноидный ($n=4$), депрессивно-параноидный ($n=4$), маниакально-параноидный ($n=3$) и кататонический ($n=1$) синдромы.

Все пациенты получали в качестве основной терапии антипсихотик. У некоторых больных в течение 28 дней наблюдения происходила замена антипсихотика. В первые 14 дней антипсихотик был заменен у 6 пациентов ввиду недостаточной эффективности. В период между 14-м и 28-м днем основной антипсихотик был заменен у 8 пациентов: в 4 случаях по причине плохой переносимости, в 4 – по причине недостаточной эффективности. Замена антипсихотика происходила по решению лечащего врача пациента, исследователи никак не влияли на изменение психофармакотерапии.

Как основные чаще применялись антипсихотики первого поколения. Кроме того, присоединялись дополнительные антипсихотики в качестве вспомогательных. Двадцать пять пациентов в первые 14 дней принимали тригексифенидил, в период между 14-м и 28-м днем его принимали 24 человека.

Для унификации дальнейшего анализа дозы антипсихотиков были переведены в хлорпромазиновый эквивалент [15].

Для оценки эффективности антипсихотиков в динамике применялись специальные шкалы: Детская шкала оценки общего функционирования (Children's Global Assessment Scale, CGAS) [16], Шкала позитивной и негативной психопатологической симптоматики (Positive and Negative Symptoms Scale, PANSS) [17]. Оценка психического состояния производилась три раза: при включении пациента в исследование, на 14-й и 28-й день наблюдения.

Безопасность психофармакотерапии оценивалась при помощи Шкалы оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale, UKU SERS) [18], Шкалы Симпсона–Ангуса (Sympson-Angus Scale, SAS) [19], Рейтинговой шкалы акатизии Барнса (Barnes Akathisia rating scale, BARS) [20].

Лабораторная часть. У каждого пациента был взят соскоб эпителия внутренней стороны щеки (буккального эпителия) в день включения в исследование с целью гено-

типирования. Выделение ДНК из буккального эпителия было проведено сорбентным методом. Определение полиморфных вариантов генов *CYP3A4**22 rs2740574, *CYP3A5**3 6986A>G, rs776746, *CYP2D6**4, *9, *10 rs3892097, rs4986774, rs1065852, *ABCB1* 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642), *DRD2* rs1800497, *DRD4* rs1800955, *HTR2A* rs6313 осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол», Россия), оборудование: детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (BioRad, США).

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS Statistics версии 21.0. Учитывая небольшой размер выборки, для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии (Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса). Частоты категориальных переменных сравнивались между собой при помощи критерия χ^2 Пирсона, для сравнений 2x2 использовался точный критерий Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

При анализе нами не были исключены пациенты, принимающие другие препараты, помимо основного антипсихотика. Но сопутствующая психофармакотерапия была учтена при расчете ассоциации полиморфных вариантов генов с параметрами безопасности.

Результаты. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1 и 2.

Не было установлено ассоциаций клинико-демографических характеристик пациентов с параметрами эффективности психофармакотерапии.

Дальнейший анализ касался фармакогенетической части исследования: установления возможных ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов с параметрами эффективности психофармакотерапии.

Распределение генотипов всех полиморфных вариантов соответствовало распределению по закону Харди–Вайнберга ($p>0,05$; табл. 3).

Было проведено сравнение клинических и демографических параметров между носителями разных генотипов полиморфных вариантов для определения их сопоставимости.

Установлены значимые отличия баллов шкалы PANSS и некоторых ее подшкал между носителями полиморфных вариантов *CYP2D6**4, *HTR2A* rs6313 и *ABCB1* 3435C>T (табл. 4). Для изначального балла шкалы CGAS различий в зависимости от носительства полиморфных вариантов изученных генов не выявлено.

Различий в частоте назначения антипсихотиков первого и второго поколения между носителями разных генотипов исследуемых полиморфных вариантов не выявлено.

Проведен анализ дозировок антипсихотиков между носителями разных полиморфных вариантов изученных генов. Статистически значимые различия получены только для полиморфных вариантов *CYP2D6**10 и *DRD2* rs1800497. Выявленные ассоциации представлены в табл. 5.

Проведенный анализ сопутствующей фармакотерапии с учетом носительства полиморфных вариантов исследуемых генов выявил следующее: 10 носителей полиморфного аллеля *C* *HTR2A* rs6313 принимали нормотимик между

14-м и 28-м днем, что значимо отличалось от носителей гомозигот ТТ, ни один из которых не получал нормотимик в этот период ($p=0,016$).

Анализ эффективности антипсихотической терапии в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов. Не было выявлено значимых различий изменения среднего балла шкал CGAS и PANSS на протяжении периода наблюдения для носителей полиморфных вариантов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2D6*10*, *ABCB1 1236C>T*, *2677G>T/A*, *3435C>T*.

Было установлено, что снижение общего балла шкалы PANSS на 28-й день значимо меньше у носителей *CYP2D6*4 GA* (M -17 [-22; -9,5]) по сравнению с гомозиготами GG (M -24,5 [-35,25; -15,75]) данного полиморфного варианта ($p=0,048$).

Анализ эффективности антипсихотической терапии в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов. Не было выявлено значимых различий изменения среднего балла шкал CGAS и PANSS на протяжении периода наблюдения для носителей полиморфных вариантов *HTR2A rs6131* и *DRD4 rs1800955*.

Установлены значимые различия изменения балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» на 14-й и 28-й дни, а также общего балла PANSS на 28-й день наблюдения для носителей *DRD2 rs1800497* (см. рисунок).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметр (число пациентов)	M±SD
Возраст, годы (n=36)	14,83±1,84
Рост, см (n=30)	166,60±9,19
Масса тела, кг (n=30)	59,43±16,94
Индекс массы тела (n=30)	21,43±6,23
Общее количество госпитализаций, включая настоящую (n=36)	1,89±1,63
Возраст появления симптомов психического расстройства, годы (n=36)	13,44±2,32
Количество обострений в анамнезе (n=36)	1,89±1,49
Длительность заболевания до начала включения в исследование, мес (n=36)	14,81±19,06
Суммарная доза антипсихотиков на 1–3-й день (хлорпромазиновый эквивалент), мг/сут (n=36)	200,31±153,11
Суммарная доза антипсихотиков на 7–9-й день (хлорпромазиновый эквивалент), мг/сут (n=36)	319,18±195,53
Суммарная доза антипсихотиков на 14–15-й день (хлорпромазиновый эквивалент), мг/сут (n=36)	297,93±200,72
Суммарная доза антипсихотиков на 21–23-й день (хлорпромазиновый эквивалент), мг/сут (n=36)	297,71±183,95
Суммарная доза антипсихотиков на 28-й день (хлорпромазиновый эквивалент), мг/сут (n=36)	298,40±189,71

Анализ безопасности антипсихотической терапии в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакокинетических и фармакодинамических факторов. Носительство полиморфных вариантов *ABCB1 3435C>T* и *DRD2 rs1800497* ассоциировалось со значимым увеличением баллов шкалы UKU SERS и ее отдельных подшкал (табл. 6). Другие полиморфизмы, включенные в исследование, не продемонстрировали значимых ассоциаций с величиной среднего балла шкал UKU SERS, BARS и SAS.

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование (категориальные переменные)

Параметр	Число пациентов, n (%)
Пол:	
муж.	21 (58,3)
жен.	15 (41,7)
Страдал ли кто-либо из родственников психическим расстройством:	
нет	21 (58,3)
да	10 (27,8)
нет данных	5 (13,9)
Госпитализовался ли кто-либо из родственников в психиатрический стационар:	
нет	24 (66,7)
да	3 (8,3)
нет данных	9 (25,0)
Получал ли кто-либо из родственников психофармакотерапию:	
нет	24 (66,7)
да	3 (8,3)
нет данных	9 (25,0)
Тип получаемого в первые 14 дней антипсихотика:	
первого поколения	20 (55,6)
второго поколения	16 (44,4)
Тип получаемого между 14-м и 28-м днем антипсихотика:	
первого поколения	23 (63,9)
второго поколения	13 (36,1)
Основной антипсихотик, принимаемый в первые 14 дней:	
галоперидол	18 (50,0)
трифлуоперазин	1 (2,8)
рисперидон	6 (16,7)
клозапин	5 (13,9)
зуклопентиксол	1 (2,8)
оланзапин	5 (13,9)
Основной антипсихотик, принимаемый между 14-м и 28-м днем:	
галоперидол	19 (52,8)
трифлуоперазин	1 (2,8)
рисперидон	3 (8,3)
клозапин	5 (13,9)
зуклопентиксол	1 (2,8)
оланзапин	5 (13,9)
тиоридазин	1 (2,8)
левомепромазин	1 (2,8)

Анализ ассоциаций носительства полиморфных вариантов изученных генов с частотой встречаемости отдельных неблагоприятных побочных реакций показал отрицательные результаты.

Обсуждение. Найденные различия исходного балла шкалы PANSS и ее подшкал между носителями полиморфных вариантов исследованных генов не оказывали значимого влияния на динамику психического состояния. В задачи настоящего исследования не входит трактовка возможных причин, по которым балл шкалы PANSS и ее подшкал был изначально выше у носителей определенных генотипов.

В результате проведенного исследования было установлено, что значимые ассоциации с эффективностью терапии острого психотического эпизода у подростков продемонстрировали только *CYP2D6*4* и *DRD2 rs1800497*. Носительство *CYP2D6*4*, ассоциированное с замедлением метаболизма изофермента *CYP2D6*, приводило к меньшей эффективности терапии. Это является противоречивым результатом, потому что снижение скорости метаболизма антипсихотиков должно увеличить их плазменную концентрацию. В то же время пациенты – носители *CYP2D6*4* имеют большую по сравнению с общей популяцией склонность к развитию шизофрении [21]. Следовательно, менее выра-

женное снижение балла шкалы PANSS может быть обусловлено влиянием носительства *CYP2D6*4* на течение психического расстройства, повышением устойчивости симптомов к проводимой терапии.

Носители полиморфного варианта *DRD2 rs1800497* характеризовались лучшим ответом на психофармакотерапию. Известно, что *DRD2 rs1800497* приводит к снижению плотности дофаминовых рецепторов в области полосатого тела (стриатума), а также к ухудшению связывания с лигандом [22]. Продуктивные психотические симптомы связывают с дофаминергической активностью. Повышенная активность дофаминергических нейронов стриатума – один из

Таблица 3. *Распределение генотипов полиморфных вариантов изученных генов среди участников исследования*

Полиморфизм	Генотип	Число пациентов, n (%)	χ^2	p
<i>CYP3A4*22 C>T</i> intron 6 rs35599367	CC	35 (97,2)	0,01	>0,05
	CT	1 (2,8)		
<i>CYP3A5*3 A6986G</i>	GG	34 (94,4)	0,03	>0,05
	AG	2 (5,6)		
<i>CYP2D6*4 G1846A</i>	GG	31 (86,1)	0,2	>0,05
	GA	5 (13,9)		
<i>CYP2D6*10 C100T</i> rs1065852	CC	28 (77,8)	0,56	>0,05
	CT	8 (22,2)		
<i>ABCB1 1236C>T</i> rs1128503	CC	11 (30,6)	0,09	>0,05
	CT	17 (47,2)		
	TT	8 (22,2)		
<i>ABCB1 2677G>T/A</i> rs2032582	GG	12 (33,3)	0,03	>0,05
	GT	18 (50,0)		
	TT	6 (16,7)		
<i>ABCB1 C3435T</i> rs1045642	CC	7 (19,4)	0,47	>0,05
	CT	20 (55,6)		
	TT	9 (25,0)		
<i>DRD2 C2137T</i> rs1800497	CC	26 (72,2)	0,04	>0,05
	CT	9 (25,0)		
	TT	1 (2,8)		
<i>DRD4 C-521T</i> rs1800955	CC	10 (27,8)	0,56	>0,05
	CT	20 (55,5)		
	TT	6 (16,7)		
<i>HTR2A T102C</i> rs6313	T	11 (30,6)	0,42	>0,05
	TC	16 (44,4)		
	CC	9 (25,0)		

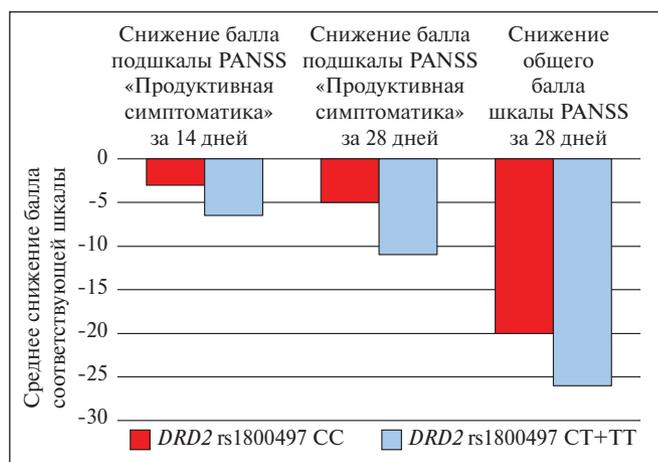
Таблица 4. *Различия среднего балла шкалы PANSS и ее подшкал на момент включения в исследование в зависимости от носительства полиморфных вариантов CYP2D6*4, HTR2A rs6313 и ABCB1 3435C>T, Me [25-й; 75-й перцентили]*

<i>CYP2D6*10 rs1065852</i>	CC (n=28)	CT (n=8)	p
Подшкала PANSS «Негативная симптоматика»	25 [21; 29,75]	20 [17,25; 23,75]	0,033
Общий балл шкалы PANSS	86 [77; 96]	73,5 [66,75; 83,5]	0,033
<i>HTR2A rs6313</i>	TT (n=10)	CC+CT (n=25)	p
Подшкала PANSS «Негативная симптоматика»	26 [24; 31]	23 [18,5; 27,5]	0,022
Подшкала PANSS «Общие симптомы»	42 [39; 49]	34 [29,5; 42,5]	0,011
Общий балл шкалы PANSS	94 [82; 97]	80 [67,5; 88]	0,015
<i>ABCB1 3435C>T</i>	CC (n=7)	CT+TT (n=29)	p
Подшкала PANSS «Продуктивная симптоматика»	23 [19; 25]	20 [17; 22]	0,036

Таблица 5. *Суммарные суточные дозы антипсихотиков (в хлорпромазиновом эквиваленте), различающиеся у носителей полиморфных вариантов CYP2D6*10 и DRD2 rs1800497*

<i>CYP2D6*10 rs1065852</i>	CC (n=28)	CT (n=8)	p
Суммарная доза антипсихотиков на 21–23-й день, мг/сут	300 [200; 447,5]	220 [100; 246,25]	0,036
<i>DRD2 (rs1800497)</i>	CC (n=26)	CT+TT (n=10)	p
Доза на 1–3-й день, мг/сут	141,25 [50; 170]	325 [157,5; 350]	0,008

патофизиологических механизмов психоза [22]. Таким образом, носительство *DRD2* rs1800497 может облегчать редукцию продуктивной психотической симптоматики антипсихотиками. Отдельно отметим, что на степень изначальной выраженности психоза носительство данного полиморфного варианта влияния не оказывало. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, подтверждающими воздействие *DRD2* rs1800497 на улучшение ответа на антипсихотики [23, 24]. Но не во всех исследовани-



Среднее изменение балла шкалы PANSS и ее подшкалы «Продуктивная симптоматика» у носителей полиморфного варианта *DRD2* rs1800497.
Снижение среднего балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» было более выраженным у носителей полиморфного варианта *DRD2* (rs1800497) на 14-й день (-6,5 [-10,25; -3,75] vs -3 [-6,5; -2]; $p=0,028$) и на 28-й день (-11 [-13; -9,5] vs -5 [-9; -3,5]; $p=0,001$) по сравнению с изначальным состоянием. Также значимо более выражено было снижение общего балла шкалы PANSS у носителей *DRD2* rs1800497 на 28-й день терапии (-26 [-37,25; -24] vs -20 [-27,5; -11,5]; $p=0,025$)

Таблица 6. Значения шкалы UKU SERS и ее подшкал на 14-й день лечения в зависимости от носительства полиморфных вариантов *ABC1* 3435C>T и *DRD2* rs1800497, Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметр	Генотип <i>ABC1</i> C3435T rs1045642		p
	CC (n=7)	CT + TT (n=29)	
Подшкала UKU SERS «Нарушения вегетативной нервной системы»	0 [0; 1]	2 [0,25; 5]	0,01
Шкала UKU SERS, общий балл	2 [1; 6]	8 [3; 11,75]	0,034

Параметр	Генотип <i>DRD2</i> rs1800497		p
	CC (n=26)	CT + TT (n=10)	
Подшкала UKU SERS «Неврологические нарушения»	0 [0; 1]	1 [0; 2,25]	0,029

ях получены положительные результаты. В работе R. Escamilla и соавт. [25] значимых ассоциаций *DRD2* rs1800497 с ответом на антипсихотики у взрослых шизофреников не выявлено; отрицательный результат показан также в статье S.-G. Kang и соавт. [26] конкретно для амисульприда и в работе J. Vehoř и соавт. [27] для антипсихотиков второго поколения. Стоит отметить, что носители *DRD2* rs1800497 в нашем исследовании изначально получали значительно более высокие дозы антипсихотиков. Однако различия в дозировках редуцировались после первой недели терапии. Этот факт может подвергать сомнению изолированное влияние носительства *DRD2* rs1800497 на редукцию продуктивной симптоматики на 14-е сутки: возможно, это было связано с более агрессивным началом психофармакотерапии. Сомнительно, что высокая начальная доза оказывала влияние на редукцию психотической симптоматики, отмеченную на 28-е сутки наблюдения. Объективных причин, по которым носителям *DRD2* rs1800497 назначалась изначально более высокая доза антипсихотика, выявлено не было.

Значимые ассоциации с безопасностью приема антипсихотиков получены на 14-е сутки наблюдения для полиморфных вариантов генов *ABC1* C3435T и *DRD2* rs1800497. На 28-е сутки средние баллы шкал UKU SERS, SAS и BARS значимо не ассоциировались с носительством изученных полиморфизмов.

Носительство полиморфного варианта *ABC1* C3435T может приводить к сниженной активности P-gp, что ведет к повышению концентрации субстратов белка-транспортера в крови. Таким образом, ухудшение переносимости антипсихотиков у носителей *ABC1* C3435T закономерно.

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с опубликованными ранее данными о влиянии полиморфных вариантов *CYP2D6* и *ABC1* на безопасность антипсихотиков у детей [8] и взрослых [28]. Наибольшая значимость была ранее показана также для полиморфизма *ABC1* 3435C>T, но при приеме рисперидона [8]. В нашем исследовании данный полиморфизм также ассоциировался с ухудшением переносимости психофармакотерапии. Косвенным подтверждением значимости выбранных полиморфных вариантов служит также то, что носительство *CYP2D6*10* и *ABC1* в других исследованиях приводило к увеличению плазменной концентрации некоторых антипсихотиков, в частности, рисперидона, арипипразола, клозапина [29–31]. Однако в литературе также есть много работ о влиянии данного полиморфизма на безопасность антипсихотиков, что подтверждает роль генетического фактора в изменении фармакодинамики лекарственного средства.

Полученная в нашем исследовании ассоциация *DRD2* rs1800497 с повышением балла подшкалы UKU «Неврологические нарушения» выглядит логичной, так как экстрапирамидные симптомы при приеме антипсихотиков зависят от активности дофаминовых рецепторов. Сниженная экспрессия рецепторов дофамина у носителей *DRD2* rs1800497 может приводить к избыточной блокаде нигростриарного пути антипсихотиками, увеличивая риск развития экстрапирамидных симптомов. Предиктивная роль генов фармакодинамических факторов для безопасности антипсихотиков была ранее продемонстрирована у взрослых пациентов [32, 33].

Большинство работ, в которых изучалась фармакогенетика антипсихотиков у детей, проведены не на пациентах

с острым психотическим эпизодом [12], т. е. в этих исследованиях будут различаться и дозы, и сроки получения препаратов по сравнению с нашим. Учитывая малое число опубликованных работ, близких к нашей по дизайну, сравнение с другими педиатрическими выборками не представляется возможным. Но немногочисленные исследования, проведенные на пациентах с первым психотическим эпизодом (лица молодого возраста), подтверждают значимость полиморфных вариантов *CYP2D6* и *ABCB1* для прогноза безопасности антипсихотиков [34, 35].

Дизайн нашего исследования не позволял оценить долговременные эффекты антипсихотиков: в частности, набор массы тела. Не измерялся уровень пролактина, что также можно отнести к недостаткам исследования. Но в то же время наше исследование фокусируется на очень важной проблеме – прогнозировании эффективности и безопасности антипсихотиков на этапе купирования острого психоза. Представленные результаты носят предварительный характер, так как исследование продолжается и выборка пациен-

тов будет увеличена. Выявленные ассоциации являются значимыми для репликации на большей выборке пациентов.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что полиморфный вариант *CYP2D6*4* ассоциирован с меньшей редукцией продуктивной психотической симптоматики на фоне приема антипсихотиков в течение 28 дней у подростков с острым психотическим эпизодом. Напротив, носительство полиморфного варианта *DRD2* rs1800497 приводило к более значимому снижению выраженности психотической симптоматики на 28-й день и продуктивной – на 14-й и 28-й дни по сравнению с изначальной степенью.

Было выявлено, что полиморфные варианты *ABCB1* 3435C>T и *DRD2* rs1800497 являются значимыми предикторами безопасности антипсихотиков в первые 14 дней терапии.

Планируется продолжение исследования с увеличением выборки пациентов, а также расширением панели исследуемых полиморфных вариантов генов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Oct 8;8(11):303-18. doi: 10.1177/2045125318781475. eCollection 2018 Nov.
- Balijepalli C, Druyts E, Zoratti MJ, et al. Change in Prolactin Levels in Pediatric Patients Given Antipsychotics for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Network Meta-Analysis. *Schizophr Res Treatment*. 2018 Apr 1;2018:1543034. doi: 10.1155/2018/1543034. eCollection 2018.
- Zhai D, Lang Y, Feng Y, et al. Early onset of cardiometabolic risk factor profiles in drug naive adolescents and young adults with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2017 Dec;190:60-2. doi: 10.1016/j.schres.2017.03.004. Epub 2017 Mar 18.
- Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016 Sep;18(3):323-37.
- Xiang Q, Zhao X, Zhou Y, et al. Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Risperidone and Its Active Moiety. *J Clin Pharmacol*. 2010 Jun;50(6):659-66. doi: 10.1177/0091270009347867. Epub 2010 Mar 23.
- Kim K-A, Joo H-J, Lee H-M, et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of quetiapine in healthy volunteers. *Pharmacogenet Genomics*. 2014 Jan;24(1):35-42. doi: 10.1097/FPC.0000000000000020
- Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, et al. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Jul;54(7):709-35. doi: 10.1007/s40262-015-0267-1
- Rafaniello C, Sessa M, Bernardi FF, et al. The predictive value of ABCB1, ABCG2, CYP3A4/5 and CYP2D6 polymorphisms for risperidone and aripiprazole plasma concentrations and the occurrence of adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J*. 2018 May 22;18(3):422-30. doi: 10.1038/tpj.2017.38. Epub 2017 Jul 18.
- Mi W, Liu F, Liu Y, et al. Association of ABCB1 Gene Polymorphisms with Efficacy and Adverse Reaction to Risperidone or Paliperidone in Han Chinese Schizophrenic Patients. *Neurosci Bull*. 2016 Dec;32(6):547-9. doi: 10.1007/s12264-016-0050-9. Epub 2016 Jul 25.
- Zhang J-P, Lencz T, Malhotra AK. D2 Receptor Genetic Variation and Clinical Response to Antipsychotic Drug Treatment: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):763-72. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040598. Epub 2010 Mar 1.
- Ma L, Zhang X, Xiang Q, et al. Association between dopamine receptor gene polymorphisms and effects of risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 Jan;124(1):94-104. doi: 10.1111/bcpt.13111. Epub 2018 Sep 11.
- Wöhry AM, Ramsey L, Dulemba SE, et al. Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018 Feb;48(2):40-9. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.12.003. Epub 2018 Jan 8.
- Ivanova SA, Filipenko ML, Vyalova NM, et al. CYP1A2 and CYP2D6 Gene Polymorphisms in Schizophrenic Patients with Neuroleptic Drug-Induced Side Effects. *Bull Exp Biol Med*. 2016 Mar;160(5):687-90. doi: 10.1007/s10517-016-3250-4. Epub 2016 Mar 29.
- Ito T, Yamamoto K, Ohsawa F, et al. Association of CYP2D6 polymorphisms and extrapyramidal symptoms in schizophrenia patients receiving risperidone: a retrospective study. *J Pharm Heal Care Sci*. 2018 Nov 19;4:28. doi: 10.1186/s40780-018-0126-y. eCollection 2018.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):686-93. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802. Epub 2010 Apr 1.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983 Nov;40(11):1228-31. doi: 10.1001/archpsyc.1983.01790100074010
- Kay SR, Opler LA, Spitzer RL, et al. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. *Compr Psychiatry*. Jul-Aug 1991;32(4):355-61. doi: 10.1016/0010-440x(91)90085-q
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x
- Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x
- Barnes TRE. The Barnes Akathisia Rating Scale-Revisited. *J Psychopharmacol*. 2003 Dec;17(4):365-70. doi: 10.1177/0269881103174013

21. Gasso P, Mas S, Alvarez S, et al. Xenobiotic metabolizing and transporter genes: gene-gene interactions in schizophrenia and related disorders. *Pharmacogenomics*. 2010 Dec;11(12):1725-31. doi: 10.2217/pgs.10.158
22. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet*. 2003 Jan 1;116B(1):103-25. doi: 10.1002/ajmg.b.10005
23. Kurylev AA, Brodyansky VM, Andreev BV, et al. The combined effect of CYP2D6 and DRD2 Taq1A polymorphisms on the antipsychotics daily doses and hospital stay duration in schizophrenia inpatients (observational naturalistic study). *Psychiatr Danub*. 2018;30(2):157-63. doi: 10.24869/psyd.2018.157
24. Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, et al. Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia. *Pharmacogenomics*. 2008 Oct;9(10):1437-43. doi: 10.2217/14622416.9.10.1437
25. Escamilla R, Camarena B, Saracco R, et al. Association study between COMT, DRD2, and DRD3 gene variants and antipsychotic treatment response in Mexican patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Nov 5;14:2981-7. doi: 10.2147/NDT.S176455. eCollection 2018.
26. Kang S-G, Na K-S, Lee H-J, et al. DRD2 Genotypic and Haplotype Variation Is Associated With Improvements in Negative Symptoms After 6 Weeks' Amisulpride Treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Apr;35(2):158-62. doi: 10.1097/JCP.0000000000000294
27. Vêhof J, Burger H, Wilffert B, et al. Clinical response to antipsychotic drug treatment: Association study of polymorphisms in six candidate genes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Sep;22(9):625-31. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.01.006. Epub 2012 Mar 3.
28. Hattori S, Suda A, Kishida I, et al. Effects of ABCB1 gene polymorphisms on autonomic nervous system activity during atypical antipsychotic treatment in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2018 Jul 17;18(1):231. doi: 10.1186/s12888-018-1817-5
29. Consoli G, Lastella M, Ciapparelli A, et al. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients. *Pharmacogenomics*. 2009 Aug;10(8):1267-76. doi: 10.2217/pgs.09.51
30. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Roman M, et al. Effect of ABCB1 C3435T Polymorphism on Pharmacokinetics of Antipsychotics and Antidepressants. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Oct;123(4):474-85. doi: 10.1111/bcpt.13031. Epub 2018 Jun 13.
31. Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, et al. Impact of the ABCB1 Gene Polymorphism on Plasma 9-Hydroxyrisperidone and Active Moiety Levels in Japanese Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Jun;33(3):411-4. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828ecd52
32. Gasso P, Mas S, Bioque M, et al. Impact of NTRK2, DRD2 and ACE polymorphisms on prolactin levels in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis. *J Psychopharmacol*. 2018 Jun;32(6):702-10. doi: 10.1177/0269881118773026. Epub 2018 May 16.
33. Miura I, Zhang J-P, Hagi K, et al. Variants in the DRD2 locus and antipsychotic-related prolactin levels: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Oct;72:1-10. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.06.002. Epub 2016 Jun 6.
34. Mas S, Gasso P, Torra M, et al. Intuitive pharmacogenetic dosing of risperidone according to CYP2D6 phenotype extrapolated from genotype in a cohort of first episode psychosis patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Jul;27(7):647-56. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.03.012. Epub 2017 Apr 5.
35. Jovanovic N, Bozina N, Lovric M, et al. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;66(11):1109-17. doi: 10.1007/s00228-010-0850-1. Epub 2010 Jun 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 5.04.2020/15.05.2020/23.05.2020

Заявление о конфликте интересов

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 18-75-00046. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

The investigation has been conducted under Russian Foundation for Basic Research Grant No. 18-75-00046. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Иващенко Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>
Хоанг С.З. <https://orcid.org/0000-0002-1647-2788>
Тазагулова М.Х. <https://orcid.org/0000-0002-4644-9132>
Махмудова Б.В. <https://orcid.org/0000-0002-2550-2264>
Буромская Н.И. <https://orcid.org/0000-0003-0991-4960>
Акмалова К.А. <http://orcid.org/0000-0003-3505-8520>
Гришина Е.А. <http://orcid.org/0000-0002-5621-8266>
Савченко Л.М. <http://orcid.org/0000-0002-2411-3494>
Шевченко Ю.С. <https://orcid.org/0000-0001-7790-9595>
Сычев Д.А. <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Динамика когнитивных функций после ангиореconstructивных вмешательств у коморбидных пациентов

Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Бердникович Е.С.,
Медведев Р.Б., Титкова И.И., Наминов А.В., Аннушкин В.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Профилактическое значение ангиореconstructивных вмешательств при цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) общеизвестно. Вместе с тем недостаточно освещены вопросы прогноза у коморбидных пациентов, в частности, с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Цель исследования – изучение влияния СД 2-го типа на когнитивные функции после каротидной ангиопластики со стентированием (КАС).

Пациенты и методы. КАС выполнена 99 пациентам с хроническими ЦВЗ: группа 1 – без нарушений углеводного обмена ($n=51$; медиана возраста – 64,5 года), группа 2 – с СД 2-го типа ($n=48$; медиана возраста – 64 года). Всем пациентам проводилось в динамике клиническое и нейропсихологическое обследование, выполнялись общеклинические и биохимические исследования крови, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Для оценки эмболической и гемодинамической ситуации во время процедуры КАС проводилось мониторирование кровотока по средней мозговой артерии.

Результаты и обсуждение. Исходная частота нейрокогнитивных нарушений была практически одинаковой в обеих группах – по 75%, однако они были более выражены у лиц с СД 2-го типа. Повторное исследование у пациентов группы 1 сразу после вмешательства выявило незначительную положительную динамику в когнитивном профиле, в то время как у лиц с СД 2-го типа отмечалось снижение показателей психических функций. У больных с СД 2-го типа улучшение способности к абстрагированию и повышению уровня обобщений функций появлялось только через 2 мес после вмешательства. После КАС выявлены ипсилатеральные острые ишемические очаги (ОИО) в веществе головного мозга по данным МРТ в 11 (22%) случаях в группе 1 и в 24 (50%) – при сопутствующем СД 2-го типа. Сопоставление нейровизуализационных данных с оценкой когнитивных функций в целом по всей группе обследованных обнаружало ухудшение когнитивного статуса у пациентов с выявленными после вмешательства новыми ишемическими изменениями мозга.

Заключение. Сочетание ЦВЗ и СД 2-го типа обычно способствует ухудшению когнитивного статуса. Проведение ангиореconstructивных вмешательств, в частности КАС, нередко сопровождается выявлением ОИО (в том числе «немых»), которые могут обуславливать транзитное ухудшение когнитивных функций. При планировании ангиореconstructивных вмешательств у пациентов с СД 2-го типа встает вопрос прогнозирования подобных рисков и возможных методов нейропротекции.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; когнитивные нарушения; каротидная ангиопластика со стентированием; сахарный диабет 2-го типа.

Контакты: Ольга Викторовна Лагода; angionev@gmail.com

Для ссылки: Танашян ММ, Антонова КВ, Лагода ОВ и др. Динамика когнитивных функций после ангиореconstructивных вмешательств у коморбидных пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):32–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-32-39

Cognitive function dynamics in comorbid patients after angioreconstructive interventions

Tanashyan M.M., Antonova K.V., Lagoda O.V., Berdnikovich E.S., Medvedev R.B., Titkova I.I., Naminov A.V., Annushkin A.V.
Research Centre of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Angioreconstructive interventions are generally known to be of prophylactic value for cerebrovascular diseases (CVD). At the same time, their prognosis in comorbid patients, particularly in those with type 2 diabetes (T2D), have been insufficiently covered.

Objective: to study the impact of T2D on cognitive functions after carotid angioplasty with stenting (CAS)

Patients and methods. CAS was performed in 99 patients with chronic CVD. Group 1 consisted of 51 patients (median age, 64.5 years) without carbohydrate metabolism disorders. Group 2 included 48 patients (median age, 64 years) with T2D. Over time, all the patients underwent clinical, neurological, and neuropsychological examinations, general clinical and biochemical blood tests, duplex scanning of the brachiocephalic arteries, and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. Blood flow in the middle cerebral artery was monitored to assess the embolic and hemodynamic situation during a CAS procedure.

Results and discussion. The baseline frequency of neurocognitive impairment was almost the same (75%) in both groups; however, the impairment was more obvious in patients with T2D. Re-examination in Group 1 patients immediately after intervention revealed slight positive cogni-

tive changes, while the patients with T2D showed a decrease in the indicators of mental functions. The improved ability to abstract and increase the level of generalization of functions appeared in T2D patients only 2 months after intervention. Post-CAS MRI revealed ipsilateral acute ischemic foci (AIF) in the brain substance in 11 (22%) patients of Group 1 and in 24 (50%) with concomitant T2D. Comparison of neuroimaging data with cognitive function assessments for the entire group of the examinees established deterioration in the cognitive status in patients with new ischemic brain changes detected after intervention.

Conclusion. CVD concurrent with T2D usually contributes to deterioration in the cognitive status. Angioreconstructive interventions, in particular CAS, are frequently accompanied by the identification of AIF (including «silent» ones) that can cause a transient deterioration in cognitive functions. When planning angioreconstructive interventions in patients with T2D, the question arises of predicting such risks and possible neuroprotective methods.

Keywords: cerebrovascular diseases; cognitive impairment; carotid angioplasty with stenting; type 2 diabetes mellitus.

Contact: Olga Viktorovna Lagoda; angionev@gmail.com

For reference: Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, et al. Cognitive function dynamics in comorbid patients after angioreconstructive interventions. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):32–39.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-32-39

Сосудистые поражения головного мозга являются важнейшей медицинской проблемой современности с выраженным социально-экономическим звучанием [1]. На сегодняшний день достигнуты определенные успехи в лечении urgentных церебральных сосудистых состояний, которые, наряду с демографическими изменениями, сопряженными с глобальным увеличением продолжительности жизни, способствовали росту числа лиц с различными проявлениями хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в общей популяции.

Не менее актуальной проблемой является сахарный диабет (СД) 2-го типа, который ассоциирован не только со значительным повышением риска ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) у лиц всех возрастных категорий, но и с более тяжелым их течением и исходами [2]. В настоящее время подтвержден факт негативного влияния СД 2-го типа и хронической гипергликемии на состояние белого вещества, что реализуется через механизмы повреждения мозга – как непосредственно, так и вследствие поражения церебральных сосудов, в том числе в результате прогрессирующего атеросклероза [3–6]. Это ставит вопрос о необходимости активных мер как по первичной профилактике НМК, так и по предотвращению их рецидивов.

Ангиореconstructивные вмешательства – каротидная ангиопластика со стентированием (КАС) и каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) – доказали свою высокую эффективность и безопасность в плане предупреждения развития ишемического инсульта при атеросклеротических стенозах сонных артерий у широкого круга больных [7, 8]. Результаты проспективных исследований свидетельствуют об отсутствии существенных различий в частоте неврологических осложнений между КАС и КЭЭ, однако наши предыдущие наблюдения показали больший риск возникновения визуализируемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга периоперационных острых ишемических очагов (ОИО) вследствие микроэмболии при КАС – в 54% случаев против 17% после КЭЭ [9].

Ассоциированная с КАС микроэмболизация в ближайшем послеоперационном периоде является предиктором когнитивного снижения, которое может сохраняться до 6 мес после вмешательства [10, 11]. Собственные результа-

ты, а также данные других авторов позволяют нам предположить, что степень периоперационного повреждения мозга при наличии СД 2-го типа коррелирует с долгосрочными когнитивными изменениями [12].

Следует подчеркнуть, что состояние когнитивных функций после оперативного лечения стенозов сонных артерий остается не до конца изученным, а роль СД 2-го типа в их реализации не определена. Учитывая вышеуказанное, целью исследования стало изучение влияния СД 2-го типа на когнитивные функции после КАС.

Пациенты и методы. В исследование были включены 99 пациентов с хроническими ЦВЗ. Группу 1 составили пациенты с ЦВЗ (n=51) без нарушений углеводного обмена, медиана возраста – 64,5 [58; 72] года. В группу 2 вошли пациенты с ЦВЗ на фоне СД 2-го типа (n=48), медиана возраста – 64 [59; 70] года.

Диагноз СД 2-го типа установлен по диагностическим критериям СД и других нарушений гликемии (2013).

Атеросклеротическое поражение сонных артерий верифицировали ультразвуковым обследованием на приборе Viamo (Toshiba, Япония) с использованием алгоритма NASCET; определяли степень стеноза и экзогенность атеросклеротической бляшки, обуславливающей этот стеноз.

Процедура КАС (согласно международным рекомендациям АНА/ASA 2014 г. и национальным «Клиническим рекомендациям по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией» 2012 г.) выполнялась:

- пациентам, перенесшим НМК, со стенозом просвета сосуда $\geq 60\%$;
- бессимптомным больным с критическим стенозом ($>80\%$) и нестабильной атеросклеротической бляшкой с целью профилактики развития НМК.

При интраоперационном мониторинговании (Aspen, Siemens, Германия) кровотока по средней мозговой артерии (СМА) исследовался ипсилатеральный проксимальный сегмент СМА. Основными критериями оценки состояния кровотока в СМА были исходные значения систолической линейной скорости кровотока (ЛСК), индекса периферического сопротивления и изменение этих показателей во время процедуры стентирования. Также оценивались наличие, количество и вид микроэмболических сигналов в исследуемой артерии.

Всем пациентам проводилось клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование, выполнялись общеклинические и биохимические исследования крови с определением уровней глюкозы (гексокиназным методом), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), гликированного гемоглобина (HbA1c; иммунотурбидиметрическим методом) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Thermo Fisher Scientific, США).

Всем пациентам за день до вмешательства, а также через 24 ч после него проводилась МРТ на томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия; 1,5 Т). Ввиду преобладания очагов малых размеров оценку поражения вещества головного мозга проводили на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) с коэффициентом диффузионного взвешивания $b=1000$. Любые новые гиперинтенсивные изменения вещества мозга, которые отсутствовали до вмешательства, расценивались как ОИО вследствие эмболии, связанной с КАС. Учитывались количество очагов, их размер, расположение (корковое или субкортикальное вещество).

Когнитивные нарушения (КН) определялись в соответствии с критериями Н.Н. Яхно и В.В. Захарова 2005 г. [13]. Для оценки когнитивного статуса использовались суммарные показатели скрининговых нейропсихологических тестов: Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa), батарея тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест вербальных ассоциаций, тест рисования часов, тест символично-цифрового кодирования, тест последовательного соединения цифр и букв, тест на заучивание и воспроизведение 12 слов. Одновременное использование шкал КШОПС и MoCa было связано с тем, что КШОПС надежно отграничивает деменцию и умеренное когнитивное снижение (что не позволяет сделать MoCa), вместе с тем MoCa может быть более чувствительна к динамике состояния пациентов с умеренными КН.

После КАС было проведено два этапа комплексных неврологических, лабораторных и нейропсихологических обследований: после операции и спустя 2 мес в режиме амбулаторного приема.

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (TIBCO Software Inc., США). Описательная статистика для категориальных и порядковых переменных представлена как частота и доля (%) встречаемости. Количественные признаки описывались с помощью среднего, стандартного отклонения, медианы и квартилей.

Для сравнения групп по количественному признаку использовались непараметрические тесты Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. В случае бинарной зависимой переменной использовался метод пошаговой логистической регрессии с представлением результатов в виде ROC-кривых и вычислением площади под кривой (AUC) для оценки качества модели.

Результаты. Обе группы пациентов были сопоставимы по возрасту и наличию сопутствующей кардиальной патологии (табл. 1).

Первичное нейропсихологическое обследование показало наличие КН у 75% пациентов в обеих группах, при этом у 56% они носили легкий характер, у 19% – соответствовали критериям умеренных КН и были более выраженными у лиц с СД 2-го типа. Так, нарушение памяти (по КШОПС, MoCa), лобная дисфункция, нарушение конструктивного праксиса (тест рисования часов), эпизодической памяти (тест «12 слов»), снижение интеллектуальной гибкости (тест последовательного соединения цифр и букв), снижение объема кратковременной памяти, концентрации внимания и помехоустойчивости исходно различались в группах с преобладанием нарушений у больных с СД 2-го типа ($p<0,05$). В то же время при оценке общей психической активности (тест «Литеральные ассоциации»), номинативной функции речи, семантической памяти и зрительного гнозиса не выявлено значимых различий между обследованными группами ($p\geq 0,05$; рис. 1).

Таблица 1. Основные клинические и лабораторные показатели обследованных

Показатель	Группа 1 – КАС без СД 2-го типа (n=51)	Группа 2 – КАС+СД 2-го типа (n=48)	p
Возраст 65 лет и старше	27 (53)	25 (52)	
«Бессимптомные» пациенты	35 (69)	20 (42)	
Наличие НМК в анамнезе	16 (31)	27 (56)	
ИБС	22 (43)	23 (48)	
Стенокардия напряжения	13 (27)	13 (27)	
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (8)	10 (21)	
Гипертоническая болезнь	49 (96)	48 (100)	
Нарушение ритма сердца	13 (27)	10 (21)	
Хроническая сердечная недостаточность	17 (33)	22 (46)	
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 [26,5; 31,2]	31 [28; 35]	0,0001
ОХС, ммоль/л	5,4 [3,7; 7,8]	5,0 [4,1; 5,8]	0,0619
ЛПНП, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,6]	2 [1,7; 2,9]	0,4485
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,3; 2,9]	1,8 [1,4; 2,9]	0,0505
HbA1c, %	–	7,8[6,4; 8,7]	
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,3 [4,5; 6,1]	8,1[6,9; 9,0]	0,0000

Примечание. Данные представлены в виде n (%) или медианы [25-го; 75-го перцентилей].

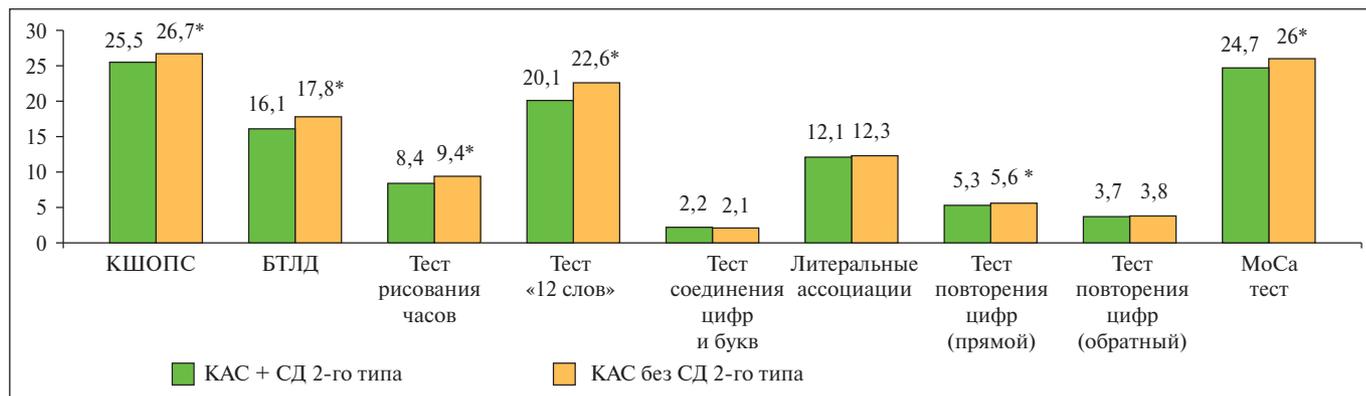


Рис. 1. Исходные показатели нейропсихологического тестирования.
* – достигнутый уровень статистической значимости $p < 0,05$

У обследованных ведущим нейропсихологическим механизмом была недостаточность регуляции произвольной деятельности (71% случаев). Отмечалось снижение общей психической активности (тест «Литеральные ассоциации»), эпизодической памяти (тест «12 слов»), снижение интеллектуальной гибкости (тест последовательного соединения цифр и букв), нарушение конструктивного праксиса (тест рисования часов); отсутствовали нарушения номинативной функции речи, семантической памяти и зрительно-гнозиса.

Анализ полученных данных свидетельствует о вовлеченности дорсолатеральных отделов лобной коры у обследованных, а наличие сопутствующего СД 2-го типа оказывает негативное влияние на когнитивные функции, проявляясь общим когнитивным снижением, а также лобной дисфункцией и сниженной вербальной ассоциативной продуктивностью.

Проведение аналогичного исследования в раннем послеоперационном периоде и сравнительный анализ с исходными результатами выявили незначительную положительную динамику в когнитивном профиле пациентов группы 1 по сравнению с пациентами с СД 2-го типа. Обследование пациентов в режиме амбулаторного приема спустя 2 мес после КАС позволило систематизировать и обобщить имеющиеся данные с целью установления степени значимости КН (рис. 2 и 3).

У пациентов группы 1 после КАС была отмечена значимая положительная динамика при оценке результатов теста «Литеральные ассоциации», которые составляли $12,3 \pm 1,3$ балла исходно и $17,2 \pm 1,6$ балла после вмешательства ($p < 0,001$). К третьему визиту дальнейших изменений по результатам этого теста не отмечено.

У пациентов с СД 2-го типа было зафиксировано транзитное снижение когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде с $24,7 \pm 1,7$ балла (МоСа) до $24,0 \pm 1,7$ балла ($p = 0,046$). Через 2 мес наблюдения отмечалось последующее восстановление показателей практически до исходных значений – до $24,9 \pm 1,8$ балла (уровень статистической значимости различий между 2-м и 3-м визитами – $p = 0,013$). Сходная динамика получена при оценке по КШОПС. Показатели теста «Литеральные ассоциации» остались без изменений в раннем послеоперационном периоде ($12,1 \pm 1,2$ и $12,3 \pm 1,3$ балла соответственно; $p = 0,240$), однако нами выявлено значимое улучшение по результатам в данном тесте через 2 мес наблюдения – до $15,1 \pm 1,2$ балла ($p < 0,001$).

Большой разброс оценок по различным тестам через 2 мес после КАС отражает разнонаправленность изменений в зависимости от группы. В тестах на эпизодическую память, батарею лобной дисфункции в раннем послеоперационном периоде нами отмечены статистически значимые улучшения. Однако результаты, полученные через 2 мес, существенно не отличались от исходного уровня.

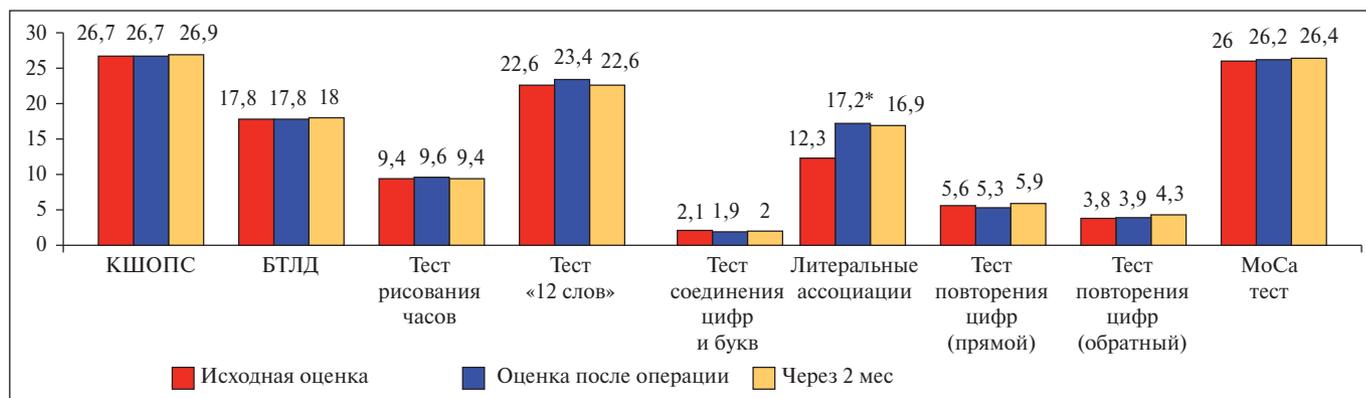


Рис. 2. Показатели нейропсихологического тестирования пациентов группы 1 (ЦВЗ без СД 2-го типа) в динамике

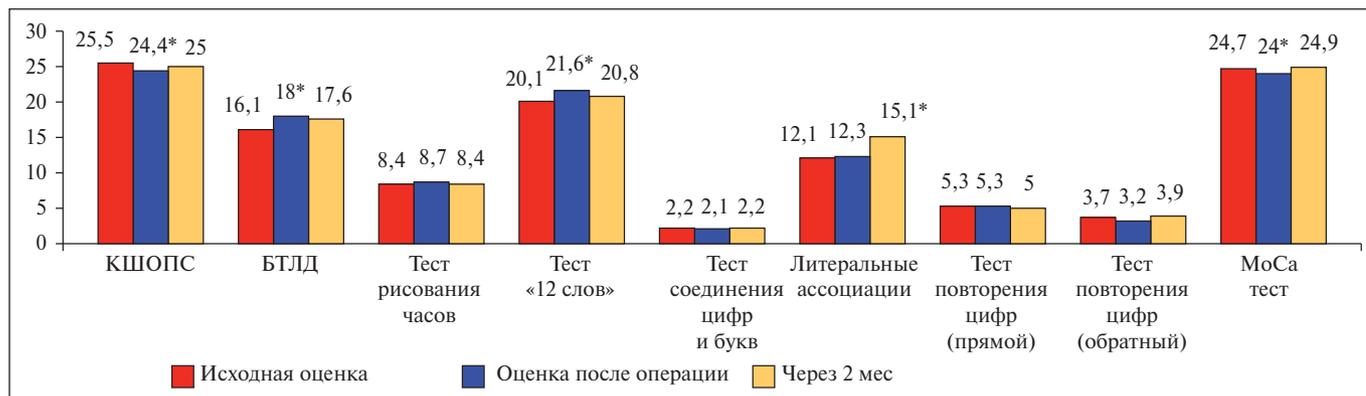


Рис. 3. Показатели нейропсихологического тестирования пациентов группы 2 (ЦВЗ + СД 2-го типа) в динамике

В связи с обнаруженными изменениями когнитивной сферы нами была предпринята попытка поиска морфологического субстрата данных ухудшений.

Нейровизуализация по результатам диффузионно-взвешенной МРТ в периоперационном периоде выявила ипсилатеральные ОИО в веществе головного мозга в 11 (22%) случаях без СД 2-го типа и в 24 (50%) – при сопутствующем СД 2-го типа. Количество поражений у каждого пациента могло варьировать от одного до девяти с преимущественной локализацией в корковом веществе на стороне вмешательства и размером до 5 мм. Следует отметить, что в обследованных группах не было зафиксировано ни одного периоперационного инсульта, все выявленные изменения в веществе мозга не сопровождались дополнительной неврологической симптоматикой, т. е. были асимптомными (рис. 4).

Было отмечено, что частота появления ОИО при проведении КАС прямо коррелировала с наличием СД 2-го типа ($p=0,0383$).

При анализе результатов транскраниального мониторинга в СМА у пациентов с выявленными «немыми» ОИО отмечено, что у 81% пациентов в момент баллонной дилатации было зарегистрировано кратковременное снижение ЛСК в СМА более чем на 50% от исходного уровня. При анализе эмболической ситуации у пациентов с очагами повреждения в 70% случаев были зарегистрированы материальные микроэмболические сигналы, что позволяет предположить микроэмболию как основную причину появления острых новых очагов.

Информативность предоперационного ультразвукового теста высокоинтенсивных ультразвуковых сигналов, ассоциированных с наличием или отсутствием послеоперационных ОИО, определена с использованием ROC-анализа. Чувствительность составила 75%, специфичность – 100%, площадь под кривой – 87% ($p=0,01$; рис. 5).

Сопоставление данных нейровизуализационного исследования с оценкой когнитивных функций по шкале MoCa в целом по всей группе обследованных показало, что выявление новых ОИО в веществе мозга связано с более значимым ухудшением познавательных функций пациентов после вмешательства, в то время как отсутствие новых повреждений прогностически характеризовало стабилизацию когнитивных функций (рис. 6).

Обсуждение. Основным методом профилактики при выраженном атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий наряду с антиагрегантной терапией являются ангиореконструктивные методы лечения – КЭЭ и КАС. Определение послеоперационного состояния больных, как правило, ограничивается оцен-

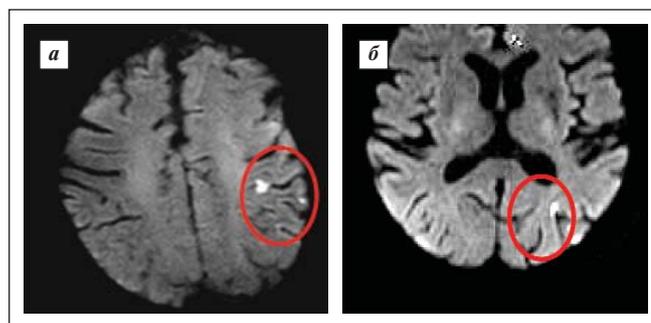


Рис. 4. Острые очаги ишемии (по данным диффузионно-взвешенной МРТ головного мозга через 24 ч после вмешательства): а – в субкортикальном белом веществе теменной доли левого полушария; б – в корковом веществе затылочной доли левого полушария большого мозга

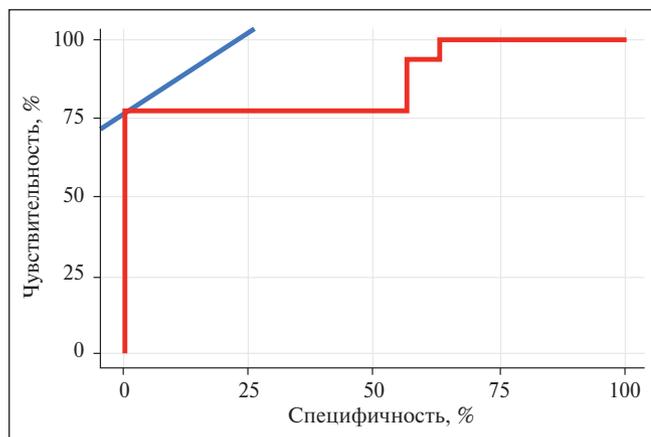


Рис. 5. ROC-кривая информативности предоперационного ультразвукового теста для прогнозирования возникновения ОИО после КАС

кой выраженных неврологических симптомов: двигательных, чувствительных и координаторных. Недостаточный охват нейропсихологическим обследованием до и после подобных вмешательств определил дефицит знаний о выявлении КН и их последующем клиническом звучании. Реваскуляризация может привести к когнитивному снижению, вызванному интраоперационной эмболией, общей анестезией или временным прекращением кровотока (при пережатии сонных артерий во время КЭЭ или при баллонной дилатации во время КАС), и наоборот, восстановление гемодинамики в стенозированном сосуде улучшает когнитивные функции, обусловленные хронической гипоперфузией [14]. В процентном отношении отмечены одинаковые значения как ухудшения когнитивных функций после каротидных вмешательств (в 10–15% случаев), так и их улучшения (в 10%) [15, 16], причем описывается отсутствие различий в отношении КН независимо от перенесенных НМК или бессимптомных проявлений каротидной болезни [17, 18].

Проведенное исследование показало, что ведущим нейропсихологическим механизмом КН у обследованных с ЦВЗ являлась недостаточность регуляции произвольной деятельности на фоне общего снижения психической активности. Данные изменения, возможно, обусловлены более выраженными нарушениями неспецифических активирующих структур головного мозга в условиях хронической ишемии (непроизвольное внимание) и сохраняющейся тенденции к снижению объема кратковременной памяти, концентрации внимания и помехоустойчивости. Меньшая восприимчивость данного оперативного вмешательства отмечается в состоянии височных и теменно-затылочных структур, оставляя без изменений показатели слухоречевой (кратковременной) памяти и конструктивного праксиса.

При рассмотрении влияния коморбидного СД 2-го типа обнаружено, что улучшение способности больных с этим заболеванием к абстрагированию и повышению уровня обобщений функций появляется только через 2 мес после КАС, в то время как у пациентов без СД 2-го типа положительная динамика выявлена сразу после вмешательства.

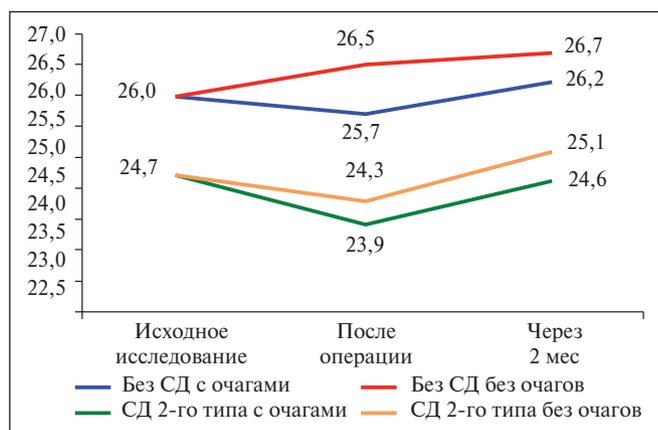


Рис. 6. Динамика когнитивных функций после КАС в зависимости от наличия послеоперационных ОИО

Еще один важный и не до конца решенный вопрос — как выявленные после КАС ишемические очаги в веществе мозга (в нашем исследовании — в половине случаев у больных с СД 2-го типа) влияют на функции мозга, в частности, когнитивные. Когнитивные изменения у пациентов, перенесших реваскуляризацию головного мозга, были предметом ряда исследований с разными результатами. В частности, улучшение когнитивных функций после КАС связано с изменением коннективности сети пассивного режима работы мозга [19]. Однако, учитывая вовлечение проводящих путей, нами было высказано предположение о возможном развитии синдрома разрыва передачи информации (disconnection syndrom). При этом манифестация клинической симптоматики таких очагов могла быть реализована в виде преимущественно транзиторных КН. В проведенных нами ранее исследованиях показано, что КН у пациентов после ангиореконструктивных операций на сонных артериях сопряжены не только с изменением состояния вещества головного мозга, но и с их клиническим звучанием [20].

Подобные обсуждения связи постоперационных ишемических поражений и нейрокогнитивной функции приводят и другие авторы [21, 22]. Вместе с тем появление ОИО и ухудшение когнитивного прогноза у пациентов после КАС требует анализа для последующей разработки алгоритмов профилактики эмболических осложнений.

Полученные в настоящей работе данные, как и немногочисленные сообщения других авторов, свидетельствуют о возможном ухудшении когнитивных функций после ангиореконструктивных вмешательств у пациентов с коморбидным СД 2-го типа. Так, больные с СД 2-го типа преобладали (с частотой 56%) среди пациентов с микроэмболизацией при ангиореконструкции [10]. В опубликованных в 2020 г. результатах исследования С. Краетег и соавт. [23] показано, что пожилой возраст, ожирение и СД независимо предсказывают объем микроинфарктов, связанных с каротидными вмешательствами.

Роль гликемического контроля в прогнозировании возникновения ОИО у больных СД 2-го типа показана нами ранее [12], тогда как для постоперационных нейрокогнитивных изменений этот фактор представляется в настоящее время менее известным. По результатам исследования у больных с СД 2-го типа было показано, что уровень HbA1c связан с результатами когнитивных тестов: так, повышение HbA1c на 1% приводит к значимому ухудшению результатов тестирования КШОПС. Более того, худший гликемический контроль сопровождается уменьшением объема серого и белого вещества головного мозга, а интенсивный гликемический контроль не позволяет добиться улучшения когнитивных функций [24]. Хроническая гипергликемия в настоящее время рассматривается как важнейший фактор патогенеза КН при СД 2-го типа, что нашло отражение в метаболическом профиле обследованных нами больных. Так, медианные значения HbA1c составили 7,8%, что, с одной стороны, считается допустимым уровнем для клинической практики у лиц пожилого возраста с наличием ЦВЗ, а с другой — свидетельствует о наличии хронической гипергликемии.

Заключение. Сочетание ЦВЗ и СД 2-го типа обычно способствует ухудшению когнитивного статуса. Несмотря

ря на значимый эффект от улучшения перфузии головного мозга при проведении ангиореconstructивного вмешательства с целью профилактики НМК, в ряде случаев возможно появление постоперационных очагов ишемии в головном мозге. Наличие коморбидного с сосудистой патологией мозга СД 2-го типа сопровождается более частым выявлением подобных нейровизуализационных находок. Постоперационные очаги ишемии, в том числе «немые», могут определять транзиторное ухудше-

ние когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде.

При планировании ангиореconstructивных вмешательств у больных с СД 2-го типа целесообразна оценка и, при необходимости, предоперационная коррекция сахароснижающей терапии с обеспечением длительного гликемического контроля, а также прогнозирование рисков ухудшения и возможных методов нейропротекции, что требует дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56-e528.
- American Diabetes Association – 2018. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S86-S104. doi: 10.2337/dc18-S009
- Танашян ММ, редактор. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Руководство для врачей. Москва: АСТ 345; 2017. 334 с. [Tanashyan MM, editor. *Sosudistye zabollevaniya golovnogo mozga i metabolicheskij sindrom. Rukovodstvo dlya vrachej* [Vascular diseases of the brain and metabolic syndrome. A guide for doctors]. Moscow: AST 345; 2017. 334 p. (In Russ.)].
- Reaven GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med*. 2005;47(4):201-10.
- Gujjar AR. Diabetes and Stroke: More than just accelerated atherosclerosis? *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018 Aug;18(3):e261-e263. doi: 10.18295/squmj.2018.18.03.001. Epub 2018 Dec 19.
- Танашян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ, Раскуражев АА, Чацкая АВ. Когнитивная дисфункция у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и нарушениями углеводного обмена. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(5):25-30. [Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV, Raskurazhev AA, Chatskaya AV. Cognitive dysfunction in patients with cerebrovascular disease and diabetes. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017;26(5):25-30 (In Russ.)].
- Dumont TM, Rughani AI. National trends in carotid artery revascularization surgery. *J Neurosurg*. 2012 Jun;116(6):1251-7. doi: 10.3171/2012.3.JNS111320. Epub 2012 Apr 6.
- Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1493-501. doi: 10.1056/NEJMoa040127
- Кунцевич ГИ, Танашян ММ, Скрылев СИ и др. Интраоперационное мониторирование мозгового кровотока и состояние вещества головного мозга при открытых и эндоваскулярных вмешательствах в каротидной системе. Ангиология и сосудистая хирургия. 2011;17(3):43-8. [Kuntsevich GI, Tanashyan MM, Scrylev SI, et al. Intraoperative monitoring of cerebral blood-flow and condition of cerebral at open and endovascular interventions in carotid system. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2011;17(3):43-8 (In Russ.)].
- Hitchner E, Baughman BD, Soman S. Microembolization is associated with transient cognitive decline in patients undergoing carotid interventions. *J Vasc Surg*. 2016 Dec;64(6):1719-25. doi: 10.1016/j.jvs.2016.06.104. Epub 2016 Sep 12.
- Zhou W, Baughman BD, Soman S, et al. Volume of subclinical embolic infarct correlates to longterm cognitive changes after carotid revascularization. *J Vasc Surg*. 2017 Mar;65(3):686-94. doi: 10.1016/j.jvs.2016.09.057. Epub 2016 Dec 23.
- Танашян ММ, Антонова КВ, Медведев РБ и др. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга (по данным МРТ) у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации. Сахарный диабет. 2019;22(1):14-24. doi: 10.14341/DM9633 [Tanashyan MM, Antonova KV, Medvedev RB, et al. Symptomatic and silent cerebral ischemia (detected on MRI) in patients with type 2 diabetes mellitus after carotid revascularization procedures. *Sakharnyi diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):14-24. doi: 10.14341/DM9633 (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ. Сосудистые когнитивные расстройства. Русский медицинский журнал. 2005;(12):789-93. [Yakhno NN, Zakharov VV. Vascular cognitive impairments. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;12:789-93 (In Russ.)].
- De Rango P, Caso V, Leys D, et al. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance. A systematic review. *Stroke*. 2008;39:3116-27. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.518357
- Siddiqui AH, Hopkins LN. Asymptomatic carotid stenosis: the not-so-silent disease changing perspectives from thromboembolism to cognition. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 25;61(25):2510-3. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.087. Epub 2013 Apr 3.
- Huang CC, Chen YH, Lin MS. Association of the recovery of objective abnormal cerebral perfusion with neurocognitive improvement after carotid revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2503-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.059
- Chen YH, Lin MS, Lee JK, et al. Carotid stenting improves cognitive function in asymptomatic cerebral ischemia. *Int J Cardiol*. 2012 May 17;157(1):104-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.086. Epub 2011 Nov 16.
- Mlekusch W, Mlekusch I, Haumer M, et al. Improvement of neurocognitive function after protected carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:114-9. doi: 10.1002/ccd.21407
- Tani N, Yaegaki T, Nishino A. Functional connectivity analysis and prediction of cognitive change after carotid artery stenting. *J Neurosurg*. 2018 Dec 14;131(6):1709-15. doi: 10.3171/2018.7.JNS18404
- Танашян ММ, Медведев РБ, Лагода ОВ и др. Состояние когнитивных функций после ангиореconstructивных операций на сонных артериях. Вестник РГМУ. 2019;(5):70-7. doi: 10.24075/vrgmu.2019.059 [Tanashyan MM, Medvedev RB, Lagoda OV, et al. The state of cognitive functions after angioreconstructive operations on the carotid arteries. *Vestnik RGMU*. 2019;(5):70-7. doi: 10.24075/vrgmu.2019.059 (In Russ.)].
- Яхно НН, Федорова ТС, Дамулин ИВ и др. Влияние каротидной эндауректомии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(3):31-7.

[Yakhno NN, Fedorova TS, Damulin IV, et al. The effect of carotid endarterectomy on cognitive disturbances in patients with atherosclerotic stenosis of carotid arteries. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(3):31-7 (In Russ.)].

22. Barber PA, Hach S, Tippett LJ, et al. Cerebral ischemic lesions on diffusion-weighted imaging are associated with neurocognitive

decline after cardiac surgery. *Stroke*. 2008 May;39(5):1427-33. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.502989. Epub 2008 Mar 6.

23. Kraemer C, Nisson P, Wheeler G, et al. Patient risk factors associated with embolic stroke volumes following revascularization. *J Vasc Surg*. 2020 Apr 3;S0741-5214(20)30467-5. doi: 10.1016/j.jvs.2020.02.040. Online ahead of print.

24. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care*. 2009;32(2):221-6. doi: 10.2337/dc08-1153

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
14.04.2020/28.05.2020/9.07.2020

Заявление о конфликте интересов

Исследование выполнено в рамках госзадания по научным исследованиям, и его проведение одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН №11-5/19 от 20.11.2019.

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

Conflict of Interest Statement

The investigation has been conducted within the state assignment on researches and its conduct was approved by the Local Ethics Committee of the National Center of Neurology under No. 11-5/19 dated November 20, 2019.

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

Танащян М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Антонова К. В. <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>

Лагода О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>

Бердникович Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-7608-2255>

Медведев Р.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>

Титкова И.И. <https://orcid.org/0000-0001-8936-5804>

Наминов А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3394-8976>

Аннушкин В.А. <https://orcid.org/0000-0002-9120-2550>

Применение вортиоксетина при депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона на ранних и развернутых стадиях заболевания

Милухина И.В.^{1,2}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;

²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Депрессия — одно из самых частых немоторных проявлений болезни Паркинсона (БП), во многом определяющее как тяжесть течения заболевания и продолжительность жизни пациентов, так и комплаентность больных и эффективность противопаркинсонической терапии. В связи с этим особую актуальность имеет поиск безопасного и эффективного антидепрессанта для пациентов с БП.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения препарата вортиоксетин у пациентов с БП, осложненной легкой и умеренной депрессией.

Пациенты и методы. Обследовано 150 пациентов с БП на ранних и развернутых стадиях (стадии с 1,0 по 3,0 по шкале Хен—Яра). Все больные в течение 8 мес получали лечение вортиоксетин в дозе 15 или 20 мг/сут. Использовались клинико-психопатологические оценочные шкалы: Госпитальная шкала депрессии (HADS «D»), Госпитальная шкала тревоги (HADS «A»), шкала депрессии Бека (BDI), шкала Монтгомери—Асберг для оценки депрессии (MADRS). Выраженность моторных проявлений БП оценивалась по III части Унифицированной шкалы оценки БП (UPDRS III).

Результаты и обсуждение. За период наблюдения, соответствующий 12 нед применения препарата вортиоксетин, наблюдалось достоверное снижение уровня депрессии и тревоги по шкалам MADRS, HADS «A» и «D», шкале Бека у всех пациентов ($p < 0,001$). Вортиоксетин продемонстрировал оптимальный баланс переносимость/клиническая эффективность в отношении коррекции аффективных нарушений в данной группе больных. Кроме того, при анализе динамики моторных нарушений получены данные об улучшении двигательных функций на фоне коррекции депрессии в виде уменьшения суммарного балла по шкале UPDRS III ($p < 0,001$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов с БП на ранних и развернутых стадиях при применении вортиоксетина наблюдаются достоверный эффект в отношении депрессии и тревоги, хорошая переносимость и быстрое наступление эффекта.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; депрессия; антидепрессанты; вортиоксетин.

Контакты: Ирина Валентиновна Милухина; milyukhinaiv@yandex.ru

Для ссылки: Милухина ИВ. Применение вортиоксетина при депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона на ранних и развернутых стадиях заболевания. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):40–45. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-40-45

The use of vortioxetine for depression in patients with Parkinson's disease in the early and advanced stages of the disease

Milukhina I.V.^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg; ²Acad. I.P. Pavlov

First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹12, Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376, Russia; ²6/8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

Depression is one of the most common non-motor manifestations of Parkinson's disease (PD), which largely determines both the severity of the course of the disease and the life expectancy of patients, as well as the compliance of patients to and the efficiency of antiparkinsonian therapy. In this connection, the search for a safe and effective antidepressant for patients with PD is of particular relevance.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of vortioxetine in patients with PD complicated by mild to moderate depression.

Patients and methods. Examinations were made in 150 patients with PD in its early and advanced stages (Hoehn-Yahr stages: 1.0 to 3.0). All the patients were treated with vortioxetine at a dose of 15 or 20 mg/day for 8 months. The investigators used clinical and psychopathological rating scales, such as the Hospital Depression Scale (HADS-D), the Hospital Anxiety Scale (HADS-A), the Beck Depression Inventory (BDI), and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). The severity of PD motor manifestations was assessed according to the Unified PD Rating Scale (UPDRS) Part III.

Results and discussion. During the follow-up period corresponding to 12 weeks of vortioxetine use, all the patients showed a significant decrease in MADRS, HADS-A and HADS-D, and BDI scores for depression and anxiety ($p < 0.001$). Vortioxetine demonstrated an optimal balance between tolerability and clinical efficacy in correcting affective disorders in this patient group. In addition, analysis of the dynamics of motor disorders yielded data on the improvement of movement functions while correcting depression as lower UPDRS Part III total scores ($p < 0.001$).

Conclusion. The findings suggest that vortioxetine has a significant effect on depression and anxiety in patients with PD in its early and advanced stages, good tolerability, and a rapid-onset effect.

Keywords: Parkinson's disease; depression; antidepressants; vortioxetine.

Contact: Irina Valentinovna Miliukhina; milyukhinaiv@yandex.ru

For reference: Miliukhina IV. The use of vortioxetine for depression in patients with Parkinson's disease in the early and advanced stages of the disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):40–45.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-40-45

При болезни Паркинсона (БП) депрессия – не только одно из самых частых немоторных проявлений этого тяжелого нейродегенеративного заболевания, но и фактор, серьезно влияющий на течение болезни, прогноз, смертность пациентов, приверженность рекомендациям врача и эффективность противопаркинсонической терапии [1]. Актуальность поиска новых эффективных схем лечения депрессии и тревоги у пациентов с БП обусловлена неоднозначными результатами крупных метаанализов, посвященных изучению эффективности антидепрессантов различных групп у пациентов с БП [2]. В связи с этим особый интерес для клиницистов представляют мультимодальные антидепрессанты. Единственным представителем данной группы в настоящее время является вортиоксетин. В многочисленных зарубежных и российских публикациях показана высокая эффективность вортиоксетина при лечении депрессии: по соотношению эффективности и переносимости с учетом данных метаанализа 2018 г. [3] он может считаться одним из препаратов первого выбора для коррекции депрессии, однако эффективность препарата в отношении тревожно-депрессивного расстройства у пациентов с БП ранее не оценивалась. Учитывая мультимодальный механизм действия вортиоксетина, возможность модулировать нейротрансмиссию в нескольких системах (серотониновой, норадреналиновой, дофаминовой, гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМК-ергической и глутаматергической), препарат является перспективным для широкого применения в данном направлении.

Нами впервые было проведено открытое проспективное исследование эффективности и безопасности вортиоксетина у пациентов на ранних и развернутых стадиях БП, осложненной депрессией.

Пациенты и методы. Было обследовано 150 пациентов с БП на ранних и развернутых стадиях (стадии с 1,0 по 3,0 по шкале Хен–Яра), обратившихся в научно-клинический центр нейродегенеративных заболеваний Института экспериментальной медицины (ИЭМ), из них у 95 (63%) пациентов были выявлены тревожные и депрессивные расстройства различной степени тяжести.

Критериями включения в исследование были: наличие подтвержденной БП в соответствии с критериями Movement Disorders Society (MDS) 2015 г. [4], отсутствие необходимости в коррекции дофаминергической терапии на момент обращения, наличие депрессивного эпизода с индивидуальной тяжестью, но не более 30 баллов по шкале Монтгомери–Асберг для оценки депрессии (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS), индивидуальной длительностью текущего депрессивного эпизода ≥ 1 мес, письменное информированное согласие пациента на участие в обсервационном исследовании.

Критериями исключения являлись: наличие суицидального риска, наличие психотических симптомов, тяжелые или декомпенсированные соматические заболевания.

Исследование проводилось с соблюдением принципов биомедицинской этики, одобрено локальным этическим комитетом ИЭМ. С учетом вышеописанных критериев всего в исследование было включено 74 пациента с БП. Клинико-эпидемиологические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Все больные получали лечение вортиоксетином в течение 8 мес и наблюдались в течение 12 нед. Препарат назначался однократно вечером; была рекомендована постепенная схема титрации препарата: 1-я неделя – 5 мг вечером, 2-я неделя – 10 мг вечером, в дальнейшем в зависимости от выраженности аффективных нарушений принималось решение о необходимости повышения дозы препарата до 15 или 20 мг/сут с шагом титрации 5 мг.

В соответствии с рекомендациями рабочей группы MDS в исследовании использовались клинико-психопатологические оценочные шкалы: Госпитальная шкала депрессии (HADS «D»), Госпитальная шкала тревоги (HADS «A»), шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), MADRS. В связи с тем что данные шкалы содержат указание на соматические признаки, перекрывающиеся с проявлениями паркинсонизма, нами применялись рекомендации по пересчету пороговых значений [5]. Выраженность моторных проявлений БП оценивали по III части Унифицированной шкалы оценки БП (United Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS III). Статистическую обработку данных проводили с использованием встроенных пакетов R версии 3.6.2. Проверка полученных вариационных рядов на соответствие нормальному распределению проводилась методом Шапиро–Уилка. Сравнение вариационных рядов между исследуемыми

Таблица 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Число пациентов:	
всего	74
женщины	48
мужчины	26
Возраст, годы, $M \pm \sigma$ (min–max)	71,2 \pm 3,4 (57–81)
Средняя длительность болезни, годы, $M \pm \sigma$	4,2 \pm 1,4
Средняя стадия по шкале Хен–Яра, $M \pm \sigma$	2,2 \pm 0,4
Число пациентов с ранними стадиями БП по шкале Хен–Яра	33
Число пациентов с развернутыми стадиями БП по шкале Хен–Яра	41

Примечание. M – среднее значение, σ – среднеквадратическое отклонение.

группами проводили методом Краскела–Уоллиса. Для оценки различий оцениваемых показателей в зависимых выборках с нормальным распределением применялся t-тест, в случае ненормального распределения – U-критерий Манна–Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы (min–max) или среднего значения \pm среднеквадратическое отклонение ($M \pm \sigma$).

Состояние больных и оценку эффективности проводили в динамике в три этапа: на этапе начала терапии, через 4 нед и через 12 нед. Оценивали редукцию среднего суммарного балла соответствующих шкал. Переносимость терапии вортиоксетином оценивали на основании нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в течение всего периода исследования.

На протяжении всего исследования пациенты продолжали получать терапию по поводу основного неврологического (БП) и сопутствующих соматических заболеваний. Следует подчеркнуть, что в исследование включались пациенты, которые на момент первичного обследования не нуждались в коррекции схемы приема или дозирования дофаминергических препаратов, однако 48 (65%) пациентов субъективно отмечали недостаточный эффект от дофаминергической терапии на фоне тревожно-депрессивного расстройства.

Длительность периода «включения» (период наилучшего самочувствия пациента на фоне приема разовой дозы препаратов леводопы) оценивалась с применением дневников самочувствия, которые заполняли пациенты с развернутыми стадиями болезни.

Результаты. Распространенность депрессии в наблюдаемой группе пациентов составила 63%, соотношение женщин и мужчин – 1,8:1. У большинства (69,4%) пациентов депрессия сочеталась с клинически выраженной тревогой (≥ 12 баллов по HADS «А»). После 4 нед лечения вортиоксетином наблюдалось достоверное снижение уровня тревоги: она отмечалась только у 12,5% пациентов.

В процессе динамического наблюдения установлены хорошая переносимость вортиоксетина и его безопасность у пациентов с БП. Перечень НЯ, развившихся в ходе исследования, представлен в табл. 2. Подавляющее большинство (98%) пациентов субъективно оценивали переносимость вортиоксетина как «отличную» или «хорошую», 2% – как «удовлетворительную».

Проведенное исследование показало, что вортиоксетин высокоэффективен при депрессивных эпизодах легкой или умеренной степени тяжести у пациентов с БП. Через 4 нед после начала терапии у 76,3% пациентов отмечалось значительное улучшение состояния (улучшение на 87,4% по среднему суммарному баллу по шкалам MADRS, HADS «D», BDI), через 12 нед улучшение наблюдалось у 100% пациентов.

Динамика показателей нейропсихологического статуса на основании применяемых диагностических шкал представлена на рис. 1.

Таблица 2. НЯ, развившиеся в процессе терапии

Симптом	Количество пациентов, у которых наблюдались НЯ, n (%)	Средний срок исчезновения (в днях от начала терапии)
Тошнота легкой степени выраженности	5 (6,75)	4,6
Тошнота умеренной степени выраженности	9 (12,16)	5,2
Головная боль легкой степени выраженности	3 (4,05)	2,3
Головокружение	1 (1,35)	3

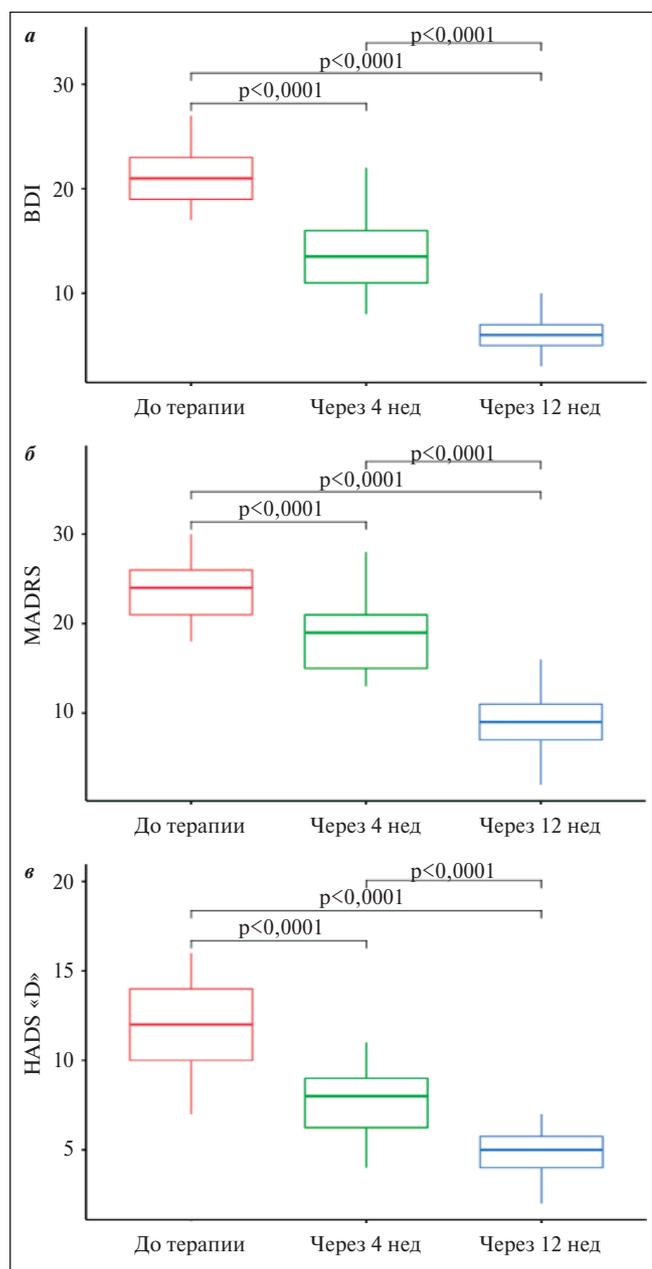


Рис. 1. Динамика изменения показателей нейропсихологического тестирования через 4 и 12 нед после начала терапии вортиоксетином: а – по шкале BDI, б – по шкале MADRS, в – по шкале HADS «D»

При оценке особенностей антидепрессивного эффекта препарата наблюдалось сбалансированное гармоничное действие вортиоксетина, без преобладания седативного или возбуждающего эффекта, что было обусловлено особенностями воздействия препарата на нейромедиаторные механизмы.

В группе пациентов, которые ранее отмечали субъективно недостаточный эффект от дофаминергической терапии, 87% больных отмечали улучшение качества жизни, повышение удовлетворенности от проводимой терапии без изменения доз противопаркинсонических препаратов. Кроме того, при оценке динамики выраженности моторных проявлений болезни по шкале UPDRSIII за 12 нед отмечалось уменьшение суммарного балла по сравнению с началом приема вортиоксетина ($p < 0,001$; рис. 2).

Результаты тестирования по всем шкалам в динамике представлены в табл. 2.

При оценке эффективности терапии отдельно рассматривалась группа пациентов с моторными флюктуациями ($n=38$), у которых оценивалась длительность периода «включения» по дневникам самочувствия. Нами не было получено достоверной разницы в длительности периодов «включения» до начала терапии и через 12 нед, однако пациенты отмечали повышение работоспособности в период «выключения» на фоне коррекции аффективных нарушений.

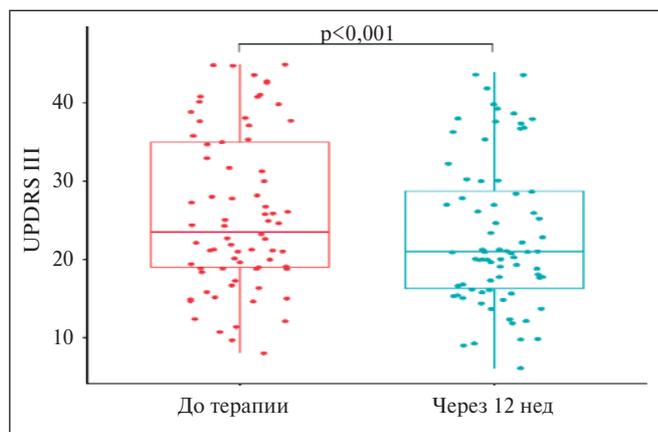


Рис. 2. Суммарный балл по III части шкалы UPDRS на этапе начала терапии вортиоксетином и через 12 нед

Таблица 2. Сумма баллов по диагностическим шкалам на этапе начала терапии, через 4 и 12 нед от начала терапии вортиоксетином, медиана (min–max)

Диагностическая шкала	На этапе начала терапии	Через 4 нед	Через 12 нед
HADS «А»	11,0 (8,0–16,0)	7,0 (3,0–10,0)*	5,0 (3,0–9,0)*
HADS «D»	12,0 (7,0–16,0)	8,0 (4,0–11,0)*	5,0 (2,0–7,0)*
MADRS	24,0 (18,0–30,0)	19,0 (13,0–28,0)*	9,0 (2,0–16,0)*
BDI	21,0 (17,0–27,0)	13,5 (8,0–22,0)*	6,0 (3,0–10,0)*
UPDRS III	23,5 (8,0–45,0)	–	21,0 (6,0–44,0)**

* – $p < 0,0001$, ** – $p < 0,001$.

Обсуждение. По разным данным, частота встречаемости депрессии при БП достигает 90%, при этом частота большого депрессивного расстройства колеблется от 2,3 до 55,6% [6], частота депрессии среди обследованных нами пациентов (63%) согласуется с данными других авторов. Количество больных женского пола среди обследованных нами пациентов превалировало, что также согласуется с данными литературы о том, что риск развития депрессии среди пациентов с БП выше у женщин [7].

Единичные исследования показали, что агонисты дофаминовых рецепторов и, в меньшей степени, препараты леводопы обладают способностью уменьшать выраженность депрессии [8, 9]. Но ключевым звеном медикаментозной терапии при депрессивных расстройствах у пациентов с БП является именно подбор антидепрессанта.

Подбор антидепрессантов при БП имеет определенные трудности, в том числе из-за того, что у таких пациентов развивается сложный многокомпонентный нейромедиаторный дисбаланс. Исследования с большей по объему выборкой пациентов демонстрируют улучшение состояния больных БП с депрессией только в случае применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в отличие от трициклических антидепрессантов (ТЦА) [10, 11]. Кроме того, при применении ТЦА часто развиваются побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, замедление моторики желудочно-кишечного тракта, повышенная дневная сонливость, психотические нарушения, задержка мочеиспускания, нарушения сердечного ритма, при этом спектр побочных эффектов пересекается с немоторными проявлениями БП, что делает применение ТЦА крайне нежелательным у данной группы пациентов. Больше всего данных в настоящее время накоплено об эффективности препаратов группы СИОЗС при депрессии у пациентов с БП. Однако следует помнить, что неспецифическое потенцирование серотонинергической нейротрансмиссии под действием СИОЗС приводит к снижению уровня норадреналина и дофамина в коре головного мозга и лимбических структурах. Поэтому назначение препаратов из группы СИОЗС часто сопровождается развитием нейрокогнитивного дефицита, проявляющегося когнитивными нарушениями и эмоционально-волевым дефицитом, например усилением симптомов апатии у больных с БП [12]. Учитывая факт, что апатия встречается у пациентов с БП чаще, чем в популяции (от 30 до 44% по результатам разных популяционных исследований [13]), необходимо учитывать возможность усиления апатии на фоне приема СИОЗС.

В 2017 г. С. Zhuo и соавт. [2] проанализировали 45 статей, посвященных применению антидепрессантов при БП, за период с 1980 по 2016 г. По результатам метаанализа, СИОЗС демонстрируют удовлетворительную эффективность при депрессии у пациентов с БП, также они способны улучшить качество жизни и двигательные функции больных. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и ТЦА показали наименьшую эффективность, в то время как агонисты дофаминовых рецеп-

торов и ингибиторы моноаминоксидазы вообще не влияли на проявления депрессии, а лишь на моторные проявления болезни. В 2018 г. К.А. Mills и соавт. в метаанализе [14] также подтвердили неоднозначность проведенных ранее исследований и в заключении статьи признали, что, вероятно, наиболее перспективным направлением лечения депрессии при БП является использование мультимодальных антидепрессантов.

Мультимодальный антидепрессант вортиоксетин обладает фармакодинамическим профилем, отличным от всех существующих на сегодняшний день антидепрессантов. Он ингибирует серотониновый транспортер (SERT) и связывается с пятью подтипами серотониновых рецепторов: 5-НТ1А, 5-НТ1В, 5-НТ1D, 5-НТ3 и 5-НТ7. В отношении рецептора 5-НТ1А вортиоксетин выступает в роли полного агониста (эффективность агонизма E_{\max} составляет 96% от таковой серотонина), в отношении 5-НТ1В – в роли функционального антагониста (частичного агониста с низкой E_{\max} – 22% от серотонина) и в отношении рецепторов 5-НТ1D, 5-НТ3 и 5-НТ7 – в роли антагониста [15]. Кроме того, вортиоксетин, в отличие от СИОЗС, дозозависимо повышает внеклеточный уровень дофамина, норадреналина и ацетилхолина в префронтальной коре и вентральном гиппокампе, но не в стриатуме [16], что представляет определенный интерес в контексте психоэмоциональных нарушений при БП.

Вортиоксетин продемонстрировал хорошую переносимость у пациентов с БП на ранних и развернутых стадиях. Кроме того, необходимо отметить, что не выявлено увеличения доли НЯ в группе пациентов старше 70 лет. БП – заболевание, частота встречаемости которого значительно увеличивается с возрастом, в связи с этим хорошая переносимость вортиоксетина у пожилых пациентов с соматической отягощенностью имеет особую ценность. Еще одним важным свойством вортиоксетина является отсутствие лекарственного взаимодействия со специфическими противопаркинсоническими средствами. Низкая межлекарственная интеракция вортиоксетина была показана в ряде исследований [17], что является несомненным преимуществом при применении в группах пациентов, получающих большое количество лекарственных препаратов по поводу как сопутствующих соматических заболеваний, так и неврологической патологии. В настоящем исследовании каждый пациент принимал в среднем четыре лекарственных препарата для лечения БП. При этом особое наблюдение требовалось пациентам, получающим ингибитор моноаминоксидазы В-разагилин; средняя доза вортиоксетина составила у них 10 мг/сут. У всех пациентов отмечалась высокая приверженность лечению.

Представленные результаты демонстрируют как антидепрессивный, так и противотревожный эффект вортиоксетина,

что согласуется с данными литературы. Его эффективность в отношении тревоги была ранее убедительно показана в проведенном А. Yee и соавт. в 2018 г. метаанализе [18]. При этом нами не обнаружено других исследований эффективности вортиоксетина при БП.

Выявленное уменьшение выраженности моторного дефицита у пациентов с БП через 12 нед от начала терапии вортиоксетин, по-видимому, в первую очередь связано с повышением мотивации к двигательной активности на фоне коррекции тревожно-депрессивного расстройства; возможно, имеет место и положительный патогенетический эффект препарата за счет уменьшения нейровоспаления и коррекции нейромедиаторного дисбаланса. Нейровоспаление является одним из важных механизмов патогенеза как БП [19], так и эндогенной депрессии [20], противовоспалительный эффект вортиоксетина был показан в недавнем исследовании 2020 г. на модели воспаления [21]. Результаты ранее проведенных клинических исследований также демонстрируют, что адекватная коррекция депрессивных симптомов с помощью антидепрессантов приводит к уменьшению выраженности моторных проявлений БП [22, 23]. В 2018 г. были опубликованы результаты метаанализа М.С. Christensen и соавт. [24] о коррекции физических симптомов депрессии, где представлены данные об эффекте вортиоксетина на мышечное напряжение, утомляемость и слабость у пациентов с депрессией, не сопровождающейся другими неврологическими нарушениями [24]. Полученные нами данные также частично пересекаются с результатами Y. Lee и соавт. [25], которые на группе пациентов с БП *de novo* продемонстрировали, что пациенты без депрессии нуждаются в меньших дозах леводопы для компенсации моторного дефицита по сравнению с пациентами с депрессией. Таким образом, коррекция депрессии может положительно влиять на двигательные функции пациентов с БП, по всей видимости, за счет мультимодальных механизмов, которые требуют более детального изучения.

Ограничением данного исследования является отсутствие группы сравнения, получавшей плацебо; данное решение было принято по этическим соображениям.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного открытого проспективного клинического исследования по оценке эффективности препарата вортиоксетин у пациентов с БП на ранних и развернутых стадиях установлены хорошая переносимость, быстрое наступление эффекта и высокая эффективность в отношении депрессии и тревоги у таких больных.

Препарат хорошо переносится, при его приеме отмечается высокая приверженность больным лечению, и он может быть рекомендован для использования как в стационаре, так и в амбулаторной практике при лечении легкой и умеренной депрессии у пациентов с БП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Милухина ИВ. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):93-9.
doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99

[Milyukhina IV. Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):93-9.
doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99 (In Russ.)].

2. Zhuo C, Xue R, Luo L, et al. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(22):e6698.
doi: 10.1097/MD.0000000000006698

3. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
4. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424
5. Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1077-92. doi: 10.1002/mds.21333
6. Dissanayaka NN, Sellbach A, Silburn PA, et al. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *J Affect Disord*. 2011 Jul;132(1-2):82-8. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.021. Epub 2011 Feb 26.
7. Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, et al. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand*. 2017 Dec;136(6):570-84. doi: 10.1111/ane.12796. Epub 2017 Jul 2.
8. Gauthier C, Souaiby L, Advenier-Iakovlev E, Gaillard R. Pramipexole and Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Depression. *Clin Neuropharmacol*. Nov/Dec 2017;40(6):264-7. doi: 10.1097/WNF.0000000000000253
9. Moirand R, Galvao F, Donde C. Pramipexole and Selegiline Combination Therapy in a Case of Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychopharmacol*. Nov/Dec 2019;39(6):684-5. doi: 10.1097/JCP.0000000000001139
10. Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, et al. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Aug;21(8):833-42; discussion 833. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.04.018. Epub 2015 May 16.
11. Cooney JW, Stacy M. Neuropsychiatric issues in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 May;16(5):49. doi: 10.1007/s11910-016-0647-4
12. Zahodne LB, Bernal-Pacheco O, Bowers D, et al. Are selective serotonin reuptake inhibitors associated with greater apathy in Parkinson's disease? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. Summer 2012;24(3):326-30. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11090210
13. Нодель МР, Яхно НН. Апатия при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2014;(1):9-15. [Nodel of MR, Yakhno NN. Apathy at Parkinson's illness. *Neurologicheskii zhurnal*. 2014;(1):9-15 (In Russ.)].
14. Mills KA, Greene MC, Dezube R, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Apr;33(4):642-51. doi: 10.1002/gps.4834. Epub 2017 Dec 13.
15. Шагиахметов ФШ, Анохин ПК, Шамакина ИЮ. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016;26(4):84-96. [Shagiakhmetov FSh, Anokhin PK, Shamakina IYu. Vortioxetine: mechanisms of multimodality and clinical efficacy. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2016;26(4):84-96 (In Russ.)].
16. Pehrson AL, Cremers T, Betyr C, et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters – a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(2):133-45. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.006. Epub 2012 May 20.
17. Chen G, Hojer A-M, Areberg J, Nomikos G. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Jun;57(6):673-86. doi: 10.1007/s40262-017-0612-7
18. Yee A, Ng CG, Seng LH. Vortioxetine Treatment for Anxiety Disorder: A Meta-Analysis Study. *Curr Drug Targets*. 2018;19(12):1412-23. doi: 10.2174/1389450118666171117131151
19. Милыхина ИВ, Карпенко МН, Клименко ВМ. Сопоставление клинических показателей и уровня некоторых цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с болезнью Паркинсона. *Клиническая медицина*. 2015;93(1):51-6. [Milyukhina IV, Karpenko MN, Klimentko VM. Clinical parameters and the level of certain cytokines in blood and cerebrospinal fluid of patients with parkinson's disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2015;93(1):51-6 (In Russ.)].
20. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5
21. De Sousa Tomaz V, Filho AJMC, Cordeiro RC et al. Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro- and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. *J Affect Disord*. 2020 May 1;268:188-200. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.022. Epub 2020 Mar 6.
22. Chaudhuri KR, Healy DJ, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8
23. Errea JM, Ara JR. Depression and Parkinson disease. *Rev Neurol*. 1999 Apr 15;28(7):694-8. doi: 10.33588/rn.2807.98173
24. Christensen MC, Florea I, Lindsten A, Baldwin DS. Efficacy of vortioxetine on the physical symptoms of major depressive disorder. *J Psychopharmacol*. 2018 Oct;32(10):1086-97. doi: 10.1177/0269881118788826. Epub 2018 Jul 26.
25. Lee Y, Oh JS, Chung SJ, et al. The presence of depression in de novo Parkinson's disease reflects poor motor compensation. *PLoS One*. 2018 Sep 19;13(9):e0203303. doi: 10.1371/journal.pone.0203303. eCollection 2018.2

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.06.2020/27.07.2020/8.08.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией «Лундбек». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Lundbeck. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Милыхина И.В. <http://orcid.org/0000-0002-6433-542X>

К вопросу о гетерогенности депрессии при болезни Паркинсона

Нодель М.Р.^{1,2}, Яхно Н.Н.¹

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

²Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²Россия, 129226, Москва, 1-я ул. Леонова, 16

Депрессия при болезни Паркинсона (БП) — одно из ведущих проявлений заболевания, снижающих качество жизни больных.

Цель исследования — сравнение клинических особенностей депрессии на разных стадиях БП.

Пациенты и методы. Обследованы 162 пациента с БП без деменции (возраст — $62,14 \pm 1,99$ года, длительность БП — $5,78 \pm 0,58$ года, стадия — $2,5 \pm 0,6$). Применялись Унифицированная шкала оценки БП, опросники Бека, Спилбергера, утомляемости при БП (PFS-16), шкала апатии Старкштейна. При недостаточной коррекции двигательных нарушений назначались дофаминергические препараты (ДАП). Антидепрессанты во время исследования не применялись. Длительность наблюдения составила 18 мес.

Результаты и обсуждение. Депрессия была выявлена у 136 (84%) пациентов. У 16 (12%) пациентов симптомы депрессии появились за 1–8 лет до развития двигательных симптомов (ДС), у 37 (27%) — в первые 2 года от начала ДС, у 44 (32%) — на 2–3-й стадиях по Хен–Яру без двигательных флуктуаций (ДФ) и у 39 (29%) с возникновением ДФ. Большая тяжесть депрессии отмечена в случаях ее развития на додвигательной стадии и в период возникновения ДФ. В ходе наблюдения проявления депрессии у 16% больных на фоне приема ДАП исчезли, у 9% они имели ремиттирующее течение, у 11% — нарастали, у 64% — оставались стабильными. У пациентов с началом депрессии на додвигательной стадии отмечались прогрессирующее течение депрессии и низкая эффективность ДАП: нарастание тяжести в 30% случаев несмотря на терапию, регресс — лишь в 10% случаев (в сравнении с 25–45% при начале депрессии на фоне ДС). В случаях депрессии с началом в первые 2 года после появления ДС ее регресс отмечался у 45% больных; в группе пациентов с появлением депрессии на фоне ДФ у 77,8% отмечалось ее устойчивое течение с небольшими колебаниями степени тяжести.

Заключение. Депрессия при БП является неоднородным аффективным расстройством. Относительно благоприятный вариант течения депрессии наблюдается при ее возникновении в первые 2 года от появления ДС. Большая тяжесть депрессии, наряду с неэффективностью ДАП, отмечается при ее возникновении на додвигательной стадии БП и на этапе ДФ.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; депрессия; течение; гетерогенность.

Контакты: Марина Романовна Нодель; nodell_m@yahoo.com

Для ссылки: Нодель МР, Яхно НН. К вопросу о гетерогенности депрессии при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):46–52. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-46-52

On the heterogeneity of depression in Parkinson's disease

Nodel M.R.^{1,2}, Yakhno N.N.¹

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Research and Clinical Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian

National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021, Russia; ²16, First Leonov St., Moscow 129226, Russia

Depression in Parkinson's disease (PD) is one of the leading manifestations of the disease, which reduces quality of life in patients.

Objective: to compare the clinical features of depression at different stages of PD.

Patients and methods. Examinations were made in 162 PD patients aged 62.14 ± 1.99 years without dementia (PD duration, 5.78 ± 0.58 years; Stage, 2.5 ± 0.6). The Unified PD Rating Scale (UPDRS), the Beck Depression Inventory (BDI), and the Spielberger Inventory, the 16-Item PD Fatigue Scale (PFS-16), and the Starkstein Apathy Scale were examined. Dopaminergic agents (DAAs) were prescribed when movement disorders were insufficiently corrected. Antidepressants were not used during the investigation. The follow-up period was 18 months.

Results and discussion. Depression was detected in 136 (84%) patients. Depression symptoms appeared in 16 (12%) patients within 1–8 years before the onset of motor symptoms (MS), in 37 (27%) in the first 2 years after the onset of MS, in 44 (32%) at Hoehn–Yahr stages 2–3 without motor fluctuations (MFs), and in 39 (29%) at the onset of MF. The most severity of depression was noted in cases of its development at the premotor stage and in the period of MF occurrence. During the follow-up, the manifestations of depression disappeared in 16% of the patients taking a DAA; these were relapsing-remitting in 9%, progressive in 11%, or remained stable in 64%. The patients with depression occurring at the premotor stage had a progressive course of depression and a low DAA efficacy: an increase in severity in 30% of cases despite therapy and a reversal in only 10% of cases (versus 25–45% of those at depression onset in the presence of MS). In cases of depression occurring in the first

2 years after MS onset, its reversal was observed in 45%; the group of patients with depression onset in the presence of MF showed a stable course with slight severity fluctuations in 77.8%.

Conclusion. Depression in PD is a heterogeneous affective disorder. There is a relatively favorable course of depression when the latter occurs in the first two years of MS onset. Along with DAA inefficacy, the more severity of depression is noted when the latter occurs in the premotor phase of PD and at the stage of MF.

Keywords: Parkinson's disease; depression; course; heterogeneity.

Contact: Marina Romanovna Nodel; nodell_m@yahoo.com

For reference: Nodel MR, Yakhno NN. On the heterogeneity of depression in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):46–52. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-46-52

Болезнь Паркинсона (БП) – мультисистемное нейродегенеративное заболевание с широким спектром нейропсихиатрических нарушений (НПН). Одним из наиболее частых и дезадаптирующих НПН при БП является депрессия, встречающаяся в среднем у 40–50% пациентов с БП, что в несколько раз превышает ее частоту в соответствующей возрастной популяции [1, 2]. Наличие депрессии является фактором, наиболее тесно сопряженным с низкими показателями самооценки физического состояния и качества жизни [3–5]. Депрессия может усугублять двигательные и когнитивные нарушения [6], сокращать продолжительность жизни пациентов с БП [7].

В качестве причин возникновения депрессии при БП рассматриваются психологическая реакция на болезнь и патофизиологические механизмы, обусловленные нейродегенерацией. Ключевым патофизиологическим фактором возникновения депрессии при БП считается моноаминергическая дисрегуляция в структурах лимбической системы и их связей с префронтальной корой, таламусом, вентральным стриатумом вследствие дегенерации ядер ствола мозга – дофаминергического ядра покрышки, серотонинергического ядра шва, норадренергического голубоватого пятна [8, 9].

Один из малоизученных аспектов депрессии при БП – возможность ее манифестации за несколько лет до проявления двигательных симптомов (ДС) заболевания. Отмечено, что депрессия относится к числу факторов риска БП и повышает вероятность развития заболевания примерно в два-три раза [10, 11]. На основании этих данных депрессия включена в критерии ранней диагностики БП наряду с рядом других недвигательных симптомов [12]. Исходя из фактов о проявлении депрессии на разных этапах заболевания, актуальным является вопрос о клинической гетерогенности депрессивного расстройства при БП.

Следует отметить относительную малочисленность долговременных исследований депрессии у пациентов с БП. По результатам 9-летнего наблюдения у 35% пациентов с диагностированной в начале исследования депрессией отмечается положительная динамика, у 34% – стабильное течение, а у 31% – нарастание ее тяжести [13].

Цель исследования – уточнение клинических особенностей депрессии в зависимости от ее возникновения на разных стадиях БП.

Пациенты и методы. В исследование были включены 162 пациента (81 мужчина и 81 женщина) с БП без деменции. Средний возраст составил 62,14±1,99 года, средняя длительность БП – 5,78±0,58 года, стадия по

Хен–Яру – 2,5±0,6. У 52 пациентов была акинетико-ригидная форма БП, у 110 – смешанная. У пациентов до развития депрессии не диагностировалось психическое расстройство, также на момент включения в исследование не проводилась терапия антидепрессантами. Помимо оценки стадии БП по Хен–Яру, применялась Унифицированная шкала оценки БП (УШОБП) в периоде «включения» [14]. Оценка депрессии проводилась по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра, опроснику Бека [15]. Наличие депрессии устанавливалось при наличии 10 баллов и более по суммарной оценке опросника и ведущих симптомов депрессии – чувства печали (тоски) и/или ангедонии продолжительностью ≥2 нед. Применялись опросник тревоги Спилбергера [16], утомляемости при БП (PFS-16) [17], шкала апатии Старкштейна [18].

Обследование пациентов производилось при первом осмотре; 82 пациента с депрессией наблюдались в течение 18 мес (с повторными осмотрами через 6 и 12 мес на фоне коррекции дофаминергической терапии). Основанием для изменения терапии являлась недостаточная коррекция ДС. Коррекция терапии проводилась путем назначения препаратов, содержащих леводопу, коррекции ее дозы (n=28); назначения прамипексола (n=30), разагилина (n=34).

Оценка динамики ДС и НПН осуществлялась в среднем через 4 нед приема препаратов в дозе, оптимальной для коррекции ДС. На основании данных о временном периоде развития депрессии пациенты были разделены на четыре группы:

- 1-я группа (n=16) – пациенты с депрессией, возникшей до появления ДС;
- 2-я группа (n=37) – пациенты с депрессией, возникшей в первые 1–2 года от появления ДС;
- 3-я группа (n=44) – пациенты с депрессией, возникшей спустя 2 года после появления ДС у больных без двигательных флуктуаций (ДФ);
- 4-я группа (n=39) – пациенты с депрессией, возникшей впервые у больных с развитием ДФ (феномена «изнашивания дозы»);
- 5-я группа (n=26) – пациенты без депрессии.

Для анализа значимых различий между подгруппами последовательно применялись post-hoc тест Ньюмена–Келлса и аппарат множественных сравнений, «One-way ANOVA» (однофакторный дисперсионный анализ Фишера и ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса), тесты Стьюдента (в случае необходимости – с поправкой на неравенство дисперсий) и тест Манна–Уитни.

Таблица 1. Сравнение подгрупп пациентов с возможными вариантами депрессии по основным анамнестическим данным и тяжести симптомов болезни

Показатель	Группы с депрессией				5-я группа – без депрессии (n=26)	Достоверность различий
	1-я (n=16)	2-я (n=37)	3-я (n=44)	4-я (n=39)		
Возраст, годы	62,18±8,38	59,35±9,85	65,23±8,83	61,84±8,9	61,27±10,13	Не выявлена
Длительность БП, годы	3,31±2,2	3,08±2,9	5,82±3,45	9,79±3,5	5,04±4,5	p _{4-1,2,3,5} <0,05 p _{3-1,2} <0,05 p ₁₋₅ <0,05
Длительность депрессии, годы	6,26±2,73	2,30±3,26	1,08±2,23	0,31±0,8	–	p _{1-2,3,4} <0,05 p _{2-3,4} <0,05
Стадия по Хен–Яру	2,18±0,6	2,13±0,7	2,57±0,64	2,95±0,66	2,32±0,4	p _{4-1,2,5} <0,05 p _{3-1,2,5} <0,05
УШОБП (двигательные нарушения)	31,77±2,3	31,78±2,4	37,31±1,8	34,66±2,1	33,27±10,23	Не выявлена
Суммарный балл по шкале Бека	23,44±8,09	18,06±7,54	16,46±6,38	20,60±6,16	7,00±1,20	p _{1-2,3,5} <0,05 p _{4-2,3,5} <0,05
Тревога личностная	57,6±2,3	50,24±1,6	50,36±2,3	50,19±0,8	38,63±13,62	p _{1-3,5} <0,05
Тревога ситуационная	36,73±2,29	35,95±2,13	33,17±1,63	42,06±2,15	31,21±4,08	p _{4-1,2,3,5} <0,05
Апатия	13,33±2,91	13,00±1,59	12,33±1,47	14,00±1,31	14,90±1,52	Не выявлена
Утомляемость	3,71±0,20	3,10±0,18	3,16±0,16	3,59±0,15	3,04±0,26	« «

Результаты. Депрессия была выявлена у 136 (84%) пациентов. Средний балл по опроснику Бека составил 18,88±0,78 (разброс от 10 до 57), что соответствует депрессивному расстройству умеренной степени тяжести. У 33% обследованных пациентов отмечалась депрессия легкой степени (субдепрессия), у 22% – умеренной, у 18% – средней тяжести и у 11% – тяжелой степени, что составило соответственно 46,7; 23,7; 18,5 и 11% в подгруппе с депрессией. У 16 (12%) пациентов с диагностированной депрессией снижение фона настроения (длительностью ≥2 нед) появилось за 1–8 лет до проявления ДС БП, у 37 (27%) – в первые 2 года от начала ДС, у 44 (32%) – спустя 2 года (без ДФ) и у 39 (29%) с возникновением ДФ (феномена «изнашивания дозы»; на момент первого осмотра у 4 из 39

пациентов отмечался синдром «включения-выключения»). Более выраженная депрессия отмечена у пациентов с ее началом до дебюта ДС БП и в период появления ДФ в сравнении с пациентами, у которых симптомы депрессии проявились спустя 2 года без ДФ (достоверность различий p<0,05; табл. 1).

Для оценки возможных качественных различий депрессии было проведено сравнение подгрупп пациентов по отдельным шкалам опросника Бека (табл. 2).

Как видно из табл. 2, группа пациентов с началом эмоциональных нарушений на додвигательной стадии (1-я группа) от 2-й и 3-й групп отличалась большей тяжестью ряда симптомов: тоски, пессимизма, плаксивости, апатии, идеаторной заторможенности, чувства вины. Группа боль-

Таблица 2. Сравнение подгрупп пациентов по количественным и качественным особенностям депрессивного расстройства

Шкала опросника Бека*	Группа				Достоверность различий между группами
	1-я	2-я	3-я	4-я	
1. Тоска	1,12±0,6	0,95±0,68	0,45±0,5	0,82±0,7	p ₁₋₃ <0,05 p ₃₋₄ <0,05
2. Пессимизм	1,56±0,7	1,03±0,37	1,09±0,64	1,41±0,85	p _{1-2,3} <0,05 p ₂₋₄ <0,05
5. Чувство вины	1,13±0,7	0,54±0,65	0,43±0,66	0,67±0,32	p _{1-2,3,4} <0,05
7. Самооценка	0,94±1,06	0,22±0,48	0,27±0,54	0,59±0,54	p _{1-2,3} <0,05
10. Плаксивость	0,88±0,8	0,76±1,01	0,41±0,76	0,56±0,68	p ₁₋₃ <0,05
13. Идеаторная заторможенность	1,69±0,6	1,0±0,78	1,14±0,82	1,21±0,86	p _{1-2,3,4} <0,05

Примечание. *Указан номер пункта в опроснике Бека.

ных с дебютом депрессии на фоне ДФ (4-я) от 2-й и 3-й групп отличалась большей выраженностью пессимизма или тоски. При сопоставимой тяжести суммарной оценки депрессии в 1-й и 4-й группах, в 1-й группе отмечена большая выраженность чувства вины и идеаторной заторможенности ($p < 0,05$).

За период наблюдения 82 пациентов в течение 12 мес, как видно из табл. 3, во всех группах доминировало стабильное течение депрессии. Симптомы депрессии исчезли у 16% пациентов; у 8,5% больных отмечалось ремиттирующее течение (с периодами исчезновения на несколько месяцев и возобновления), у 11% пациентов проявления депрессии нарастали, у 64% — оставались относительно стабильными. Относительно благоприятный вариант течения депрессии с ее регрессом (у 25% больных) отмечался при начале депрессии в первые 2 года от начала двигательных нарушений. Менее благоприятный вариант течения депрессии в виде нарастания ее тяжести (в 30% случаев) и сохранения (в 60% случаев) отмечен у пациентов с началом аффективных расстройств на додвигательной стадии БП. В группе с появлением депрессии на фоне ДФ у большинства пациентов (77,8%) отмечалось стабильное течение с небольшими колебаниями степени ее тяжести.

Обсуждение. По нашим данным, симптомы депрессии (преимущественно легкой и умеренной степени) выявляются более чем у 80% больных с БП. Включение пациентов в группу с депрессией с учетом диагностических критериев депрессивного эпизода — наличия снижения настроения и/или ангедонии (продолжительностью ≥ 2 нед) уменьшили вероятность возможной ее гипердиагностики. Вопрос о частоте клинически значимой депрессии при БП является одним из дискуссионных. По данным D. Aarsland и соавт. [1], она составляет 30–40%. С другой стороны, специализированное сравнительное исследование влияния субпороговой депрессии (10–15 баллов по опроснику Бека) на самооценку качества жизни больных с БП продемонстрировало ее значимое негативное воздействие [19].

Подтвердились результаты нашего предыдущего исследования, свидетельствующие об отсутствии значимой зависимости тяжести депрессии от степени выраженности ДС [20]. Отсутствие связи депрессии с апатией и утомляемостью подтверждает относительную феноменологическую самостоятельность этих НПН при БП [21, 22].

Выраженная тяжесть депрессии отмечена у пациентов с ее началом до появления ДС, а также на развернутых этапах заболевания у больных с ДФ. Более чем у половины пациентов с депрессией отмечалось хроническое течение. Большой регресс симптомов депрессии выявлен при де-

прессии с началом в первые 2 года БП. Наименее благоприятный вариант течения депрессии с тенденцией к нарастанию ее тяжести отмечен у пациентов с началом аффективных расстройств на додвигательной стадии БП. Относительно стабильное течение депрессии с небольшими колебаниями степени ее тяжести отмечено при ее начале в период развития ДФ.

Выявлено, что депрессия с началом на додвигательной стадии отличается особенностями психопатологии в виде большей выраженности чувства вины и идеаторной заторможенности. Последний факт обращает на себя внимание в связи с тем, что малая выраженность или отсутствие чувства вины рассматривается как один из значимых отличительных признаков депрессии при БП от эндогенных депрессий [23], для которых чувство вины является характерным симптомом [24].

В связи с выявленными клиническими особенностями течения депрессии актуален вопрос об этиологической и патофизиологической общности «додвигательной» депрессии и депрессии, появившейся с началом или после проявления симптомов паркинсонизма. Наши данные согласуются с результатами работы N. Клерас и соавт. [25], где также отмечены большая тяжесть депрессии, более низкая самооценка эмоциональных аспектов качества жизни у пациентов с началом депрессии на додвигательном этапе БП.

Вопросы этиологии и патофизиологии, лежащей в основе причинно-следственной связи между появлением депрессии до развития двигательных симптомов и последующим развитием клинической картины БП, являются весьма дискуссионными. Депрессия рассматривается в качестве фактора риска БП или как ранний недвигательный симптом заболевания [10, 11]. Возникновение депрессии на додвигательной стадии БП может объясняться общими патофизиологическими механизмами, лежащими в основе депрессии и последующей манифестации БП: дегенеративными изменениями в серотонинергическом и норадренергическом ядрах ствола мозга с дисфункцией соответствующих нейромедиаторных систем в лимбической системе, т. е. начальными проявлениями БП [26]. Предрасположенность к развитию депрессии, повышенная тревожность как особенности личности могут, наряду с другими описанными особенностями поведения (невысокий риск развития пристрастия к курению, употреблению кофе; консерватизм, педантичность), отражать особенности функционирования мезолимбической дофаминергической системы у пациентов с предрасположенностью к БП [27]. В пользу данной концепции свидетельствуют и полученные данные о более высокой

Таблица 3. Динамика депрессии в течение периода наблюдения, n (%)

Показатель	Группа				Всего
	1-я	2-я	3-я	4-я	
Число пациентов	10 (12)	20 (24)	25 (31)	27 (33)	82 (100)
Динамика депрессии:					
регресс	1 (10)	5 (25)	4 (16)	3 (11)	13 (15,9)
рецидивирующее течение	0	4 (20)	2 (8)	1 (3,7)	7 (8,5)
нарастание тяжести	3 (30)	1 (5)	3 (12)	2 (7,3)	9 (11)
стабильное течение	6 (60)	10 (50)	16 (64)	21 (77)	53 (64,6)

личностной тревожности у пациентов с БП и «додвигательной» депрессией в сравнении с депрессией, развившейся на развернутых стадиях БП. Не исключено, что часть случаев депрессии у пациентов с БП могут быть обусловлены сопутствующим эндогенным психическим заболеванием. Представляют интерес данные о большем риске развития БП у пациентов с биполярным расстройством по сравнению с общей популяцией [28].

Свидетельства дисфункции мезолимбического дофаминергического пути, серотонинергической и норадренергической дизрегуляции в структурах лимбической системы у пациентов с БП и депрессией получены в ходе функциональных нейровизуализационных исследований [29]. Подтверждена возможность поражения серотонинергической системы на додвигательной стадии заболевания при обследовании членов семьи с вариантом аутосомно-доминантного паркинсонизма [30]. Однако результаты сопоставления клинических характеристик депрессии и нейровизуализационных показателей — маркеров дисфункции отдельных нейромедиаторных систем — в определенной степени варьируют в разных работах. Продемонстрирована как доминирующая роль серотонинергической дисфункции в развитии депрессии [31], так и, наоборот, отсутствие корреляции между показателями ее функционирования и выраженностью аффективных нарушений при БП [32, 33]. В исследовании P. Remy и соавт. [34] подтверждена дофаминергическая и норадренергическая денервация лимбической системы у пациентов с БП и депрессией. Свидетельством значимой роли дофаминергического дефицита в генезе депрессии при БП является антидепрессивный эффект дофаминергической терапии [35, 36].

Одним из объяснений диссоциации данных литературы является допущение, что на разных этапах БП, с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания, в патологический процесс в большей степени вовлекаются отдельные функциональные подсистемы нейронных сетей, объединяющих структуры ствола мозга, базальные ганглии, структуры лимбической системы и префронтальной коры.

Выраженная тяжесть, клинические особенности, неэффективность дофаминергических препаратов (ДАП) при начале депрессии на додвигательной стадии косвенно свидетельствуют об относительной патофизиологической самостоятельности данного варианта депрессии при БП с преимущественной вовлеченностью недофаминергических механизмов («недофачувствительная» депрессия). Ранней вовлеченностью недофаминергических систем, как показателем мультигенности заболевания, можно объяснить полученную Y.-H. Wu и соавт. [37] связь додвигательной депрессии с большей вероятностью развития деменции, меньшей продолжительностью жизни.

Относительно благоприятное течение депрессии при ее возникновении в первые 2 года заболевания с положительной динамикой на фоне терапии, направленной на устранение ДС, свидетельствуют о значимой роли психологической реакции на заболевание, а также возможном участии дофаминергических механизмов в ее патофизиологии. Стабильное течение депрессии при возникновении ее во временной связи с ДФ может быть обусловлено мультинейромедиаторной дисфункцией в структурах лимбической системы (на фоне «пульсирующей» дофаминергической стиму-

ляции) на поздних стадиях БП. Кроме того, для развития данного варианта депрессии значимы также и психологические (нозогенные) реакции в ответ на усиление дезадаптации, что подтверждается высокой ситуационной тревогой у пациентов этой группы. Наши данные согласуются с результатами других исследований о преимущественно хроническом течении депрессии у пациентов с БП, а также свидетельствуют о необходимости оценки периода возникновения аффективного расстройства для более точного прогноза его течения и подбора дальнейшей терапии.

Заключение. Основным итогом проведенного исследования являются свидетельства неоднородности депрессии у пациентов с БП с позиции особенностей психопатологической структуры и течения. Полагаем, что оценка стадии заболевания, на фоне которой аффективные расстройства проявились впервые, является целесообразной для уточнения дальнейшего прогноза и подходов к ее терапии. В случае развития депрессии на додвигательной стадии болезни обоснованно назначение антидепрессантов (препаратами первого выбора являются ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) совместно с противопаркинсонической терапией. При появлении депрессии в начале заболевания или на фоне развития ДФ в первую очередь необходимо оптимизировать дофаминергическую терапию, а вопрос о назначении антидепрессанта следует решать в зависимости от тяжести имеющегося депрессивного расстройства и эффективности дофаминергической терапии в отношении депрессии.

Психологическая помощь должна быть облигатной составляющей комплексной терапии у пациентов с впервые диагностированным заболеванием, имеющей целью профилактику и терапию нозогенных (реактивных) депрессий. Расширяется доказательная база эффективности когнитивно-поведенческой терапии у пациентов с БП и депрессией [38]. Полагаем, что перспективным является уточнение эффективности этого метода при разных вариантах депрессии с учетом психопатологических особенностей и периода возникновения.

Субъективная оценка начала депрессии и ДС не исключает, что «додвигательная» депрессия развилась на фоне уже имеющихся минимальных симптомов паркинсонизма. Таким образом, дальнейшего изучения требует депрессия, напоминающая по отдельным клиническим признакам эндогенную, появление которой не только предшествовало двигательным нарушениям, но и совпало с ее развитием.

Ограничением работы является отсутствие объективного психопатологического анамнеза, наличие которого позволило бы с большей точностью исключить случаи эндогенного заболевания, уточнить психопатологические особенности депрессии, связанной с течением БП. Дальнейшая совместная работа неврологов и психиатров над вопросами клинко-патофизиологической гетерогенности депрессии у пациентов с БП на основании комплексного неврологического, нейропсихологического и психопатологического подходов оценки симптомов заболевания является перспективным направлением. Полагаем, что целесообразными являются дальнейшие сопоставления особенностей течения депрессии с морфометрическими и функционально-нейровизуализационными данными.

1. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, et al. Depression in Parkinson disease — epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2011 Dec 26;8(1):35-47. doi: 10.1038/nrneurol.2011.189
2. Reijnders J, Ehrt U, Weber W, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23(2):183-9; quiz 313. doi: 10.1002/mds.21803
3. Shrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to quality life in patients with Parkinsons disease? *J Neurol Neurosurg Neurosurg*. 2000 Sep;69(3):308-12. doi: 10.1136/jnnp.69.3.308
4. Mc Kinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinsons disease. *Park Relat Disord*. 2008;14(1):37-42. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.05.009. Epub 2007 Jul 12.
5. Нодель МР. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2015;20(1):20-7. doi: 10.18821/1560-9545-2015-20-1-20-27 [Nodel MR. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinsons disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2015;20(1):20-7. doi: 10.18821/1560-9545-2015-20-1-20-27 (In Russ.)].
6. Pontone G, Bakker C, Chen S, et al. The longitudinal impact of depression on disability in Parkinson disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 May;31(5):458-65. doi: 10.1002/gps.4350. Epub 2015 Aug 18.
7. Нодель МР, Данилова НН, Глозман ЖМ, Яхно НН. Взаимосвязь когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2016;(6):338-43. [Nodel MR, Danilova NN, Glozman GM, Yahno NN. The relationship between cognitive and emotional-affective disorders in patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2016;(6):338-43 (In Russ.)].
8. De Lau L, Verbaan D, Marinus J, van Hilten J. Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jun;20(6):613-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.030. Epub 2014 Mar 12.
9. Castrioto A, Thobois S, Camicella S, et al. Emotional manifestations of PD: Neurobiological basis. *Mo Disord*. 2016 Aug;31(8):1103-13. doi: 10.1002/mds.26587. Epub 2016 Apr 4.
10. Wang S, Mao S, Xiang D, et al. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Aug 30;86:186-92. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.05.025. Epub 2018 May 31.
11. Leentjens AF. Parkinson disease: Depression-risk factor or early symptom in Parkinson disease? *Nat Rev Neurol*. 2015 Aug;11(8):432-3. doi: 10.1038/nrneurol.2015.126. Epub 2015 Jul 28.
12. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1600-11. doi: 10.1002/mds.26431
13. Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, et al. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003 Oct;10(1):23-8. doi: 10.1016/s1353-8020(03)00067-1
14. Fahn S, Elton RL; UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan; 1987. P. 153-63.
15. Beck A, Streer R, Brown G. *Depression Inventory — II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
16. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
17. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Jan;11(1):49-55. doi: 10.1016/j.parkreldis.2004.07.007
18. Pedersen KF, Alves G, Larsen JP, et al. Psychometric properties of the Starkstein Apathy Scale in patients with early untreated Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Feb;20(2):142-8. doi: 10.1097/JGP.0b013e31823038f2
19. Reiff J, Schmidt N, Riebe B. Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Aug 1;26(9):1741-4. doi: 10.1002/mds.23699. Epub 2011 Mar 25.
20. Яхно НН, Нодель МР. Особенности депрессии при болезни Паркинсона. *Доктор.ру*. 2013;(5):50-4. [Nodel MR, Yahno NN. Features of depression in Parkinson's disease. *Doctor.ru*. 2013;(5):50-4 (In Russ.)].
21. Нодель МР, Яхно НН. Апатия при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2014;(1):9-15. [Nodel MR, Yahno NN. Apathy in Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2014;(1):9-15 (In Russ.)].
22. Нодель МР, Яхно НН. Утомляемость при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2017;(5):244-51. [Nodel MR, Yahno NN. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2017;(5):244-51 (In Russ.)].
23. Ehrt U, Bronnick K, Leentjens AFG, et al. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006 Mar;21(3):252-8. doi: 10.1002/gps.1456
24. Смудевич АБ. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. Москва: Медицинское информационное агентство; 2015. 640 с. [Smulevich AB. *Depressii pri psikhicheskikh i somaticheskikh zabolevaniyakh* [Depressions in mental and somatic diseases]. Moscow: Medical information Agency; 2015. 640 p. (In Russ.)].
25. Klepac N, Hajnsek S, Trkulja V. Impact of pre-morbid depression on health-related quality of life in non-demented Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Jan;16(1):21-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.07.003. Epub 2009 Jul 28.
26. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinsons disease. *Neurol Aging*. Mar-Apr 2003;24(2):197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9
27. Ishihara L, Brayne C. What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1066-72. doi: 10.1002/mds.20980
28. Faustino PR, Duarte GS, Chendo I, et al. Risk of Developing Parkinson Disease in Bipolar Disorder. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020 Feb 1;77(2):192-8. doi: 10.1001/jamanneurol.2019.3446
29. Thobois S, Prange S, Sgambato-Faure V, et al. Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety and Depression in Parkinson's Disease: Implication for Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Aug 18;17(10):76. doi: 10.1007/s11910-017-0788-0
30. Wilson H, Dervenoulas G, Pagano G, et al. Serotonergic Pathology and Disease Burden in the Premotor and Motor Phase of A53T α -Synuclein Parkinsonism: A Cross-Sectional Study. *Lancet Neurol*. 2019 Aug;18(8):748-59. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30140-1. Epub 2019 Jun 19.
31. Mailliet A, Krack P, Lhomme E, et al. The Prominent Role of Serotonergic Degeneration in Apathy, Anxiety and Depression in De Novo Parkinson's Disease. *Brain*. 2016 Sep;139(Pt9):2486-502. doi: 10.1093/brain/aww162. Epub 2016 Aug 17.
32. Qamhawi Z, Towey D, Shah B, et al. Clinical Correlates of Raphe Serotonergic Dysfunction in Early Parkinson's Disease. *Brain*. 2015 Oct;138(Pt 10):2964-73. doi: 10.1093/brain/awv215. Epub 2015 Jul 23.
33. Pasquini J, Ceravolo R, Brooks DJ, et al. Progressive Loss of Raphe Nuclei Serotonin Transporter in Early Parkinson's Disease: A Longitudinal 123I-FP-CIT SPECT Study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Apr 5;1353-8020(19):30185-3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.025. Online ahead of print.

34. Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's Disease: Loss of Dopamine and Noradrenaline Innervation in the Limbic System. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1314-22. doi: 10.1093/brain/awh445. Epub 2005 Feb 16.
35. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 Jun;9(6):573-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70106-X. Epub 2010 May 7.
36. Нодель МР, Яхно НН. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(5):32-8. [Nodel MR, Yakhno NH. Mirapex (pramipexol) in the treatment of non-motor disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova*. 2008;108(5):32-8 (In Russ.)].
37. Wu Y-H, Lee W-J, Chen Y-H, et al. Premotor Symptoms as Predictors of Outcome in Parkinson's Disease: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 Aug 17;11(8):e0161271. doi: 10.1371/journal.pone.0161271. eCollection 2016.
38. Zhang Q, Yang X, Song H, et al. Cognitive behavioral therapy for depression and anxiety of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2020 May;39:101111. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101111. Epub 2020 Jan 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

31.07.2020/4.08.2020/20.08.2020

Заявление о конфликте интересов

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

Conflict of Interest Statement

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

Нодель М.Р. <https://orcid.org/0000-0003-2511-5560>

Яхно Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Психологические и медико-генетические аспекты феномена созависимости

Рожнова Т.М.¹, Костюк С.В.², Малыгин В.Л.³, Ениколопов С.Н.⁴, Николенко В.Н.^{1,5}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1; ³Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ⁴Россия, 115522, Москва, Каширское ш., 34; ⁵Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Расстройства поведения зависимого характера относятся к мультифакториальным заболеваниям с клинической, нейрофизиологической и генетической гетерогенностью, высокой коморбидностью с другими расстройствами и низкой курябельностью. Этиопатогенетические механизмы нехимических форм зависимого поведения изучены недостаточно, что затрудняет поиск эффективных терапевтических методик.

Цель исследования — изучить психологический и генетический компоненты аддиктивного расстройства нехимического генеза в форме феномена созависимости.

Пациенты и методы. В исследование включены 256 женщин, которые были распределены в три группы сравнения: женщины с наличием феномена созависимости, фенотипически здоровые и популяционная выборка. Проведено психометрическое тестирование с использованием «Теста руки» Э. Вагнера (адаптация А.И. Герасимова и С.Н. Ениколопова) и изучены клинико-генеалогические характеристики женщин с наличием феномена созависимости.

Результаты и обсуждение. В структуре личностного профиля женщин с наличием феномена созависимости выявлено статистически достоверное преобладание уровня агрессивности в форме аутоагрессии ($t=2,924-3,015$; $p=0,004-0,005$). Клинико-генеалогические характеристики лиц с расстройством поведения аддиктивного характера в форме феномена созависимости свидетельствуют о наличии статистически значимо высокой частоты вторичного алкоголизма среди родственников I, II и обеих степеней родства, а также родственников мужского пола I степени родства ($p<0,001$).

Заключение. Феномен созависимости как нехимическая форма аддикции включает психологический и генетический компоненты. Для женщин с наличием созависимости характерны аутоагрессивные паттерны деструктивного поведения и наследственная отягощенность алкогольной зависимостью. Наличие выявленных психогенетических характеристик можно рассматривать как риск развития аддиктивной патологии и соматоформных расстройств.

Ключевые слова: психическое здоровье; зависимость; созависимость; алкоголизм; родословная; наследственная отягощенность; психогенетика; генетическая детерминированность; генетика поведения; соматоформные расстройства.

Контакты: Татьяна Михайловна Рожнова; stm-i@yandex.ru

Для ссылки: Рожнова ТМ, Костюк СВ, Малыгин ВЛ и др. Психологические и медико-генетические аспекты феномена созависимости. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):53–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-53-59

The phenomenon of codependency: psychological and medical genetic aspects Rozhnova T.M.¹, Kostyuk S.V.², Malygin V.L.³, Enikolopov S.N.⁴, Nikolenko V.N.^{1,5}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Acad. N.P. Bochkov Research Center of Medical Genetics, Moscow; ³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Mental Health Research Center, Moscow; ⁵M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow
¹8, Trubetskaya St., Build 2, Moscow 119991, Russia; ²1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; ³20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ⁴34, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ⁵1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Addictive behavioral disorders are multifactorial diseases with clinical, neurophysiological, and genetic heterogeneity, a high comorbidity with other disorders, and a low curability. The etiopathogenetic mechanisms of non-chemical forms of addictive behavior have not been sufficiently studied, which makes it difficult to search for effective therapeutic procedures.

Objective: to study the psychological and genetic components of a non-chemical addictive disorder as the phenomenon of codependency.

Patients and methods. The investigation enrolled 256 women who were divided into three comparison groups: 1) those with the phenomenon of codependency, 2) phenotypically healthy women; 3) a population sample. Psychometric testing was carried out using the «Hand Test» by E. Wagner (adapted by A.I. Gerasimov and S.N. Enikolopov) and the clinical and genealogical characteristics of women with the phenomenon of codependency were studied.

Results and discussion. There was a statistically significant predominance of the level of aggressiveness as autoaggression in the structure of the personality profile of women with the phenomenon of codependency ($t=2.924-3.015$; $p=0.004-0.005$). The clinical and genealogical

characteristics of persons with addictive behavioral disorder as the phenomenon of codependency suggest that there is a statistically significantly high frequency of secondary alcoholism among first-degree and second-degree relatives or both and first-degree male relatives ($p < 0.001$).

Conclusion. The phenomenon of codependency as a non-chemical addiction includes psychological and genetic components. Women with codependency had autoaggressive destructive behavior patterns and a family history of alcoholism. The identified psychogenic characteristics can be considered as a risk for an addictive disease and somatoform disorders.

Keywords: mental health; dependence; codependency; alcoholism; pedigree; hereditary load; psychogenetics; genetic determinancy; behavioral genetics; somatoform disorders.

Contact: Tatiana Mikhailovna Rozhnova; stm-i@yandex.ru

For reference: Rozhnova TM, Kostyuk SV, Malygin VL, et al. The phenomenon of codependency: psychological and medical genetic aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):53–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-53-59

Психические расстройства являются одной из наиболее значимых проблем общественного здравоохранения в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), будучи третьей из ведущих причин утраты лет жизни в связи с болезнью и преждевременной смертью, вслед за сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, и ведущей причиной инвалидности, в том числе в результате аутоагрессивного поведения [1].

Особенностью нозологической структуры расстройств психического здоровья современного населения мира является уменьшение числа острых, тяжело протекающих инкурабельных психозов и увеличение количества расстройств невротического спектра, сочетающихся с психосоматическими заболеваниями. Феномен созависимости, как форма нарушения поведения зависимого характера нехимического генеза, включающая деструктивные паттерны поведения аутоагрессивного характера, в настоящее время рассматривается преимущественно в аспекте посттравматического стрессового расстройства без учета структуры личности и генетических характеристик пациентов [2–4]. Исследование этой формы нарушения поведения сопряжено с трудностями, обусловленными отсутствием единой дефиниции, неизученностью этиопатогенетических механизмов феномена, а также отсутствием психометрических инструментов для его изучения [5, 6]. При этом следует отметить, что реакция на стрессогенную ситуацию, в соответствии с теорией Ганса Селье (H. Selye), зависит от эмоциональной устойчивости личности, жизненного опыта и наследственности, что в целом определяет стрессоустойчивость организма [7, 8]. Фенотипическая вариативность психической патологии аддиктивного характера обусловлена комбинацией психологических особенностей индивидуума, составляющих 40–50% общей дисперсии [9], и генетических факторов, вклад которых соответствует 50–60% [10].

Цель исследования – изучение психологического и генетического компонентов аддиктивного расстройства нехимического генеза в форме феномена созависимости.

Пациенты и методы. Данная работа является частью интегрального психогенетического и психосоциального экспериментального аналитического исследования типа «случай–контроль», включившей обследование трех групп женщин ($n=256$): в первую группу вошли женщины с наличием расстройства по типу зависимой личности в форме феномена созависимости, не злоупотребляющие алко-

голем ($n=120$), во вторую – фенотипически здоровые в отношении алкогольной зависимости и феномена созависимости женщины ($n=61$), третью группу составили женщины популяционной выборки г. Москвы ($n=75$). В анализ включены 3811 человек. Средний возраст обследованных составил $46,4 \pm 11,8$ года; в выборку включались неродственные индивиды.

В работе использовали ряд **методов исследования**:

- *клинико-психопатологический* (диагностика состояния респондентов проводилась в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра);
- *психологический*. Психодиагностическое типирование выполнено с использованием комплекса психологических методик: оценка созависимости по R.T. Potter-Efron и P.S. Potter-Efron [11]; шкала созависимости J.L. Fisher, L. Spann и D. Crawford [12]; вопросы для самодиагностики по созависимости Е.В. Богиной [13]; психометрическое тестирование проводилось с использованием проективной методики исследования личности «Тест руки» Э. Вагнера (адаптация А.И. Герасимова и С.Н. Ениколопова) [14]; протоколы тестирования обрабатывались в соответствии с требуемой процедурой, включая построение усредненных личностных профилей сравниваемых групп;
- *клинико-генеалогический*;
- *математико-статистический* (одномерный дисперсионный анализ с использованием критерия Фишера, сравнение средних величин с применением t -критерия Стьюдента; анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2).

Психодиагностическое типирование на предмет наличия расстройства поведения созависимого характера с использованием указанного выше набора тестов (R.T. Potter-Efron и P.S. Potter-Efron; J.L. Fisher, L. Spann, D. Crawford; Е.В. Богиной) позволило установить наличие феномена созависимости у 100% женщин исследуемой группы.

Результаты. Результаты исследования уровня агрессивности у лиц с наличием созависимой формы поведения и респондентов нормативной и популяционной выборок представлены на рис. 1.

Данные психометрического обследования свидетельствуют о статистически достоверно высоком уровне

агрессии у женщин с наличием созависимого поведения (-1,07 балла) при сравнении с показателями агрессивности фенотипически здоровых женщин (+0,80 балла; $t=2,924$; $p=0,005$). Отрицательные значения показателей агрессии указывают на аутоагрессивную направленность деструкции, что свидетельствует о склонности созависимых женщин причинять себе вред посредством разных форм поведения, включая психологические и физические способы саморазрушения. Характер агрессивности женщин популяционной выборки (+0,69 балла) имеет гетероагрессивный вектор, соответствует агрессивному профилю и поведенческим паттернам женщин нормативной выборки и статистически значимо отличается от показателей агрессивности женщин с созависимой формой поведения (-1,07 балла; $t=3,9015$; $p=0,004$).

В процессе составления родословных женщин с наличием аддиктивного расстройства в виде феномена созависимости, не злоупотребляющих алкоголем, и фенотипически здоровых в отношении анализируемых форм созависимого поведения у женщин контрольной группы регистрировались: случаи алкогольной зависимости среди всех видов родственников I степени родства, частота се-

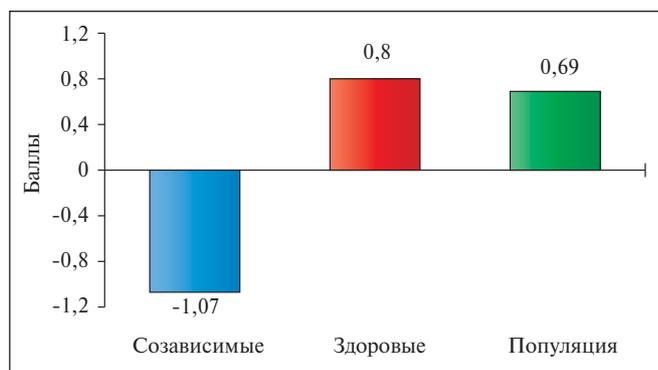


Рис. 1. Показатели агрессивности женщин с наличием феномена созависимости, фенотипически здоровых и популяционной выборки, полученные с помощью проективной методики исследования личности «Тест руки» Э. Вагнера (адаптация А.И. Герасимова и С.Н. Ениколопова).

* — статистически достоверно при $p<0,05$

Таблица 1. Синдром алкогольной зависимости среди родственников I степени родства женщин с наличием феномена созависимости и женщин контрольной группы

Вид родства	Синдром алкогольной зависимости среди родственников I степени родства				p
	женщин с феноменом созависимости (n=120), n (%)	женщин, фенотипически здоровых (n=61), n (%)	95% ДИ женщин созависимые	95% ДИ женщин здоровые	
Отец	80 (66,7)	6 (9,8)	58,3–74,2	4,7–18,1	<0,001
Мать	5 (4,2)	0	1,9–8,3	0–5,9	0,124
Братья	78 (60,5)	4 (5,1)	52,3–68,2	2,1–10,8	<0,001
Сестры	8 (6,0)	0	3,1–10,5	0–6,7	0,064

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

кундарного алкоголизма (случаи алкоголизма, неоднократно встречающиеся в родословной) суммарно среди родственников I и II степеней родства, а также общее количество зависимых от алкоголя среди родственников обеих степеней родства.

Частота алкогольной зависимости среди всех видов родственников I степени родства обследованных женщин представлена в табл. 1.

Анализ генеалогии женщин с социально приемлемой формой употребления алкоголя и наличием феномена созависимости позволил получить представленные ниже результаты клинико-генеалогического исследования.

Частота алкогольной зависимости среди всех видов родственников женщин исследуемой группы с наличием феномена созависимости и фенотипически здоровых женщин группы контроля соответствует доверительному интервалу аналогичных субпопуляций. Математический анализ частоты алкоголизма среди родственников I степени родства женщин с наличием аддиктивного поведения в форме феномена созависимости и женщин, фенотипически здоровых в отношении анализируемого признака, выявил статистически значимое преобладание частоты синдрома алкогольной зависимости среди отцов ($p<0,001$) и братьев ($p<0,001$) женщин с расстройством поведения созависимого характера.

Высокие показатели алкогольной зависимости среди матерей и сестер женщин с созависимой формой поведения не достигают уровня статической значимости, при этом различия в частоте алкоголизма среди сестер созависимых женщин и женщин контрольной группы близки к достоверности ($p=0,064$).

Анализ потребления алкоголя среди всех видов родственников I степени родства женщин-пробандов свидетельствует о накоплении случаев вторичного алкоголизма в генеалогиях женщин с наличием расстройства поведения созависимого характера. На рис. 2 наглядно представлены полученные данные.

Из общего числа родственников I степени родства созависимых женщин 34,1% ($n=171$) больны алкоголизмом. В контрольной группе фенотипически здоровых женщин алкогольная зависимость зарегистрирована только среди родственников мужского пола и в целом составляет 4% ($n=10$).

Полученные в выполненном исследовании данные свидетельствуют о высокой частоте вторичного алкоголизма среди родственников I степени родства женщин с наличием феномена созависимости и о преобладании синдрома алкогольной зависимости среди родственников мужского пола.

Включение в анализ родственников II степени родства женщин обследованных групп — с наличием феномена созависимости и здоровых в фенотипе — расширило наши знания о генетической составляющей изучаемой нехимической формы зависимого поведения (табл. 2).

Частота вторичного алкоголизма среди родственников обо-

пола этой степени родства женщин с расстройством поведения созависимого характера составляет 20,3% (n=519). В группе контроля частота алкоголизма среди родственников II степени родства соответствует 3,1% (n=10).

Общее количество больных алкоголизмом среди всех обследованных родственников обеих степеней родства в группе женщин с наличием феномена созависимости составляет 690 человек (22,6%); в выборке женщин, здоровых в отношении анализируемого признака, этот показатель составляет 20 (3,5%).

Сравнительный анализ частот алкогольной зависимости среди всех родственников I, II и обеих степеней родства женщин с расстройством поведения созависимого характера и женщин, фенотипически здоровых в отношении анализируемого признака, выявил статистически достоверные различия во всех группах родства (p<0,001). Визуализация значений анализируемого признака представлена на рис. 3.

Обсуждение. В представленной работе, выполненной в дизайне междисциплинарного психогенетического исследования, включившего психометрическое тестирование и клинико-генеалогическое обследование, получены данные о наличии психологического и генетического компонентов в формировании зависимого поведения в форме феномена созависимости.

Результаты психодиагностического тестирования с использованием проективной методики исследования личности «Тест руки» Э. Вагнера (адаптация А.И. Герасимова и С.Н. Ениколопова) свидетельствуют о деструктивном профиле личности созависимых индивидов с аутоагрессивным вектором поведенческих паттернов, являющимся фоном для формирования психосоматических заболеваний. Так, исследование, посвященное изучению частоты выявления и структуры клинических проявлений психических и поведенческих расстройств среди супруг ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков, выявило, что доля соматоформных расстройств в структуре клинико-психопатологических проявлений созависимости составляет 13,3% [15]. Ряд исследователей отмечают, что для созависимых женщин характерно сочетание дисфункции психического здоровья и высокого риска возникновения физических расстройств [16, 17], а также более низкое качество жизни в психологической и физической областях по сравнению с самими потребителями наркотиков и с представителями общей популяции [18].

Следует отметить, что наиболее разрушительными для организма являются психологические стрессы, подразделяемые на информационные и эмоциональные. Факт совместного проживания с больным алкоголизмом или лицом с иным видом зависимого поведения, преимущественно химического генеза, можно рассматривать как форму аутоагрессивного поведения с причинением вреда себе посредством психологической интервенции извне, не исключаяющей физическое насилие. Умеренные положительные показатели агрессивности

женщин из нормативной выборки свидетельствуют о гетероагрессивной направленности личности, потенциальной готовности, в случае возникновения опасности или угрозы извне, проявить враждебность и защитить свои интересы и права, а также, косвенно, о признании чужих прав на безопасность и защищенность. Полученные в данном исследовании результаты соответствуют описанию личностных особенностей женщин, состоящих в супружеских отношениях с мужчинами, зависимыми от психоактивных веществ, рядом авторов, указывающих на аутоагрессивные формы поведения, суицидального и несуйцидального характера, у жен химических аддиктов, включая поражение соматической сферы, рискованные и виктимные паттерны поведения [2, 19–22]. Работы, выполненные в области интерперсональных отношений в аддиктивных семьях, свидетельствуют о том, что созависимые жены страдают от эмоциональных конфликтов, психоэмоционального перенапряжения, неадекватного поведения химических аддиктов, часто обращаются к врачу и принимают лекарственные препараты; в целом, для женщин с наличием созависимости характерно дисфункциональное поведение [23, 24]. Свойственное созависимым личностям неудовлетворение своих жизненно важных потребностей по причине низкой самооценки и чувства вины [23, 25, 26] также свидетельствует о наличии аутоагрессии в личностном профиле нехимических аддиктов, выявленной в представленном исследовании. Описательный анализ функционирования семьи аддиктов показал, что созависимым индивидам

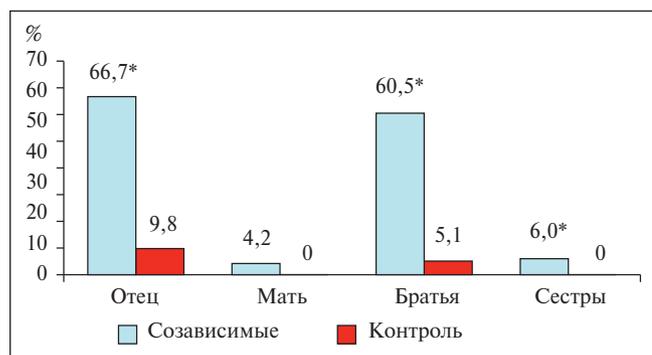


Рис. 2. Частота алкоголизма среди родственников I степени родства женщин с наличием феномена созависимости и женщин контрольной группы.
* – статистически достоверно при p<0,05

Таблица 2.

Синдром алкогольной зависимости среди родственников I и II степеней родства женщин с наличием феномена созависимости и женщин контрольной группы

Вид родства	Синдром алкогольной зависимости среди родственников I и II степеней родства				p
	женщин с феноменом созависимости (n=120), n (%)	женщин, фенотипически здоровых (n=61), n (%)	созависимые	здоровые	
I	171 (34,1)	10 (4,0)	30,1–38,2	2,2–6,6	<0,001
II	519 (20,3)	10 (3,1)	18,7–21,9	1,7–5,3	<0,001
Всего ...	690 (22,6)	20 (3,5)	21,1–24,0	2,3–5,1	<0,001

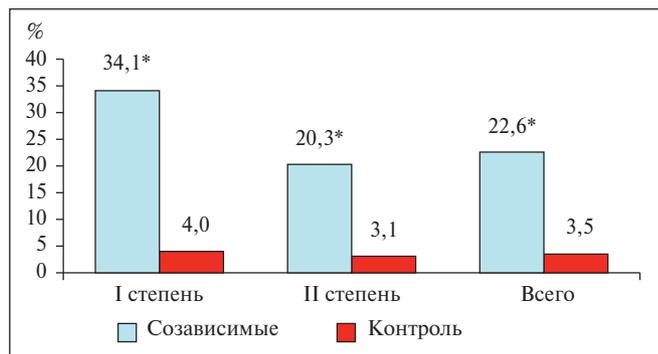


Рис. 3. Синдром алкогольной зависимости среди родственников I и II степеней родства женщин с наличием феномена созависимости и женщин контрольной группы.
* – статистически достоверно при $p < 0,05$

свойственны самопожертвование (52%), эмоциональная перегрузка (88%), пренебрежение собой и своими потребностями (75%), что рассматривается авторами как факторы риска возникновения расстройств психического и физического уровней [17].

М.Г. McGrath и В. Oakley [6] при психологической характеристике созависимых женщин делают акцент на поступках, которые находятся на грани (или за гранью) причинения себе вреда.

Клинико-генеалогическое обследование женщин с расстройством поведения созависимого характера выявило статистически значимо высокую частоту вторичного алкоголизма с преимущественным поражением индивидов мужского пола в родословных лиц с наличием расстройства поведения зависимого характера в форме феномена созависимости.

Представленные выше частоты алкогольной зависимости среди родственников I, II и обеих степеней родства женщин с расстройством поведения созависимого характера (20,3–34,1%) превышают частоту этой патологии в общей популяции, где, по данным ВОЗ, она составляет 1–10% взрослого населения экономически развитых стран без учета фактора пола [27]. Встречаемость алкоголизма в родословных женщин, фенотипически здоровых в отношении анализируемых видов расстройств поведения (3,1–4%), находится в пределах популяционной частоты. В России, по данным за 2012 г., количество зарегистрированных больных алкоголизмом составляет 1,7% населения страны [28]. Учитывая возможность существования различий эпидемиологических данных в разных популяциях, М. Schuckit оценивает частоту алкоголизма для лиц мужского пола в 5–10%, для женщин – в 1–5% [29].

Наличие генетического фактора в формировании созависимого поведения отмечают ряд исследователей, выявивших высокий риск развития созависимости среди женщин, у отцов которых были проблемы с употреблением алкоголя [23, 30, 31]. Исследование расширенной семьи, включая родителей и сибсов, женщин, состоящих в браке с ВИЧ-инфицированными потребителями инъекционных наркотиков, выполненное с использованием клинико-генеалогического метода, установило, что 82,3% родителей созависимых женщин имели диагноз токсикомании и 77% – иные психические расстройства [15].

Использование близнецового метода при изучении расстройств, обусловленных употреблением алкоголя, установило, что примерно 50% фенотипической дисперсии указанной патологии связано с генетическими факторами [32, 33].

Полученные в представленной работе данные соответствуют исследованиям в области психогенетики и нейрофизиологии расстройства поведения созависимого характера [34, 35], раскрывают определение созависимости, данное А.В. Шаеф: «Созависимость – это болезнь, имеющая множество форм и выражений и происходящая из основного процесса, который я называю процессом развития зависимости» [36], – в той ее части, которая указывает на общность процесса формирования зависимости, а также соответствуют вектору, обозначенному в обзорной работе М.Г. McGrath и В. Oakley [6], посвященной анализу возможных причин и механизмов созависимого поведения, авторы которой считают перспективным направлением изучение феномена созависимости с использованием генетических методов. Результаты клинико-генеалогического исследования свидетельствуют о том, что феномен созависимости составляет фенотипическую дисперсию наследственной отягощенности алкоголизмом, иначе говоря, является фенотипическим вариантом реализации наследственной отягощенности алкогольной зависимостью.

Таким образом, расстройство поведения созависимого характера является многомерной проблемой, на фенотипический вариант которой влияют различные факторы.

Заключение. Феномен созависимости как нехимическая форма аддикции включает психологический и генетический компоненты. Аутоагрессивный вектор личности созависимых индивидов способствует деструктивным формам поведения и формированию расстройств психического и физического спектров и психосоматической патологии. Наследственная отягощенность алкогольной зависимостью родословных созависимых женщин свидетельствует о наличии генетического фактора в патогенезе анализируемой формы аддиктивного расстройства и указывает на целесообразность исследования генетического компонента с использованием молекулярно-генетических технологий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global health estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016 [online database]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html (accessed 15.04.2020).
2. Бисалиев РВ, Вешнева СА. Суицидальное поведение у аддиктов и их родственников. Астрахань: ФГБОУ ВПО АГТУ; 2013. [Bisaliyev RV, Veshneva SA. *Suitsidal'noye povedeniye u addiktov i ikh rodstvennikov* [Suicidal behavior in addicts and their relatives]. Astrakhan': FGBOU VPO AGTU; 2013 (In Russ.).]

3. Beattie M. Codependent no more: How to stop controlling others a. start caring for yourself. Center City (Minn.): Hazelden; 1992.
4. Young E. Co-alcoholism as a Disease: Implications for Psychotherapy. *J Psychoactive Drugs*. Jul-Sep 1987;19(3):257-68. doi: 10.1080/02791072.1987.10472410
5. Рожнова ТМ, Асанов АЮ. Психогенетические основы созависимости. Сообщение I. Постановка проблемы. Наркология. 2010;7(103):84-90. Доступно по ссылке: http://www.narkotiki.ru/50_1182.htm (дата обращения 18.04.2020). [Rozhnova TM, Asanov AYU. The psychogenetics principles of co-dependence. Formulation of the problem. *Narkologija*. 2010;7(103):84-90. Available from: http://www.narkotiki.ru/50_1182.htm (accessed 18.04.2020) (In Russ.)].
6. McGrath MG, Oakley BA. Codependency and Pathological Altruism. In: Oakley B, Knafo A, Madhavan G, Wilson DS, editors. *Pathological altruism*. New York: Oxford University Press; 2011. P. 49-74. doi: 10.1093/acprof:oso/9780199738571.003.0045
7. Selye H. The General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation (two parts). *J Allergy [later and Clinical Immunology]* 1946;17(4):231-47 and 1946;17(6):358-98. doi: 10.1016/0021-8707(46)90148-7 and (conclusion). Accessed April 18, 2020. [https://www.jacionline.org/article/0021-8707\(46\)90159-1/pdf](https://www.jacionline.org/article/0021-8707(46)90159-1/pdf)
8. Selye H. Stress and the General Adaptation Syndrome. *Brit Med J*. 1950 Jun 17;1(4667):1383-92. doi: 10.1136/bmj.1.4667.1383
9. Schuckit MA, Smith TL. Correlates of unpredicted outcomes in sons of alcoholics and controls. *J Stud Alcohol*. 2001 Jul;62(4):477-85. doi: 10.15288/jsa.2001.62.477
10. Grisel JE. Quantitative trait locus analysis. *Alcohol Res Health*. 2000;24(3):169-74. Available from: https://www.researchgate.net/publication/12132372_Quantitative_trait_locus_analysis (accessed 21.04.2020).
11. Potter-Efron RT, Potter-Efron PS. Assessment of co-dependency with individuals from alcoholic and chemically dependent families. *Alcohol Treat Quart*. 1989;6(1):37-57. doi: 10.1300/J020V06N01_04
12. Fischer J, Spann L, Crawford D. Measuring codependency. *Alcohol Treat Quart*. 1991;8(1):87-99. doi: 10.1300/J020V08N01_06
13. Богина ЕВ. Вопросы для самодиагностики по созависимости. Доступно по ссылке: <http://metanoia.msdm.ru/statiy/psiholog/20-support-and-documentation.html> (дата обращения 30.07.2020). [Bogina EV. *Voprosy dly samodiagnostiki po sozavisimosti* [Questions for self-diagnosis on codependency]. Available from: <http://metanoia.msdm.ru/statiy/psiholog/20-support-and-documentation.html> (accessed July 30, 2020) (In Russ.)].
14. Дворянчиков НВ, Герасимов АВ, Ениколопов СН. Возможности психологического исследования в судебной сексологии. В кн.: Юридическая психология. Межвузовский научно-практический сборник. Ставрополь; 2001. С. 68-78. [Dvorynchikov NV, Gerasimov AV, Enikolopov SN. Possibilities of psychological research in forensic sexology. In: *Uridicheskay psihologiya. Mezhvuzovskiy nauchno-prakticheskij sbornik* [Legal psychology. Interuniversity scientific and practical collection]. Stavropol; 2001. P. 68-78 (In Russ.)].
15. Gunko B, Viltsaniuk O, Stepaniuk A. The problem of co-dependence among hiv-infected drug-addicted family members. *Georgian Med News*. 2019 Jan;1(286):87-90.
16. Oxford J, Velleman R, Natera G, et al. Addiction in the family is a major but neglected contributor to the global burden of adult ill-health. *Soc Sci Med*. 2013;78:70-7. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.11.036
17. Borges Bortolon C, Signor L, de Campos Moreira T, et al. Funcionamento familiar e questoes de saude associados com codependencia em familiares de usuarios de drogas. *Cienc Saude Coletiva (Rio de Janeiro)*. Jan 2016;21:1. doi: 10.1590/1413-81232015211.20662014
18. Moreira TC, Rizzieri LF, Fernandes S, et al. Qualidade de vida em usuarios de substancias psicoativas, familiares e nao usuarios por meio do WOOQOL BREF. *Cien Saude Colet*. 2013;18(7):1953-62. doi: 10.1590/S1413-81232013000700010
19. Карпушина СФ. Созависимая аутоагрессивность жен мужчин, страдающих алкогольной зависимостью. Тюменский медицинский журнал. 2017;2(19):21-4. [Karpushina SF. Autoaggression codependent wives of men suffering from alcoholism. *Tyumenskiy medicinskiy journal*. 2017;2(19):21-4 (In Russ.)].
20. Башманов ВВ, Калининко ОЮ. Феномен созависимости: медико-психосоциальный аспект. Вестник новых медицинских технологий. 2015;(1):36-43. Доступно по ссылке: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5093/pdf> (дата обращения 24.07.2020). [Bashmanov VV, Kalinihenko OYu. The phenomenon of co-dependency: the medico-psycho-social aspect. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij*. 2015;(1):36-43. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5093/pdf> (accessed 24.07.2020) (In Russ.)].
21. Меринов АВ, Шитов ЕА, Лукашук АВ, Сомкина ОЮ. Аутоагрессивная характеристика женщин, состоящих в браке с мужчинами, страдающими алкоголизмом. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015;(4):81-6. [Merinov AV, Shitov EA, Lukashuk AV, Somkina OYu. Autoaggressive characteristics of women who are married to men who suffer from alcoholism. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni I.P. Pavlova*. 2015;(4):81-6 (In Russ.)].
22. Меринов АВ, Шитов ЕА, Лукашук АВ и др. Супруги мужчин, страдающих алкогольной зависимостью, имеющие в анамнезе суицидальную попытку: их расширенная клинико-суицидологическая характеристика. Суицидология. 2015;6(3):49-54. [Merinov AV, Shitov EA, Lukashuk AV, et al. Spouses of men with alkohol dependence who have a history of suicidal attempt: their advanced clinical suicidological and psychological characteristics. *Suicidology*. 2015;6(3):49-54 (In Russ.)].
23. Noriega G, Ramos L, Medina-Mora ME, Villa AR. Prevalence of codependence in young women seeking primary health care and associated risk factors. *Am J Orthopsychiat*. 2008 Apr;78(2):199-210. doi: 10.1037/0002-9432.78.2.199
24. Hunt G. «The too-good wife»: alcohol, codependency, and politics of nurturance in Postwar Japan. *Am Ethnol*. 2008;35(3):3038-41. doi: 10.1111/j.1548-1425.2008.00088.x
25. Doba K, Nandrin JL, Dodin V, Antoine P. Is there a family profile of addictive behaviors? Family functioning in anorexia nervosa and drug dependence disorder. *J Clin Psychol*. 2014 Jan;70(1):107-17. doi: 10.1002/jclp.21977. Epub 2013 Jun 21.
26. Beattie M. The new codependency: help and guidance for today's generation. New York: Simon & Schuster; 2009.
27. Контекст психического здоровья. Библиотечный каталог публикаций ВОЗ. Женева: ВОЗ; 2007. Доступно по ссылке: https://www.who.int/mental_health/Mental%20Health%20Context_rus.pdf (дата обращения 18.04.2020). [The mental health context. Geneva: World Health Organization; 2007. Available from: https://www.who.int/mental_health/Mental%20Health%20Context_rus.pdf (accessed 18.04.2020) (In Russ.)].
28. Кошкина ЕА, Киржанова ВВ, Гусева ОИ и др. Оказание наркологической помощи населению Российской Федерации в 2012 г. Вопросы наркологии. 2013;(4):3-18. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20159390> (дата обращения 21.04.2020). [Koshkina EA, Kirzhanova VV, Guseva OI, et al. Delivery of drug dependency treatment to the population of the Russian Federation in 2012. *Voprosy narkologii*. 2013;(4):3-18. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20159390> (accessed 21.04.2020) (In Russ.)].
29. Schuckit MA. Overview: Epidemiology of alcoholism. In: Schuckit MA, ed. *Alcohol patterns and problems* (Series in Psychosocial Epidemiology). New Brunswick: Rutgers University Press; 1985. P. 1-42. Available from: <https://www.goodreads.com/book/show/5482301-alcohol-patterns-and-problems> (accessed 21.04.2020).

30. Dear G, Roberts C. The validation of the holyoake codependency index. *J Psychol.* 2005 Jul;139(4):293-313.
doi: 10.3200/JRLP.139.4.293-314
31. Bortolon CB, Ferigolo M, Grossi R, et al. Avaliacao das crenças codependentes e dos estagios de mudanca em familiares de usuarios de drogas que ligaram para um servico de teleatendimento. *Rev AMRIGS.* 2010;54(4):432-6.
32. Sanchez-Roige S, Palmer AA, Fontanillas P, et al. Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in Two Population-Based Cohorts. *Am J Psychiatry.* 2019 Feb 1;176(2):107-18.
doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18040369. Epub 2018 Oct 19.
33. Verhulst B, Neale MC, Kendler KS. The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Med.* 2015 Apr;45(5):1061-72.
doi: 10.1017/S0033291714002165. Epub 2014 Aug 29.
34. Рожнова ТМ. Способ определения предрасположенности к аддиктивным расстройствам в форме алкогольной зависимости и/или созависимости. Патент РФ 2296994, 10 апреля 2007.
[Rozhnova TM. *Sposob opredeleniy predraspolozhennosti k addiktivnym rasstroystvam v forme alkogolnoy zavisimosti i/ili sozavisimosti* [Method for determining predisposition to addictive disorders in the form of alcohol dependence and/or codependency]. Patent RU 2296994C1; April 10, 2007 (In Russ.)].
35. Рожнова ТМ. Способ прогнозирования индивидуального риска развития расстройств поведения аддиктивного характера. Патент РФ 2621171, 31 мая 2017.
[Rozhnova TM. *Sposob prognozirovaniy riska razvitiy rasstroystv povedeniy addiktivnogo haraktera* [A method for predicting the individual risk of developing addictive behavior disorders]. Patent RU 2621171C1; May 31, 2017 (In Russ.)].
36. Schaeff AW. Co-dependence: Misunderstood – mistreated. San-Francisco: Harper and Row; 1986.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
31.07.2020/3.09.2020/9.09.2020

Заявление о конфликте интересов

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

Conflict of Interest Statement

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

Рожнова Т.М. <http://orcid.org/0000-0002-3323-5303>
Костюк С.В. <http://orcid.org/0000-0003-2116-1244>
Мальгин В.Л. <http://orcid.org/0000-0002-0269-7361>
Ениколопов С.Н. <http://orcid.org/0000-0002-7899-424X>
Николенко В.Н. <http://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Невропатическая боль при ревматоидном артрите

Филатова Е.С.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Парфенов В.А.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Цель исследования – выявление признаков невропатической боли (НБ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на основании опросника Pain DETECT и неврологического обследования.

Пациенты и методы. Обследованы 208 пациентов (39 мужчин и 169 женщин, средний возраст – 47,7 года) с РА с хроническим болевым синдромом. Пациентам были проведены ревматологическое и неврологическое обследование, диагностика НБ с помощью опросника PainDETECT, оценка выраженности воспаления (индекс DAS28), интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, аффективных нарушений (HADS), а также качества жизни (EQ-5D).

Результаты и обсуждение. Умеренную и высокую активность заболевания по DAS28 имели 172 пациента (82,7%). Признаки возможной и высоковероятной НБ по опроснику PainDETECT выявлялись у 29,8 и 26,9% больных соответственно; они достоверно чаще определялись у пациентов, имеющих более выраженный болевой синдром, клинически значимую тревогу и худшее качество жизни, но не были связаны с активностью РА по DAS28. Поражение соматосенсорной нервной системы (полиневропатия, туннельные синдромы, шейная миелопатия) было выявлено у 77,6% пациентов с возможной и у 80,4% – с высоковероятной НБ. У остальных пациентов НБ могла быть вызвана центральной сенситизацией.

Заключение. Хронический болевой синдром у пациентов с РА в стадии обострения обусловлен не только активным воспалительным процессом в области сустава и в окружающих тканях, но и поражением соматосенсорной нервной системы, центральной сенситизацией.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; невропатическая боль; центральная сенситизация.

Контакты: Екатерина Сергеевна Филатова; Es-filatova@mail.ru

Для ссылки: Филатова ЕС, Ли́ла АМ, Парфенов ВА. Невропатическая боль при ревматоидном артрите. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):60–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-60-65

Neuropathic pain in rheumatoid arthritis

Filatova E.S.¹, Lila A.M.^{1,2}, Parfenov V.A.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Objective: to identify the signs of neuropathic pain (NP) in patients with rheumatoid arthritis (RA) on the basis of the PainDETECT questionnaire and neurological examination.

Patients and methods. A total of 208 RA patients (39 men and 169 women; mean age, 47.7 years) with chronic pain syndrome were examined. The patients underwent rheumatological and neurological examinations; NP was diagnosed using the PainDETECT questionnaire; inflammation severity (DAS28 index), pain intensity (VAS), affective disorders (HADS), and quality of life (EQ-5D) were assessed.

Results and discussion. 172 (82.7%) patients had moderate and high disease activity according to the DAS28. The signs of possible and highly probable NP according to the PainDETECT questionnaire were detected in 29.8 and 26.9% of patients, respectively; they were significantly more likely to be detected in patients with more severe pain syndrome, clinically significant anxiety, and worse quality of life, but were unassociated with RA activity according to the DAS28. Somatosensory nervous system injury (polyneuropathy, tunnel syndromes, and cervical myelopathy) was found in 77.6% of patients with possible NP and in 80.4% with highly probable NP. In other patients, NP might be caused by central sensitization.

Conclusion. In patients with a RA exacerbation, chronic pain syndrome is caused not only by an active inflammatory process in the joint area and adjacent tissues, but also by somatosensory nervous system injury and central sensitization.

Keywords: rheumatoid arthritis; neuropathic pain; central sensitization.

Contact: Ekaterina Sergeevna Filatova; Es-filatova@mail.ru

For reference: Filatova ES, Lila AM, Parfenov VA. Neuropathic pain in rheumatoid arthritis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):60–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-60-65

Распространенность ревматоидного артрита (РА), наиболее часто встречающегося аутоиммунного заболевания, среди взрослого населения составляет 0,5–2% [1]. В России в 2002 г. зарегистрировано 280 тыс. пациентов, страдающих достоверным РА (среди них 20 тыс. детей и подростков), а в США – около 2,1 млн [2]. РА характеризуется поражением суставов в виде эрозивного артрита, проявляющегося болью и припухлостью суставов, утренней скованностью, образованием ревматоидных узелков [3].

Наряду с прогрессирующим поражением суставов, потерей подвижности, утомляемостью, внесуставными проявлениями для РА характерна хроническая боль, которую традиционно считают симптомом воспаления, однако она возможна и у пациентов, находящихся в ремиссии [4, 5].

При описании своих жалоб пациенты с РА нередко используют такие термины, как «жжение», «покалывание», или указывают на усиление боли при прикосновении к суставу [6, 7], что характерно для невропатической или дисфункциональной боли.

Частота невропатических дескрипторов при РА варьирует в пределах 17–36% [8–10]. Что касается других ревматических заболеваний, то, например, при остеоартрите их частота составляет 30–66% [11–14], при анкилозирующем спондилите – 13–33,5% [15, 16]. Невропатические дескрипторы боли отмечаются у большинства пациентов с фибромиалгией [17, 18].

Диагностика невропатической и дисфункциональной боли осуществляется с помощью специально разработанных шкал и опросников, а также детального неврологического осмотра. Одним из популярных является опросник PainDETECT, он предназначен для самостоятельного заполнения, состоит из трех визуальных аналоговых шкал (ВАШ): для оценки интенсивности болевого синдрома на момент осмотра, максимального за последние 4 нед и средней интенсивности боли за последние 4 нед [19]. Также в него включены схемы иррадиации боли, характер течения и 7 вопросов, направленных на выявление вызванных и спонтанных феноменов.

В настоящее время имеются лишь единичные работы по анализу невропатического компонента боли при РА, при этом в них использовались только опросники, без неврологического обследования.

Целью нашего исследования было выявление признаков невропатической боли (НБ) у пациентов с РА на основании опросника PainDETECT и неврологического обследования.

Пациенты и методы. Обследованы 208 пациентов (39 мужчин и 169 женщин) с РА, средний возраст – 47,7 [40,5; 57,0] года, предъявляющие жалобы на хроническую боль. Набор пациентов осуществлялся в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой в период 2013–2019 гг.

Критерии включения: 1) диагноз РА в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. [20]; 2) возраст от 18 до 65 лет; 3) подписанное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: 1) наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым син-

дромом, не связанным с заболеванием суставов (корешковый синдром, диабетическая или алкогольная полиневропатия, острое нарушение мозгового кровообращения и др.); 2) наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную оценку болевого синдрома, эмоционального состояния и заполнение опросников.

Всем пациентам были проведены неврологическое и общеклиническое обследование с определением активности заболевания (по индексу DAS28), определение фенотипа боли с помощью опросника PainDETECT, оценка интенсивности боли по ВАШ в покое, определение уровня тревоги и депрессии с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), а также оценка качества жизни по опроснику EQ-5D. Был проведен детальный неврологический осмотр. Пациенты с коморбидными заболеваниями ЦНС были исключены из исследования. Болезненность, ограничение подвижности, припухлость и деформации (нередко выраженные) в области суставов затрудняли оценку мышечной силы, а также определение характера и распространения чувствительных нарушений.

Все пациенты получали базисную противовоспалительную терапию и нестероидные противовоспалительные препараты, последние – постоянно или по требованию.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа качественных переменных применялись абсолютные и относительные величины с установленным уровнем достоверности ($p \geq 0,05$). Учитывались данные, не имеющие нормального распределения, которые выражались через медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Для проверки статистических гипотез применялись непараметрические критерии: Фишера, χ^2 , t-тест Стьюдента, Манна–Уитни.

Результаты. Общие характеристики больных представлены в табл. 1. Среднее значение активности заболевания по индексу DAS28 было 4,8 [3,6; 5,6] балла; таким образом, большинство пациентов имели активную стадию заболевания. На момент включения в исследование длительность болезни составила 7,0 [3,0; 14,0] года, что объясняет преобладание развернутой и поздней клинических стадий у пациентов – 74 (35,6%) и 84 (40,3%) соответственно. Сужение суставной щели и единичные эрозии были выявлены при рентгенологическом исследовании у 91 пациента (43,8%), что соответствует II рентгенологической стадии, у 78 (37,5%) пациентов отмечалась III стадия со множественными эрозиями, значительно реже были установлены I и IV стадии – 10 (4,8%) и 29 (13,9%) больных соответственно. Большинство пациентов, несмотря на значительную длительность заболевания и сохраняющуюся активность воспалительного процесса, относились к I (17,3%) и II (61,1%) функциональным классам (ФК) заболевания, что соответствует отсутствию трудностей в самообслуживании, профессиональной и непрофессиональной деятельности и сохранности функциональной активности.

Из 208 пациентов 11 (5,3%) находились в ремиссии (DAS28 <2,6), 25 (12%) имели низкую (2,6 < DAS28 <3,1), 81 (38,9%) – умеренную (3,1 < DAS28 <5,1) и 91 (43,8%) – высокую активность заболевания (DAS28 >5,1).

Средняя интенсивность болевого синдрома в покое по ВАШ была равна 6,0 [5,0; 7,0] балла, в разбросе от 2 до 10 баллов, причем о клинически значимой боли (≥ 4 баллов) за последние 4 нед сообщили 195 (93,8%) пациентов, независимо от активности их заболевания. Скрининг пациентов по опроснику НБ PainDETECT представлен в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что наряду с такими ноцицептивными феноменами, как усиление болевого ощущения в области пораженного сустава при давлении (59,9%), у пациентов с РА имеется значительное число невропатических дескрипторов (16,3–52,9%). Наиболее частые дескрипторы: покалывание (46,2%), усиление болевого ощущения на холод (30,8%) и онемение (27,4%). Жалобы на иррадиацию боли были отмечены у 55 (26,4%) пациентов.

Анализ опросника PainDETECT показал, что у 43,3% пациентов не имелось НБ, у 29,8% – возможно имелась НБ и у 26,9% – с высокой вероятностью имелась НБ. Клинические характеристики трех групп (I – отсутствие НБ, II – возможная НБ, III – высоковероятная НБ), выделенных с помощью опросника PainDETECT, представлены в табл. 3.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, пациенты с высоковероятной НБ (группа III) имели более высокую интенсивность болевого синдрома в покое по ВАШ, клинически значимую тревогу по шкале HADS и низкое качество жизни по опроснику EQ-5D.

У 55 (26,5%) пациентов отмечалась преимущественно дистальная сенсомоторная полиневропатия, у 14 (6,7%) – туннельные синдромы, у 20 (9,6%) – их сочетание, у 3 (1,5%) – шейная миелопатия, у 8 (3,8%) – сочетание полиневропатии с туннельными синдромами. Поражение соматосенсорной нервной системы (СНС) отмечалось преимущественно у пациентов с высоковероятной и возможной НБ (табл. 4).

Исследование распространенности невропатических феноменов (покалывание, жжение, онемение, аллодиния и др.) выявило их преимущественную локализацию в анатомических зонах за пределами пораженного сустава и соответствии уровню поражения СНС, что было отмечено пациентами на соответствующих рисунках. У каждого пятого пациента с возможной и высоковероятной НБ не найдено клинических признаков поражения СНС.

Обсуждение. В последнее время достигнут значительный прогресс в лечении РА; у большого числа пациентов удается добиться ремиссии и выраженного снижения активности воспалительного процесса, однако некоторые пациенты испытывают боль и при достижении устойчивой ремиссии [4].

Таблица 1. *Общая характеристика больных РА (n=208)*

Показатель	Значение
Пол:	
мужчины	39
женщины	169
Возраст больных, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	51,5 [40,5; 57]
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [3,0; 14,0]
Индекс DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	4,8 [3,6; 5,6] (1,7–9,7)
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	19,5 [11,0; 31,0] (2,5–57)
Уровень С-реактивного белка, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	6,7 [2,1; 22,0] (0,1–167,0)
Стадия РА, n (%):	
очень ранняя	13 (6,3)
ранняя	37 (17,8)
развернутая	74 (35,6)
поздняя	84 (40,3)
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	10 (4,8)
II	91 (43,8)
III	78 (37,5)
IV	29 (13,9)
ФК, n (%):	
I	36 (17,3)
II	127 (61,1)
III	43 (20,7)
IV	2 (0,9)

Таблица 2. *Интенсивность боли и сенсорные феномены по опроснику PainDETECT*

Показатель	Значение
Интенсивность боли на момент исследования (0–10), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 7,0]
Наиболее сильный приступ боли за последние 4 нед (0–10), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [5,0; 8,0]
Средняя интенсивность боли в течение последних 4 нед (0–10), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [5,0; 7,0]
Жжение, n (%)	34 (16,3)
Покалывание, n (%)	96 (46,2)
Аллодиния, n (%)	55 (26,4)
Прострелы «как ударом тока», n (%)	57 (24,7)
Холодовая реакция, n (%)	64 (30,8)
Онемение, n (%)	57 (27,4)
Усиление боли при давлении, n (%)	110 (52,9)
Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности, n (%)	91 (43,8)
Непрерывная боль с периодическими приступами, n (%)	60 (28,8)
Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними, n (%)	27 (12,9)
Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними, n (%)	30 (14,4)
Отдает ли боль в другие области тела (да/нет)	55/153

Проведенное нами исследование показало, что большинство (93,8%) пациентов с РА испытывают клинически значимую боль, которая у ряда из них имеет невропатический компонент. Так, по данным опросника PainDETECT, 29,8% пациентов имели возможную и 26,9% – высоковероятную НБ, ее наличие ассоциировалось с большей интенсивностью боли по ВАШ, наличием тревоги и худшим качеством жизни. Активность заболевания по данным DAS28 и СОЭ не различались у пациентов с наличием НБ и без нее. Детальный анализ шкалы PainDETECT показал высокую частоту невропатических дескрипторов. Наиболее частыми были покалывание, прострел «как ударом тока» и усиление боли как реакция на холод.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, согласно которым НБ при РА отмечается

у 17–36% пациентов [8–10]. В работе S.M.W. Коор и соавт. [4] частота высоковероятной НБ составила 17%, а возможной – 21,4%, однако в этом исследовании 75% амбулаторных пациентов находились в ремиссии по индексу DAS28 и продолжали испытывать боль, требующую дополнительной терапии. Доля пациентов в ремиссии в нашем исследовании была значительно меньше (5,3%), что, возможно, объясняет более высокую частоту НБ.

Нами было проведено клиническое неврологическое обследование, направленное на выявление признаков поражения СНС и их причины при РА. Поражение СНС отмечалось преимущественно у пациентов с высоковероятной и возможной НБ по опроснику PainDETECT. Наиболее часто встречалась полиневропатия (26,5%), реже – туннельные синдромы (6,7%), сочетание нескольких тун-

нельных синдромов (9,6%), шейная миелопатия (1,5%), а также сочетание полиневропатии с туннельными синдромами (3,8%). Полученные результаты совпадают с данными других авторов, согласно которым у пациентов с РА наиболее часто обнаруживаются полиневропатия и туннельные синдромы [7, 9, 21, 22]. В качестве причин полиневропатии обсуждаются васкулит и ишемия сосудов, питающих периферические нервы [23–25]. Среди туннельных невропатий преобладает поражение срединного нерва в области запястного канала; туннельная компрессия в области пораженного сустава характерна для дебюта заболевания, в отличие от полиневропатии, и зачастую служит его первым проявлением [24–26]. Таким образом, мультидисциплинарный подход позволяет выявить коморбидные неврологические заболевания у пациентов с РА и дифференцировать НБ от дисфункциональной боли.

В нашем исследовании у 20% пациентов с высоковероятной НБ и у 22% с возможной НБ при неврологическом осмотре не было обнаружено признаков поражения СНС, болевой синдром носил генерализованный характер и локализовался за пределами пораженных суставов, сопровождался выраженными эмоциональными нарушениями, что позволяет также предполагать наличие боли вследствие центральной сенситизации (дисфункциональной боли).

В ранее проведенных исследованиях, в частности при РА, обсуждается участие центральной сенситизации в патогенезе хронического болевого синдрома [27–31]. В качестве одной из причин повышенной чувствительности ноцицептивных нейронов рассма-

Таблица 3. Клинические характеристики пациентов в соответствии с распределением по опроснику PainDETECT

Показатель	Группа			P _{I-III}
	I (n=90)	II (n=62)	III (n=56)	
Возраст больных, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	51,5 [44,5; 57,5]	52,0 [43,0; 58,0]	55,0 [47,0; 59,0]	0,3
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [3,0; 19,5]	8,0 [4,0; 14,0]	9,0 [3,0; 20,0]	0,8
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,65 [3,25; 5,3]	5,06 [4,29; 5,4]	5,41 [3,9; 5,84]	0,06
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,0 [10,0; 24,0]	18,0 [14,0; 24,0]	24,0 [10,0; 40,0]	0,2
Стадия РА, n (%):				0,3
очень ранняя	10 (11,1)	2 (3,2)	1 (1,8)	
ранняя	27 (30)	5 (8,1)	5 (8)	
развернутая	27 (30)	23 (37,1)	24 (42,8)	
поздняя	26 (28,9)	32 (51,6)	26 (46,4)	
Рентгенологическая стадия, n (%):				0,3
I	7 (7,7)	2 (3,2)	1 (1,8)	
II	50 (55,6)	24 (38,8)	17 (30,4)	
III	23 (25,6)	27 (43,5)	28 (50)	
IV	10 (11,1)	9 (14,5)	10 (17,8)	
ФК, n (%):				0,5
I	30 (33,3)	4 (6,4)	2 (3,6)	
II	54 (60)	41 (66,2)	32 (57,1)	
III	6 (6,7)	16 (25,8)	21 (37,5)	
IV	0	1 (1,6)	1 (1,8)	
PainDETECT, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [4,0; 10,0]	16,0 [14,0; 17,0]	22,0 [20,0; 22,0]	0,001*
ВАШ, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [3,0; 5,0]	6,0 [5,0; 7,0]	7,0 [6,0; 9,0]	0,001*
HADS-T, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [3,0; 7,0]	9,0 [4,5; 12,0]	8,0 [7,0; 11,0]	0,003*
HADS-D, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 9,0]	7,0 [5,0; 10,0]	7,0 [4,0; 11,0]	0,9
EQ-5D, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,74 [0,59; 0,85]	0,52 [0,19; 0,59]	0,06 [0,06; 0,56]	0,01*

* – p<0,05.

Таблица 4. Поражение СНС при РА в зависимости от наличия/отсутствия признаков НБ, n (%)

Поражение СНС	НБ отсутствует (n=90)	Возможная НБ (n=62)	Высоковероятная НБ (n=56)
Дистальная сенсомоторная полиневропатия	7 (7,8)	20 (32,3)	28 (50)
Туннельные синдромы	—	10 (16,2)	4 (7,1)
Сочетание нескольких туннельных синдромов	—	18 (29,1)	2 (3,6)
Шейная миелопатия	—	—	3 (5,4)
Сочетание полиневропатии с туннельными синдромами	—	—	8 (14,3)
Всего...	7 (7,8)	48 (77,6)	45 (80,4)

тривают длительно существующее воспаление и постоянную активацию периферических ноцицепторов. Этим объясняют увеличение частоты выявления признаков НБ при РА, поскольку невропатические дескрипторы, помимо интенсивности боли и тревоги, коррелируют также с длительностью заболевания [25, 32]. Значительная часть больных

РА, преимущественно с признаками НБ, имеет сходные проявления с фибромиалгией, которая считается прототипом центрального болевого синдрома [33].

Заключение. Таким образом, наличие хронического болевого синдрома у пациентов с РА в стадии обострения обусловлено не только активным воспалительным процессом в области сустава и в окружающих тканях, но и невропатическими механизмами в результате поражения СНС, а также вовлечением ЦНС в результате центральной сенситизации. Анкетирование пациентов с РА с помощью опросника PainDETECT позволяет выявить НБ, при наличии которой необходимо неврологическое обследование, с помощью которого можно диагностировать полиневропатию, туннельную невропатию или другие расстройства, требующие особого лечения. Если при неврологическом обследовании не обнаруживается изменений, то для коррекции процессов центральной сенситизации можно использовать противосудорожные средства и антидепрессанты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331 (In Russ.).]
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 May 3; doi: 10.1016/S140-6736(16)30173-7
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17–57. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17–57 (In Russ.).]
- Koop SMW, ten Klooster PM, Vonkeman HE, et al. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Sep 3;17(1):237. doi: 10.1186/s13075-015-0761-8
- Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Jan;15(1):300. doi: 10.1007/s11926-012-0300-4
- Филатова ЕС, Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ и др. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):631–5. doi: 10.14412/1995-4484-2014-631-635 [Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI, et al. Analysis of the pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):631–5. doi: 10.14412/1995-4484-2014-631-635 (In Russ.).]
- Good AF, Christopher RP, Koepe GH, et al. Peripheral neuropathy associated with rheumatoid arthritis: a clinical and electrodiagnostic study of 70 consecutive rheumatoid arthritis patients. *Ann Intern Med*. 1956;63:87–99. doi: 10.7326/0003-4819-63-1-87
- Ahmed S, Magan T, Vargas M, et al. Use of the PainDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *J Pain Res*. 2014 Oct 14;7:579–88. doi: 10.2147/JPR.S69011. eCollection 2014.
- Meirinhos T, Aguiar R, Ambrosio C, Barcelos A. Neuropathic pain in rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:A76. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205124.174
- Perrot S, Dieude P, Perocheau D, Allanore Y. Comparison of pain, pain burden, coping strategies, and attitudes between patients with systemic sclerosis and patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Pain Med*. 2013 Nov;14(11):1776–85. doi: 10.1111/pme.12213. Epub 2013 Jul 30.
- Hochman JR, French MR, Birmingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):1019–23. doi: 10.1002/acr.20142
- Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartil*. 2011 Jun;19(6):647–54. doi: 10.1016/j.joca.2011.03.007. Epub 2011 Apr 8.
- Oteo-Alvaro A, Ruiz-Iban MA, Miguens X, et al. High prevalence of neuropathic pain features in patients with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Pain Pract*. 2015 Sep;15(7):618–26. doi: 10.1111/papr.12220. Epub 2014 Apr 21.
- Askin A, Özkan A, Tosun A, et al. Quality of life and functional capacity are adversely affected in osteoarthritis patients with neuropathic pain. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017 Mar;33(3):152–8. doi: 10.1016/j.kjms.2016.12.007
- Kim TW, Son SM, Lee JS. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2020 Feb;79(1):95–102. doi: 10.1007/s00393-019-0654-3
- Gok K, Cengiz G, Erol K, Ozgocmen S. Neuropathic Pain Component in Axial Spondyloarthritis and the Influence on Disease Burden. *J Clin Rheumatol*. 2018 Sep;24(6):324–7. doi: 10.1097/RHU.0000000000000711

17. Amris K, Jespersen A, Bliddal H. Self-reported somatosensory symptoms of neuropathic pain in fibromyalgia and chronic widespread pain correlate with tender point count and pressure-pain thresholds. *Pain*. 2010 Dec;151(3):664-9. doi: 10.1016/j.pain.2010.08.023. Epub 2010 Sep 15.
18. Rehm S, Koroschetz J, Gockel U. A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1146-52. doi: 10.1093/rheumatology/keq066. Epub 2010 Mar 17.
19. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14-27. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031. Epub 2010 Sep 19.
20. Lee YC, Cui J, Lu B, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 8;13(3):R83. doi: 10.1186/ar3353
21. Lanzillo B, Psappone N, Criscil C, et al. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1196-202. doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1196::AID-ART8>3.0.CO;2-R
22. Nadkar MY, Agarwal R, Samant RS, et al. Neuropathy in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India*. 2001 Feb;49:217-20.
23. Bayrak AO, Durmus D, Durmaz Y, et al. Electrophysiological assessment of polyneuropathic involvement in rheumatoid arthritis: relationship among demographic, clinical and laboratory findings. *Neurol Res*. 2010;32:711-4. doi: 10.1179/016164109x12581096870195
24. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Beyond the joints. Neurological involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):1-12. doi: 10.1007/s10067-011-1841-z. Epub 2011 Sep 20.
25. Agarwal V, Singht R, Wiclaf, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Jul;27(7):841-4. doi: 10.1007/s10067-007-0804-x. Epub 2007 Dec 15.
26. Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi T. Peripheral neuropathic of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment. *Rheumatol Int*. 2008 Aug;28(10):951-7. doi: 10.1007/s00296-008-0630-8. Epub 2008 Jun 6.
27. Давыдов ОС, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Невропатическая боль. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. АМИ «Медфорум»; 2018. С. 1-82. [Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. *Nevropaticheskaya bol'. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu* [Neuropathic pain. Clinical guidelines for diagnosis and treatment]. АМИ «Medforum»; 2018. P. 1-82 (In Russ.)].
28. Abrahams MJ. Neuropathic pain in soft tissue complaints. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Apr;21(2):223-44. doi: 10.1016/j.berh.2006.12.005
29. Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Jun;21(3):391-402. doi: 10.1016/j.berh.2007.03.005
30. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, et al. Neuropathic pain symptoms on the modified PainDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1236-42. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.023
31. Soni A, Batra RN, Gwilym SE, et al. Neuropathic features of joint pain: a community-based study. *Arthritis Rheum*. 2013 Jul;65(7):1942-9. doi: 10.1002/art.37962
32. Филатова ЕС, Эрдес ШФ. Этиопатогенетические факторы периферической невропатической боли при ревматоидном артрите. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(8):67-71. doi: 10.17116/jnevro20171178167-71 [Filatova ES, Erdes ShF. Etiopathogenetic factors of peripheral neuropathic pain in rheumatoid arthritis. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):67-71. doi: 10.17116/jnevro20171178167-71 (In Russ.)].
33. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15):1547-55. doi: 10.1001/jama.2014.3266

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.09.2020/30.09.2020/5.10.2020

Заявление о конфликте интересов

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

Conflict of Interest Statement

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

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

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

Атаксия, ассоциированная с антителами к глутаматдекарбоксилазе

Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Ахмадуллина Д.Р., Абрамова А.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

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

Атаксия, ассоциированная с антителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD), является редко диагностируемым, но потенциально излечимым заболеванием, связанным с аутоиммунным поражением и гибелью клеток Пуркинье коры мозжечка. Нами впервые в России приведены описания трех собственных наблюдений данного заболевания, которые имели ряд клинических особенностей, таких как медленное прогрессирование, легкая степень выраженности атаксии, инсультоподобные эпизоды со стволовой симптоматикой, сопутствующая чувствительность к глютену, дебют атаксии после гепатита С с гемиатаксией и гемиатрофией полушария мозжечка. Всем пациентам диагноз был верифицирован на основании определения высоких титров антител к GAD в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости. У всех пациентов нашей выборки отсутствовал интратекальный синтез олигоклональных антител, уровень белка и цитоз были в норме. Пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3–5 г в одном случае (у пациентки с подострым началом заболевания) привела к незначительному уменьшению атаксии, в двух других случаях (пациенты с первично-хроническим течением) лечение было неэффективным. Приведен анализ литературы с освещением патогенеза, клинической картины, а также трудностей диагностики и лечения данного типа атаксии.

Ключевые слова: атаксия; глутаматдекарбоксилаза; антитела; клиническая картина; диагностика.

Контакты: Евгений Петрович Нужный; enuzhny@mail.ru

Для ссылки: Нужный ЕП, Краснов МЮ, Ахмадуллина ДР и др. Атаксия, ассоциированная с антителами к глутаматдекарбоксилазе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):66–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-66-70

Ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies

Nuzhnyi E.P., Krasnov M.Yu., Akhmadullina D.R., Abramova A.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.

*Research Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia*

Anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody-associated ataxia is a rarely diagnosed but potentially curable disease associated with autoimmune damage to and death of Purkinje cells in the cerebellar cortex. In Russia, the authors have provided for the first time descriptions of three own observations of this disease, which had a number of clinical features, such as slow progression, mild ataxia, stroke-like episodes with stem symptoms, concomitant gluten sensitivity, onset of ataxia after hepatitis C with cerebellar hemiataxia and hemiatrophy. In the all patients, the diagnosis was verified based on the determination of high anti-GAD antibody titers in serum and cerebrospinal fluid. All the patients lacked intrathecal synthesis of oligoclonal antibodies; protein levels and cytosol were normal. Pulse therapy with methylprednisolone at a total dose of 3–5 g led to a slight reduction in ataxia in one case (a female patient with subacute onset of the disease); the treatment was ineffective in two other cases (patients with a primary chronic course). The paper analyzes the literature covering the pathogenesis and clinical presentations of this type of ataxia, and difficulties in its diagnosis and treatment.

Keywords: ataxia; glutamic acid decarboxylase; antibodies; clinical presentation, diagnosis.

Contact: Evgeny Petrovich Nuzhnyi; enuzhny@mail.ru

For reference: Nuzhnyi EP, Krasnov MYu, Akhmadullina DR, et al. Ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020; 12(5):66–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-66-70

Аутоиммунные атаксии – обширная группа приобретенных расстройств равновесия и координации движений, обусловленных выработкой аутоантител, связывающихся, в большинстве случаев, с антигенами клеток Пуркинье коры мозжечка, что приводит к их гибели [1]. В крупном проспективном исследовании среди пациентов с хроническими атаксиями доля аутоиммунных атаксий составила 32%; наиболее частыми из них являлись: глютенная (27%), паранеопластическая (3%) и ассоциированная с антителами (АТ) к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD-A; 3%), реже встречается мозжечковый вариант эн-

цефалопатии Хашимото [2]. Важность своевременной диагностики анти-GAD-A обусловлена возможностью проведения иммунотерапии, эффект от которой наиболее выражен в начальных стадиях заболевания. В связи с относительной редкостью и отсутствием специфических симптомов отмечается низкая осведомленность большинства практикующих врачей о данной атаксии, несмотря на возрастающую доступность лабораторных тестов для выявления АТ к GAD. Приводим описание трех клинических наблюдений пациентов с анти-GAD-A, лечившихся в Научном центре неврологии (НЦН) в период с 2018 по 2020 г.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

У всех пациентов диагноз был верифицирован на основании определения АТ к GAD в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Пациентка Ч., 53 лет, предъявляла жалобы на шаткость при ходьбе, двоение, дрожание рук при целенаправленных действиях, ухудшение почерка. Дебют заболевания — в 50 лет, когда внезапно развилось системное головокружение, появилось двоение. В течение 2 нед головокружение уменьшилось, однако больная стала отмечать ухудшение почерка, шаткость при ходьбе; двоение сохранялось. Были исключены миастения, очаговые поражения мозжечка и ствола мозга. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: единичные очаговые изменения в веществе больших полушарий головного мозга, вероятно, сосудистого генеза (Fazekas I). Шаткость при ходьбе постепенно усиливалась. Госпитализирована в НЦН с диагнозом «поздняя мозжечковая атаксия».

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3; сахарный диабет (СД) 2-го типа с 48 лет (принимает метформин, глимеирид); ожирение I-й степени.

Неврологический статус: глазные щели $D < S$, зрачки равные. Объем движений глазных яблок полный; горизонтальный мелкоамплитудный нистагм, больше при взгляде влево; вертикальный нистагм при взгляде вниз и вверх. Прерывистые медленные следящие движения глазных яблок. Диплопия при взгляде прямо и в стороны. Сглажена правая носогубная складка. Легкая дизартрия (скандирование). Пальценосовую пробу выполняет с легким интенционным тремором и дисметрией, $S > D$; пяточно-коленную пробу — с интенционным тремором слева. В пробе Ромберга неустойчива. Походка на расширенной базе, атаксическая; тандемная ходьба — не более 3–4 шагов. По шкалам оценки атаксии: SARA — 5,5/40 баллов, ICARS — 26/100 баллов.

Дополнительные обследования: общеклинические анализы крови и мочи — в пределах нормы, за исключением гипергликемии до 11,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 8,1%. Тиреотропный гормон (ТТГ), АТ к тиреопероксидазе (ТПО) и АТ к тиреоглобулину (ТГ) — в норме. АТ к глиадину (IgA) — 61,7 МЕ/мл (норма < 25 МЕ/мл), без клинико-лабораторных признаков энтеропатии, АТ к глиадину (IgG), АТ к эндомизину (IgA), АТ к тканевой трансглутаминазе (IgG+IgA) — в норме. **Анализ крови на АТ к GAD (IgG) > 2000 МЕ/мл** (норма < 10 МЕ/мл). Анализ ЦСЖ: цитоз, белок и глюкоза в норме, I-й тип синтеза IgG (поликлональный IgG в сыворотке крови и ЦСЖ), **АТ к GAD (IgG) > 1000 МЕ/мл** (норма < 5 МЕ/мл).

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5000 мг, отмечена незначительная положительная динамика в виде уменьшения выраженности атаксии (SARA — 5,0/40 баллов, ICARS — 21/100 баллов). От назначения пероральных форм глюкокортикоидов (ГК) решено воздержаться из-за низкой приверженности пациентки лечению СД и контролю гликемии; рекомендованы проведение высокообъемного плазмафереза, безглютеновая диета (катамнез неизвестен).

Пациентка Я., 67 лет, госпитализирована в НЦН с жалобами на шаткость при ходьбе, периодическое двоение, общую слабость.

Незначительные шаткость и неустойчивость при ходьбе беспокоят с 65 лет, постепенно нарушения походки про-

грессировали, появилось двоение, общая слабость. Проводилось обследование на амбулаторном этапе. МРТ головного мозга: единичные очаги в белом веществе больших полушарий, вероятнее всего, сосудистого генеза (Fazekas I). С целью исключения паранеопластической дегенерации мозжечка проведен стандартный онкопоиск, исследование онкомаркеров (раково-эмбриональный антиген, хорионический гонадотропин человека, альфа-фетопротеин, СА 19-9, СА 15-3, СА 125) — результаты отрицательные, антинеурональные антитела (лайн-блот) не обнаружены. Фолиевая кислота, витамин В₁₂ — в норме.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, риск 3; атеросклероз брахиоцефальных артерий, стеноз правой внутренней сонной артерии 45–50%, других артерий — до 30%; дислипидемия; аутоиммунный тиреодит, принимает L-тироксин 50 мкг/сут; мочекаменная болезнь.

Неврологический статус: горизонтальный мелкоамплитудный нистагм, больше при взгляде влево; вертикальный нистагм при взгляде вверх. Прерывистые медленные следящие движения глазных яблок. Речь и глотание не нарушены. Пальценосовую пробу выполняет с легким интенционным тремором и дисметрией, $S > D$; пяточно-коленную пробу — с умеренным интенционным тремором и дисметрией, $S > D$. В пробе Ромберга неустойчива. Походка на расширенной базе, атаксическая, тандемная ходьба невозможна. SARA — 10/40 баллов, ICARS — 31/100 баллов.

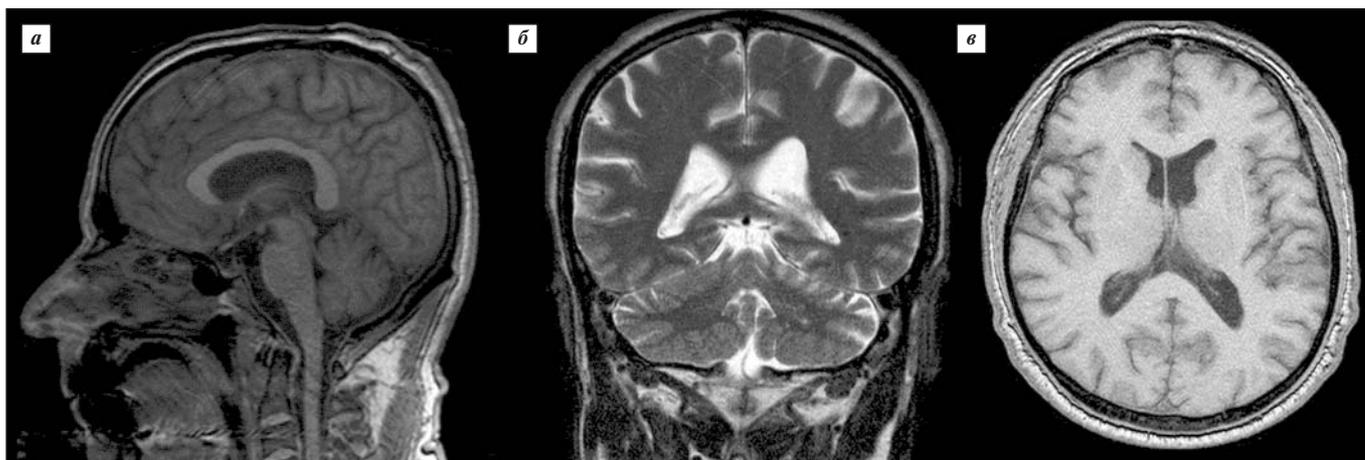
Дополнительные обследования: общеклинические анализы крови и мочи, ТТГ — в пределах нормы. АТ к ТПО — 591 мМЕ/л (норма < 50); АТ к ТГ и АТ к глиадину (IgG, IgA) — не обнаружены. **Анализ крови на АТ к GAD (IgG) > 2000 МЕ/мл.** Анализ ЦСЖ: цитоз, белок и глюкоза в норме, I-й тип синтеза IgG, **АТ к GAD (IgG) > 1000 МЕ/мл.**

Проведены внутривенные инфузии метилпреднизолона в суммарной дозе 3000 мг, пульс-терапия сопровождалась повышением значений артериального давления, высокими показателями гликемии и субъективно плохой переносимостью, без улучшения в неврологическом статусе. Рекомендовано проведение высокообъемного плазмафереза или внутривенное введение человеческого иммуноглобулина (катамнез неизвестен).

Пациент Б., 57 лет, поступил в НЦН с жалобами на дискоординацию движений в левых конечностях, нечеткость речи.

С 54 лет отмечает появление и постепенное нарастание дискоординации в левой ноге («нога как не своя»). С 55 лет — затруднения при выполнении тонких движений левой рукой, нечеткость речи. Данная симптоматика сохраняется к моменту госпитализации. МРТ головного мозга: слабое расширение борозд левого полушария мозжечка, асимметрия боковых желудочков (см. рисунок).

Сопутствующие заболевания: в 48 лет обнаружен вирусный гепатит С с незначительной активностью и тяжелым фиброзом печени, на фоне комбинированной терапии отмечалась нормализация биохимических показателей, вирусная нагрузка сохранялась. В 51 год прошел курс тройной противовирусной терапии (пэгинтерферон альфа-2а, рибавирин, теллапревир), достигнута полная элиминация вируса. Гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3; атеросклероз брахиоцефальных артерий, стенозы до 30%; хронический панкреатит, ремиссия.



Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента Б., 57 лет.

а — сагиттальный срез, T1-ВИ: червь мозжечка обычной формы и размера;

б — корональный срез, T2-ВИ: отмечается слабое расширение борозд левого полушария мозжечка;

в — аксиальный срез, T1-ВИ: слабое расширение и асимметрия боковых желудочков мозга (левый желудочек шире правого)

Неврологический статус: глазодвигательных нарушений нет. Сглажена левая носогубная складка. Легкая дизартрия (скандирование). Рефлекс Маринеску–Радовичи с двух сторон. Глубокие рефлексы живые, S>D. Координационные пробы справа выполняет удовлетворительно, слева — с умеренной дисметрией и интенционным тремором, дисдиадохокinesis слева. В пробе на диссинергию Бабинского поднимается левая нога. В пробе Ромберга — легкая неустойчивость. При ходьбе непостоянно припадает на левую ногу, легкое расширение базы, ахейрокинез слева. Тандемная ходьба — 10 шагов, неуверенная. SARA — 5,0/40 баллов, ICARS — 20/100 баллов

Дополнительные обследования: общеклинические анализы крови и мочи — без особенностей, отмечалось повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза до 130 Ед/л, аспаратаминотрансфераза до 44 Ед/л) при нормальных значениях билирубина. Анти-HCV (суммарные), HCV-РНК — отрицательные.

Анализ крови на ТТГ, АТ к ТПО, АТ к ТГ, АТ к глиадину (IgG, IgA), антинейрональные антитела (лайн-блот), витамин В₁₂, фолиевую кислоту — в пределах нормы. АТ к GAD (IgG) в крови >2000 МЕ/мл. Анализ ЦСЖ: цитоз, белок и глюкоза — в норме, 1-й тип синтеза IgG, АТ к GAD (IgG) >1000 МЕ/мл.

Проведены пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3000 мг, инфузии адemetионина. После проведенного лечения в неврологическом статусе — без изменений, отмечалось уменьшение выраженности цитолитического синдрома (обсуждалось наличие аутоиммунного гепатита). Пациенту рекомендована консультация гепатолога для определения дальнейшей тактики ведения и планирования иммуносупрессивной терапии.

Обсуждение

GAD — фермент, осуществляющий декарбоксилирование глутаминовой кислоты с образованием гамма-аминомасляной кислоты, наиболее значимого тормозного нейромедиатора. GAD экспрессируется в различных структурах ЦНС, бета-клетках поджелудочной железы и других органах и представлен двумя изоформами: GAD65 (65 кДа, ген

GAD2) и GAD67 (67 кДа, ген GAD1), обладающих разной иммуногенностью. Антитела к GAD65 — синаптическому мембрано-ассоциированному белку — играют ведущую роль в патогенезе анти-GAD-ассоциированных заболеваний. Ключевым звеном патогенеза является активация Т-лимфоцитов при взаимодействии с эпитопами GAD65 и продукция цитокинов (интерлейкинов: ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13), однако причина развития иммунного ответа остается неясной, обсуждается механизм антигенной мимикрии с белками цитомегаловируса, вирусов Коксаки и лихорадки Западного Нила [3]. При анти-GAD-A антитела связываются с эпитопами GAD65 клеток Пуркиньи коры мозжечка, приводя к их гибели, нарушению функционирования ядер мозжечка, вестибулярных и других ядер ствола, что обуславливает соответствующую клиническую картину.

Для анти-GAD-ассоциированных заболеваний характерен широкий спектр неврологических проявлений: синдром ригидного человека, прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклониями, мозжечковая атаксия, лимбический и экстралимбический энцефалит, эпилепсия без энцефалита, изолированный нистагм и/или глазодвигательные нарушения, синдром, сходный с синдромом Миллера–Фишера, миоклонус мягкого неба, а также различные варианты их сочетания — перекрестные синдромы. Также характерно частое выявление сопутствующей аутоиммунной патологии (СД 1-го типа, аутоиммунный тиреозит, аутоиммунный полигландулярный синдром, пернициозная анемия, витилиго и др.) [3]. Такое разнообразие проявлений в настоящее время связывают с образованием антител к различным эпитопам GAD65. Большинство данных заболеваний встречаются редко. В то время как в отечественной литературе есть ряд описаний случаев анти-GAD-ассоциированного синдрома ригидного человека [4–7], отечественных описаний классической анти-GAD-A нам не встретилось, есть лишь единичные наблюдения перекрестного синдрома с атаксией (синдром ригидного человека с глазодвигательными нарушениями и атаксией) [8, 9].

Мозжечковая атаксия — одно из наиболее частых проявлений анти-GAD-ассоциированных заболеваний;

для нее характерно подострое или первично-хроническое начало, среди пациентов преобладают женщины (80%). Клиническая картина анти-GAD-A малоспецифична: в начале заболевания наблюдаются преимущественно туловищная и локомоторная атаксия, скандированная речь, нистагм и глазодвигательные нарушения, позже присоединяется динамическая атаксия. В 25% случаев наблюдаются пароксизмальные инсультоподобные эпизоды со стволотной симптоматикой (у пациентки Ч. — в дебюте заболевания) в виде тошноты, головокружения, диплопии, нистагма, бульбарных нарушений и гемиатаксии [3, 10]. В ряде случаев атаксия сочетается с другими классическими анти-GAD-ассоциированными синдромами (аксиальная ригидность, эпилепсия и др.), реже наблюдаются когнитивные нарушения. При нейровизуализации изменения могут не обнаруживаться, в 57% случаев выявляются признаки атрофии мозжечка от легкой до умеренной степени выраженности (как при большинстве других аутоиммунных атаксий) [3].

Учитывая отсутствие специфических симптомов, для верификации анти-GAD-A необходимо обнаружение повышенных титров АТ к GAD в сыворотке крови и ЦСЖ. У всех пациентов нашей выборки отсутствовал интратекальный синтез олигоклональных антител, уровень белка и цитоз были в норме, что, однако, не исключает аутоиммунный генез заболевания. В исследовании A. Munoz-Lopez et al. [11] в 32% случаев выявлен легкий плеоцитоз, в 42% — гиперпротеинария и в 65% — интратекальный синтез олигоклональных антител. В 14–20% случаев анти-GAD-ассоциированные неврологические расстройства служат проявлением паранеопластического процесса, наиболее часто это бывает при мелкоклеточном раке легкого, тимоме и раке молочной железы [3, 11].

Представляет интерес наличие у пациентов с анти-GAD-A повышенных титров антител к глиадину без признаков энтеропатии (пациентка Ч.). Показано, что повышенные титры АТ к GAD выявляются у пациентов с глютеновой атаксией (10–40%), а соблюдение пациентами безглютеновой диеты позволяет уменьшить выраженность атаксии и уменьшить титр АТ к GAD [12, 13]. Таким образом, остается неясным, являются ли АТ к GAD патогенетическим фактором у пациентов с чувствительностью к глютену или одним из маркеров системного аутоиммунного процесса.

Особый интерес среди приведенных нами наблюдений представляет пациент Б. с клинической картиной левосторонней гемиатаксии, негрубой гемиатрофией левого полушария мозжечка и гепатитом С в анамнезе. Схожее наблюдение было описано W. Wiels и соавт. [14]: у женщины 68 лет подостро развились атаксия в правых конечностях и нистагм, за 2 года до дебюта заболевания обнаружен гепатит С, получала комбинированную противовирусную терапию; МРТ головного мозга — без особенностей, выявлено повышение титра АТ к GAD в крови и ЦСЖ. Пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3500 мг, внутривенные инфузии иммуноглобулина человеческого и прием азатиоприна — с отчетливым положительным эффектом. Также описан случай подострого развития анти-GAD-A у пациентки 48 лет с хроническим гепатитом С и стабилизацией состояния на фоне терапии ГК и ритуксимабом [15]. Необходимо отметить, что для гепатита С характерно развитие

сопутствующих аутоиммунных патологий (смешанная криоглобулинемия, синдром Шёгрена, аутоиммунный тиреоидит, тромбоцитопения и др.) и частое выявление серологических маркеров аутоиммунитета, в некоторых публикациях обсуждается влияние противовирусной терапии на развитие аутоиммунных реакций [16]. Кроме того, в литературе имеются описания случаев развития СД 1-го типа (анти-GAD+) у пациентов с гепатитом С, в связи с чем авторы обсуждают возможность развития анти-GAD-ассоциированных заболеваний как внепеченочных проявлений гепатита С [17, 18].

Для лечения анти-GAD-A используют различные схемы иммунотерапии, проводят двигательную реабилитацию, логопедические занятия, при необходимости — симптоматическую терапию, лечение сопутствующих аутоиммунных патологий или основного онкологического заболевания. Наилучший ответ на лечение наблюдается у пациентов с подострым развитием симптоматики, однако в подавляющем большинстве случаев не удается добиться полного регресса симптомов [1, 3].

К иммунотерапии первой линии относят инфузии человеческого иммуноглобулина (2 г/кг), пульс-терапию метилпреднизолоном (суммарная доза 3000–5000 мг), пероральный прием преднизолона (1 мг/кг, в среднем 50–60 мг/сут), высокообъемный плазмаферез, ритуксимаб (375 мг/м² 1 раз в неделю), а также их комбинации. Несмотря на имеющиеся данные об эффективности использования ГК как терапии первой линии, их прием может быть ограничен в связи с высоким риском гипергликемии у пациентов с сопутствующим СД 1-го типа. К иммунотерапии второй линии относят азатиоприн (1–2,5 мг/кг в день), микофенолата мофетил (2000 мг/сут), в одном исследовании отмечался положительный эффект от инфузаций циклофосфамида [1, 3, 19]. Для коррекции глазодвигательных нарушений (вертикальный нистагм, осциллопия) применяют баклофен 10–60 мг/сут и 3,4-диаминопиридин (в России не зарегистрирован). В настоящий момент рекомендации по лечению анти-GAD-A основаны на немногочисленных исследованиях в малых выборках больных, поэтому выбор конкретной схемы может быть затруднительным.

Заключение

Существуют объективные трудности в диагностике анти-GAD-A: отсутствие патогномичных симптомов и специфических изменений при нейровизуализации, различные варианты дебюта (подострое и хроническое), в ряде случаев — отсутствие плеоцитоза, повышения уровня белка и олигоклонального синтеза IgG в ЦСЖ.

Не у всех пациентов можно выявить сопутствующую аутоиммунную патологию, а ее наличие не всегда связано с синтезом АТ к GAD. Нами впервые в России приведено описание трех пациентов с рядом интересных клинических особенностей анти-GAD-A: инсультоподобные нарушения со стволотной симптоматикой, сопутствующая чувствительность к глютену, дебют атаксии после гепатита С с гемиатаксией и гемиатрофией полушария мозжечка. «Золотым стандартом» диагностики является обнаружение повышенных титров АТ к GAD в сыворотке крови и ликворе. В нашей выборке терапия ГК была малоэффективной, что указывает на необходимость подбора индивидуальных схем иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mitoma H, Hadjivassiliou M, Honnorat J. Guidelines for treatment of immune-mediated cerebellar ataxias. *Cerebellum Ataxias*. 2015 Nov 10;2:14. doi: 10.1186/s40673-015-0034-y. eCollection 2015.
2. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Tongiorgi E, et al. Cerebellar ataxia as a possible organ specific autoimmune disease. *Movement Disord*. 2008 Jul 30;23(10):1370-7. doi: 10.1002/mds.22129
3. Baizabal-Carvalho JF. The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Autoimmun*. 2019 Jul;101:35-47. doi: 10.1016/j.jaut.2019.04.007. Epub 2019 Apr 15.
4. Исаева НВ, Прокопенко СВ, Родиков МВ и др. Синдром ригидного человека: особенности клинического течения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(6):96-100. doi: 10.17116/jnevro201911906196 [Isaeva NV, Prokopenko SV, Rodikov MV, et al. Clinical features of stiff-person syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(6):96-100. doi: 10.17116/jnevro201911906196 (In Russ.)].
5. Краснов МЮ, Павлов ЭВ, Ершова МВ и др. Спектр неврологических синдромов, ассоциированных с антителами к глутамат-декарбоксилазе. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015;9(4):37-41. [Krasnov MYu, Pavlov EV, Ershova MV, et al. The range of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Annaly klinicheskoy i experimental'noy nevrologii*. 2015;9(4):37-41 (In Russ.)].
6. Сердюк АВ, Ковражкина ЕА. Синдром ригидного человека с миоклонусом и дизавтономией: описание случая. *Consilium Medicum*. 2017;19(9):65-8. doi: 10.26442/2075-1753_19.9.65-68 [Serdjuk AV, Kovrazhkina EA. A case report of stiff-person syndrome with myoclonus and dysautonomia. *Consilium Medicum*. 2017;19(9):65-8. doi: 10.26442/2075-1753_19.9.65-68 (In Russ.)].
7. Сорокина ЕА, Ельчанинов ДВ, Плотникова АА и др. Синдром ригидного человека. Неврологический журнал. 2018;23(4):195-200. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-195-200 [Sorokina EA, El'chaninov DV, Plotnikova AA, et al. Stiff-person syndrome. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2018;23(4):195-200. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-195-200 (In Russ.)].
8. Зиновьева ОЕ, Катушкина ЭА, Мозолевикий ЮВ и др. Синдром ригидного человека: вопросы патогенеза и лечения. Неврологический журнал. 2009;14(1):11-7. [Zinov'eva OE, Katushkina EA, Mozolevskij YuV, et al. Stiff-man syndrome: the aspects regarding its pathogenesis and treatment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2009;14(1):11-7 (In Russ.)].
9. Яхно НН, Голубева ВВ, Мозолевикий ЮВ и др. Синдром ригидного человека с глазодвигательными и мозжечковыми нарушениями. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007;1(4):15-22. [Yakhno NN, Golubeva VV, Mozolevskij YuV, et al. Stiff-person syndrome with oculomotor and cerebellar disturbances. *Annaly klinicheskoy i experimental'noy nevrologii*. 2007;1(4):15-22 (In Russ.)].
10. Matsumoto S, Kushihara T, Nakajima, et al. Acute attacks and brain stem signs in a patient with glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Sep;73(3):345-6. doi: 10.1136/jnnp.73.3.345
11. Munoz-Lopetegui A, de Bruijn МААМ, Boukhrissi S, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: Clinical and serologic response to treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(3):e696. doi: 10.1212/NXI.0000000000000696
12. Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Grunewald RA, et al. GAD antibody associated neurological illness and its relationship to gluten sensitivity. *Acta Neurol Scand*. 2011 Mar;123(3):175-80. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01356.x
13. Nanri K, Okuma M, Sato S, et al. Prevalence of autoantibodies and the efficacy of immunotherapy for autoimmune cerebellar ataxia. *Intern Med*. 2016;55(5):449-54. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5156. Epub 2016 Mar 1.
14. Wiels W, Guisset F, Vandervorst F, et al. Rapidly progressive cerebellar hemiataxia with high levels of GAD65 reactive antibodies. *Mov Disord Clin Pract*. 2017 Jun 1;4(4):632-4. doi: 10.1002/mdc3.12504. eCollection Jul-Aug 2017.
15. Awad A, Stuve O, Mayo M, et al. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated ataxia as an extrahepatic autoimmune manifestation of hepatitis C infection: a case report. *Case Rep Neurol Med*. 2011;2011:975152. doi: 10.1155/2011/975152. Epub 2011 Jul 10.
16. Navarta LM, Espul CA, Acosta-Rivero N. High prevalence of a variety of autoantibodies in a population of hepatitis C virus-infected individuals. *APMIS*. 2018 Jun;126(6):515-22. doi: 10.1111/apm.12850
17. Fujioka T, Honda M, Yoshizaki T, et al. A case of type 1 diabetes onset and recurrence of Graves' disease during pegylated interferon- α plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Intern Med*. 2010;49(18):1987-90. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3831. Epub 2010 Sep 15.
18. Shiba T, Morino Y, Tagawa K, et al. Onset of diabetes with high titer anti-GAD antibody after IFN therapy for chronic hepatitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995 Dec;30(3):237-41. doi: 10.1016/0168-8227(95)01188-9
19. Baizabal-Carvalho JF, Alonso-Juarez M. Vertical nystagmus associated with glutamic acid decarboxylase antibodies responding to cyclophosphamide. *J Neuroimmunol*. 2018 Apr 15;317:5-7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.01.013. Epub 2018 Feb 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.05.2020/21.06.2020/29.06.2020

Заявление о конфликте интересов

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

Conflict of Interest Statement

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

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

Краснов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-5321-3451>

Ахмадулина Д.Р. <https://orcid.org/0000-0001-6491-2891>

Абрамова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7960-1006>

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

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

Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении неврологических заболеваний

Преображенская И.С.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Представлен обзор клинических исследований, посвященных оценке эффективности применения антагонистов NMDA-рецепторов при различных неврологических заболеваниях: нейродегенеративных деменциях, сосудистых когнитивных расстройствах, в том числе постинсультных когнитивных нарушениях. Обсуждается возможность терапии когнитивных расстройств антагонистами NMDA-рецепторов при болезни Паркинсона, черепно-мозговой травме, некоторых других заболеваниях, а также потенциальные возможности применения препаратов этой фармакотерапевтической группы в детском возрасте. Приведено клиническое наблюдение, иллюстрирующее применение акатинола мемантина у ребенка с задержкой речевого и психического развития на фоне фетального алкогольного синдрома. Возможности использования акатинола мемантина в терапии когнитивных нарушений детского возраста, несомненно, представляют особый интерес, однако ввиду малого количества данных этот аспект требует дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: антагонисты NMDA-рецепторов; акатинол мемантин; когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные расстройства; постинсультные когнитивные расстройства; болезнь Паркинсона; черепно-мозговая травма; расстройства аутистического спектра; задержка речевого и психического развития у детей.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@ya.ru

Для ссылки: Преображенская ИС. Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении неврологических заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):71–77. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-71-77

NMDA receptor antagonists in the treatment of neurological diseases Preobrazhenskaya I.S.

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

The paper reviews clinical trials evaluating the efficacy of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists used to treat various neurological diseases: neurodegenerative dementias, vascular cognitive disorders, including post-stroke cognitive impairment. It discusses the possibility of treating cognitive disorders with NMDA receptor antagonists in Parkinson's disease, traumatic brain injury, and some other diseases, as well as the potential possibilities of using drugs of this pharmacotherapeutic group in childhood. The paper describes a clinical case illustrating the use of akatinol memantine in a child with a delay in speech and mental development in the presence of fetal alcohol syndrome. The possibilities of using akatinol memantine in the treatment of childhood cognitive impairments are sure to be of particular interest; however, in view of the small amount of data, this aspect requires further clinical trials.

Keywords: NMDA receptor antagonists; akatinol memantine; cognitive impairment; Alzheimer's disease; vascular cognitive disorders; post-stroke cognitive disorders; Parkinson's disease; traumatic brain injury; autism spectrum disorders; delay in speech and mental development in children.

Contact: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; irinasp2@ya.ru

For reference: Preobrazhenskaya IS. NMDA receptor antagonists in the treatment of neurological diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):71–77. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-71-77

В настоящее время группу базовой симптоматической терапии когнитивных нарушений (КН), достигающих степени деменции, составляют препараты двух фармакотерапевтических групп: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и антагонисты NMDA-рецепторов (акатинол мемантин и его аналоги). Настоящая публикация посвящена терапевтическим возможностям антагонистов NMDA-рецепторов.

Патофизиологические аспекты терапии антагонистами NMDA-рецепторов

В условиях патологии, например при церебральной дегенерации или ишемии, избыточная активация нейрона и дополнительный вход ионов кальция внутрь клетки не приводят к формированию мембранного заряда, а, напротив, способствуют накоплению избыточного положительного заряда на внутренней части клеточной мембраны, рас-

крытию ионных каналов, дополнительному входу ионов кальция и воды внутрь клетки с последующей ее гибелью. Этот механизм описан как феномен эксайтотоксичности, или апоптоза (программированной клеточной смерти) [1, 2]; в условиях церебральной ишемии говорят об ишемическом каскаде. Несмотря на разные механизмы патогенеза, конечный механизм гибели клетки один, и его важнейшим этапом является взаимодействие глутамата с NMDA-рецепторами. Таким образом, у нас есть основания предполагать, что блокаторы NMDA-рецепторов могут оказывать положительное терапевтическое действие как при церебральных нейродегенерациях (болезнь Альцгеймера – БА, болезнь Паркинсона – БП, деменция с тельцами Леви – ДТЛ), так и при сосудистом поражении головного мозга (сосудистые КН – СКН, постинсультные КН, сосудистая деменция) и других процессах, патогенетическим звеном которых также является апоптоз (эпилепсия, черепно-мозговая травма – ЧМТ).

Исследования, посвященные эффективности антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина (1-амино-3,5-диметил-адамтан), начались с оценки эффективности, безопасности и переносимости терапии деменции при БА средней и тяжелой степени, впоследствии они были расширены до оценки эффективности применения данного препарата у пациентов с начальными проявлениями деменции. Проводимые исследования были двойными слепыми рандомизированными плацебоконтролируемыми (РПКИ). Оценивалась не только эффективность акатинола мемантина в отношении когнитивных функций пациентов (динамика КН с помощью наиболее часто используемых количественных нейропсихологических шкал: краткой шкалы оценки психического статуса – КШОПС, шкалы оценки когнитивного статуса при болезни Альцгеймера – ADAS-Cog), но и другие, не менее важные параметры – сопутствующие эмоциональные и поведенческие нарушения, активность пациента в повседневной жизни, время, которое ухаживающее лицо тратит на заботу о пациенте. Результатом проведенных клинических исследований в том числе стало создание принципов «базисной симптоматической терапии» – в эту группу могут быть включены препараты, которые показали свою эффективность в двойных слепых РПКИ в отношении как клинических симптомов заболевания, качества жизни пациентов, их родственников и ухаживающих лиц, так и снижения «прямых» и «непрямых» расходов на терапию пациентов – уменьшение количества препаратов, принимаемых пациентом, сокращение числа и длительности госпитализаций и времени, которое приходится тратить на уход за пациентом. Одновременно с введением термина «базовая симптоматическая терапия» было добавлено понятие «фармакоэффективность» – оно подразумевает, что, назначая пациенту препарат базисной симптоматической терапии, мы тем самым снижаем расходы на его лечение.

Результаты клинических исследований

В 2017 г. Т. Kishi и соавт. опубликовали результаты метаанализа эффективности и переносимости акатинола мемантина [3]. В метаанализ были включены результаты 30 двойных слепых РПКИ акатинола мемантина при БА. Общее число пациентов, включенных в метаанализ, составило 7567. Одиннадцать исследований (n=3298) были по-

священы сравнению акатинола мемантина и плацебо (ПЛ), 17 исследований – сравнению комбинированного применения акатинола мемантина и ингибиторов ацетилхолинэстеразы с монотерапией ингибиторами ацетилхолинэстеразы (n=4175). Мемантин продемонстрировал значительный клинический эффект как в виде монотерапии по сравнению с ПЛ, так и при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией только ингибиторами ацетилхолинэстеразы. На фоне применения акатинола мемантина была показана положительная динамика когнитивных и поведенческих нарушений, а также улучшение качества жизни пациентов и снижение времени, необходимого на уход за ними. Проведенный метаанализ также показал, что пациенты с БА достоверно реже демонстрируют побочные эффекты на фоне терапии акатинолом, а также реже прекращают лечение.

Отдельного упоминания заслуживают исследования, посвященные предположительно нейропротективному действию акатинола мемантина при БА. Так, в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета было выполнено исследование эффективности акатинола у пациентов с умеренными КН (УКН) амнестического типа (начальные проявления БА) [1]. В исследование были включены 27 пациентов (средний возраст – 70,4±7,6 года) с УКН альцгеймеровского типа. Методы исследования включали нейропсихологическое тестирование с помощью количественных нейропсихологических шкал, а также исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с определением концентраций фосфорилированного тау-протеина 181 и бета-амилоида 42 с помощью твердофазного иммуноферментного анализа [ELISA; Innotest b-amyloid-42, Innotest phospho-tau (181P), Innogenetics, Zwjndrecht, Бельгия]. Включенные в исследование пациенты принимали акатинол мемантин в дозе 20 мг/сут. Контрольное исследование, выполненное через полгода, показало положительную динамику концентрации амилоида в ЦСЖ у пациентов основной группы (351±87 и 420±106 пг/мл соответственно; p<0,02).

Исследование, выполненное Е. J. Kodis и соавт. [4] на трансгенных моделях БА у мышей, показало, что акатинол мемантин достоверно снижает скорость нейродегенеративного процесса вне зависимости от скорости амилоидогенеза.

В 2018 г. J. Folch и соавт. [5] опубликовали результаты метаанализа, посвященного лабораторным исследованиям нейропротективного и антиамилоидного действия акатинола мемантина при БА. Совместный анализ накопленных другими исследователями данных показал, что акатинол мемантин предположительно может воздействовать на несколько звеньев патогенеза БА. Так, наряду со снижением скорости отложения интрацеребрального амилоида и уменьшением уровня бета-секретазы, были отмечены повышение концентрации мозгоспецифического нейротрофического фактора (BDNF), снижение параметров, отражающих окислительный стресс, а также показателей микроглиальной реакции и иммунного воспаления.

Исследования возможной эффективности акатинола мемантина у пациентов с СКН также были изначально посвящены возможностям его применения у пациентов с тяжелыми КН или же с сосудистой деменцией. Проведенные исследования показали, что акатинол мемантин эффекти-

вен как у пациентов с большим нейрокognитивным расстройством («деменция»), так и при малом нейрокognитивном расстройстве (УКН) сосудистого генеза [6, 7].

Говоря о возможностях терапии УКН, следует привести результаты открытого исследования эффективности акатинола мемантина у пациентов с УКН и легкой деменцией [8]. Исследование проводилось в 21 исследовательском центре Российской Федерации, координатором исследования была Клиника нервных болезней Сеченовского Университета. Статистическую обработку полученных данных выполнял отдел медицинской статистики Научного центра неврологии РАМН. *Критерии включения* в исследование: пациенты старше 55 лет, предъявляющие жалобы на снижение когнитивных функций, у которых при выполнении клинического нейропсихологического исследования выявлялись УКН или легкая деменция (общий балл по КШОПС 22–28 баллов включительно). *Критерии исключения*: тяжелая соматическая патология, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или ЧМТ в течение последнего года, алкоголизм, эпилепсия, паркинсонизм, рассеянный склероз, тяжелые двигательные расстройства, выраженная депрессия (общий балл шкалы депрессии Гамильтона >14 баллов). На протяжении всего периода исследования исключался прием ноотропных средств, дофаминергических препаратов, антидепрессантов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы

В исследование были включены 240 пациентов (средний возраст – 69,5±5,5 года). Основную группу составили 148 пациентов, группу сравнения – 92 пациента. Распределение пациентов в группы происходило случайным образом. Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, наличию и выраженности таких факторов риска, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ЧМТ в анамнезе, наследственная отягощенность по деменции. После включения в исследование пациентам основной группы был назначен акатинол мемантин с постепенным повышением дозы до 20 мг/сут. Всем включенным в исследование пациентам проводилось количественное нейропсихологическое тестирование, оценка эмоциональных нарушений, выраженности неврологических и соматических расстройств. Исследование выполнялось при включении пациентов в исследование, а также через 1,5; 3 и 6 мес наблюдения.

Проведенное исследование показало, что у пациентов основной группы достоверно уменьшилась выраженность КН, о чем свидетельствовало достоверное увеличение суммарного балла по КШОПС (ANOVA χ^2 (n=136; df=3) = 36,57831; p<0,00000). Положительная динамика когнитивных функций на фоне лечения была в первую очередь следствием уменьшения выраженности мнестических, зрительно-пространственных, нейродинамических расстройств, а также улучшения исполнительных функций (программирование, обобщение и контроль за выполняемыми операциями). Достоверная положительная динамика когнитивных функций у пациентов основной группы была отмечена начиная с 3-го месяца терапии (t-тест; p<0,05). У пациентов группы сравнения не было отмечено как достоверного улучшения, так и достоверного ухудшения когнитивных функций на протяжении всего периода наблюдения.

Для оценки динамики КН в зависимости от их тяжести пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в соответствии с общим баллом по КШОПС: 1-я подгруппа – 96 пациентов с общим баллом КШОПС 22–24, что может соответствовать легкой деменции, и 2-я подгруппа – 52 пациента с общим баллом КШОПС >25, что соответствует УКН. По возрасту пациентов подгруппы достоверно не различались. Пациенты с изначально более выраженными КН (подгруппа 1) в целом лучше реагировали на лечение (общий балл КШОПС к 3-му и 6-му месяцу наблюдения, t-тест; p=0,044). Однако в подгруппе пациентов с изначально меньшей выраженностью КН отмечалась большая позитивная динамика нарушений памяти и беглости речи (t-тест; p<0,05). Проведенный корреляционный анализ эффективности терапии акатинолом мемантином (влияние артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, инсульта в анамнезе, сахарного диабета) показал, что эффективность лечения не зависела от представленности сосудистых факторов риска и выраженности сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, проведенное исследование показало, что акатинол мемантин может быть эффективен в терапии УКН и деменции легкой степени. Препарат был равно эффективен как при СКН, так и при дебюте БА.

В свете анализа данных об эффективности акатинола мемантина у пациентов с СКН следует вернуться к результатам J. Folch и соавт. [5], опубликованным в статье, посвященной метаанализу результатов экспериментальных исследований акатинола мемантина при БА. Так, согласно представленным данным, применение акатинола мемантина приводило в том числе к снижению инсулинорезистентности и, предположительно, снижению риска развития диабета 2-го типа. Исследователи предположили, что этот эффект может быть результатом влияния акатинола мемантина на NMDA-рецепторы гипоталамуса. Интересны также результаты исследования Y. Inoue и соавт. [9], опубликованные в 2019 г. Согласно представленным данным, акатинол мемантин не только уменьшал интрацеребральное отложение амилоида, но и оказывал влияние на количество и плотность амилоидных отложений в стенках сосудов. Авторы предположили, что терапия акатинолом мемантином может оказывать положительное влияние на церебральную амилоидную ангиопатию и, как следствие, на количество геморрагических инсультов при этой патологии.

S.M. Seyedsaadat и D.F. Kalmes [10] провели оценку результатов 19 доклинических исследований эффективности акатинола мемантина на моделях ишемии. Авторами было показано, что акатинол мемантин не только может быть эффективен при сосудистой деменции и УКН сосудистого генеза, но и предположительно способен оказывать влияние на зону ишемической полутени, а также скорость и качество нейро- и ангиогенеза. Эти данные позволяют расширить спектр применения акатинола мемантина до его назначения в острой и острейшей фазе ишемического инсульта, а также при реабилитации пациентов, перенесших ОНМК.

Выводы, сделанные S.M. Seyedsaadat и D.F. Kalmes при анализе доклинических исследований, косвенно подтверждаются результатами M.L. Berthier и соавт. [11], которые оценили эффективность реабилитации пациентов

с афазией после перенесенного ишемического инсульта. В двойное слепое РПКИ были включены 28 пациентов с афазией Брока, Вернике, транскортикальной моторной и аномической, а также кондуктивной афазией. Всем пациентам было выполнено нейропсихологическое тестирование с помощью количественных нейропсихологических шкал до начала терапии, через 16 нед и далее каждые 4 нед. Продолжительность исследования составила 48 нед. Все включенные в исследование пациенты получали речевую реабилитацию. Пациенты основной группы принимали акатинол мемантин в дозе 20 мг/сут, пациенты контрольной группы – ПЛ. Распределение в группы происходило случайным способом. Анализ результатов исследования показал, что пациенты основной группы демонстрировали лучшую и более быструю положительную динамику речевых расстройств по сравнению с группой ПЛ. Статистические различия между группами отмечались начиная с 16-й недели исследования и далее до 24-й недели.

И, наконец, надо упомянуть результаты исследования В.Р. Jin и Н.У. Liu [12], посвященного сравнительному анализу эффективности и безопасности терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы и акатинолом мемантином у пациентов с СКН. В метаанализ были отобраны 12 мультицентровых РПКИ эффективности и безопасности монотерапии мемантином, донепезилом, галантамином и ривастигнином. Было оценено влияние на КН, поведение, повседневную активность и адаптацию в повседневной жизни пациентов с СКН. Отдельный анализ был проведен в отношении частоты встречаемости нежелательных явлений. Проведенное исследование показало, что на фоне терапии ривастигнином и донепезилом были получены положительные результаты в виде динамики общего балла КШОПС. Оценка данных шкалы ADAS-Cog показала положительную динамику КН на фоне терапии донепезилом, галантамином и мемантином. Однако при оценке по шкале общего улучшения положительные результаты были отмечены только на фоне терапии мемантином. Анализ частоты нежелательных явлений показал, что акатинол мемантин стал единственным препаратом, который был оценен как более безопасный по сравнению с ПЛ, в то время как частота нежелательных явлений на фоне терапии ривастигнином, донепезилом и галантамином значительно превосходила таковую как в группе ПЛ, так и в группе мемантина.

Эффективность акатинола мемантина в лечении КН при БП и ДТЛ была доказана в результате нескольких двойных слепых РПКИ [13–16] (говоря об эффективности терапии КН при БП, мы подразумеваем как БП с деменцией, так и БП с УКН). Следует отдельно упомянуть результаты исследования К. Stubendorff и соавт. [17], которое было посвящено анализу выживаемости пациентов с ДТЛ в условиях базисной симптоматической терапии. В исследование были включены 32 пациента, которые затем были рандомизированы в основную и контрольную группы. Основную группу составили 18 пациентов (средний возраст – 74,3±5,4 года), контрольную группу – 14 пациентов (средний возраст – 76,5±4,7 года). Пациенты основной группы получали акатинол мемантин в дозе 20 мг/сут, пациенты контрольной группы – ПЛ. Оценивалась выживаемость пациентов, в том числе в зависимости от степени ответа на терапию акатинолом мемантином (отдельно

в составе основной и контрольной групп были выделены респондеры и нон-респондеры). Проведенное исследование показало, что группа пациентов, получавших мемантин, демонстрировала достоверно более высокую трехлетнюю выживаемость (log rank $\chi^2=4,021$; $p=0,045$). В группе мемантина выживаемость была достоверно выше у респондеров по сравнению с нон-респондерами (log rank $\chi^2=6,595$; $p=0,010$).

Говоря об исследованиях возможной эффективности акатинола мемантина у пациентов с ЧМТ, следует упомянуть об исследовании, выполненном М. Mokhtari и соавт. [18]. Авторы оценили влияние мемантина на уровень маркера повреждения нейронов – нейроспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови у пациентов с умеренной ЧМТ. В исследование был включен 41 пациент. Пациенты основной группы (n=19) получали терапию акатинолом мемантином в дозе 30 мг/сут в течение 7 дней. Проведенный статистический анализ показал, что у пациентов, получавших мемантин, к 7-му дню значительно снизились уровни НСЕ в сыворотке крови, а на 3-й день исследования отмечено улучшение показателей Шкалы комы Глазго. Проведенное исследование заставляет предположить, что акатинол мемантин может быть эффективен в качестве средства дополнительного лечения при ЧМТ.

Из новых возможностей применения акатинола мемантина следует упомянуть результаты исследований, посвященных его эффективности при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР), шизофрении и алкоголизме. Так, S. Ramaswamy и соавт. [19] было проведено открытое исследование эффективности акатинола мемантина у пациентов с ПТСР. В исследование были включены 26 ветеранов войн, наблюдавшихся в связи с ПТСР в различных клинических центрах США. Пациенты получали акатинол мемантин в дозе 20 мг/сут в течение 16 нед. Оценивались когнитивные функции (с помощью количественных нейропсихологических шкал), выраженность ПТСР (с помощью шкалы CAPS), выраженность тревоги и депрессии (Шкала тревоги и депрессии Гамильтона), качество жизни пациентов. На фоне терапии акатинолом мемантином было отмечено как достоверное улучшение КН, так и уменьшение выраженности ПТСР.

W. Zheng и соавт. [20] оценили возможность применения акатинола мемантина в качестве дополнительного средства лечения шизофрении в рамках метаанализа результатов восьми двойных слепых РПКИ. Общее число включенных в метаанализ пациентов составило 452, акатинол мемантин (20 мг/сут) получали 229 пациентов. Метаанализ показал, что мемантин, добавленный в терапию шизофрении, достоверно положительно влиял на выраженность как негативных, так и продуктивных симптомов, при этом в большей степени оказывая влияние на негативные клинические симптомы. Добавление в терапию мемантина также приводило к улучшению когнитивных функций пациентов.

S. Krishnan-Sarin и соавт. [21] представили данные о влиянии комбинированной терапии налтрексоном и акатинолом мемантином на поведение пациентов с алкоголизмом, полученные в результате проведения двойного слепого РПКИ. Целью исследования было оценить, будет ли комбинированная терапия налтрексоном и акатинолом мемантином влиять на алкогольное поведение больше,

чем монотерапия налтрексоном. Исследование основывалось на гипотезе, что и глутаматная, и опиоидная церебральные системы оказывают важное влияние на поведение человека. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании приняли участие 56 человек, сильно пьющих, не обращающихся за лечением, с алкогольной зависимостью и положительным семейным анамнезом в отношении алкогольной зависимости. После 6 дней дезинтоксикации и психотерапевтического лечения участники были рандомизированы для получения налтрексона (50 мг/сут) + ПЛ или налтрексона (50 мг/сут) + мемантин (20 мг/сут). Во время оценки алкогольного поведения пациенты получали возможность выпить алкоголь и имели доступ к 12 напиткам без ограничений в течение 3 ч. Исследование показало, что как пациенты, принимающие только налтрексон, так и пациенты, получающие налтрексон в комбинации с акатинолом мемантином, значительно снизили количество потребляемых напитков ($p < 0,001$), также у пациентов снизилась тяга к употреблению алкоголя ($p < 0,001$). Сравнительный анализ основной и контрольной групп показал, что у пациентов основной группы снижение потребления алкоголя было достоверно выше по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы ($p = 0,0005$). У пациентов основной и контрольной групп не было отмечено различий по выраженности стимулирующего или седативного алкогольного эффекта. Таким образом, полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что акатинол мемантин в дозе 20 мг/сут усиливает эффективность налтрексона и, предположительно, может быть полезен в качестве дополнительного лекарственного средства в терапии алкоголизма.

И, наконец, следует привести данные исследования эффективности акатинола мемантина у детей. M.G. Aman и соавт. [22] были опубликованы результаты двойного слепого РПКИ и открытой фазы продолженного исследования у пациентов с аутизмом. В исследование был включен 121 ребенок в возрасте от 6 до 12 лет с диагнозом «расстройство аутистического спектра» (РАС) в соответствии с критериями РАС (DSM-IV-TR). Включенные в исследование пациенты были случайным образом рандомизированы в соотношении 1:1 в основную и контрольную группы. Пациенты основной группы получали акатинол мемантин в дозе от 3 до 15 мг/сут в зависимости от массы тела, больные контрольной группы – ПЛ; продолжительность двойного слепого РПКИ составила 12 нед. В дальнейшем пациенты переходили в открытую фазу исследования и пациенты группы ПЛ получали возможность принимать акатинол мемантин в тех же дозах, что и больные основной группы. В фазу открытого исследования вошли 104 ребенка. Исследование показало хорошие результаты переносимости и безопасности препарата. Как в основной, так и в контрольной группе было отмечено улучшение речи, в том числе понимания семантических конструкций, инициации психической деятельности, социальных реакций, немоторной коммуникации, однако, к сожалению, достоверных различий между основной и контрольной группами получено не было. Авторы делают заключение о хорошей переносимости акатинола мемантина у детей и, учитывая гетерогенность РАС, предполагают, что, возможно, понадобятся дополнительные клинические исследования.

Результаты проведенных клинических исследований безопасности применения акатинола мемантина у детей дают основание предполагать, что эффективность этого препарата нуждается в дальнейшем исследовании, в том числе при таких состояниях, как задержка речевого и психического развития у детей.

Приводим клиническое наблюдение – пример применения акатинола мемантина у ребенка с задержкой психоречевого развития в рамках фетального алкогольного синдрома.

Пациентка А., 2014 года рождения. Родилась у матери, страдающей алкогольной зависимостью, на дому, на сроке 30 нед. Роды стремительные, масса тела при рождении – 1500 г, рост – 41 см, оценка по шкале Апгар не проводилась. В тот же день была доставлена матерью в родильный дом, где была оставлена. При осмотре в родильном доме: недоношенность, неполный синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм, декolorация радужки справа), клинодактилия V пальца руки слева, стигмы, характерные для фетального алкогольного синдрома. На вторые сутки жизни у пациентки развилась остановка дыхания, клиническая смерть, она была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находилась в течение 30 дней. С 3 мес жизни развиваются аффективные респираторные припадки, синий тип. Села в 8 мес, встала в 9 мес, лепетная речь с 10 мес, ползание с 1 года 3 мес, самостоятельная ходьба с 1,5 года. Произношение первых слогов слов («ма», «па», «ба») с 1,5 года. Удочерена в возрасте 1,5 года.

С 1,5 года до 3 лет фактического развития речи нет, однако отмечается дальнейшее развитие – усваивает сюжетные игры, правильно показывает предметы по просьбе, собирает пирамидку. Синдром Горнера почти полностью регрессировал к возрасту 2 лет, сохраняются миоз и легкая декolorация радужки справа. До 3 лет – дисфагия, поперхивание при глотании твердой пищи. Полный контроль функций тазовых органов с 3 лет. Символические жесты использует. Проводились занятия с логопедом, дефектологом, нейропсихологом без существенного эффекта в отношении функции речи. В 4 года в связи с задержкой речевого и психического развития был назначен акатинол мемантин в дозе 5 мг/сут.

Осмотр в 4,5 года: девочка демонстрирует неполное понимание речи; функция речи представлена простыми предложениями. Хорошо подхватывает и узнает мелодию песенки, может напеть сама правильно, вместо слов часто использует слоги («та-та-та», «на-на-на», «да-да-да»). Демонстрирует сюжетную игру; ест ложкой, самостоятельно одевается и раздевается; знает около десяти цветов и шесть геометрических фигур, считает от одного до десяти. Испытывает трудности при определении множества, тестов на общность и исключение, тестов на пространственные соотношения. В неврологическом статусе: сохраняются миоз и легкая декolorация радужки справа. Оживлен глоточный рефлекс. Глотание, фонация свободны. Сложности с выговариванием примерно десяти звуков, труднопроизносимое слово заменяет другим или интонирует. Испытывает сложности при построении фразы в ответе на вопросы «кто?», «где?», лучше справляется с ответами на вопросы «какой?» и «что делает?». Ответы на вопросы, в которых испытывает сложности, часто заменяет повторением за исследователем самого вопроса или части фразы. Отмеча-

ются трудности при соподчинении существительных в предложении. Инструкции выполняет не полностью. Использует символические жесты. Эмоциональные реакции адекватны. Рисует круг, восьмерку, непрерывную линию. Сложности с рисованием треугольника и квадрата, однако способна обвести рисунок исследователя. Штриховка нарисованных фигур адекватная при использовании фломастера или карандаша. Испытывает трудности при определении множества, понятий «больше» и «меньше», хорошо понимает соотношения «вверху-внизу», «внутри-снаружи», «над-под». Усидчивость и способность к занятиям около 15–20 мин. Парезов, чувствительных, координаторных, тазовых нарушений нет. Сложности с реципрокной координацией, а также с мелкой моторикой (захват ручки в кулак при письме и рисовании). Незавершенная латерализация или амбидекстрия – при занятиях, еде и играх использует как правую, так и левую руку. Терапия акатинолом мемантином в дозе 5 мг/сут продолжена.

Осмотр в 5 лет: девочка полностью понимает обращенную речь, свободно отвечает на вопросы «кто?», «какой?», «где?», «когда?», «что делает?». Фразовая речь представлена развернутыми предложениями. Эхолалии нет. Отмечаются трудности соподчинения слов в предложении, использование правильных окончаний существительных. Правильно выполняет тесты на обобщение и исключение, собирает паззлы из 9–12 деталей, верно выполняет задания на пространственные соподчинения. Рисует круг, треугольник, квадрат. Может схематично нарисовать человека,

кошку, собаку, дом, дерево. Есть сложности в понимании времени, в том числе времени суток, дней недели, времен года. Возможен счет до двадцати. Знает около десяти букв, пытается читать и писать. Выделение доминантной руки по-прежнему неполное: в еде, письме, рисовании использует как правую, так и левую руку. Способна к занятиям в течение 30 мин.

Терапия акатинолом мемантином и наблюдение за ребенком продолжены.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что акатинол мемантин может быть эффективен при ряде неврологических заболеваний. Наиболее изучен и доказан эффект препарата в терапии КН у пациентов с церебральными нейродегенерациями (БА, БП, ДТЛ) и у пациентов с сосудистым поражением головного мозга (СКН, постинсультные КН, сосудистая деменция). Представляет интерес возможный положительный эффект акатинола мемантина в остром и острейшем периоде, а также при реабилитации у пациентов с ОНМК и ЧМТ, равно как и предположительное позитивное влияние этого лекарственного препарата на когнитивные функции при психической патологии и зависимостях. Особого интереса, несомненно, заслуживают возможности использования акатинола мемантина в терапии КН детского возраста, однако, ввиду малого количества данных, этот аспект требует дальнейших клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Преображенская ИС. Некоторые аспекты базовой симптоматической терапии когнитивных нарушений разной степени тяжести. Медицинский совет. 2013;(12):50-4. doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-50-54 [Preobrazhenskaya IS. Some aspects of the background symptomatic treatment of cognitive impairment of various severity types. *Meditsinskiy sovet*. 2013;(12):50-4. doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-50-54 (In Russ.)].
- Преображенская ИС, Коршунов АМ. Программированная смерть клеток. Неврологический журнал. 1998;(1):40-6. [Preobrazhenskaya IS, Korshunov AM. Programmed cell death. *Neurologicheskiy zhurnal*. 1998;(1):40-6 (In Russ.)].
- Kishi T, Matsunaga S, Oya K, et al. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(2):401-25. doi: 10.3233/JAD-170424
- Kodis EJ, Choi S, Swanson E, et al. N-Methyl-D-Aspartate receptor-mediated calcium influx connects amyloid- β oligomers to ectopic neuronal cell cycle reentry in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Oct;14(10):1302-12. doi: 10.1016/j.jalz.2018.05.017. Epub 2018 Jul 4.
- Folch J, Busquets O, Ettcheto M, et al. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1223-40. doi: 10.3233/JAD-170672
- Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Амбулаторное ведение больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42 [Parfenov VA, Neverovsky DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42 (In Russ.)].
- Преображенская ИС. Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 2):69-74. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-69-74 [Preobrazhenskaya IS. NMDA receptor antagonists in the treatment of patients with vascular cognitive impairments. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2S):69-74. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-69-74 (In Russ.)].
- Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами: результаты многоцентрового клинического наблюдения. Российский неврологический журнал. 2019;(3):37-44. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44 [Yahno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitaryan EA. The effectiveness of memantine administration in patients with non-dementia cognitive impairment. The results of a multicentre clinical follow-up study. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2019;(3):37-44. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44 (In Russ.)].
- Inoue Y, Ueda M, Masuda T, et al. Memantine, a Noncompetitive N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist, Attenuates Cerebral Amyloid Angiopathy by Increasing Insulin-Degrading Enzyme Expression. *Mol Neurobiol*. 2019;56:8573-88. doi: 10.1007/s12035-019-01678-7
- Seyedsaadat SM, Kalmes DF. Memantine for the treatment of ischemic stroke: experimental benefits and clinical lack of studies. *Rev Neurosci*. 2019 Jan 28;30(2):203-20. doi: 10.1515/revneuro-2018-0025
- Berthier ML, Green C, Lara JP, et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Ann Neurol*. 2009 May;65(5):577-85. doi: 10.1002/ana.21597

12. Jin BR, Liu HY. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neur Regenerat Res.* 2019;14(5):805-16. doi: 10.4103/1673-5374.249228
13. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet Neurol.* 2009 Jul;8(7):613-8. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70146-2. Epub 2009 Jun 10.
14. Johansson C, Ballard C, Hansson O, et al. Efficacy of memantine in PDD and DLB: an extension study including washout and open-label treatment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 Feb;26(2):206-13. doi: 10.1002/gps.2516
15. Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, et al. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Jun 15;24(8):1217-21. doi: 10.1002/mds.22495
16. Ondo WG, Shinawi L, Davidson A, et al. Memantine for non-motor features of Parkinson's disease: a double-blind placebo controlled exploratory pilot trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17:156-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.12.003
17. Stubendorff K, Larsson V, Ballard C, et al. Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. *BMJ Open.* 2014 Jul 3;4(7):e005158. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005158
18. Mokhtari M, Nayeb-Aghaei H, Koucheh M, et al. Effect of Memantine on Serum Levels of Neuron-Specific Enolase and on the Glasgow Coma Scale in Patients with Moderate Traumatic Brain Injury. *J Clin Pharmacol.* 2018 Jan;58(1):42-7. doi: 10.1002/jcph.980. Epub 2017 Jul 19.
19. Ramaswamy S, Madabushi J, Hunziker J, et al. An Open-Label Trial of Memantine for Cognitive Impairment in Patients with Posttraumatic Stress Disorder. *J Aging Res.* 2015;2015:934162. doi: 10.1155/2015/934162. Epub 2015 May 12.
20. Zheng W, Li XH, Yang XH, et al. Adjunctive memantine for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Psychol Med.* 2018 Jan;48(1):72-81. doi: 10.1017/S0033291717001271. Epub 2017 May 22.
21. Krishnan-Sarin S, O'Malley SS, Franco N, et al. Influence of combined treatment with naltrexone and memantine on alcohol drinking behaviors: a phase II randomized crossover trial. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Jan;45(2):319-26. doi: 10.1038/s41386-019-0536-z. Epub 2019 Oct 7.
22. Aman MG, Findling RL, Hardan AY, et al. Safety and Efficacy of Memantine in Children with Autism: Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(5):403-12. doi: 10.1089/cap.2015.0146

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.08.2020/1.10.2020/6.10.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией Merz. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Merz. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Преображенская И.С. <https://orcid.org/0000-0002-9097-898X>

Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях

Емелин А.Ю.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург
Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

На современном этапе развития медицины и общества не вызывает сомнения, что раннее выявление и терапия заболеваний нервной системы, сопровождающихся нарушением когнитивных функций, — одна из основных задач клинической неврологии. Распространенность когнитивных нарушений (КН) настолько высока, что сегодня можно говорить о превышении своеобразного «эпидемиологического» порога, когда проблема вызывает не только медицинскую, но и серьезную социально-экономическую нагрузку. В настоящее время в изучении проблемы КН акцент сместился в сторону недементных стадий заболеваний. В последние годы появилась возможность осуществлять раннюю нозологическую диагностику КН еще до развития деменции, что связано с разработкой и внедрением прижизненных лабораторных и нейровизуализационных маркеров альцгеймеровского, нейродегенеративного и сосудистого процессов. В статье обсуждаются существующие классификация и критерии диагностики недементных стадий КН. Предложена новая категория — «начальные признаки когнитивных нарушений», представлены критерии диагностики. Рассмотрена значимость комплексного подхода к диагностике КН с целью раннего установления нозологической принадлежности синдрома. Представлен критический обзор существующих подходов к профилактике и лечению недементных стадий КН.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; недементные когнитивные нарушения; диагностика; профилактика и лечение когнитивных нарушений; пирибедил.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):78–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83

The possibilities of diagnosing and treating cognitive impairment at non-dementia stages Emelin A.Yu.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia

At the present stage of development of medicine and society, there is no doubt that early detection and treatment of nervous system diseases accompanied by impaired cognitive functions is one of the main tasks of clinical neurology. The prevalence of cognitive impairment (CI) is so high that today we can say that it exceeds the particular "epidemic" threshold, when the problem causes not only medical, but also a serious socioeconomic burden. Currently, studies of the problem of CI have shifted focus to the non-dementia stages of diseases. In recent years, it has become possible to make early nosological diagnosis of CI even before the development of dementia, which is associated with the development and introduction of in vivo laboratory and neuroimaging markers of Alzheimer's, neurodegenerative, and vascular processes. The paper discusses the existing classification and diagnostic criteria for non-dementia stages of CI. It proposes a new category, such as the initial signs of cognitive impairment, and presents diagnostic criteria. The author considers the importance of an integrated approach to diagnosing CI with the aim of early identification of the nosological entity of the syndrome. He presents a critical review of existing approaches to preventing and treating the non-dementia stages of CI.

Keywords: cognitive impairment; moderate cognitive impairment; non-dementia cognitive impairment; diagnosis; prevention and treatment of cognitive impairment; piri-bedil.

Contact: Andrey Yuryevich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYU. The possibilities of diagnosing and treating cognitive impairment at non-dementia stages. Nevrologiya, neuro-psikhatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):78–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83

На современном этапе развития медицины и общества не вызывает сомнения, что раннее выявление и терапия заболеваний нервной системы, сопровождающихся нарушением когнитивных функций, — одна из основных задач клинической неврологии. Распространенность когнитивных нарушений (КН) настолько высока, что сегодня можно говорить о превышении своеобразного «эпидемиологического порога», когда проблема вызывает не только медицинскую, но и серьезную социально-экономическую нагрузку. В развитых странах среди лиц старше 65 лет каждый пятый имеет КН, при этом более 5% имеют деменцию различной сте-

пени выраженности. Крайне сложно достоверно оценить частоту встречаемости додементных нарушений, но по усредненным данным она может составлять около 17% [1–3].

Сегодня и пациенты, и врачебное сообщество не могут быть удовлетворены имеющимися возможностями терапии КН. Несмотря на значительные усилия, предпринимаемые в последние годы по привлечению внимания к проблеме, диагностика и соответственно начало лечения осуществляются во многих случаях на поздних этапах, что существенно снижает эффективность терапии. Между тем в последние годы появилась возможность осуществлять раннюю нозологи-

ческую диагностику КН еще до развития деменции, что связано с разработкой и внедрением прижизненных лабораторных и нейровизуализационных маркеров альцгеймеровского, нейродегенеративного и сосудистого процессов.

Определение и классификация недементных вариантов КН

Более 20 лет назад R. Petersen предложил концепцию «mild cognitive impairment» (МСИ; умеренные КН – УКН), которая первоначально была разработана для выявления пациентов на ранних стадиях болезни Альцгеймера (БА), а в последующем уточнена и существенно дополнена [1, 2]. Однако есть большая группа лиц, которые отмечают снижение когнитивных способностей, но при этом степень функциональных нарушений не позволяет применить критерии УКН. С целью верификации таких пациентов предложены различные термины и критерии их диагностики: «ранние УКН», «субъективные КН», «субъективное когнитивное снижение». В отечественной литературе предлагается использовать термин «легкие КН» [4].

Критерии легких КН (Яхно Н.Н. и соавт., 2005)

- Жалобы на снижение памяти, внимания или снижение умственной работоспособности, высказанные самостоятельно или при активном расспросе врача.
- Наличие легких изменений когнитивных функций, преимущественно нейродинамического характера, обнаруживаемых при клиническом и нейропсихологическом исследовании.
- Отсутствие КН по результатам скрининговых шкал.
- Отсутствие нарушений профессиональной и повседневной деятельности.
- Отсутствие синдрома УКН и деменции.

Основным препятствием к использованию данных критериев в повседневной клинической практике является отсутствие возможности применять доступные и простые нейропсихологические скрининговые шкалы, которые позволили бы объективизировать имеющиеся нарушения. Кроме того, нет возможности подтвердить или опровергнуть возможные органические или функциональные нарушения, лежащие в основе развития нарушений когнитивных функций.

Субъективные КН (англ. subjective cognitive impairment, SCI) – синдром, характеризующийся наличием жалоб пациента на снижение памяти, однако при этом результаты выполнения когнитивных тестов находятся в пределах нормы. Более корректным представляется предложение использовать определение «субъективное когнитивное снижение» (англ. subjective cognitive decline, SCD), этот термин отражает динамику во времени процесса, когда-то начавшегося, а теперь получившего развитие, которое сопровождается изменениями. Термин же «нарушение» может отражать и стабильное хроническое состояние. Кроме того, важным отличием является то, что учитывается наличие дополнительных показателей, повышающих вероятность органической природы состояния. Однако не определена продолжительность наблюдения, не учтены некоторые другие современные нейровизуализационные маркеры как нейродегенеративного, так и сосудистого процесса [3].

На основе критического анализа предложенных определений стадии КН, предшествующих УКН, с учетом собственного опыта, можно предложить в повседневной практи-

ческой деятельности для выделения лиц с такими малозаметными субклиническими проявлениями использовать термин «начальные признаки КН».

Критерии диагностики «начальных признаков КН»

- Наличие жалоб на снижение когнитивных функций (память, внимание, речь, ориентировка, снижение скорости мыслительной деятельности, трудности при принятии решения и планировании деятельности), предъявляемых самостоятельно или при активном расспросе.
- Снижение когнитивных функций наблюдается не реже 1 раза в неделю и не зависит от каких-либо явных причин.
- Наличие факторов риска.
- Длительность ≥ 6 мес.
- Ощущение худшего выполнения деятельности в сравнении с другими людьми того же возраста.
- Отсутствие нарушений повседневной жизнедеятельности.
- Отсутствие критериев УКН.

Предложенные критерии не позволяют достоверно исключить вероятность гипердиагностики у больных с различными эмоциональными нарушениями, однако дают возможность выделить группу пациентов, нуждающихся в дополнительном обследовании. В качестве **дополнительных критериев**, подтверждающих органическую природу симптомов, могут рассматриваться лабораторные и нейровизуализационные показатели:

- наличие одного или двух эпилон-4 аллелей гена ApoE;
- атрофические изменения медиобазальных отделов височных долей головного мозга;
- нейровизуализационные признаки болезни малых сосудов или локализация сосудистых изменений в стратегических зонах головного мозга;
- перфузионные и метаболические изменения по данным функциональной нейровизуализации в височно-теменных долях или базальных отделах головного мозга;
- наличие биомаркеров БА (в таком случае определяется как преклиническая стадия БА).

В отношении пациентов данной группы может быть принята тактика динамического наблюдения. При этом необходимо оценить наличие факторов риска, сопутствующую терапию и оценить состояние когнитивных функций в динамике через 3–6 мес с целью своевременной диагностики стадии УКН.

УКН – это расстройства в одной или нескольких когнитивных сферах, вызванные заболеванием или перенесенной травмой головного мозга, выходящие за рамки возрастной нормы и не приводящие к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни, но вызывающие затруднения при осуществлении сложных видов деятельности, приобретении новых навыков и обучении [2, 4–6].

Критерии диагностики УКН

- Жалобы на повышенную забывчивость или снижение умственной работоспособности, подтверждаемые информатором.

- Сведения от пациента или информатора о снижении когнитивных функций в сравнении с имевшимися ранее возможностями пациента.
- Объективные свидетельства мнестических или других КН по сравнению с возрастной нормой.
- КН не приводят к утрате профессиональных способностей или навыков социального взаимодействия, хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности.
- Не может быть поставлен диагноз деменции.

Этиология и патогенез

Развитие начальных признаков КН и УКН обусловлено различными патологическими состояниями. Большинство случаев связано с дебютом нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций. Самой частой причиной среди таких патологических состояний является БА.

В 2011 г. группой экспертов Американского национального института старения (National Institute on Aging, NIA) и Альцгеймеровской ассоциации было определено, что если прижизненно обнаруживаются типичные патофизиологические признаки, отражающие патоморфологические изменения альцгеймеровского типа, то можно диагностировать заболевание на ранних стадиях. Биомаркеры бета-амилоида, обнаруживаемые в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) или при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), могут служить индикаторами процесса альцгеймеровского типа как на ранних додементных стадиях заболевания, так и за 10–20 лет до появления клинических симптомов [7].

Второй наиболее частой причиной развития УКН является цереброваскулярная патология. В основе заболевания чаще всего лежит патология сосудов малого диаметра — микроангиопатия, основной причиной развития которой является артериальная гипертензия (АГ), нередко сочетающаяся с сахарным диабетом. Формирующиеся при этом изменения в подкорковых структурах и глубинных отделах белого вещества затрагивают проводящие пути, обеспечивающие интегративное когнитивное функционирование подкорковых структур и коры с развитием так называемого «феномена разобщения» [8].

В многочисленных экспериментальных исследованиях доказано, что развитие КН связано с нейромедиаторным дефицитом, основным звеном которого является недостаточность ацетилхолина. Нарушения холинергической передачи обусловлены потерей холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, уменьшением плотности синапсов и синтеза ацетилхолина. Однако помимо холинергической системы при УКН поражаются и другие нейротрансмиттерные системы (глутаматергическая, норадренергическая, дофаминергическая, серотонинергическая) что определяет основные и дополнительные клинические проявления УКН.

Клиническая картина

Клинические проявления когнитивного дефицита определяются вариантом УКН. С позиции клинических и патогенетических представлений можно выделить три основных варианта УКН, на которые, в перспективе, можно ориентироваться при выборе направлений их коррекции [9].

В основе нейродинамического варианта лежит недостаточность активации коры головного мозга со стороны

стволовых и подкорковых структур. Такие нарушения характеризуются отсутствием или снижением побуждений к какой-либо деятельности, нарушением устойчивости внимания, повышенной отвлекаемостью, импульсивностью, снижением критики, трудности смены алгоритма деятельности. Амнестический вариант КН проявляется модально-специфическими нарушениями гнозиса и памяти. Дизрегуляторный вариант характеризуется снижением мотивации и инициативы, инертностью психических процессов, персеверациями, импульсивностью, снижением критики и контроля, моторной апраксией. Время ответа на информационный стимул существенно увеличено, в результате чего мышление замедлено (брадифрения).

Диагностика

В настоящее время наиболее оправданным является комплексный подход к обследованию пациентов с нарушением когнитивных функций различной степени выраженности, включающий общий осмотр с обязательной оценкой общесоматических и неврологических симптомов, нейропсихологическое тестирование, лабораторные исследования, инструментальные методы диагностики, методы структурной и функциональной нейровизуализации [10].

Сбор жалоб и анамнеза заболевания в обязательном порядке должен предусматривать беседу с самим пациентом и с лицами, способными предоставить необходимую информацию (информаторами). Необходимо уточнить перечень лекарственных препаратов, принимаемых пациентом по поводу сопутствующих заболеваний, которые могут вызвать ухудшение когнитивных функций (холинолитики, трициклические антидепрессанты, нейролептики, барбитураты, препараты бензодиазепинового ряда, антигистаминные препараты, некоторые бета-блокаторы, липофильные статины, сердечные гликозиды).

При объективном осмотре обращают внимание на выявление симптомов, свидетельствующих о наличии соматической, инфекционной патологии, для исключения вторичного характера деменции, а также установления возможных факторов риска развития деменции. Неврологический осмотр позволяет выявить симптомы, свидетельствующие об очаговом поражении головного мозга.

Для верификации и определения степени выраженности КН обязательным является проведение нейропсихологического исследования. Объем нейропсихологического тестирования и выбор методик обусловлены модальностью имеющихся нарушений, целями, стоящими перед исследователем. Общепринятыми методиками объективизации КН являются Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), батарея тестов для оценки лобной дисфункции, тест рисования часов, комплексный Монреальский тест (MoCa-тест), тест слежения (ТМТ-тест), тест вербальных (литеральных и категориальных) ассоциаций, тест 5 слов, тест на свободное и селективное запоминание (FCSRT-тест; см. таблицу).

Лабораторная диагностика проводится с целью выявления актуальных соматических заболеваний, других факторов риска и включает общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (сахар, печеночные ферменты, мочевина, креатинин, электролиты, гормоны щитовидной железы, гомоцистеин, липидограмма, содержание фолиевой кислоты, витамина В₁₂), серологические реакции на сифилис и ВИЧ, определение изоформы гена *ApoE*. Одним из наиболее чувствитель-

ных биомаркеров продромальной БА и, соответственно, УКН является изменение уровня бета-амилоида (A β -42) в ЦСЖ.

Обязательным является использование методов структурной нейровизуализации, которые применяются для решения двух основных задач: 1) выявление потенциально излечимых заболеваний, способных привести к развитию КН, таких как нормотензивная гидроцефалия, хроническая субдуральная гематома, опухоль, артериовенозная мальформация; 2) установление локализации и выраженности атрофических изменений мозговой ткани, выявление признаков цереброваскулярных и других заболеваний.

Уже на этапе УКН при амнестическом варианте могут выявляться признаки церебральной атрофии в виде расширения как желудочковой системы, так и субарахноидальных пространств, что является вторичным по отношению к атрофическому процессу. Выраженность общей корковой атрофии имеет ограниченное диагностическое значение; более специфичным является преобладание атрофических изменений в височно-теменных отделах коры головного мозга, наиболее заметных на корональных срезах. Более информативным является прогрессирование атрофических изменений при исследовании в динамике, при этом все шире используется морфометрия различных структур головного мозга.

При УКН сосудистого генеза обнаруживается лейкоареоз вследствие поражения малых сосудов, локализующийся как в перивентрикулярных, так и в субкортикальных отделах. Важным прогностическим значением обладает оценка динамики изменений белого вещества и лакун как маркеров прогрессирования болезни малых сосудов. Пациенты с точечными изменениями белого вещества на МРТ имеют низкий риск прогрессирования КН, в то время как у лиц с ранними «сливными» изменениями риск существенно выше. Дополнительными диагностическими возможностями обладают методы функциональной нейровизуализации (ПЭТ и однофотонная эмиссионная компьютерная томография – ОФЭКТ), позволяющие выявлять специфические паттерны гипометаболизма и гипоперфузии даже в отсутствие структурных изменений [10].

Информативность нейropsихологических методик у пациентов с различными вариантами КН

Методики	Нейродинамические УКН	Амнестические УКН	Дизрегуляторные УКН
MMSE	+/-	++/-	+/-
FAB	+/-	-	+
MoCa	+	+	+
Тест рисования часов	-	-	+/-
Тест слежения	+	+/-	+
FCSRT-тест	+/-	++	+/-
Повторение цифр прямое	+	+/-	+
Повторение цифр обратное	+	+	+
Литеральные ассоциации	+/-	-	+/-
Категориальные ассоциации	-	+/-	-
Таблицы Шульте	+	-	+

Профилактика и лечение УКН

Наиболее оправданным с позиции доказательной медицины является проведение профилактических мероприятий, которые включают как направления доклинической профилактики, так и учет и коррекцию возможных факторов риска развития КН [10–12].

Профилактические мероприятия при УКН имеют первостепенное значение и должны проводиться у всех лиц пожилого возраста, однако особенно они показаны при наличии высокого риска развития деменции различного генеза. Они включают общие мероприятия, такие как отказ от курения, умеренного приема алкоголя, уменьшение потребления соли, борьбу с избыточной массой тела, а также активную интеллектуальную и физическую деятельность, правильное питание с обязательным включением в рацион продуктов с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот.

Показано положительное влияние регулярных физических упражнений, ходьбы, фитнеса (30–45 мин в день) на общее функциональное состояние и качество жизни пациентов [13, 14]. В многочисленных исследованиях показано, что активная когнитивная деятельность, когнитивный тренинг приводят к долговременному эффекту в отношении памяти, речевой активности, снижению риска развития БА [14].

Соблюдение диеты, включающей морепродукты, фрукты и овощи, обеспечивает поступление омега-3 жирных кислот, антиоксидантов (витамин Е и флавоноиды) и витаминов группы В и оказывает положительное влияние на состояние когнитивных функций [14, 15].

Первичная профилактика предусматривает выявление и контроль факторов риска с целью предотвращения развития и прогрессирования КН. Наиболее хорошую доказательную базу имеют мероприятия, направленные на коррекцию АГ, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипергомоцистемии, мерцательной аритмии, патологии сердца [10, 11].

Сегодня нет ни одного лекарственного средства для лечения додементных стадий заболевания, отвечающего современному требованиям доказательной

медицины [16]. Тем не менее в повседневной клинической практике наряду с коррекцией факторов риска при лечении пациентов с сосудистыми КН исторически широко применяются ноотропные, «вазоактивные», нейротрофические и нейропротективные препараты, хотя в большинстве работ показания к их назначению носят преимущественно рекомендательный характер [3, 10, 11].

С расширением возможностей ранней дифференциальной диагностики КН на додементных стадиях безусловно актуальной становится оценка возможности раннего назначения основных антидементных препаратов – ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина. Практически все препараты из этой категории изучались у пациентов с УКН, однако выявленная тенденция к уменьшению частоты конверсии УКН в деменцию так

и осталась лишь тенденцией, не получившей убедительного статистического обоснования [17, 18].

На наш взгляд, ставить окончательную точку на перспективах медикаментозного лечения пациентов на недементных стадиях КН абсолютно преждевременно, тем более что в последнее время появляется много данных о расширении патогенетического компонента ряда препаратов наряду с основным механизмом их действия, что, в частности, показано для акатинола мемантина [19]. Возможно, добиться повышения эффективности препаратов можно за счет более дифференцированного их назначения пациентам, имеющим, помимо характерного паттерна КН, и другие клинико-инструментальные проявления нейротрансмиттерных нарушений.

В таком случае для амнестического варианта УКН в качестве возможных предикторов назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы могли бы рассматриваться рано выявляемые нарушения семантической памяти и речи, нарушения сна, изменения поведения, признаки атрофии гиппокампа по данным МРТ; нарушения перфузии и метаболизма по данным ОФЭКТ и ПЭТ в височно-теменных отделах головного мозга, признаки нарушения метаболизма бета-амилоида [3].

При нейродинамическом и дизрегуляторном вариантах УКН когнитивная симптоматика связана с дефицитом норадреналина, дофамина, сочетается с апатией, аффективными нарушениями, нейровизуализационными признаками цереброваскулярной патологии, изменениями перфузии и метаболизма в подкорковых структурах и лобных долях головного мозга. В перспективе эти предикторы назначения акатинола мемантина на ранних стадиях могут быть дополнены и другими показателями.

Учитывая роль дофаминергической и норадренергической передачи в развитии нейродинамических и дизрегуляторных нарушений, перспективным представляется использование препаратов, оказывающих комплексное воздействие на нейротрансмиттерные нарушения. Одним из таких препаратов является пирибедил (Проноран, оригинальный препарат, АО «Сервье»), прямой агонист постсинаптических D2/D3-рецепторов дофамина, дополнительно действующий как антагонист пресинаптических альфа-2-адренорецепторов. Таким образом, увеличивается активность дофаминергической и норадренергической церебральных нейротрансмиттерных систем, которые непосредственно вовлечены в обеспечение когнитивной деятельности, в первую очередь ее нейродинамической и регуляторной составляющих. Вторичная стимуляция холинергической системы потенцирует прокогнитивный потенциал препарата. Дополнительно, в связи с адреноблокирующим действием, показано улучшение перфузии головного мозга, что способствует включению пирибедила в схему ведения пациентов с УКН, сопряженных с цереброваскулярной патологией [4, 20].

К настоящему времени накоплен большой научный и клинический опыт применения пирибедила в лечении па-

циентов с недементными формами КН. В ряде исследований показан полимодальный эффект препарата: улучшение памяти, концентрации внимания, активности, скорости интеллектуальной деятельности [21, 22].

По данным рандомизированного слепого плацебоконтролируемого исследования, прием пирибедила в течение 90 дней приводил к достоверному увеличению среднего балла по шкале MMSE при хорошей переносимости терапии [23]. В нашей стране также выполнено несколько крупных исследований, в которых проводилась оценка эффективности и переносимости пирибедила при УКН. Наиболее значительным по охвату пациентов (n=574) стало всероссийское исследование ПРОМЕТЕЙ, целью которого, помимо оценки распространенности УКН, было изучение эффективности пронорана в лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, сопровождающейся легкими и умеренными КН. Препарат назначался в суточной дозе 50 мг в течение 12 нед. По данным нейропсихологического тестирования, положительный эффект был достигнут в 67% наблюдений. При этом монотерапия пронораном и его комбинация с вазоактивными и нейрометаболическими препаратами давали сопоставимый клинический эффект [24]. Сравнительное исследование эффективности пронорана и других вазоактивных и ноотропных средств у пациентов с УКН на фоне АГ и церебрального атеросклероза (исследование ФУЭТЕ) продемонстрировало достоверное снижение выраженности субъективных и объективных симптомов в группе получавших препарат в течение 3 мес [25]. Кроме того, уменьшалась выраженность и других субъективных симптомов, характерных для дисциркуляторной энцефалопатии (головная боль, головокружение, утомляемость). Важно отметить, что в проведенных исследованиях не было зарегистрировано сколь-нибудь значимых нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, что делает его востребованным в амбулаторно-поликлинической практике.

Таким образом, сегодня необходим комплексный подход к выбору тактики лечения пациентов с недементными стадиями КН. В отсутствие единого алгоритма и стандарта терапии пациентов с УКН необходим тщательный учет и анализ факторов риска, особенностей клинических проявлений, динамики заболевания для получения клинико-инструментальных данных, которые позволяют установить вариант и нозологическую принадлежность КН с целью максимально дифференцированного подхода к выбору средств медикаментозной поддержки. Проноран является одним из препаратов выбора в лечении пациентов с УКН, обусловленными цереброваскулярной патологией. Терапия должна быть своевременной, длительной (не менее 3 мес) и индивидуальной, с обязательным контролем эффективности и переносимости. При отсутствии эффекта от проводимой терапии и прогрессировании КН необходим своевременный переход на базисную антидементную терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Petersen R, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in AD. *EADS-ADCS Joint Meeting*. 2005;10:24-32.
2. Захаров ВВ. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал*. 2006;14(9):685-8. [Zakharov VV. Diagnosis and treatment of moderate cognitive impairment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;14(9):685-8 (In Russ.).]
3. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Умеренные когнитивные нарушения: Учебное пособие. Санкт-Петербург: ВМедА; 2018. 87с. [Yemelin AYU, Lobzin VYu. *Umerennyye kognitivnyye narusheniya: Uchebnoye posobiye* [Moderate Cognitive Impairment: A Study Guide]. St. Petersburg: VMedA; 2018. 87 p. (In Russ.).]

4. Яхно НН, Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Клиническая геронтология. 2005;11(9):38-9. [Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. Mild to moderate cognitive impairment in discirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(9):38-9 (In Russ.)].
5. Langa K, Levine D. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*. 2014 Dec 17;312(23):2551-61. doi: 10.1001/jama.2014.13806
6. Roberts R, Knopman D. Classification and Epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013 Nov;29(4):753-72. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.003
7. Jack C, Albert M, Knopman D, McKhann G. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257-62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004. Epub 2011 Apr 21.
8. Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни — что между нормой и деменцией? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):94-8. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-94-98 [Emelin AYU. Cognitive impairments in cerebrovascular disease: What is between health and dementia? *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):94-8. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-94-98 (In Russ.)].
9. Левин ОС, Голубева ЛВ. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. Консилиум. 2006;8(2):106-10. [Levin OS, Golubeva LV. Heterogeneity of mild cognitive impairment: diagnostic and therapeutic aspects. *Konsilium*. 2006;8(2):106-10 (In Russ.)].
10. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Воробьев СВ. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва; 2019. 416 с. [Yemelin AYU, Lobzin VYu, Vorob'yev SV. *Kognitivnyye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachey* [Cognitive Impairment: A Guide for Physicians]. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.)].
11. Захаров ВВ, Громова ДО. Современные подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;(3):107-12. [Zakharov VV, Gromova DO. Modern approaches to the management of patients with moderate cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;(3):107-12 (In Russ.)].
12. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2013 Sep;203(3):255-64. doi: 10.1192/bjp.bp.113.127811
13. Heyn P, Abreu B, Ottenbacher K. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Oct;85(10):1694-704. doi: 10.1016/j.apmr.2004.03.019
14. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
15. Scarmeas N, Stern Y, Tang M, et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;59(6):877-9. doi: 10.1002/ana.20898
16. Petersen R, Lopez O, Armstrong M, 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;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826
17. 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. doi: 10.1056/NEJMoa050151
18. 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. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70109-6
19. Folch J, Busquets O, Ettcheto M. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1223-40. doi: 10.3233/JAD-170672
20. 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;684:181-6. doi: 10.1016/j.neulet.2018.08.011
21. Пилипович АА. Нарушения памяти и роль пронорана в их коррекции. Эффективная фармакотерапия. 2016;(9):8-17. [Pilipovich AA. Memory impairments and the role of pronoran in their correction. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;(9):8-17 (In Russ.)].
22. Bille J, Bukiwsky J, de Ferron A, et al. Decline cerebral et therapeutique: une etude clinique multicentrique de Trivastal 50 retard en neuro-geriatrie. *Psych Med*. 1986;18:609-26.
23. 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. doi: 10.1176/appi.ajp.158.9.1517
24. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006;11(2):27-32. [Zakharov VV. All-Russian research program for epidemiology and therapy of cognitive disorders in old age («Prometheus»). *Nevrologicheskij zhurnal*. 2006;11(2):27-32 (In Russ.)].
25. Яхно НН, Захаров ВВ, Страчунская ЕЯ и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (По результатам российского мультицентрового исследования ФУЭТЕ). Неврологический журнал. 2012;17(4):49-55. [Yakhno NN, Zakharov VV, Strachunskaya YeYa, et al. Treatment of non-dementia cognitive impairments in patients with arterial hypertension and cerebral atherosclerosis (Based on the results of the Russian multicenter study FUETE). *Nevrologicheskij zhurnal*. 2012;17(4):49-55 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.07.2020/1.09.2020/7.09.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией «Сервье». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Servier. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>

Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний

Гоголева А.Г., Захаров В.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

В статье представлена современная этиопатогенетическая классификация хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), обсуждается роль артериальной гипертензии, церебральной амилоидной ангиопатии, генетически детерминированных синдромов в развитии этого патологического состояния. Даются рекомендации по нейрорадиологической диагностике хронических ЦВЗ в соответствии с международными стандартами. Обсуждаются клинические проявления хронических ЦВЗ, в первую очередь сосудистые когнитивные нарушения. Приводятся международные рекомендации по обследованию и лечению пациентов с хроническими ЦВЗ, правила профилактики инсультов в данной когорте больных. Освещаются также возможности патогенетически обоснованной терапии в отношении уменьшения выраженности сосудистых когнитивных нарушений на фоне хронической цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: хронические цереброваскулярные заболевания; немые инфаркты мозга; церебральные микрокровоизлияния; лейкоареоз; сосудистые когнитивные нарушения.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Гоголева АГ, Захаров ВВ. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91

The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases

Gogoleva A.G., Zakharov V.V.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia*

The paper presents the current etiopathogenetic classification of chronic cerebrovascular diseases (CVD) and discusses the role of hypertension, cerebral amyloid angiopathy, and genetically determined syndromes in the development of this pathological condition. It gives recommendations for the neuroradiological diagnosis of chronic CVD in accordance with the international standards. The paper discusses the clinical manifestations of chronic CVD, primarily vascular cognitive impairment. It discusses international guidelines for the examination and treatment of patients with chronic CVD, as well as the rules for stroke prevention in this patient cohort. The possibilities of pathogenetically based therapy in decreasing the severity of vascular cognitive impairment in the presence of chronic CVD are also highlighted.

Keywords: chronic cerebrovascular diseases; silent brain infarcts; cerebral microbleeds; leukoaraiosis; vascular cognitive impairment.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Goloveva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91

Термином «цереброваскулярные заболевания» (ЦВЗ) объединяют группу заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов. По своей сути это проявления и осложнения таких системных состояний, как атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и др., которые приводят к острым или хроническим, локальным или диффузным нарушениям мозгового кровообращения. Клинически ЦВЗ может как проявляться острыми расстройствами гемодинамики в виде инсульта или транзиторной ишемической атаки, так и протекать хронически, приводя к развитию сосудистых когнитивных нарушений (КН) [1, 2]. В настоящее время в связи с раз-

витием и массовой доступностью методов нейровизуализации при выполнении компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга часто обнаруживаются бессимптомные или малосимптомные ЦВЗ, причем в ряде случаев – у лиц молодого и среднего возраста [3, 4].

«Болезнь малых сосудов» (БМС): определение и классификация

Патофизиологически в основе выявляемых на МРТ изменений лежит патология мелких церебральных сосудов – нарушение анатомии и работы артерий, вен и микроциркуляторного русла головного мозга [5]. В нашей

стране большинство случаев церебральной микроангиопатии определяется клиническими терминами «дисциркуляторная энцефалопатия» или «хроническая ишемия мозга» [6]. Клиническое значение БМС заключается в том, что без должной терапии и контроля сосудистых факторов риска (ФР) она может привести к повторным инсультам, когнитивному снижению, формированию других неврологических нарушений и, в конечном итоге, к потере независимости в повседневной жизни [7]. По данным зарубежных источников, БМС является причиной каждого пятого инсульта. Она также достоверно повышает риск геморрагических осложнений системного тромбоза, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [8, 9].

В настоящее время выделяют следующие этиопатогенетические подтипы церебральной микроангиопатии [8]:

- 1) спорадическая неамилоидная микроангиопатия — артериосклероз, связанный с возрастом и/или сосудистыми ФР (например, АГ, СД и др.);
- 2) спорадическая и наследственная церебральная амилоидная ангиопатия;
- 3) генетически обусловленная БМС, включая церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с подкорковыми инфарктами и лейкоареозом, церебральную аутосомно-рецессивную артериопатию с подкорковыми инфарктами и лейкоареозом, болезнь Фабри и т. д.;
- 4) воспалительная и иммуноопосредованная БМС — например, васкулиты;
- 5) венозный коллапоз;
- 6) другие варианты БМС — например, постлучевая ангиопатия и неамилоидная сосудистая дегенерация при болезни Альцгеймера.

Большинство случаев БМС в повседневной клинической практике обусловлены спорадической неамилоидной и церебральной амилоидной ангиопатией.

Общими для разных патогенетических подтипов БМС механизмами формирования хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга являются: эндотелиальная дисфункция, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), локальные асептические воспалительные изменения, апоптоз олигодендроцитов и, возможно, хроническая гипоперфузия серого и белого вещества [10–13]. В зависимости от комбинации данных процессов, генетических предпосылок и имеющихся сосудистых ФР в ткани головного мозга преобладают ишемические или геморрагические изменения [14]. Преобладание воспалительных изменений, а также отложение амилоидных депозитов в сосудистой стенке приводит к ее истончению, что предрасполагает к церебральным микрокровоизлияниям (ЦМК). Сужение просвета сосуда в результате фиброза и гиалиноза способствует хронической гипоперфузии, развитию так называемых «незавершенных» инфарктов с очагами демиелинизации в белом веществе, гибелью олигодендроцитов и аксональной дегенерацией. Видимым результатом указанных изменений становится сосудистая лейкоэнцефалопатия — очаговые и диффузные изменения МР-сигнала от белого вещества (повышение интенсивности в T2- и FLAIR-режимах при нормальной или пониженной интенсивности сигнала в T1-режиме). Обычно сосудистая

лейкоэнцефалопатия сочетается с лакунарными кистами в результате окклюзии мелких сосудов и острой локальной ишемии [9, 15, 16]. При отсутствии лакунарных инфарктов врачи должны рассмотреть возможность несосудистой природы лейкоэнцефалопатии (воспаление, нейродегенеративные заболевания, дисметаболические расстройства и др.).

Нейровизуализация при БМС

МРТ является более чувствительным и специфичным методом, чем КТ, и позволяет подробно рассмотреть структурные изменения белого вещества, ЦМК и отложения гемосидерина [17].

В настоящее время нейровизуализационные признаки церебральной микроангиопатии, в соответствии с общепризнанными международными рекомендациями (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging, STRIVE), включают в себя [9]:

- 1) лакунарные кисты предположительно сосудистого происхождения (рис. 1);
- 2) «свежие» лакунарные инфаркты, без образования кисты (рис. 2);
- 3) гиперинтенсивность белого вещества (ГБВ) предположительно сосудистого происхождения (см. рис. 1);
- 4) расширение периваскулярных пространств (ПВП);
- 5) ЦМК;
- 6) церебральную атрофию в контексте БМС.

Наличие хотя бы одного из перечисленных признаков дает основания обсуждать диагноз «церебральная микроангиопатия» и должно послужить основанием для поиска ее причин, т. е. базисного сосудистого заболевания.

Лакунарный инфаркт представляет собой небольшой ишемический очаг диаметром от 3 до 20 мм, расположенный в подкорковых базальных ганглиях или в глубинных отделах белого вещества, в зоне кровоснабжения перфорантных артерий [18]. Часть лакунарных инфарктов сопровождаются неврологическим дефицитом — в таком случае речь идет о клинически явном лакунарном инсульте. Но большинство из них формируются без явной клинической картины. В последующем лакунарные инфаркты трансформируются в небольшие полости (лакуны) или исчезают, не оставляя видимых при МРТ изменений [3].

Лакуна сосудистой этиологии — подкорковая округлая или овальная полость диаметром от 3 до 15 мм, которая заполнена жидкостью, идентичной по сигналу ликвору, и соответствует области предыдущего лакунарного инфаркта или кровоизлияния в бассейне перфорантных артерий [19].

Лейкоареоз (изменения белого вещества, сосудистая лейкоэнцефалопатия) представляет собой зоны увеличенного сигнала от белого вещества мозга в T2- и FLAIR-режимах, чаще локализующиеся перивентрикулярно или в глубинных отделах лобных долей. Гиперинтенсивность белого вещества — самое распространенное проявление ЦВЗ. Для количественной оценки степени выраженности данного феномена используется визуальная шкала Fazekas [15].

Расширенные ПВП (криблыры, пространства Вирхова—Робена) — заполненные жидкостью полости вокруг

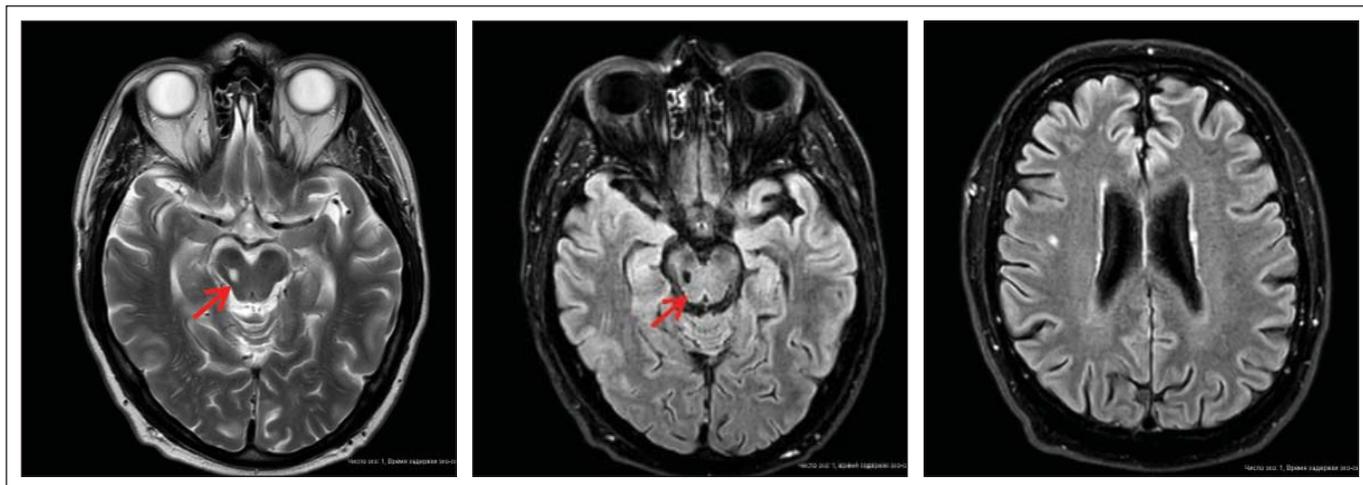


Рис. 1. МР-томограмма головного мозга пациента 58 лет, обратившегося в поликлинику по поводу эпизодов головной боли, с иррадиацией в левый глаз. Проводилась дифференциальная диагностика между мигренью и кластерной головной болью. Ранее при профилактических осмотрах неоднократно фиксировались повышение артериального давления (АД) до 150–170/100 мм рт. ст., дислипидемия. Лечение не получал. На томограмме: лакунарная киста в правой половине моста (указана стрелкой). Легкий лейкоареоз (Fazecas I). В неврологическом статусе не найдено изменений

мелких сосудов, идущих от поверхности мозга через паренхиму. В норме ПВП не видны при нейровизуализации, однако становятся более заметными с возрастом вследствие повышения проницаемости ГЭБ, увеличения содержания межклеточной жидкости, локального воспаления [9].

ЦМК – небольшие, диаметром до 2–5 мм, участки выпадения МР-сигнала, определяемые на последовательностях SWI и T2* GRE [17]. По локализации различают глубинные подкорковые ЦМК, которые группируются в базальных ганглиях и перивентрикулярном белом веществе и характерны для АГ, и поверхностные корковые ЦМК, которые выявляются, главным образом, в затылочных и теменно-височных долях, что характерно для церебральной амилоидной ангиопатии [20]. Для оценки частоты и локали-

зации ЦМК используется Рейтинговая анатомическая шкала микрокровоизлияний (The Microbleed Anatomical Rating Scale, MARS) [21]. Наличие корковых ЦМК включено в Бостонские критерии церебральной амилоидной ангиопатии и является предиктором неблагоприятного течения заболевания ввиду повышенного риска развития внутримозгового кровоизлияния [22].

Церебральная атрофия в контексте BMC – уменьшение объема вещества мозга, не связанное с макроскопическими очаговыми повреждениями, такими как травма или инфаркты [9].

С появлением диффузионно-тензорной МР-последовательности (diffusion-tensor imaging, DTI) стало возможным выявление начальных изменений в ткани мозга, не видимых при рутинном МРТ [23]. Термином «пе-

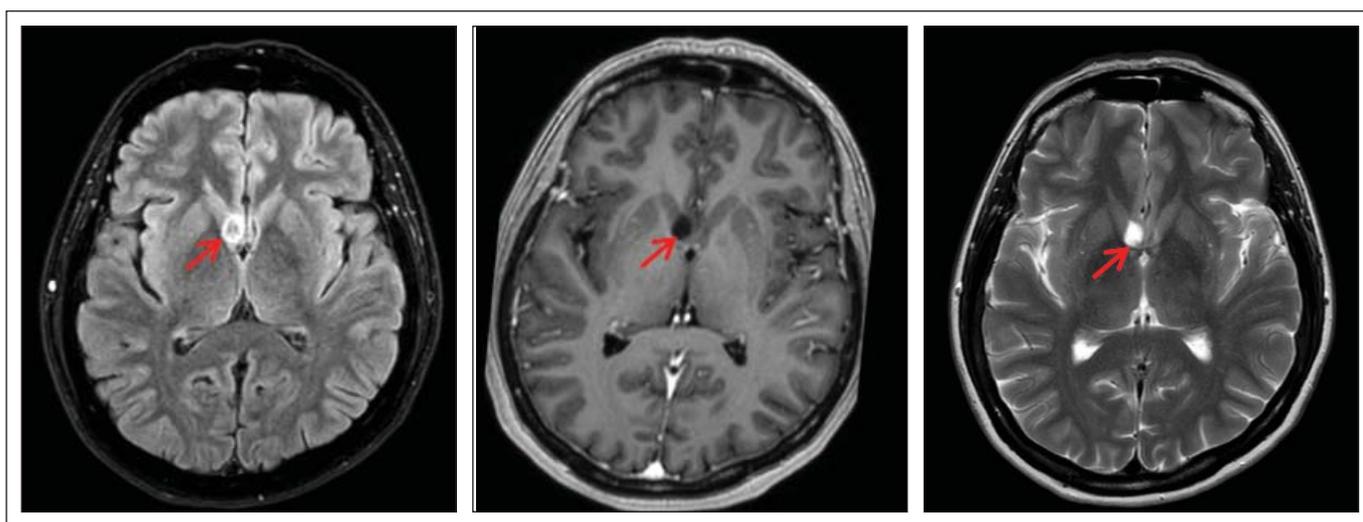


Рис. 2. МР-томограмма головного мозга пациентки 53 лет, обратившейся в связи с приступом выраженной цефалгии, который сопровождался повышением АД до 170/100 мм рт. ст. В неврологическом статусе не обнаружено изменений. На томограмме – «свежий» лакунарный инфаркт, подострая стадия, в области правого хвостатого ядра (указан стрелкой)

нумбра белого вещества» сегодня обозначаются сниженная фракционная анизотропия и нарушение диффузионных процессов в нормально выглядящем мозговом веществе. Предполагается, что данные изменения связаны с нарушением целостности ГЭБ и являются наиболее ранним звеном патогенеза сосудистой лейкоэнцефалопатии [24, 25].

Распространенность БМС

Проявления БМС были самой частой находкой при МРТ головного мозга по данным Rotterdam Scan Study [4] и Cardiovascular Health Study [26]. При этом самыми частыми признаками ЦВЗ были немые инфаркты, лейкоареоз и микрокровоизлияния [3]. В Framingham Study распространенность немых инфарктов среди лиц старших возрастных групп (средний возраст – 62 ± 9 лет) составила 10,7% [27]. Ожидается, немые инфаркты достоверно чаще встречались у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и инсультами в анамнезе. Кроме того, ФР обнаружения немого инфаркта включали в себя пожилой возраст, АГ, СД и курение [3, 28].

Частота встречаемости и объем лейкоареоза определяются прежде всего возрастом пациентов. Так, в ряде исследований было показано, что у лиц младше 55 лет белое вещество изменено крайне редко, в то время как после 60 лет сосудистая лейкоэнцефалопатия выявляется в 11–24% случаев, а после 80 лет – в 94% случаев [29, 30]. Наличие лейкоареоза достоверно ассоциировалось с АГ, СД, инсультами в анамнезе, мигренозными головными болями и депрессией в позднем возрасте [31].

ЦМК, по данным эпидемиологических исследований, обнаруживаются у 18% лиц в возрасте 60–69 лет и у 38% людей старше 80 лет; их наличие достоверно связано с более пожилым возрастом и АГ [32].

БМС и КН

В большинстве исследований показано, что БМС обычно сопряжена с КН, не достигающими выраженности деменции [33–37]. Вероятно, КН являются наиболее ранним следствием БМС. Это объясняется особенностью анатомии и физиологии мозгового кровообращения: сосуды небольшого калибра, которые страдают при БМС, кровоснабжают ключевые для познавательной деятельности образования, такие как подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества [38]. В результате повреждения белого вещества страдает интеграция разных отделов коры, что, в первую очередь, сказывается на темпе познавательной деятельности и концентрации внимания. Поэтому наиболее ранними проявлениями хронического ЦВЗ становятся замедленность мышления (брадифрения) и флюктуации внимания [39]. Для сосудистых КН характерны также расстройства управляющих функций (планирование и контроль), снижение интеллектуальной гибкости, персеверации и импульсивность [40]. Другой особенностью сосудистых КН является частая встречаемость умеренных зрительно-пространственных нарушений, которые легко диагностируются в графических пробах (например, при рисовании кубика или часов с цифрами и стрелками). Память при «чистых» сосудистых КН сохранна или нарушена в небольшой степени [41].

Обследование и лечение пациентов с БМС

Согласно рекомендациям Американского общества сердца и Американского общества инсульта (AHA/ASA) 2017 г., при появлении у пациента признаков БМС необходимо провести поиск и, при обнаружении, коррекцию сосудистых ФР, таких как АГ, СД, дислипидемия, курение и малоактивный образ жизни [42]. В случае обнаружения на МРТ немых инфарктов, особенно при подозрении на их эмболический генез (например, корковая локализация очагов), целесообразно исследовать сердечный ритм, в частности, исключить пароксизмы фибрилляции предсердий [43]. По соответствующим показаниям проводятся мониторинг АД и сердечного ритма, эхокардиография для выявления возможного источника эмболии, ультразвуковое дуплексное сканирование для исключения стеноза сонных артерий при условии наличия немого инфаркта в ипсилатеральном каротидном бассейне [44]. Возможность генетического обследования для исключения редких ЦВЗ следует рассматривать у молодых пациентов с множественными лакунами и сливным лейкоареозом при отсутствии значимых сосудистых ФР [45]. Следует оговориться, что после 70 лет легкий или умеренный лейкоареоз (Fazekas 1–2) присутствует более чем у 90% людей и не требует дополнительного обследования. Однако клиницист должен помнить, что избыточный для соответствующего возраста лейкоареоз ассоциирован с повышенным риском развития инсульта и/или деменции [46].

При обнаружении немых микрокровоизлияний следует провести диагностический поиск таких заболеваний, как АГ, церебральная амилоидная ангиопатия, коагулопатии и др. Для диагностики церебральной амилоидной ангиопатии следует использовать Бостонские критерии [22]. Особая осторожность в отношении церебральной амилоидной ангиопатии должна присутствовать при наличии лобарных микрокровоизлияний теменно-затылочной локализации или при наличии корковых микрокровоизлияний. При обнаружении крупных (диаметром > 1 см) немых кровоизлияний, для исключения венозных и кавернозных мальформаций, а также новообразований головного мозга используют КТ и МРТ с контрастным усилением, КТ и МРТ с функцией ангио- и венографии [42].

Коррекция сосудистых ФР – приоритетная задача при выявлении любых сосудистых изменений на МРТ. У всех пациентов следует стремиться к целевому уровню АД ниже 140/90 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости – ниже 130/80 мм рт. ст. [47]. Также, по некоторым данным, высокая вариабельность значений АД в течение суток представляет собой самостоятельный ФР развития лейкоареоза [48], поэтому следует добиваться стабильных показателей гемодинамики путем назначения препаратов пролонгированного действия и с длительным периодом полувыведения. Немаловажен контроль липидного и углеводного обмена.

По рекомендациям AHA/ASA 2017 г., в отсутствие инсульта в анамнезе клиницист должен руководствоваться принципами первичной профилактики инсульта даже при наличии лакунарных кист или иных МР-признаков ЦВЗ [49]. Однако обнаружение признаков БМС на МРТ является основанием для повторного тщательного опроса пациента и изучения его анамнеза, так как острое нарушение мозгового кровообращения могло иметь атипичную

или стертую клиническую картину. Выявление анамнестических признаков инсульта или ТИА позволяет перевести пациента в категорию лиц с повторным сосудистым событием и назначить лечение согласно принципам вторичной профилактики инсульта [42]. В первую очередь это касается терапии антиагрегантами, которые абсолютно показаны только при наличии клинически явного инсульта в анамнезе [50].

Немаловажной проблемой является повышенный риск развития внутримозговых и иных кровотечений у пациентов с ЦМК [17]. По мнению экспертов АНА/ASA, наличие геморагий не должно останавливать лечащего врача от назначения антитромботической и антикоагулянтной терапии в случае ее необходимости. Однако в каждом конкретном случае необходима индивидуальная оценка соотношения «польза—риск» с учетом наличия в анамнезе ишемических или геморагических событий, предполагаемой причины микрокровоизлияний (АГ, церебральная амилоидная ангиопатия, иные причины), числа микрокровоизлияний и иных индивидуальных факторов [42]. У пациентов с сочетанием неклапанной фибрилляции предсердий и ЦМК на МРТ целесообразно применение новых оральных антикоагулянтов [42, 51]. Пациенты с одним и более микрокровоизлиянием находятся в зоне риска развития геморагических осложнений системного тромбоза, однако потенциальная польза данного вмешательства перекрывает опасность возможных осложнений [52].

Большое значение при ведении пациентов с ЦВЗ имеет модификация образа жизни — отказ от вредных привычек, рациональное планирование питания, регулярная физическая активность. Мультимодалная коррекция ФР у пациентов с болезнью Альцгеймера приводит к уменьшению прогрессирования сосудистой лейкоэнцефалопатии за 2 года наблюдения [53].

Наряду с базисной терапией ведущего сосудистого заболевания у пациентов с сосудистыми КН на фоне хронической ЦВЗ необходимо проведение патогенетически обоснованного лечения и симптоматической коррекции КН. На стадии легких и умеренных КН приоритетное значение имеет сосудистая и нейрометаболическая терапия, причем рекомендуется назначать лекарственные средства, которые воздействуют на несколько механизмов повреждения головного мозга.

В настоящее время большой интерес врачей и исследователей вызывают недавно описанные плейотропные эффекты классического антиагрегантного препарата дипиридамола (Курантил®). Хорошо известным механизмом действия дипиридамола является повышение ингибирования обратного захвата аденозина, что ведет к увеличению его концентрации в тканях, стимуляции аденилатциклазы тромбоцитов и ингибированию их агрегационной активности. Данный эффект усиливается за счет угнетения активности фосфодиэстеразы в эритроцитах и увеличения за счет этого их эластичности. В результате дипиридамола улучшает реологические свойства крови и оказывает клинически значимый антиагрегантный и антиадгезивный эффект [54]. В крупных европейских популяционных исследованиях 90-х годов прошлого века было убедительно показано, что комбинация дипиридамола медленного высвобождения с малыми дозами ацетилсалициловой ки-

слоты предотвращает достоверно больше ишемических событий (инсульты, инфаркты миокарда, периферические тромбозы), чем монотерапия препаратами ацетилсалициловой кислоты. В российских рекомендациях 2017 г. по вторичной профилактике инсульта также подчеркивается, что сочетание аспирина и дипиридамола эффективнее монотерапии аспирином для предупреждения ишемических осложнений после некардиоэмболического инсульта или ТИА [55].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях последних лет, выполненных на высоком методическом уровне, было показано, что наряду с основным антиагрегантным эффектом дипиридамола обладает дополнительными ангио- и нейропротективными свойствами. Показано, что дипиридамола оказывает антиоксидантное воздействие благодаря своей способности ингибировать процессы перекисного окисления липидов. Применение дипиридамола достоверно уменьшает выраженность проявлений оксидантного стресса в клетках крови и эндотелия сосудов. Помимо этого в экспериментальных работах выявлен противовоспалительный эффект дипиридамола, который осуществляется путем торможения экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 2 и 6, фактора некроза опухоли α) и синтеза белка хемотаксиса в моноцитах [56, 57].

Также дипиридамола ингибирует фосфодиэстеразу мышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к увеличению в них концентрации циклического гуанозинмонофосфата и циклического аденозинмонофосфата, снижению уровня кальция и вазодилатирующему эффекту [58]. Препарат стимулирует образование эндотелием простациклина, который также оказывает сосудорасширяющее и антиагрегантное действие [59]. Изменение васкулярной реактивности способствует улучшению перфузии мозговой ткани, вследствие чего дипиридамола обладает нейропротективным эффектом [60].

Клиническая эффективность и безопасность применения дипиридамола при хроническом ЦВЗ изучалась на базе Научного центра неврологии: 32 пациента (средний возраст — 56,1 года) наблюдались по поводу синдрома дисциркуляторной энцефалопатии в различных стадиях. Пациенты прошли курс лечения Курантилом® в течение 2 мес. Исследуемый препарат назначался в дозе 75 мг 3 раза в день. На фоне данной терапии наблюдался достоверный регресс когнитивных и иных нервно-психических расстройств. Одновременно лечащие доктора зафиксировали улучшение самочувствия пациентов, уменьшение частоты и выраженности головной боли и иных субъективных неврологических расстройств. Так, до лечения жалобы на головную боль предъявляли 73,3% участников исследования, на фоне терапии их число уменьшилось до 40%. Доля пациентов с клинически значимыми психоневрологическими расстройствами на фоне проводимого лечения снизилась с 20% до нуля. Положительная динамика симптомов наблюдалась также и в двигательной сфере [61, 62].

Заключение

Развитие нейрорадиологических и нейропсихологических методов исследования внесло существенные коррективы в представления о так называемой хронической ишемии мозга. Сегодня не вызывает сомнений, что за

этим очень расплывчатым диагнозом скрываются различные по этиологии, патогенезу, морфологии и нейровизуализационной картине сосудистые поражения головного мозга. Длительное время они протекают бессимптомно, однако, в то же время, ассоциируются с повышенным риском инсульта и КН. Именно КН, поначалу не достигающие выраженности деменции, вероятно, служат самым ранним клиническим проявлением латентного ЦВЗ. Поэтому при работе с пациентами с сосудистыми ФР, такими как АГ, СД, необходимо сохранять врачебную насто-

роженность в отношении КН. Следует учитывать, что даже небольшое снижение когнитивных функций крайне негативно сказывается на качестве жизни пациентов и их родственников. В лечении церебральной микроангиопатии следует, в первую очередь, добиться максимально возможной компенсации базисного сосудистого заболевания. Одновременно с этим целесообразно проводить патогенетически обоснованную терапию, которая показала себя эффективной в плане улучшения когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9 [Parfenov VA. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9 (In Russ.)].
2. Есин РГ, Есин ОР, Хайруллин ИХ. Дисциркуляторная энцефалопатия и болезнь мелких сосудов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(8):109-15. [Yesin RG, Yesin OR, Khayrullin IKh. Discirculatory encephalopathy and small vessel disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(8):109-15 (In Russ.)].
3. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007 Jul;6(7):611-9. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9
4. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1821-8. doi: 10.1056/NEJMoa070972
5. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016 Jan;11(1):6-18. doi: 10.1177/1747493015607485
6. Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012;(3):40-6. [Levin OS. Distsirkulyatorny encephalopathy: anachronism or clinical reality? *Sovremennaya terapiya v psikhiatrii i nevrologii*. 2012;(3):40-6 (In Russ.)].
7. Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, et al, for the LADIS study group. Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Arch Intern Med*. 2007 Jan 8;167(1):81-8. doi: 10.1001/archinte.167.1.81
8. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
9. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
10. Wardlaw JM, Sandercock PAG, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke*. 2003 Mar;34(3):806-12. doi: 10.1161/01.STR.0000058480.77236.B3. Epub 2003 Feb 27.
11. Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke*. 2006;37:1391-8. doi: 10.1161/01.STR.0000221308.94473.14
12. Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Jan;36(1):6-25. doi: 10.1038/jcbfm.2015.172
13. Arba F, Leigh R, Inzitari D, et al. Blood brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2017 Nov 21;89(21):2143-50. doi: 10.1212/WNL.0000000000004677. Epub 2017 Oct 25.
14. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):934-43. doi: 10.1001/jama-neurol.2016.101
15. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993 Sep;43(9):1683-9. doi: 10.1212/wnl.43.9.1683
16. Wardlaw JM, Valdes Hernandez MC, Munoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015 Jun 23;4(6):001140. doi: 10.1161/JAHA.114.001140
17. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al; Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):165-74. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70013-4
18. Moreau F, Patel S, Lauzon ML, et al. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1837-42. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.647859
19. De Jong G, Kessels F, Lodder J. Two types of lacunar infarcts: further arguments from a study on prognosis. *Stroke*. 2002 Aug;33(8):2072-6. doi: 10.1161/01.str.0000022807.06923.a3
20. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke*. 2010 Oct;41(10 Suppl):S103-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595181
21. Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology*. 2009 Nov 24;73(21):1759-66. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d
22. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001 Feb 27;56(4):537-9. doi: 10.1212/wnl.56.4.537
23. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*. 2007 Jul;4(3):316-29. doi: 10.1016/j.nurt.2007.05.011
24. Maillard P, Fletcher E, Harvey D, et al. White matter hyperintensity penumbra. *Stroke*. 2011 Jul;42(7):1917-22. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609768. Epub 2011 Jun 2.
25. Evans TE, O'Sullivan MJ, de Groot M, et al. White matter microstructure improves stroke risk prediction in the general population. *Stroke*. 2016 Nov;47(11):2756-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014651. Epub 2016 Oct 4.
26. Yue NC, Longstreth Jr WT, Elster AD, et al. Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):41-6. doi: 10.1148/radiology.202.1.8988190

27. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2008 Nov;39(11):2929-35. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516575. Epub 2008 Jun 26.
28. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med*. 2014 Jul 9;12:119. doi: 10.1186/s12916-014-0119-0
29. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002 Jan;33(1):21-5. doi: 10.1161/hs0102.101629
30. Mosley TH Jr, Knopman DS, Catellier DJ, et al. Cerebral MRI findings and cognitive functioning: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12):2056-62. doi: 10.1212/01.WNL.0000165985.97397.88
31. Jorm AF, Anstey KJ, Christensen H, et al. MRI hyperintensities and depressive symptoms in a community sample of individuals 60–64 years old. *Am J Psychiatry*. 2005 Apr;162(4):699-705. doi: 10.1176/appi.ajp.162.4.699
32. Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2014 May;45(5):1492-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004130. Epub 2014 Apr 8.
33. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, et al. (2015). Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain*. 2015 Mar;138(Pt 3):761-71. doi: 10.1093/brain/awu393. Epub 2015 Jan 15.
34. Knopman DS, Griswold ME, Lirette ST, et al. Vascular imaging abnormalities and cognition: mediation by cortical volume in nondemented individuals: atherosclerosis risk in communities-neurocognitive study. *Stroke*. 2015;46:433-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007847
35. Ding J, Sigurdsson S, Jonsson PV, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: the age, gene/environment susceptibility – Reykjavik study. *JAMA Neurol*. 2017;74:1105-112. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1397
36. Paradise M, Seruga A, Crawford JD, et al. The relationship of cerebral microbleeds to cognition and incident dementia in non-demented older individuals. *Brain Imaging Behav*. 2019 Jun;13(3):750-61. doi: 10.1007/s11682-018-9883-3
37. Caunca MR, de Leon-Benedetti A, Latour L, et al. Neuroimaging of Cerebral Small Vessel Disease and Age-Related Cognitive Changes. *Front Aging Neurosci*. 2019 Jun 27;11:145. doi: 10.3389/fnagi.2019.00145. eCollection 2019.
38. Arvanitakis Z, Fleischman DA, Arfanakis K, et al. Association of white matter hyperintensities and gray matter volume with cognition in older individuals without cognitive impairment. *Brain Struct Funct*. 2016;221:2135-46. doi: 10.1007/s00429-015-1034-7
39. Неверовский ДВ, Случевская СФ, Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(2):38-42. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411 [Neverovsky DV, Sluchevskaya SF, Parfenov VA. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):38-42. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411 (In Russ.)].
40. Вахнина НВ. Сосудистые когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(1):74-9. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79 [Vakhnina NV. Vascular cognitive impairment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):74-9. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79 (In Russ.)].
41. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2015. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive Disorders]. Moscow: Remedium; 2015. 192 p. (In Russ.)].
42. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48:e44-e71. doi: 10.1161/STR.000000000000116
43. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:3754-832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046
44. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al; on behalf of the 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;44:870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a
45. Kilarski LL, Rutten-Jacobs LCA, Bevan S, et al; UK Young Lacunar Stroke DNA Study. Prevalence of CADASIL and Fabry disease in a cohort of MRI defined younger onset lacunar stroke. *PLoS One*. 2015 Aug 25;10(8):e0136352. doi: 10.1371/journal.pone.0136352. eCollection 2015.
46. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2001;57:1222-9. doi: 10.1212/WNL.57.7.1222
47. Duering M, Righart R, Csanadi E, et al. Incident subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions. *Neurology*. 2012 Nov 13;79(20):2025-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749f39. Epub 2012 Oct 10.
48. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Когнитивные функции, эмоциональный статус и показатели магнитно-резонансной томографии у нелеченных пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии. 2018;(8):23-32. [Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, et al. Cognitive functions, emotional status, MRI measurements in treatment-naive middle-aged patients with uncomplicated essential arterial hypertension. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2018;(8):23-32 (In Russ.)].
49. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2015;46:e54]. *Stroke*. 2014;45:2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024
50. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации. Доступно по ссылке: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf [Rossiyskoy kardiologicheskoye obshchestvo. *Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh: klinicheskkiye rekomendatsii* [Russian Society of Cardiology. Arterial hypertension in adults: clinical guidelines]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (In Russ.)].
51. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4.

52. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47:581-641. doi: 10.1161/STR.0000000000000086
53. Richard E, Gouw AA, Scheltens P, van Gool WA. Vascular care in patients with Alzheimer disease with cerebrovascular lesions slows progression of white matter lesions on MRI: the Evaluation of Vascular Care in Alzheimer's Disease (EVA) study. *Stroke*. 2010 Mar;41(3):554-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.571281. Epub 2010 Jan 7.
54. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res*. 2014 Sep;87:144-50. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.008. Epub 2014 May 24.
55. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. [Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2018;(6):7-122 (In Russ.)].
56. Ciacciarelli M, Zerbinati C, Violi F. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(9):822-9. doi: 10.2174/1568026615666150220111942
57. Chakrabarti S, Blair P, Wu C, Freedman JE. Redox state of dipyridamole is a critical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007 Oct;50(4):449-57. doi: 10.1097/FJC.0b013e31813542db
58. Eisert WG. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol*. 2012;47:78-86. doi: 10.1159/000338053. Epub 2012 Aug 9.
59. Воробьева ОВ. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2016;3(25):15-8. [Vorob'yeva OV. The pleiotropic effects of dipyridamole: clinical perspectives. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2016;3(25):15-8 (In Russ.)].
60. Путилина МВ. Стратегии ранней диагностики и терапии болезни мелких сосудов головного мозга. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):22-9. [Putilina MV. Strategies for early diagnosis and treatment of small vessel disease in the brain. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):22-9 (In Russ.)].
61. Тяняшян ММ, Домашенко МА. Применение курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2005;(3):8-11. [Tanyashyan MM, Domashenko MA. The use of curantile in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2005;(3):8-11 (In Russ.)].
62. Тяняшян ММ, Домашенко МА. Дипиридамола в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. Нервные болезни. 2012;(3):27-30. [Tanyashyan MM, Domashenko MA. Dipyridamole in the complex therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Nervnyye bolezni*. 2012;(3):27-30 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 14.08.2020/28.09.2020/30.09.2020

Заявление о конфликте интересов

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

Гоголева А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3819-128X>
 Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Conflict of Interest Statement

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

Когнитивные нарушения, головокружение и неустойчивость у пациентов с артериальной гипертензией

Антоненко Л.М., Вахнина Н.В., Громова Д.О.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Артериальная гипертензия (АГ) – широко распространенная патология, относящаяся к модифицируемым сосудистым факторам риска развития инсульта и хронических цереброваскулярных заболеваний. Патогенетической основой поражения головного мозга при АГ служит церебральная микроангиопатия, которая приводит к развитию сосудистых когнитивных нарушений (КН), неустойчивости и падениям. Микроциркуляторные изменения на фоне АГ на начальных этапах цереброваскулярной болезни протекают без видимых клинических проявлений поражения головного мозга. Назначение патогенетически обоснованного лечения именно на ранней стадии заболевания позволяет добиться хороших результатов в профилактике развития сосудистого поражения головного мозга. Важным аспектом для подбора эффективной терапии служит своевременная диагностика причин головокружения и неустойчивости, которые могут быть обусловлены не только поражением головного мозга, но и заболеваниями периферического отдела вестибулярной системы. Большое значение имеют ранняя диагностика сосудистых КН, подбор адекватной терапии и предупреждение их дальнейшего прогрессирования. Проведенные исследования показали высокую эффективность винпоцетина (Кавинтон®), обладающего многофакторным механизмом действия, в лечении и профилактике КН, головокружения и неустойчивости, обусловленных цереброваскулярной патологией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; инсульт; сосудистые когнитивные нарушения; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; вестибулярная мигрень.

Контакты: Людмила Михайловна Антоненко; luda6917@yandex.ru

Для ссылки: Антоненко ЛМ, Вахнина НВ, Громова ДО. Когнитивные нарушения, головокружение и неустойчивость у пациентов с артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):92–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-92-97

Cognitive impairment, dizziness, and unsteadiness in hypertensive patients

Antonenko L.M., Vakhnina N.V., Gromova D.O.

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

Hypertension is a widespread disease related to modifiable vascular risk factors for stroke and chronic cerebrovascular diseases. The pathogenetic basis of brain damage in hypertension is cerebral microangiopathy that leads to vascular cognitive impairment (CI), instability, and falls. Microcirculatory changes in the presence of hypertension at the initial stages of cerebrovascular disease occur without visible clinical manifestations of brain damage. Pathogenetically justified treatment used at an early stage of the disease makes it possible to achieve good results in the prevention of vascular brain damage. An important aspect of selecting effective therapy is the competent diagnosis of the causes of dizziness and instability, which can be caused not only by brain damage, but also by peripheral vestibular system diseases. Early diagnosis of vascular CI, selection of adequate therapy, and prevention of their further progression are of great importance. The studies performed have shown the high efficacy of vinpocetine (Cavinton®) that has a multifactorial mechanism of action in the treatment and prevention of CI, dizziness, and instability caused by cerebrovascular disease.

Keywords: hypertension; stroke; vascular cognitive impairment; benign paroxysmal positional vertigo; vestibular migraine.

Contact: Lyudmila Mikhailovna Antonenko; luda6917@yandex.ru

For reference: Antonenko LM, Vakhnina NV, Gromova DO. Cognitive impairment, dizziness, and unsteadiness in hypertensive patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):92–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-92-97

Артериальная гипертензия (АГ) – синдром повышения систолического артериального давления (САД) до значений ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. АГ представляет собой важнейшую медико-социальную проблему, так как является ведущим фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и цереброваскулярных болезней (ЦВБ). ССЗ и ЦВБ относятся к ведущим причинам смертности в Рос-

сийской Федерации. Распространенность АГ в настоящее время составляет 30–45% среди взрослого населения, по данным как зарубежных, так и российских эпидемиологических исследований. По прогнозам экспертов, к 2025 г. число лиц с АГ увеличится на 15–20% и составит около 1,5 млрд человек [1–5].

Основной задачей лечения больных с АГ является снижение повышенного АД до целевых уровней, чтобы

предупредить сердечно-сосудистые осложнения и поражение органов-мишеней. Также необходима коррекция всех модифицируемых сосудистых ФР, дополнительная терапия, направленная на уменьшение выраженности и/или замедление темпа прогрессирования поражения органов-мишеней, лечение имеющихся ССЗ, ЦВБ и почечных заболеваний [1, 5, 6]. При наличии сосудистого поражения головного мозга важной задачей является проведение нейропротективной терапии, направленной на уменьшение выраженности сосудистых когнитивных нарушений (СКН), неустойчивости и предотвращение падений.

Нарушение церебральной микроциркуляции при АГ

АГ является одной из ведущих причин развития как острых нарушений мозгового кровообращения, так и хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии мозга, дисциркуляторной энцефалопатии). Хорошо известно, что головной мозг – один из основных органов-мишеней АГ. Ведущую роль в развитии церебральных осложнений АГ играют изменения структуры сосудов головного мозга в виде гипертрофии и ремоделирования сосудистой стенки, приводящие к развитию атеросклероза и липогиалиноза [7]. Согласно современным представлениям, АГ является одной из главных причин церебральной микроангиопатии (*син.* болезнь малых сосудов). Патогенетические механизмы поражения мозга при микроангиопатии включают фибриноидный некроз и липогиалиноз стенок артериол, обеднение (рарефикацию) капиллярного русла и коллагеноз мелких вен головного мозга. Указанные изменения приводят к снижению перфузии головного мозга, обуславливают повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с миграцией протеинов плазмы крови. Одновременно наблюдаются нарушение циркуляции межклеточной жидкости в периваскулярных пространствах и активация макрофагов с развитием местного воспаления [8]. Поражение головного мозга при АГ связано не только со снижением числа функционирующих капилляров, но и с повреждением сосудистой стенки с десквамацией эндотелиальных клеток и формированием микроаневризм. Разрывы аневризм могут приводить к локальным воспалительным реакциям. Одним из подходов к коррекции расстройств микроциркуляции у пациентов с АГ является предупреждение и снижение агрегации эритроцитов и повышение их деформируемости [9].

Описанные изменения церебральных сосудов начинают развиваться задолго до появления отчетливых клинических симптомов поражения головного мозга, и именно на ранней стадии эти нарушения могут быть остановлены правильно подобранной терапией. Особенно большое значение имеет раннее назначение препаратов для коррекции сосудистых ФР (АГ, церебрального атеросклероза) и лекарственных средств, способствующих улучшению церебральной микроциркуляции и нейропротекции, таких как винпоцетин (Кавинтон®). Правильно подобранное, патогенетически обоснованное и своевременно начатое лечение способствует профилактике дальнейшего прогрессирования поражения микроциркуляторного русла, повреждения серого и белого вещества головного мозга и, как следствие, предупреждает развитие очаговых невроло-

гических симптомов, когнитивных нарушений (КН), неустойчивости и падений.

Неврологические расстройства у пациентов с АГ

Неврологические расстройства у больных АГ многообразны и включают в себя когнитивные, эмоциональные, двигательные, координаторные и психосенсорные нарушения, которые могут приводить к значительной социально-бытовой дезадаптации. Наиболее частыми у пациентов с АГ и ЦВБ являются жалобы на головную боль, головокружение, неустойчивость при ходьбе, снижение памяти и внимания, эмоциональную лабильность. Однако эти жалобы, могут быть связаны не только с сосудистым поражением головного мозга, но и с такими распространенными коморбидными заболеваниями, как головная боль, головокружение, шум и тяжесть в голове. По данным проведенных исследований, чаще всего указанные жалобы отражают наличие сопутствующих первичных головных болей, заболеваний периферического отдела вестибулярного анализатора, эмоциональных расстройств и т. д. [7].

Сосудистое поражение головного мозга при АГ часто проявляется КН. Их нейропсихологические особенности обусловлены локализацией поражения головного мозга при АГ. Известно, что наиболее уязвимы при данном заболевании сосуды небольшого калибра, пенетрирующие мозговое вещество (так называемые церебральные перфорантные артерии). Их патология приводит к поражению подкорковых серых узлов и лобно-подкорковых связей, которые играют важную роль в планировании и контроле познавательной деятельности. Поражение глубинных отделов белого вещества приводит к нарушению быстрого взаимодействия различных корковых отделов. Ядро клинической картины сосудистых КН при церебральной микроангиопатии, обусловленной АГ, составляют замедленность темпа познавательной деятельности (брадигения) и недостаточность управляющих функций (планирование и контроль). При диагностике СКН важно также учитывать возможность сопутствующей патологии, например болезни Альцгеймера (БА) или иного нейродегенеративного заболевания [7, 10–12]. Как известно, в пожилом возрасте наличие двух и более хронических заболеваний, в том числе неврологического профиля, не является чем-то исключительным.

Согласно результатам ряда эпидемиологических исследований, АГ является значимым фактором риска развития БА [12, 13]. Высокую коморбидность АГ и нейродегенеративного процесса можно объяснить следующим. По данным морфологических наблюдений, при БА нет полного соответствия между выраженностью патологических изменений в головном мозге и клинической симптоматикой. При одной и той же морфологической картине на промежуточных стадиях заболевания клиническая картина может варьироваться от отсутствия каких-либо симптомов до выраженных нейрокогнитивных нарушений (тяжелой деменции). Однако риск клинической манифестации БА значительно увеличивается, если на фоне начальных или промежуточных стадий БА формируется сопутствующее сосудистое поражение головного мозга. Лакунарные инфаркты и/или лейкоареоз, связанные с АГ, могут приводить к декомпенсации бес-

симптомных стадий БА и ускорять ее клиническую манифестацию [11–13]. Также предполагают, что за счет патологических изменений сосудистого русла в виде амилоидной ангиопатии БА может являться причиной развития острых нарушений мозгового кровообращения (чаще всего корковых микрокровоизлияний).

Клиническая картина КН при АГ видоизменяется при наличии сопутствующего нейродегенеративного процесса. Основная специфическая черта сопутствующей БА – более выраженные мнестические расстройства в виде так называемых гиппокампальных нарушений памяти, характеризующихся первичной недостаточностью запоминания новой информации, которые возникают уже на ранних стадиях нейродегенеративного процесса [11–13]. Также часто признаком сопутствующей БА является формирование корковых дисфазических расстройств, так как при «чистых» сосудистых КН у пациентов без инсульта в анамнезе речь обычно не страдает. Нарушения речи, в отличие от нарушений памяти, необязательны для установления диагноза и в типичных случаях развиваются несколько позже. На начальных стадиях дисфазические расстройства представлены недостаточностью номинативной функции речи, по мере прогрессирования заболевания может формироваться полная акустико-мнестическая афазия [11–13].

Большое значение имеет динамическое наблюдение за пациентами. При достижении адекватного контроля АД сосудистые КН характеризуются относительно медленным прогрессированием или могут иметь стационарный характер. При сопутствующей БА прогрессирование КН не зависит от контроля АГ [13, 14].

Причины головокружения и неустойчивости у пациентов с ЦВБ

Поражение сосудов головного мозга, обусловленное гипертонической церебральной ангиопатией, может проявляться головокружением в виде ощущения неустойчивости, пошатывания при ходьбе, которое усиливается при поворотах, наклонах вперед или в стороны, отклонении назад. У пациентов пожилого и старческого возраста нарушение устойчивости часто сопровождается падениями, что значительно повышает риск возникновения переломов костей и дальнейшей инвалидизации этой группы больных. Важным аспектом поддержания устойчивости служит сохранность когнитивных функций. Корковые отделы теменных и лобных долей играют ведущую роль в осуществлении оценки поступающей афферентной информации, визуомоторной координации, формировании программы движения, осуществлении начала и поддержания непрерывности ходьбы, а также в обеспечении контроля устойчивости во время движения [14–15]. Проведенные исследования отечественных и зарубежных авторов показали достоверную корреляционную связь между выраженностью СКН и неустойчивостью при ЦВБ [14–15]. В обеспечении устойчивости важную роль играют такие когнитивные функции, как внимание, память и способность к обучению. Нарушение внимания у больных существенно ограничивает возможности компенсации нарушений равновесия. Это обусловлено повреждением лобно-подкорково-стволово-мозжечковых связей вследствие немых лакунарных инсультов или лейкоареоза. Установлено, что нарушения устойчивости, обусловленные ЦВБ, возникают у 40% пациентов с СКН [15].

При гипертонической церебральной микроангиопатии нарушения равновесия проявляются шаркающей походкой, неравномерным уменьшением длины шага, увеличением площади опоры, нарушением способности произвольно изменять скорость ходьбы и затруднением в начале движений [15, 16]. У пациентов с ЦВБ преобладают нейродинамические нарушения, связанные с недостаточностью процессов активации в головном мозге, а также регуляторные расстройства, которые отражают преимущественное поражение передних отделов головного мозга и их связей с субкортикальными структурами [14–16]. Для диагностики причин головокружения и неустойчивости у пациентов с АГ большое значение имеют тщательно собранный анамнез, неврологическое и нейровестибулярное обследование [17, 18]. Дифференцировать центральное и периферическое вестибулярное головокружение помогают клинические нейровестибулярные пробы и инструментальные методы, такие как видеоокулография, электрокохлеография, калорическая проба, рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга [17, 18]. Головокружение с ощущением вращения может наблюдаться при транзиторной ишемической атаке (ТИА) или ишемическом инсульте в вертебробазиллярной системе, а также при кровоизлиянии в мозжечок [18, 19]. Вестибулярное головокружение значительно реже бывает проявлением инсульта, чем парезы конечностей, речевые и чувствительные нарушения. Показано, что только в 5% случаев вестибулярное головокружение было проявлением инсульта или ТИА, при этом менее чем в 1% случаев этот симптом был единственным проявлением острого сосудистого поражения головного мозга [20]. Рецидивирующее вестибулярное головокружение без сочетанных очаговых неврологических симптомов крайне редко может быть вызвано острым поражением церебральных артерий, чаще всего оно служит проявлением доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ) или вестибулярной мигрени (ВМ) [17–19].

Наличие вестибулярного головокружения нехарактерно для хронической ЦВБ [12]. В случае возникновения вестибулярного головокружения у пациента с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии возможно два варианта: имеется либо сочетание дисциркуляторной энцефалопатии и заболевания вестибулярной системы (ДППГ, ВМ, болезнь Меньера или другая периферическая вестибулопатия), либо только вестибулярное заболевание, а диагноз дисциркуляторной энцефалопатии поставлен ошибочно [12]. Как показали многочисленные исследования, в настоящее время большое число пациентов с вестибулярным головокружением ошибочно наблюдаются с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» и при этом не получают эффективного лечения [12].

ДППГ связано с образованием отолитов (кристаллов карбоната кальция) в вестибулярном лабиринте. Приступ ДППГ характеризуется появлением вращательного головокружения при изменении положения головы, сопровождается вегетативными проявлениями. У пациентов с АГ приступ ДППГ может провоцировать подъем АД, что нередко приводит к диагностическим ошибкам: головокружение расценивается как проявление ТИА или инсульта [17–20]. В атипичных случаях, особенно у пожилых пациентов, ДППГ может проявляться только ощущением неус-

тойчивости без повторяющихся эпизодов вращательного позиционного головокружения. Диагноз ДППГ подтверждается позиционными пробами Дикса–Холлпайка или МакКлюра–Пагинни [17, 18].

ВМ является одной из наиболее распространенных причин спонтанного рецидивирующего головокружения в общей популяции и наблюдается в 2,7% случаев [21]. ВМ характеризуется рецидивирующими эпизодами головокружения или неустойчивости, которые сопровождаются тошнотой, рвотой и/или головной болью [22, 23]. У большинства пациентов головная боль возникает на несколько лет до появления головокружения [22, 23], у некоторых головная боль и головокружение всегда присутствуют одновременно. У части пациентов головокружение может возникать раньше, чем головная боль, и очень редко встречаются рецидивы головокружения без головной боли [22]. Помимо головной боли и вестибулярных симптомов у пациентов с ВМ могут наблюдаться фонофобия, фотофобия или зрительная аура, что имеет диагностическое значение [22–24].

Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с ЦВБ

У пациентов с ТИА на фоне АГ рекомендуется безотлагательно начинать антигипертензивную терапию (АГТ) [1, 25]. В случае ишемического инсульта следует начинать АГТ через несколько дней после цереброваскулярного события [1, 25]. Важно избегать резкого снижения АД у пациентов с АГ в сочетании с ЦВБ (хроническая ишемия головного мозга и/или ТИА/инсульт в анамнезе, гемодинамически значимый стеноз магистральных артерий головы), так как у части пациентов может быть плохая индивидуальная переносимость более низких уровней АД вследствие нарушения ауторегуляции мозгового кровотока. Лечение таких пациентов целесообразно проводить с использованием этапной (ступенчатой) схемы снижения АД. У всех пациентов с АГ для профилактики инсульта рекомендуются блокатор ренин-ангиотензиновой системы, блокатор кальциевых каналов или тиазидный/тиазидоподобный диуретик [1, 5].

Патогенетическая терапия, направленная на улучшение церебральной микроциркуляции

Помимо базисной АГТ и коррекции иных сосудистых ФР, важным аспектом ведения пациентов с АГ и СКН является коррекция нарушений церебральной микроциркуляции.

В серии крупных интервенционных и наблюдательных исследований была показана терапевтическая эффективность винпоцетина в отношении не достигающих выраженности деменции СКН. Кавинтон® представляет собой этиловый эфир аповинкаминовой кислоты, синтетическое производное винкамина, естественного алкалоида барвинка малого. Препарат оказывает благоприятное воздействие на церебральный кровоток и нейрональный метаболизм благодаря мультимодальному плейотропному механизму действия [26], ингибирует фосфодиэстеразу 1-го типа, что приводит к усилению активности основного вазодилатирующего биохимического агента – оксида азота (NO). Вазодилатирующее действие винпоцетина не сопровождается каким-либо эффектом обкрадывания, что свя-

зано с модификацией на фоне его применения активности ионных каналов в нейронах и в миоцитах сосудистой стенки микроциркуляторного русла, а также с подавлением вазоконстрикции, опосредованной входом кальция в миоциты. В результате уменьшается содержание внутриклеточного кальция и, напротив, увеличивается концентрация кальция в цитоплазме клеток, развивается гиперполяризация клеточных мембран миоцитов мышечного слоя артерий и артериол, что делает их менее чувствительными к воздействию тканевых медиаторов и менее возбудимыми, тем самым предупреждая вазоспазм. Препарат оказывает потенцирующий эффект на нейропротективное действие аденозина, также он тормозит агрегацию тромбоцитов и увеличивает деформируемость эритроцитов [27]. В ходе исследований у винпоцетина обнаружена способность восстанавливать структуру измененной сосудистой стенки (антиремоделирующий эффект), что дает основание для использования данного препарата при церебральной микроангиопатии в качестве патогенетически обоснованной терапии [28].

В 2003 г. опубликован Кокрейновский обзор эффективности винпоцетина при умеренных КН и деменции, основанный на результатах лечения 583 пациентов, принимавших винпоцетин или плацебо. По данным анализа, на фоне приема винпоцетина отмечено улучшение когнитивных функций по сравнению с плацебо, при этом наблюдалась хорошая переносимость препарата [29].

Результаты открытой многоцентровой клинко-эпидемиологической программы КАЛИПСО (Кавинтон в Лечении Пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения: дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии) показали, что терапия Кавинтоном® приводит к статистически значимому улучшению самочувствия, повышению оценки когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса, регрессу нарушений равновесия и ходьбы по шкале Тиннетти [30].

Проведенные на базе Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова исследования эффективности коррекции неврологических расстройств на фоне АГ с использованием в комбинированной терапии Кавинтона® в дозе 30 мг/сут показали статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение выраженности неврологических расстройств, связанных как с хроническим сосудистым заболеванием головного мозга (статистически достоверное улучшение когнитивных функций), так и с коморбидной неврологической патологией (уменьшение частоты и интенсивности приступов головной боли, частоты приступов системного головокружения, нормализация эмоционального состояния) [7, 31].

Таким образом, КН, головокружение и неустойчивость у пациентов с АГ могут быть обусловлены различными причинами. Большое значение имеют правильная диагностика и эффективное лечение этих заболеваний. Своевременное назначение адекватной АГТ и нейропротективных препаратов мультимодального действия у пациентов с сосудистыми КН, головокружением и неустойчивостью на фоне АГ способствуют регрессу уже имеющихся неврологических нарушений, обусловленных хронической ЦВБ, а также профилактике их развития.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Sistemnyye gipertenzii*. 2019;16(1):6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (In Russ.)].
2. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией и гипертоническим кризом. Санкт-Петербург: Общероссийская общественная организация «Содействие профилактике и лечению артериальной гипертензии “Антигипертензивная лига”»; 2019. 90 с. [Algoritmy vedeniya patsiyenta s arterial'noy gipertenziyey i gipertonicheskim krizom [Algorithms for managing a patient with arterial hypertension and hypertensive crisis]. St. Petersburg: All-Russian public organization «Promotion of prevention and treatment of arterial hypertension “Antihypertensive League”»; 2019. 90 p. (In Russ.)].
3. Муромцева ГА, Концевая АВ, Константинов ВВ и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13(6):4-11 (In Russ.)].
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
6. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2009-20. doi: 10.1056/NEJMoa1600175. Epub 2016 Apr 2.
7. Вахнина НВ, Милованова ОВ. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):32-7. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37 [Vakhnina NV, Milovanova OV. Neurological disorders in patients with hypertension and their correction. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):32-7. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37 (In Russ.)].
8. Есин РГ, Хайруллин ИХ, Абрарова ГФ, Есин ОР. Болезнь церебральных мелких сосудов и бессимптомные цереброваскулярные болезни: современные стандарты диагностики, профилактики, перспективы лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(4):81-7. doi: 10.17116/jnevro201911904181 [Esin RG, Khairullin IKh, Abrarova GF, Esin OR. Cerebral small vessel disease and silent cerebrovascular diseases: modern standards of diagnosis, prevention, treatment prospects. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):81-7. doi: 10.17116/jnevro201911904181 (In Russ.)].
9. Козловский ИВ. Гипоперфузия головного мозга при артериальной гипертензии. Некоторые аспекты лечебной тактики. Медицинские новости. 2017;(11):45-9. [Kozlovskiy IV. Cerebral hypoperfusion in arterial hypertension. Some aspects of medical tactics. *Meditinskiiye novosti*. 2017;(11):45-9 (In Russ.)].
10. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2014;(1):14-22. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiiatriya*. 2014;(1):14-22 (In Russ.)].
11. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией – начальные проявления сосудистой патологии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130 [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130 (In Russ.)].
12. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: Има-Пресс; 2017. 124 с. [Parfenov VA. *Distirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroivstva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: Ima-Press; 2017. 124 p.].
13. Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Медицинский Совет. 2015;(5):34-9. [Vakhnina NV. Cognitive impairment in hypertension. *Meditinskii Sovet*. 2015;(5):34-9. (In Russ.)].
14. Bowler JV. Vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):386-8. doi: 10.1161/01.STR.0000115301.12426.2B
15. Брыжахина ВГ, Дамулин ИВ, Яхно НН. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. Неврологический журнал. 2004;9(2):11-6. [Bryzhakhina VG, Damulin IV, Yakhno NN. Gait and equilibrium disorders in dyscirculatory encephalopathy. Communication 1. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2004;9(2):11-6 (In Russ.)].
16. Nutt JC, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):268-79. doi: 10.1212/wnl.43.2.268
17. Лебедева НВ, Замерград МВ, Парфенов ВА, Антоненко ЛМ. Диагностика и лечение больных с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением в повседневной клинической практике. Терапевтический архив. 2017;89(1):57-61. doi: 10.17116/terarkh201789157-61 [Lebedeva NV, Zamergrad MV, Parfenov VA, Antonenko LM. Diagnosis and treatment of patients with benign paroxysmal positional vertigo in common clinical practice. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(1):57-61. doi: 10.17116/terarkh201789157-61 (In Russ.)].
18. Антоненко ЛМ. Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с головокружением и когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):76-80. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-76-80 [Antonenko LM. Diagnosis, treatment, and rehabilitation in patients with dizziness and cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):76-80. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-76-80 (In Russ.)].
19. Парфенов ВА. Дифференциальная диагностика и лечение головокружения у больных артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2005;77(1):56-8. [Parfenov VA. Differential diagnosis and treatment of dizziness in patients with arterial hypertension. *Terapevticheskij arhiv*. 2005;77(1):56-8 (In Russ.)].
20. Парфенов ВА, Абдулина ОВ, Замерград МВ. Периферическая вестибулопатия под маской инсульта. Неврологический журнал. 2005;(6):28-32. [Parfenov VA, Abdulina OV, Zamergrad MV. Peripheral vestibulopathy simulating a stroke. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2005;(6):28-32 (In Russ.)].
21. Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, et al. The epidemiology of vestibular migraine: a population-based survey study. *Otol Neurotol*. 2018 Sep;39(8):1037-44. doi: 10.1097/MAO.0000000000001900
22. Sohn JH. Recent advances in the understanding of vestibular migraine. *Behav Neurol*. 2016;2016:1801845. doi: 10.1155/2016/1801845. Epub 2016 Oct 16.

23. Yollu U, Uluduz DU, Yilmaz M, et al. Vestibular migraine screening in a migraine-diagnosed patient population, and assessment of vestibulocochlear function. *Clin Otolaryngol*. 2017 Apr;42(2):225-33. doi: 10.1111/coa.12699. Epub 2016 Aug 1.
24. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2012;22(4):167-72. doi: 10.3233/VES-2012-0453
25. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *Hypertens*. 2006 Jun;24(6):1201-8. doi: 10.1097/01.hjh.0000226212.34055.86
26. Ley Beth M. Vinpocetine: revitalize your brain with periwinkle extract. Detroit Lakes, MN: BL Publications; 2000. 17 p.
27. Парфенов ВА, Живолупов СА, Захаров ВВ и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпocетина в неврологической практике (материалы «Круглого стола»). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):139-45. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-139-145
- [Parfenov VA, Zhivolupov SA, Zakharov VV, et al. Chronic cerebrovascular diseases: use of vinpocetine in neurological practice (Round Table proceedings). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):139-45. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-139-145 (In Russ.)].
28. Cai Y, Knight WE, Guo S, et al. Vinpocetine Suppresses Pathological Vascular Remodeling by Inhibiting Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration. *J Pharmacol Exper Ther*. 2012;343(2):479-88. doi: 10.1124/jpet.112.195446
29. Szatmari S, Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003119. doi: 10.1002/14651858.CD003119
30. Чуканова ЕИ. Современные аспекты эпидемиологии и лечения хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии (результаты программы КАЛИПСО). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):38-42. doi: 10.14412/2074-2711-2011-132
- [Chukanova EI. Current aspects of the epidemiology and treatment of chronic brain ischemia in the presence of essential hypertension (results of the CALIPSO program). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):38-42. doi: 10.14412/2074-2711-2011-132 (In Russ.)].
31. Табеева ГР, Калимеева ЕЮ, Коберская НН, Гереева СИ. Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии головного мозга: результаты программы «ПРОФИЛЬ». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):36-41. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-36-41
- [Tabeeva GR, Kalimeeva EYu, Koberskaya NN, Gereeva SI. Possibilities of therapy for early manifestations of chronic cerebral ischemia: results of the PROFILE program. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):36-41. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-36-41 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 29.08.2020/30.09.2020/6.10.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией ООО «Геден Рихтер Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Gedeon Richter. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Антоненко Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-4400-8632>

Вахнина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>

Громова Д.О. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>

Цервикальная дистония: современные стратегии и методы реабилитации

Истомина А.С.¹, Милухина И.В.^{1,2}, Дидур М.Д.³

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург; ³ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» Российской академии наук, Санкт-Петербург
¹Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; ²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ³Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9

Идиопатическая цервикальная дистония (ЦД) представляет собой расстройство движения, которое характеризуется устойчивыми или прерывистыми сокращениями мышц, вызывающими часто повторяющиеся движения, фиксированные позы или и то, и другое. Это самая часто встречающаяся форма фокальной дистонии. Отсутствие высокоэффективной реабилитации при ЦД может существенно увеличить количество нетрудоспособного населения и/или привести к значительному снижению работоспособности молодых пациентов. Несмотря на высокую социальную значимость проблемы, в настоящее время недостаточно исследований, посвященных применению методов медицинской и физической реабилитации при ЦД. Учитывая сложность, многокомпонентность и клиническое разнообразие проявлений ЦД, такие пациенты нуждаются в мультидисциплинарном подходе к лечению и реабилитации для достижения максимального результата. В данном обзоре обсуждаются стратегии и методы реабилитации при ЦД, основанные на современном представлении об этиологии и патогенезе заболевания. В качестве дополнения к ботулинотерапии рассматриваются мультимодальная физиотерапевтическая программа, кинезиотейпирование, специальные и общеукрепляющие физические упражнения, которые могут способствовать коррекции позы, уменьшению выраженности болевого синдрома у пациентов с ЦД и улучшению повседневной активности, а также позволяют увеличивать интервалы между инъекциями ботулотоксина и уменьшать дозу вводимого препарата.

Ключевые слова: цервикальная дистония; реабилитация; ботулинотерапия; физиотерапия.

Контакты: Ирина Валентиновна Милухина; milyukhinaiv@yandex.ru

Для ссылки: Истомина АС, Милухина ИВ, Дидур МД. Цервикальная дистония: современные стратегии и методы реабилитации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):98–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-98-103

Cervical dystonia: current rehabilitation strategies and methods

Istomina A.S.¹, Miliukhina I.V.^{1,2}, Didur M.D.³

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; ³N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg
¹12, Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376, Russia; ²6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ³9, Academician Pavlov St., Petersburg 197376, Russia

Idiopathic cervical dystonia (CD) is a movement disorder that is characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing often repetitive movements, fixed postures, or both. This is the most common form of focal dystonia. The lack of highly effective rehabilitation in CD can substantially increase the number of disabled people and/or lead to a significant decrease in the working capacity of young patients. Despite the high social significance of the problem, there are currently insufficient studies of the use of medical and physical rehabilitation methods for CD. Taking into account the complexity, multicomponent pattern, and clinical diversity of CD manifestations, these patients require multidisciplinary treatment and rehabilitation approaches to achieve maximum results. This review discusses rehabilitation strategies and methods in CD, which are based on the modern understanding of the etiology and pathogenesis of the disease. As a supplement to botulinum toxin therapy, a multimodal physiotherapy program, kinesio taping, and special and general strengthening physical exercises are considered, which can assist in correcting the posture, reducing the severity of pain in patients with CD, improving daily activity, and increasing the intervals between botulinum toxin injections and lowering the dose of the drug administered.

Keywords: cervical dystonia; rehabilitation; botulinum toxin therapy; physiotherapy.

Contact: Irina Valentinovna Miliukhina; milyukhinaiv@yandex.ru

For reference: Istomina AS., Miliukhina IV, Didur MD. Cervical dystonia: current rehabilitation strategies and methods. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):98–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-98-103

Идиопатическая цервикальная дистония (ЦД) представляет собой расстройство движения, которое характеризуется устойчивыми или прерывистыми сокращениями

мышц, вызывающими часто повторяющиеся движения, фиксированные позы или и то, и другое. ЦД – самая часто встречающаяся форма фокальной дистонии [1]. По данным

T. Warner и соавт. [2] и J. Jankovic и соавт. [3], распространенность ЦД варьирует в пределах от 2,3 до 390 больных на 100 тыс. населения. Такой широкий разброс показателей распространенности объясняется тем, что многочисленные исследователи зачастую применяют различные нозологические критерии (например, включение в основную группу пациентов, кроме больных с изолированной ЦД, пациентов с сочетанием ЦД с краниальной дистонией или с ЦД в рамках генерализованной дистонии) [3, 4]. Актуальность проблемы ЦД связана не только с частотой встречаемости данной нозологии, но и с молодым возрастом дебюта заболевания: подавляющая часть пациентов с ЦД – люди работоспособного возраста, средний возраст дебюта ЦД составляет 42 года [5].

К типичным симптомам ЦД относятся ротация и/или наклон головы, обусловленные сокращением мышц шеи. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются одновременно мышцы агонисты и антагонисты, что неизбежно сопровождается формированием патологического паттерна в нескольких плоскостях. Следует также отметить немоторную составляющую клинической картины ЦД. В 2015 г. С. Comella и К. Bhatia [6] оценили изменения качества жизни пациентов с ЦД по трем критериям: боль, эмоциональные и двигательные нарушения. В исследовании был включен 1071 пациент из 38 стран. На вопрос о том, как заболевание влияет на их самочувствие, две трети (66%) пациентов сообщили, что они испытывают выраженную боль, 61% – что они страдают от депрессии, только 7% пациентов сообщили об отсутствии существенного изменения качества жизни. По данным других исследований, боль присутствует у 90% пациентов с ЦД, по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли она оценивается как умеренная или сильная: до 7 баллов из 10 [7]. Боль не только является следствием двигательных нарушений, она также связана с развитием депрессии и тревоги [8]. Распространенность аффективных расстройств при ЦД может достигать до 91,4%, по сравнению с 35% в общей популяции [9, 10].

Таким образом, наряду с патологической установкой головы и шеи, болевым синдромом и другими немоторными расстройствами оказывают негативное влияние на самочувствие пациентов, их повседневную и общественную жизнь. Отсутствие адекватной диагностики и лечения ЦД может существенно увеличить количество нетрудоспособного населения и/или привести к значительному снижению работоспособности молодых пациентов, что повлечет за собой экономические потери. Несмотря на такую социальную значимость проблемы, в настоящее время недостаточно исследований, посвященных применению методов медицинской и физической реабилитации при ЦД. В данном обзоре мы рассмотрим стратегии и методы реабилитации при ЦД, основанные на современных представлениях об этиологии и патогенезе заболевания.

Основные стратегии реабилитации ЦД

В настоящее время существует несколько направлений коррекции ЦД: ботулинотерапия (БТ), традиционная терапия лекарственными средствами, хирургические методы, нелекарственные методы реабилитации, которые объединяет общая цель – достижение устойчивой ремиссии за-

болевания с сохранением трудоспособности и социальной активности пациентов.

Основным и наиболее эффективным методом лечения ЦД являются регулярные повторные инъекции препаратов ботулинического токсина в мышцы, вовлеченные в дистонический паттерн, что оказывает не только симптоматическое, но и патогенетическое воздействие [4, 11]. Методы физиотерапии используются в качестве вспомогательной терапии [12] для потенцирования эффекта БТ. Наиболее активно применяются: мануальная терапия, кинезитерапия, кинезиологическое тейпирование, поверхностный расслабляющий массаж, физическая терапия (ФТ), специальная лечебная физкультура (ЛФК), общеукрепляющие и развивающие функциональные упражнения, психотерапия, эрготерапия.

Применение кинезиологического тейпирования для коррекции мышечного тонуса и сенсорных нарушений. Кинезиологическое тейпирование (кинезиотейпирование) – сравнительно новый метод реабилитации, который включает в себя использование различных техник наклеивания липкопластырных «повязок». Кинезиотейпирование направлено непосредственно на коррекцию двигательного дисбаланса и уменьшение болевого синдрома, вызванного длительным патологическим тонусом мышц, и является альтернативной техникой реабилитационного лечения. Представляет интерес исследование эффективности кинезиотейпирования в лечении болевого синдрома у пациентов с ЦД [13]. Пациенты были разделены на две группы: основной группе проводилось кинезиотейпирование мышц шеи в течение 2 нед, пациентам из группы сравнения тейпирование было выполнено по схеме поперечного расположения кинезиотейпа – так называемое «ложное тейпирование». Пациентам из основной группы кинезиотейп был наклеен по схеме от сосцевидного отростка к ключице (в каудальном направлении) при условии полного растяжения грудиноключично-сосцевидной мышцы. В группе с «ложным тейпированием» использовались «I-образные полоски» кинезиотейпа меньшей длины, которые были наклеены без натяжения и без растяжения мышц перпендикулярно брюшку тех же самых дистонических мышц, что и в основной группе. В обеих группах проводилась оценка изменения степени болевого синдрома по ВАШ и тяжести состояния. Кроме того, ранее были выявлены специфические нарушения чувствительности у пациентов с ЦД – нарушение временной дискриминации между тактильными раздражителями [14]. Поэтому в исследовании эффективности кинезиотейпирования дополнительно изучалось влияние на сенсорные функции путем оценки порога соматосенсорной временной дискриминации. Болевой синдром уменьшился по ВАШ при применении кинезиотейпирования на 45%, при «ложном тейпировании» – на 5% [13]. С другой стороны, в данном исследовании на фоне кинезиотейпирования не наблюдалось изменения степени тяжести ЦД по оценочной шкале спастической кривошеи Западной больницы Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS). Такое расхождение неудивительно, поскольку дистоническая боль не может быть полностью объяснена чрезмерным сокращением мышц и, в свою очередь, тяжесть дистонии не всегда коррелирует с продолжительностью или интенсивностью боли.

Снижение выраженности болевого синдрома при кинезиотерапии может быть объяснено следующими эффектами кинезиотерапии. Во-первых, кинезиотерапия, наклеенный на поверхность кожи, увеличивает поток крови и лимфатической жидкости за счет создания более широкого пространства между кожей и мышцами и интерстициального пространства. Во-вторых, при физических нагрузках кинезиотерапия дополнительно стимулирует кожные механорецепторы [15]. Каждая мышца имеет две регуляторные системы: сухожильный орган Гольджи, регулирующий напряжение и тонус мышцы, и мышечные веретена, которые контролируют скорость, степень сокращения и растяжение скелетных мышц. В зависимости от области аппликации кинезиотерапии, применяемой методики и степени натяжения становится возможным регулировать мышечный тонус посредством активации сухожильно-мышечного органа Гольджи и рецепторного аппарата мышечных веретен и либо расслабить спазмированную мышцу, либо стимулировать оптимальную работу мышечных веретен, реализуя механизмы активации афферентного потока от толстых миелоновых Аβ-волокон и активации микроциркуляции в соединительной ткани [16].

В уже упоминавшемся исследовании E. Pelosin и соавт. [13] также было показано, что кинезиотерапия позволило улучшить способность воспринимать два стимула, разделенных по времени. Кроме того, улучшение соматосенсорной временной дискриминации в результате лечения положительно коррелировало с уменьшением субъективного ощущения боли: по-видимому, анальгезирующий эффект кинезиотерапии способствует модуляции сенсорной способности различать импульсы в зонах аппликации.

Применение физиотерапевтического лечения (ФТЛ) и ФТ. В крупном метаанализе исследований по оценке эффективности методов реабилитации при ЦД авторы разделили все используемые методики на шесть групп: 1) интенсивная двигательная тренировка; 2) тренировки с напряжением/ограничением; 3) сенсорная реорганизация; 4) нормализация мышечной активности с помощью внешних методов; 5) нейромодуляция с обучением; 6) компенсационные стратегии [17]. Каждая группа реабилитационных методик была оценена по уровню рекомендаций в соответствии со шкалой GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation). В первой группе, где интенсивная двигательная тренировка проводится с инструктором или без него, уровень по GRADE был оценен как низкий. Во второй группе тренировки заключались в напряжении не вовлеченных в дистонию мышц для исключения рефлекторных дополнительных движений — уровень по GRADE очень низкий. Третья группа включала сенсорную реорганизацию, основанную либо на интенсивной сенсорной тренировке, либо на сенсорной депривации, для достижения соматосенсорной реорганизации и последующего двигательного улучшения вовлеченной в дистонию части тела. Данная группа также получила очень низкую оценку по GRADE. В четвертой группе реабилитационных методик для нормализации мышечного тонуса в первую очередь было необходимо активное участие пациента. Из пассивных методов дополнительно использовались слуховая, звуковая биологическая обратная связь (БОС), чрескожная вибра-

ционная стимуляция нерва, функциональная электростимуляция, кинезиотерапия. Уровень рекомендаций по GRADE — очень низкий. Пятая группа включала в себя применение ряда двигательных упражнений в сочетании с методами нейромодуляции, такими как транскраниальная стимуляция постоянным током (tDCS), повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) или прерывистая стимуляция тета-импульсами (iTBS). Области стимуляции включали премоторную кору, первичную моторную кору и мозжечок. Данная группа характеризовалась низким уровнем рекомендаций по шкале GRADE. В шестой категории была представлена двигательная тренировка, развивающая вспомогательные движения для компенсации патологического двигательного паттерна. Уровень по GRADE — очень низкий. Несмотря на низкий уровень по шкале GRADE, метаанализ показал положительный эффект от физических упражнений при ЦД, при этом существенные улучшения наблюдались по шкалам тяжести заболевания, качества жизни и двигательной активности [17].

ФТЛ и ФТ больных с ЦД также может включать электромиографический (ЭМГ-) тренинг с БОС, электротерапию, релаксационные тренировки, активные упражнения для увеличения мышечной силы и улучшения осанки, массаж, методы растяжения мышц, методы мобилизации, мануальные техники для шейного отдела позвоночника, вестибулярную стимуляцию [12]. Работы, исследующие эффект физиотерапевтических методик при ЦД, немногочисленны, и достоверных данных об эффективности реабилитационных алгоритмов недостаточно. Физиотерапия часто предлагается в качестве полезного инструмента в дополнение к БТ, однако фактическая эффективность физиотерапии при ЦД неясна. В двух систематических обзорах описаны эффекты различных реабилитационных стратегий при разных формах дистонии [18], а также только при ЦД [12]. Продемонстрировано, что программы мультимодальной физиотерапии (ММФТ), совмещенные с инъекциями ботулинического токсина, обеспечивали улучшение двигательного потенциала и уменьшение боли по сравнению с применением БТ в качестве единственного метода лечения.

Частота и продолжительность сессий ФТЛ могут быть различными, описаны следующие схемы:

- 1) 40 мин ежедневно в течение 6 нед [19];
- 2) 75 мин 5 дней в неделю в течение 5 нед [20];
- 3) 90 мин в день в течение 2 нед [21];
- 4) 12 нед программы с сессией 30 мин 1 раз в 7 дней в течение первых 4 нед, а затем каждые 2 нед в течение оставшихся 8 нед [22].

В 2003 г. N. Smania и соавт. [23] продемонстрировали на группе пациентов с ЦД с длительностью заболевания от 1,0 до 3,8 года, получавших ЭМГ-тренинг с БОС. Лечение 40 пациентов с ЦД, регулярно получавших инъекции БТ, дополнили специальной программой физиотерапии в течение 2 нед в сочетании с БОС и ЭМГ-тренингами. По завершении программы физиотерапии не было выявлено изменений степени тяжести ЦД по шкалам TWSTRS и Tsui. Однако пациенты отмечали значительное уменьшение боли, улучшение функциональных возможностей шейного отдела позвоночника, эффект от инъекций БТ продолжался значительно дольше и для следующих инъекций требовалась бо-

лее низкая доза. Следует отметить, что большинство исследователей оценивают краткосрочные эффекты, связанные с короткими и интенсивными программами ФТЛ, что трудно реализовать при лечении такого хронического заболевания, как ЦД.

L. Zetterberg и соавт. [24] в 2008 г. провели клиническое наблюдение шести пациентов, которые на протяжении 4 нед получали физиотерапевтическую программу релаксации, активные упражнения на укрепление мышц-антагонистов, тренировки на равновесие, координацию и контроль позы. Наблюдались снижение боли, улучшение качества жизни и снижение инвалидизации пациентов. Также улучшение качества жизни сохранялось в течение 6 мес после завершения курса терапии. Однако недостатком данной работы является малое количество пациентов, включенных в исследование.

В исследовании M. Queiroz и соавт. [20] контрольная группа получала только БТ, а основная группа – комбинированную терапию: БТ в сочетании с комплексной программой физических упражнений и ФТЛ, состоящей из двигательных упражнений, упражнений на растяжку, активной и пассивной мобилизации шейного отдела позвоночника и функциональной электростимуляции мышц-антагонистов. После 4-недельной программы обе группы показали значительное снижение степени тяжести ЦД по шкале TWSTRS. Пациенты, получавшие комбинированную терапию, показали лучший эффект по подшкалам инвалидизации и боли, а также улучшение физического и психического компонентов здоровья по шкале SF-36.

Результаты, демонстрирующие высокую эффективность комбинации БТ и комплексных немедикаментозных методов, были получены во многих работах, но особый интерес, на наш взгляд, по своему дизайну и продолжительности наблюдения представляет исследование J. van den Dool и соавт. 2019 г. [25]. В данном исследовании был сделан акцент на долгосрочное лечение пациентов с ЦД с помощью физических методов: ЛФК, массажа, общеукрепляющих, растягивающих и тренирующих упражнений. Пациенты были разделены на две группы, одна из которых следовала «обычной» программе ФТ, вторая – специализированной терапии (растяжение дистальных мышц, моторная реедукация, или переучивание, пассивная мобилизация), первая часть программы представляла собой занятия с частотой 2 раза в неделю на протяжении 6 мес, на следующие 6 мес пациенты переводились на схему занятий 1 раз в неделю. Улучшение общего восприятия собственного здоровья в группе, занимающейся по специализированной программе, было более выражено, а затраты на лечение – ниже. Однако через 12 мес исследователями был сделан вывод, что при применении специализированной и «обычной» программ ФТ не обнаружено значительных отличий в изменении трудоспособности по шкале TWSTRS. Авторы объясняют данный факт тем, что частота занятий ФТ по специальной программе должна быть выше, чем один раз в неделю, а также недостаточной подготовкой специалистов: более длительное обучение обеспечило бы им необходимый опыт работы по данному направлению [25].

Следует отметить, что в большей части исследований, оценивающих эффективность физических упражнений для

коррекции ЦД, используется программа J.P. Bleton [26], основанная на изменении патологического паттерна за счет укрепления мышц-антагонистов и расслабления мышц-агонистов.

Помимо коррекции патологического паттерна шеи и головы, у пациентов с ЦД необходимо уделять внимание тренировке ходьбы и равновесия. Для этого используются гидротерапия, неинвазивная анодная стимуляция мозжечка и первичной моторной коры постоянным током и чрескожная аурикулярная стимуляция блуждающего нерва, способные улучшать координацию, устойчивость и ходьбу [27, 28].

Таким образом, преобладающее число исследований демонстрирует эффективность комплексного использования реабилитационных методик с формированием определенных реабилитационных стратегий, однако, к сожалению, применение данных стратегий не распространено в клинической практике. При опросе 1071 пациента с ЦД из разных стран были получены неутешительные результаты: 86% пациентов получали БТ и лишь 37% – немедикаментозную реабилитацию [6]. Ограниченное применение реабилитационных методик связано, по-видимому, с одной стороны, с недостаточной информированностью врачей и пациентов об их эффективности, а с другой – с отсутствием разработанного общепризнанного стандарта ФТ при ЦД. Необходимы масштабные исследования, в которых нефармакологическое лечение применялось бы как дополнение к БТ.

Рассуждая о методах реабилитации в качестве лечения в дополнение к БТ, необходимо сказать и о требованиях к инъекциям БТ, которые в настоящее время имеют самый высокий уровень доказательной базы (уровень А) и являются препаратами первой линии для лечения ЦД [29]. Для достижения максимального эффекта БТ, улучшения качества жизни пациента и устойчивой ремиссии необходима совокупность нескольких факторов: раннее начало и регулярность применения БТ, адекватные дозировки и схемы инъекций, присоединение персонализированной реабилитационной программы. В настоящее время пересмотрены существовавшие ранее стандарты проведения БТ раз в 12 нед. Доказано, что наиболее эффективны, в том числе с позиции улучшения качества жизни пациента, схемы введения с применением «гибких интервалов». Основным фактором, который ранее не позволял сокращать интервалы между инъекциями, была иммуногенность препаратов БТ и риск развития вторичной иммунорезистентности. Проблема была решена с появлением инкоботулоксина (Ксеомин), препарата с наиболее низким содержанием комплексобразующих веществ. Безопасность и эффективность применения инкоботулоксина в формате «гибких интервалов» (минимальный интервал между инъекциями – 6 нед) показана в ряде крупных исследований [30, 31]. Также получены доказательства экономической выгоды стратегии «гибких интервалов» с применением инкоботулоксина по сравнению с онаботулоксином [32, 33].

Заключение

Учитывая сложность, многокомпонентность и клиническое разнообразие проявлений ЦД, пациенты с ней нуждаются в мультидисциплинарном подходе к лечению и реабилитации для достижения максимального резуль-

тата. Такие реабилитационные методы, как ММФТ, кинезиотейпирование, специальные и общеукрепляющие физические упражнения, в дополнение к БТ могут способствовать коррекции позы, уменьшить выраженность болевого синдрома и улучшить повседневную активность. Кинезиотейпирование благоприятно влияет на мышечный тонус и выраженность болевого синдрома при ЦД, однако необходимо подбирать схему апплика-

ции кинезиотейпа, сочетать кинезиотейпирование с регулярной физической нагрузкой и специальной лечебной гимнастикой. Перспективным является применение программ реабилитации, обучающих сенсомоторному контролю мышц шейного отдела. Данные программы способствуют уменьшению болевого синдрома и могут успешно использоваться как дополнительный метод реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Defazio G, Jankovic J, Giel JL, et al. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013 Nov 4;3:tre-03-193-4374-2. doi: 10.7916/D80C4TGJ. eCollection 2013.
- Warner T, Camfield L, Marsden CD, et al. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol*. 2000 Oct;247(10):787-92. doi: 10.1007/s004150070094
- Jankovic J, Tsui J, Bergeron C. Prevalence of cervical dystonia and spasmodic torticollis in the United States general population. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Oct;13(7):411-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.02.005. Epub 2007 Apr 17.
- Albanese A, Asmus F, Bhatia KP. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. 2011 Jan;18(1):5-18. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x
- Scott AN, Jinnah HA, Alberto JE, et al. Clinical and Demographic Characteristics Related to Onset. Site and Spread of Cervical Dystonia. *Mov Disord*. 2016 Dec;31(12):1874-82. doi: 10.1002/mds.26817. Epub 2016 Oct 18.
- Comella C, Bhatia K. An international survey of patients with cervical dystonia. *J Neurol*. 2015;262(4):837-48. doi: 10.1007/s00415-014-7586-2. Epub 2015 Jan 22.
- Camargo CH, Cattai L, Teive HA. Pain relief in cervical dystonia with botulinum toxin treatment. *Toxins (Basel)*. 2015 Jun 23;7(6):2321-35. doi: 10.3390/toxins7062321
- Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Feb;111(2):161-4. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.023. Epub 2008 Nov 7.
- Van den Dool J, Tijssen MA, Koelman JH, et al. Determinants of disability in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Nov;32:48-53. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.014. Epub 2016 Aug 15.
- Салюхина НИ, Нодель МР, Толмачева ВА. Недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(9):98-105. doi: 10.17116/jnevro201811809198 [Salouchina NI, Nodel MR, Tolmacheva VA. Non-motor disorders in patients with muscular dystonia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(9):98-105. doi: 10.17116/jnevro201811809198 (In Russ.)].
- Орлова ОР, Костенко ЕВ, редакторы. Фокальные дистонии: диагностика и лечение с использованием ботулинотерапии: Учебное пособие. Москва: Медпресс-информ; 2018. 112 с. [Orlova OR, Kostenko EV, eds. *Fokal'nyye distonii: diagnostika i lecheniye s ispol'zovaniyem botulinoterapii: Uchebnoye posobiye* [Focal dystonia: diagnosis and treatment using botulinum therapy]. Moscow: Medpress-inform; 2018. 112 p. (In Russ.)].
- De Pauw J, van der Velden K, Meirte J, et al. The effectiveness of physiotherapy for cervical dystonia: A systematic literature review. *J Neurol*. 2014 Oct;261(10):1857-65. doi: 10.1007/s00415-013-7220-8. Epub 2014 Jan 12.
- Pelosin E, Avanzino L, Marchese R, et al. KinesioTaping Reduces Pain and Modulates Sensory Function in Patients with Focal Dystonia: A Randomized Crossover Pilot Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(8):722-31. doi: 10.1177/1545968313491010
- Tinazzi M, Fiaschi A, Frasson E, et al. Deficits of temporal discrimination in dystonia are independent from the spatial distance between the loci of tactile stimulation. *Mov Disord*. 2002 Mar;17(2):333-8. doi: 10.1002/mds.10019
- Halseth T, McChesney JW, DeBeliso M, et al. The effects of kinesio taping on proprioception at the ankle. *J Sports Sci Med*. 2004;3:1-7. doi: 10.1016/j.ptsp.2013.11.006
- Ачкасов ЕЕ, Белякова АМ, Касаткин МС и др. Клиническое руководство по кинезиологическому тейпированию. Москва; 2017. 336 с. [Achkasov EE, Belyakova AM, Kasatkin MS, et al. *Klinicheskoe rukovodstvo po kineziologicheskomu teypirovaniyu* [Clinical Guide to Kinesiology Taping]. Moscow; 2017. 336 p. (In Russ.)].
- Prudente CN, Zetterberg L, Bring A, et al. Systematic review of rehabilitation in focal dystonias: classification and recommendations. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 Mar 13;5(3):237-45. doi: 10.1002/mdc3.12574. eCollection May-Jun 2018.
- Delnooz C, Horstink M, Tijssen M, et al. Paramedical treatment in primary dystonia: a systematic review. *Mov Disord*. 2009 Nov 15;24(15):2187-98. doi: 10.1002/mds.22608
- El-Bahrawy M, El-Tamawy M, Shalaby N, et al. Cervical dystonia: abnormal head posture and its relation to hand function. *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg*. 2009;46(1):203-8.
- Queiroz MA, Chien HF, Sekeff-Sallem FA, et al. Physical therapy program for cervical dystonia: a study of 20 cases. *Funct Neurol*. Jul-Sep 2012;27(3):187-92. doi: 10.1002/mds.870120526
- Tassorelli C, Mancini F, Balloni L, et al. Botulinum toxin and neuromotor rehabilitation: an integrated approach to idiopathic cervical dystonia. *Mov Disord*. 2006 Dec;21(12):2240-3. doi: 10.1002/mds.21145
- Boyce MJ, Canning CG, Mahant N, et al. Active exercise for individuals with cervical dystonia: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013 Mar;27(3):226-35. doi: 10.1177/0269215512456221. Epub 2012 Aug 17.
- Smania N, Corato E, Tinazzi M. The Effect of Two Different Rehabilitation Treatments in Cervical Dystonia: Preliminary Results in Four Patients. *Funct Neurol*. Oct-Dec 2003;18(4):219-25. doi: 10.1080/09593980701884816
- Zetterberg L, Halvorsen K, Färnstrand C. Physiotherapy in Cervical Dystonia: Six Experimental Single-Case Studies. *Physiother Theory Pract*. Jul-Aug 2008;24(4):275-90. doi: 10.1080/09593980701884816
- Van den Dool J, Visser B, Koelman JH, et al. Long-Term Specialized Physical Therapy in Cervical Dystonia: Outcomes of a Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019 Aug;100(8):1417-25. doi: 10.1016/j.apmr.2019.01.013. Epub 2019 Feb 20.
- Bleton JP. Spasmodic torticollis. In: Handbook of rehabilitative physiotherapy. Paris; 1994. 75 p.
- Bradnam LV, McDonnell MN, Ridding MC. Cerebellar Intermittent Theta-Burst Stimulation and Motor Control Training in Individuals with Cervical Dystonia. *Brain Sci*. 2016 Nov 23;6(4):56. doi: 10.3390/brainsci6040056
- Залылова ЗА, Хафизова ИФ, Хаятова ЗГ. Патофизиологические основы реабилитации при цервикальной дистонии. Фарматека. 2017;(15):7-15. [Zalyalova ZA, Khafizova IF, Khayatova ZG. Pathophysiological bases of rehabilitation in cervical dystonia. *Farmateka*. 2017;15:7-15 (In Russ.)].

29. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice Guideline Update Summary: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Blepharospasm, Cervical Dystonia, Adult Spasticity, and Headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86(19):1818-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560
30. Evidente VG, Fernandez HH, LeDoux MS, et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxin A (Xeomin®) in cervical dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Dec;120(12):1699-707. doi: 10.1007/s00702-013-1048-3. Epub 2013 Jun 19.
31. Evidente VG, Truong D, Jankovic J, et al. IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) injected for blepharospasm or cervical dystonia according to patient needs is well tolerated. *J Neurol Sci*. 2014 Nov 15;346(1-2):116-20. doi: 10.1016/j.jns.2014.08.004. Epub 2014 Aug 10.
32. Sanz-Granda A, Marti MJ, Catalan MJ, et al. Analisis coste-utilidad de dos formulaciones de toxina botulinica de tipo A en el tratamiento del blefaroespasmio y la distonia cervical en Espana. *Rev Neurol*. 2018;67(12):465-72. doi: 10.33588/rn.6712.2018062
- [Sanz-Granda A, Marti MJ, Catalan MJ, et al. Cost-utility analysis of two formulations of botulinum toxin type A in the treatment of blepharospasm and cervical dystonia in Spain. *Rev Neurol*. 2018;67(12):465-72. doi: 10.33588/rn.6712.2018062 (In Span.)].
33. Tilden D, Guarnieri C. Cost-Effectiveness of Incobotulinumtoxin-A with Flexible Treatment Intervals Compared to Onabotulinumtoxin-A in the Management of Blepharospasm and Cervical Dystonia. *Value Health*. Mar-Apr 2016;19(2):145-52. doi: 10.1016/j.jval.2015.11.009. Epub 2015 Dec 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 5.08.2020/15.09.2020/20.09.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией Merz. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Merz. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Истомина А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5296-718X>

Милохина И.В. <http://orcid.org/0000-0002-6433-542X>

Дидур М.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4086-5992>

Психоневрологические, морально-этические и социокультурные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий

Тювина Н.А.¹, Николаевская А.О.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3

В статье дано определение сексуального и репродуктивного здоровья, бесплодия, а также отражены современные представления о способах преодоления бесплодия методом вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и суррогатного материнства. Показана специфика влияния процедуры ЭКО на психическое здоровье потенциальной матери. Описаны особенности состояния здоровья новорожденных и психоневрологические расстройства у детей, рожденных с помощью процедуры ЭКО. Представлены два типа суррогатного материнства (традиционный и гестационный), особенности их использования в разных странах в зависимости от государственного законодательного регулирования, социально-экономических, религиозных факторов и культурных традиций в обществе. Раскрыты особенности психологической связи между матерью (суррогатной и предполагаемой) и плодом. Отмечена малая изученность последствий суррогатного материнства для суррогатной матери, генетических родителей и самого ребенка. Показано, что развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО и суррогатного материнства), с одной стороны, помогает бороться с бесплодием, а с другой — влечет за собой целый ряд проблем (морально-этических, юридических, культурно-религиозных, социально-экономических, нейрорепсихиатрических), которые необходимо решать в целях профилактики психологических, неврологических и психических отклонений у всех участников вспомогательного репродуктивного процесса: суррогатной матери, будущего ребенка и потенциальных родителей.

Ключевые слова: суррогатное материнство; психические расстройства; психическое здоровье; экстракорпоральное оплодотворение; бесплодие; бесплодный брак; психическое здоровье детей.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Николаевская АО. Психоневрологические, морально-этические и социокультурные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):104–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-104-110

Assisted reproductive technologies: psychoneurological, moral-ethical, and socio-cultural aspects

Tyuvina N.A.¹, Nikolaevskaya A.O.²

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

²Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021, Russia; ²3, K. Marx St., Kursk 305041, Russia

The paper provides a definition of sexual and reproductive health and infertility and also reflects modern ideas about ways to overcome infertility using assisted reproductive technologies, such as in vitro fertilization (IVF) and surrogacy. It shows the specificity of the impact of an IVF procedure on the mental health of a potential mother. The features of the neonatal health status, as well as neuropsychiatric disorders in babies born using the IVF procedure are described. The authors present two types of surrogacy (traditional and gestational ones) and the features of their use in different countries according to governmental legislative regulation, socioeconomic and religious factors, and cultural traditions in society. They unveil the features of a psychological relationship between the mother (surrogate and presumed one) and the fetus. The consequences of surrogacy for a surrogate mother, genetic parents, and a child himself/herself are noted to be little studied. It is shown that the development of assisted reproductive technologies (IVF and surrogacy), on the one hand, helps fight infertility and, on the other hand, entails a number of problems (moral and ethical, legal, cultural and religious, socioeconomic, and neuropsychiatric ones) that need to be solved in order to prevent psychological, neurological, and mental abnormalities in all the participants (a surrogate mother, an unborn child, and potential parents) in the assisted reproductive process:

Keywords: surrogacy; mental disorders; mental health; in vitro fertilization; infertility; barren marriage; mental health of children.

Contact: Nina Arkadyevna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. Assisted reproductive technologies: psychoneurological, moral-ethical, and socio-cultural aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):104–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-104-110

Репродуктивное и сексуальное здоровье имеет фундаментальное значение как для отдельных лиц, супружеских пар и семей, так и для каждой страны и для общества в целом. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), репродуктивное здоровье человека представляет собой «состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или нарушений здоровья, во всех аспектах, относящихся к репродуктивной системе, ее функциям и процессам» [1].

Образование в области охраны репродуктивного здоровья, профилактика бесплодия являются первостепенными задачами и обуславливают потребность в доступных диагностических процедурах и новых репродуктивных технологиях. Согласно глобальной стратегии ВОЗ по репродуктивному здоровью, «услуги, связанные с бесплодием», значатся среди пяти описанных приоритетных аспектов сексуального и репродуктивного здоровья [2].

Более 180 млн пар во всем мире страдают от первичного или вторичного бесплодия. Бесплодным считается такой брак, когда у супругов детородного возраста беременность не наступает в течение года регулярной половой жизни без применения контрацепции [3]. Социальная стигма бездетности создает определенные условия для изоляции страдающих бесплодием людей, и, несмотря на более чем 30-летнюю историю вспомогательных репродуктивных технологий, показатели распространенности бесплодия до сих пор остаются высокими.

К вспомогательным репродуктивным технологиям относятся «все методы лечения и процедуры, которые включают в себя манипуляции *in vitro* с человеческими ооцитами, спермой и эмбрионами с целью добиться наступления беременности. Эти методы включают в себя, в частности, оплодотворение *in vitro* и перенос эмбрионов, гамет, зигот в фаллопиевы трубы, криоконсервацию гамет и эмбрионов, донорство ооцитов и эмбрионов и суррогатное материнство» [4].

Способность человека к зачатию и вынашиванию здорового потомства при нарушениях репродуктивного здоровья у женщин и мужчин интересовала человечество давно, а начиная с конца XIX в. стали проводиться эксперименты на животных по искусственному оплодотворению. Позитивный опыт оплодотворения в пробирке с участием экспериментальных животных – кроликов (в 1890 г. Уолтер Хип, профессор Кембриджского университета, осуществил перенос эмбриона кролика; в 1934 г. Грегори Пинкус повторил предыдущий опыт; а в 1959 г. китайский ученый Мин Че Чанг засвидетельствовал рождение живого потомства у крольчихи после оплодотворения в пробирке) – позволил в последующие годы совершить прорыв в области решения проблемы бесплодия. Так, в 1978 г., после нескольких неудачных попыток сохранения беременности, наступившей вследствие оплодотворения в пробирке, британские ученые Патрик Степто и Роберт Эдвардс сообщили о рождении первого в мире ребенка, зачатого *in vitro*. За это достижение в 2010 г. Р. Эдвардс получил Нобелевскую премию. Впоследствии экстракорпоральное оплодотворение яйцеклетки с последующим рождением одного или нескольких живых доношенных детей смогли осуществить ученые разных стран мира (Австралия, США, Франция, Швеция, Германия, Австрия, Россия) [5].

Достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) сделали реальной перспективу родительства для многих страдающих бесплодием женщин, но вместе с тем потенцировали у них обусловленный подобным лечением высокий уровень стресса, тревоги и депрессии. В случае неудачной попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) женщины испытывают тревогу и депрессию достоверно более тяжелой степени по сравнению с их первоначальным уровнем [6]. К другим психопатологическим проявлениям стресса при неудачной терапии бесплодия относятся гнев, чувство бессилия, разочарования, вины, снижение энергетического потенциала, рост заболеваемости психическими расстройствами. Лечение методом ВРТ связано с ежедневными процедурами: инъекциями для стимуляции овуляции, вагинальным ультразвуковым исследованием, болезненными манипуляциями по аспирации ооцитов, которые сами по себе представляют определенные сложности как в психическом, так и в физическом плане [7].

Репродуктологи рассматривают лечение с использованием ВРТ исключительно в положительном свете – как метод, ведущий к наступлению беременности. Как правило, ими игнорируются потенциально негативные психические последствия, связанные с неудачными попытками ЭКО [8]. Сами же бесплодные пациентки возлагают большие надежды на положительный результат терапии и испытывают разочарование в случае неудачи. Несмотря на существующие проблемы в области ВРТ, в мире с помощью ЭКО родилось более 7 млн человек, а сама процедура стала рутинной.

Процедура ЭКО может быть совмещена с гестационным, полным суррогатным материнством. О первой успешной суррогатной беременности с использованием ЭКО сообщили в 1985 г. W.H. Utian и соавт. [9].

Суррогатное материнство – это «использование биологических материалов предполагаемых родителей и искусственное оплодотворение половых клеток предполагаемых родителей; полученный в результате оплодотворения эмбрион имплантируется в матку гестационного курьера (суррогатной матери)». Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) не указывает на пол предполагаемых родителей [10].

Существует два основных типа суррогатного материнства: традиционный и гестационный. Считается, что самая первая традиционная договоренность о суррогатном материнстве произошла примерно за 2000 лет до рождения Христа и упоминалась в Ветхом Завете Библии. Сарра и Авраам не могли зачать, и Сарра попросила Агарь, чтобы та родила им ребенка. Спустя некоторое время Агарь родила сына Измаила для Сары и Авраама [11].

В настоящее время традиционное (генетическое, или частичное) суррогатное материнство является результатом искусственного оплодотворения суррогатной матери предполагаемой отцовской спермой. Это означает, что используются яйцеклетки суррогатной матери, что делает ее генетическим родителем вместе с предполагаемым отцом.

Полное гестационное суррогатное материнство определяется процедурой, при которой эмбрион, полученный путем оплодотворения половых клеток предполага-

емых родителей или с участием гамет одного из родителей и донорского ооцита или сперматозоида, переносится в суррогатную матку. Суррогатная мать вынашивает и рождает генетически чужого ребенка по договору, который она заключает с потенциальными родителями или с одинокой женщиной, для которых вынашивание и рождение ребенка невозможно по медицинским показаниям, но чьи половые клетки используются для оплодотворения. Суррогатной матерью может быть женщина в возрасте от 20 до 35 лет, имеющая как минимум одно собственное ребенка, медицинское заключение об удовлетворительном состоянии здоровья и давшая письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство. Однако она не может быть донором яйцеклетки [12]. Таким образом, вынашивающая ребенка женщина не является его генетической матерью [13].

На сегодняшний день суррогатное материнство признается рядом стран, однако отношение к нему неоднозначное. Канада, Великобритания, Австралия, Израиль разрешают некоммерческое суррогатное материнство. В Российской Федерации, Украине, Республике Казахстан, Белоруссии, Грузии, ЮАР, большинстве штатов США суррогатное материнство разрешено и законодательно закреплено. Австрия, Германия, Франция, отдельные штаты США (Аризона, Нью-Джерси, Мичиган), Швеция, Норвегия законодательно запрещают суррогатное материнство.

В Российской Федерации существуют значительные пробелы и недостатки в законодательном регулировании суррогатного материнства. Речь идет о защите прав детей, рожденных суррогатной матерью, поскольку в настоящее время первоочередной задачей выступает защита прав и интересов суррогатной матери. Описаны случаи отказа генетических родителей от ребенка, рожденного суррогатной матерью, по разным причинам: из-за их легкомыслия и незрелости, наступившей беременности генетической матери, многоплодной беременности суррогатной матери, наличия у рожденных детей физических недостатков. Во всех этих случаях дети оставались сиротами [14]. При наличии у ребенка, рожденного по программе суррогатного материнства, каких-либо отклонений в здоровье или дефектов внешности генетические родители в ряде случаев мотивировали свой отказ от него пагубным влиянием суррогатной матери на плод при вынашивании беременности [15].

Несмотря на существующий экономический, правовой, этический, медицинский интерес исследователей к проблеме суррогатного материнства, его нейropsychические последствия для суррогатной матери, генетических родителей и самого ребенка в нашей стране остаются неизученными.

В настоящее время в России нет научных работ, освещающих психоневрологические особенности детей, рожденных по программе суррогатного материнства. Такое положение вещей может объясняться тем, что тайна усыновления, как юридическая процедура, через которую проходят дети, рожденные по программе суррогатного материнства, в России охраняется законодательно. Ее разглашение может быть причиной нравственных страданий как ребенка, так и семьи в целом [14].

Существующие в настоящее время биомедицинские технологии, такие как генная терапия, перепрограммирование клеток, клонирование, генетическая модификация эмбрионов, вспомогательные репродуктивные технологии и пр., разрабатывались с целью разрешения таких проблем общества, как старость, дегенеративные заболевания, бесплодие. Однако их создание повлекло за собой не только перспективы в науке, но и определенные негативные последствия, которые бывает трудно предугадать [16].

Среди актуальных проблем особенно остро стоит вопрос об отсутствии международного законодательства в области регулирования ВРТ, в частности, суррогатного материнства, что влечет за собой такие явления, как медицинский туризм и эксплуатация малообеспеченных, социально незащищенных женщин [17].

Взгляды исследователей на пути преодоления демографического кризиса в мире и в нашей стране путем широкого использования ВРТ разнятся, что отчасти объясняется показателями заболеваемости детей, рожденных с их помощью.

Поскольку суррогатное материнство всегда сопряжено с процедурой ЭКО, косвенно о состоянии здоровья таких детей можно судить по существующим научным данным. Возможность оценки состояния здоровья детей, рожденных с применением ВРТ, определяется такими факторами, как возраст родителей, состояние их здоровья, вид и длительность бесплодия, многоплодная беременность, патологическое ее течение и осложнения в родах. Также отсутствуют особые рекомендации по наблюдению за здоровьем таких детей. Тем не менее в наши дни накоплены убедительные научные данные об отклонениях в состоянии здоровья детей, рожденных с помощью ВРТ.

В России первое исследование состояния здоровья детей, родившихся в результате ЭКО и искусственного осеменения, было выполнено в 1993 г. О.В. Бахтияровой [18]. Автор установила, что у детей, рожденных с помощью ВРТ, в 29,3% случаев отмечается задержка внутриутробного развития, в 90,5% — асфиксия при рождении, в 53,6% — неврологические нарушения (включая детский церебральный паралич), в 87,5% случаев — морфофункциональная незрелость, анте- и интранатальная гипоксия, перинатальные поражения ЦНС; также встречаются психические расстройства (аутизм, умственная отсталость, нарушения поведения).

Состояние здоровья новорожденных и общая заболеваемость детей, рожденных с помощью ЭКО, отличаются от таковых в популяции за счет преобладания у них недозрелости (24,6% случаев), малой массы тела (<1,5 кг; 6,2%), легкой асфиксии в родах (4,3%), задержки внутриутробного развития, синдрома дыхательных расстройств, постгипоксических состояний, патологической гипербилирубинемии и врожденных пороков развития [19]. По данным автора, общая заболеваемость детей, рожденных с применением метода ЭКО, в 4 раза выше по сравнению с общей заболеваемостью детей, рожденных в естественном цикле оплодотворения.

Гипоксическое поражение ЦНС и дисплазия головного мозга в проекции проводящих путей зрительного анализатора обуславливают у таких детей распространенные нарушения зрения [20].

Анализ состояния здоровья 104 доношенных детей, родившихся в результате ЭКО, показал, что 75% детей относились к I и II группам здоровья. Однако, по данным автора, 48,1% детей все же имели отдельные неврологические расстройства, 22,1% детей – отклонения в психомоторном развитии. Выявленные в результате обследования психоневрологические расстройства чаще носили функциональный характер и были представлены: невротическими реакциями – у 8 (7,7%) детей, вегетативной дисфункцией – у 15 (14,4%), легкой задержкой темпов речевого развития – у 9 (8,6%) [21].

Другой аспект проблемы терапии бесплодия методом ЭКО обусловлен рядом моральных, социальных и юридических проблем, связанных с данной биомедицинской технологией [22]. В связи с этим остро стоит проблема морального статуса эмбриона. В процессе оплодотворения *in vitro* создается до нескольких десятков эмбрионов, после чего выбираются два-три лучших и имплантируются в матку женщины, а остальные уничтожаются или криоконсервируются (замораживаются). Этот вопрос тесно связан с вопросом о правах человека, поскольку эмбрион, как потенциальный человек, может быть наделен частью прав.

Моральная оправданность процедуры ЭКО тесно перекликается с отношением к ней религии, согласно догматам которой человек возникает с момента зачатия, и уничтожение «лишних» эмбрионов в христианских религиях может рассматриваться как убийство. В соответствии с этим был декларирован так называемый «критерий пятнадцатого дня», признанный многими странами Европы и нашедший свое отражение в литературе по биоэтике. Согласно данному критерию, 2,5–3-недельный эмбрион, образовавшийся после слияния половых клеток, еще не является человеком, «это скопление клеток, имеющее потенциал им стать, называемое пре-эмбрион». Разрушить, криоконсервировать или имплантировать в матку пре-эмбрион возможно лишь в первые 14 дней после его создания. Растить его более 14 дней и затем разрушать было признано этически неприемлемым [23].

Современными веяниями методов ЭКО становятся вопросы их применения в нетерапевтических целях, что соотносится с контекстом моральной допустимости ЭКО. Речь идет о так называемых семейных практиках «co-parenting», когда определенная группа людей (гомосексуальная пара и одинокая женщина) объединяется для рождения ребенка посредством вспомогательной репродукции. Особенностью такой практики является обязательное присутствие супружеских, сексуальных или романтических отношений между партнерами. Однако интересы сторон соотносятся в вопросах воспитания, образования, финансового статуса предполагаемого ребенка [24].

Некоторые европейские и американские исследователи предприняли попытку раскрыть особенности психологической связи между матерью и плодом в контексте суррогатного материнства. S. Fischer и I. Gillman [25] при помощи шкалы привязанности матери и плода (Maternal-Fetal Attachment Scale, MFAS), впервые созданной M.S. Cranley в 1981 г. [26], описали особенности привязанности матери и плода для 21 суррогатной матери и 21 будущей матери в США и обнаружили, что суррогат-

ные матери были значительно менее привязаны к нерожденному ребенку, чем предполагаемые. O.V. van den Akker [27] установил, что суррогатные матери значительно меньше заботятся о здоровье и благополучии плода и менее позитивно относятся к нему, чем предполагаемые матери. Другие данные были получены во Франции [28], где подтвердились нормативные показатели уровня привязанности к плоду как у суррогатных, так и не суррогатных беременных женщин.

Суррогатное материнство, или донорство гамет, ответственно за нарушение биологической связи матери и ребенка, что способствует разрыву психологической привязанности суррогатной матери к ребенку, формированию к нему особого отношения – как «к проекту или заказу» [17]. Последующее отлучение суррогатной матери от новорожденного ребенка объясняет ее рискованное поведение во время беременности – курение, неправильное питание и т. д. [29].

В аспекте отказа от прав на ребенка, которым беременны суррогатные матери, результаты исследований в США и Великобритании многократно свидетельствовали о том, что большинство суррогатных матерей не испытывают проблем с передачей ребенка [30–34]. Было высказано предположение, что они предпринимая сознательные усилия для расценивания суррогатного материнства как работы и не считают ребенка своим собственным [35, 36]. Оплата в суррогатном материнстве является фактором, способствующим созданию эмоциональной дистанции между суррогатной матерью и развивающимся плодом [36].

Практика суррогатного материнства, его законодательное регулирование и социокультурные особенности разительно различаются в западноевропейских и развивающихся странах «третьего мира», таких как Индия [11, 37, 38], Латинская Америка [39], большинство стран Азии и Африканского континента [40]. В целом ряде работ [37, 41–44] отражены результаты глубинного исследования особенностей суррогатного материнства в Индии (Дели, Мумбаи). Такие факторы, как включение имен предполагаемых родителей в свидетельство о рождении, использование новейших методов репродуктивной медицины, невысокие медицинские расходы, способствовали распространению коммерческого суррогатного материнства в Индии [45, 46]. За период с 2002 по 2015 г. суррогатными матерями в Индии были рождены 25 тыс. детей, а для характеристики растущего уровня суррогатного материнства все чаще стали использоваться термины «womb farm» («чревоцветная ферма») [47], «baby factory» («фабрика детей») [48], «market pregnapсу» («рынок беременности») [44]. По предварительным экономическим оценкам, стоимость индийского рынка суррогатного материнства оценивалась в 2,3 млрд долларов США [49].

В Индии суррогатные матери обычно набираются агентами «из уст в уста» (методом «сарафанного радио»). A. Pande описала суррогатных матерей как «покорных, самоотверженных и заботливых» женщин, которые обучены быть идеальными «работающими матерями» [41]. По мнению автора, индийские суррогатные матери считают, что их связь с плодом обусловлена «кровью и потом», а не генетической связью, которая подразумевается в западноевропейских странах. Кровью – в контексте

кровных уз, а потом — как трудом женщин по вынашиванию ребенка.

Суррогатные матери в Индии во время беременности живут в «суррогатном доме», который является групповым жильем, расположенным рядом с клиниками репродуктивной медицины. Проживание в таких домах позволяет суррогатной матери находиться под постоянным наблюдением медицинского персонала. У индийских суррогатных матерей присутствует особое «сестринское» отношение друг к другу [42, 43].

В отличие от западноевропейских стран (к примеру, Великобритании), клиника репродуктивной медицины, предоставляющая услуги суррогатного материнства в Индии, выступает посредником между предполагаемыми родителями и суррогатной матерью, стремясь обезличить ее роль. В большинстве случаев так и происходит, и суррогатные матери не взаимодействуют с предполагаемыми родителями [43], хотя надеются на установление прочной связи между ними и ребенком, его родителями, рассчитывая на взаимность и щедрость предполагаемых родителей [42]. В качестве других трудностей в установлении теплых взаимоотношений выступают языковые барьеры и значительные расстояния.

Что касается восприятия суррогатного материнства индийским обществом, то зачастую оно скрывается суррогатной матерью и ее семьей, поскольку считается аморальным [50]. Суррогатные матери сталкиваются с унижением и критикой со стороны членов родительских семей и общества в целом [46]. Члены родительских семей, имеющие обычно низкий образовательный уровень, способствуют сексуальной стигматизации суррогатных матерей, считая беременность вне брака «секс-работой» или супружеской изменой. Растущий во время беременности живот лишает суррогатную мать возможности общаться с родительскими семьями, друзьями, что порождает социальную изоляцию и отсутствие моральной поддержки. Данные факторы нега-

тивно влияют на психологическое благополучие суррогатных матерей [49, 50]. В ряде исследований была раскрыта роль стигматизации в развитии тревожных и депрессивных расстройств у таких женщин [51, 52]. Индийским суррогатным матерям не доступно психологическое консультирование, как правило, среди них и их родственников не проводится детальный психопатологический скрининг до беременности, что потенциально делает их более уязвимыми в плане возникновения психологических и психиатрических проблем [46, 53].

В 2016 г. в Индии был введен новый закон, запрещающий коммерческое суррогатное материнство. Существенная разница в доходах потенциальных родителей и суррогатных матерей [54], коммодификация (репродуктивные возможности женщины как рыночная услуга) женского тела в бедных группах населения [55], отсутствие альтернативного способа заработка для женщин [41] сделали их уязвимой для эксплуатации группой. Трансграничное суррогатное материнство с его правовыми, этическими, религиозными особенностями и медицинскими последствиями ставит под угрозу благополучие суррогатных матерей, предполагаемых родителей и нерожденных детей [11, 38, 56]. Новый законопроект разрешает только альтруистическое суррогатное материнство для бесплодных индийских пар [57].

Таким образом, развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО и суррогатного материнства), с одной стороны, помогает бороться с бесплодием, а с другой — влечет за собой целый ряд проблем (морально-этических, юридических, культурно-религиозных, социально-экономических, нейропсихиатрических), которые необходимо решать в целях профилактики психологических, неврологических и психических отклонений у всех участников вспомогательного репродуктивного процесса: суррогатной матери, будущего ребенка и потенциальных родителей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ombelet W. Global access to infertility care in developing countries: a case of human rights, equity and social justice. *Facts Views Vis Obgyn*. 2011;3(4):257-66.
2. United Nations. Report of the Special Rapporteur on the right of everyone to the enjoyment of the highest attainable standard of physical and mental health. Commission on Human Rights, Sixty-second session, Item 10 of the provisional agenda. New York: United Nations; 2006.
3. World Health Organization. Accelerating progress towards the attainment of international reproductive health goals. A framework for implementing the WHO global reproductive health strategy. Geneva: WHO; 2006.
4. ICMART and WHO Revised Glossary on ART Terminology; 2009.
5. Исупова ОГ. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности. Демографическое обозрение. 2017;4(1):35-64.
6. [Isupova OG. Assisted reproductive technologies: new opportunities. *Демографическое обозрение*. 2017;4(1):35-64 (In Russ.)].
6. Milazzo A, Mnatzaganian G, Elshaug AG, et al. Depression and Anxiety Outcomes Associated with Failed Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 11;11(11):e0165805. doi: 10.1371/journal.pone.0165805. eCollection 2016.
7. Zivaridelavar M, Kazemi A, Kheirabadi GR. The effect of assisted reproduction treatment on mental health in fertile women. *J Educ Health Promot*. 2016 Jun 23;5:9. doi: 10.4103/2277-9531.184552. eCollection 2016.
8. Hodgetts K, Elshaug AG, Hiller JE. What counts and how to count it: physicians' constructions of evidence in a disinvestment context. *Soc Sci Med*. 2012 Dec;75(12):2191-9. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.08.016. Epub 2012 Aug 27.
9. Utian WH, Sheean L, Goldfarb JM, Kiwi R. Successful pregnancy after *in vitro* fertilization and embryo transfer from an infertile woman to a surrogate. *N Engl J Med*. 1985 Nov 21;313(21):1351-2. doi: 10.1056/nejm198511213132112
10. Shenfield F, Pennings G, Cohen J, et al. ESHRE Task Force on Ethics and Law 10: surrogacy. *Hum Reprod*. 2005 Oct;20(10):2705-7. doi: 10.1093/humrep/dei147. Epub 2005 Jun 24.
11. Söderström-Anttila V, Wennerholm U-B, Loft A, et al. Surrogacy: outcomes for surrogate mothers, children and the resulting families — a systematic review. *Hum Reproduct Update*. 2016 Mar-Apr;22(2):260-76.
12. Нифантова РВ, Кривенко НВ. Репродуктивные технологии как социальные инновации в системе здравоохранения. Журнал Экономика региона. 2014;(3):191-7. [Nifantova RV, Krivenko NV. Reproductive technologies as social innovations in the system of public health. *Zhurnal Ekonomika regiona*. 2014;(3):191-7 (In Russ.)].

13. Савельев ДБ. Соглашение в семейной сфере: Учебное пособие. Москва; 2017. С. 95. [Savel'yev DB. *Soglasheniye v semeynoy sfere: Uchebnoye posobiye* [Family Agreement: A Study Guide]. Moscow; 2017. P. 95 (In Russ.).]
14. Брюхина ЕР, Трясина ОС. Суррогатное материнство: «за» и «против». проблемные вопросы нормативного регулирования. Вестник ПГГПУ. Серия № 3. Гуманитарные и общественные науки. 2017;(3):164-74. [Bryukhina ER, Tryastyna OS. Surrogate motherhood: «For» and «Against». Problematic issues of normative regulation. *Vestnik PGGPU*. 2017;(3):164-74 (In Russ.).]
15. Бурдо ЕП. Понятие суррогатного материнства и его правовое регулирование. Пробелы в Российском законодательстве. 2014;(4):54-6. [Burdo EP. Concept of substitute motherhood and its legal regulation. *Probely v Rossiiskom zakonodatel'stve*. 2014;(4):54-6 (In Russ.).]
16. Гнатик ЕН. Генетическая инженерия человека: вызовы, проблемы, риски. Москва: Книжный дом «Либроком»; 2009. С. 219-29. [Gnatik EN. *Geneticheskaya inzheneriya cheloveka: vyzovy, problemy, riski* [Human genetic engineering: challenges, problems, risks]. Moscow: Knizhnyi dom «Librokom»; 2009. P. 219-29 (In Russ.);]
17. Саввина ОВ, Лапшин ИЕ. Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на современное общество (на примере Индии). В сб.: Материалы конференции «Человек и общество в контексте современности». Философские чтения памяти профессора П.К. Гречко. Москва, РУДН, 14 июня. Т. 1. Москва; 2017. С. 303-17. [Savvina OV, Lapshin IE. Impact of assisted reproductive technologies on modern society (on the example of India). In: *Materialy konferentsii «Chelovek i obshchestvo v kontekste sovremennosti». Filosofskie chteniya pamyati professora P.K. Grechko* [Proceedings of the conference «Man and Society in the Context of Modernity.» Philosophical readings in memory of professor P.K. Grechko]. Moscow, RUDN University, June 14. Vol. 1. Moscow; 2017. P. 303-17 (In Russ.).]
18. Бахтиярова ВО. Состояние здоровья детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственной инсеминации: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1993. [Bakhtiarova VO. *Sostoyaniye zdorov'ya detey, rodivshikhsya v rezul'tate ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya i iskusstvennoy inseminatsii: Diss. ... kand. med. nauk* [The state of health of children born as a result of in vitro fertilization and artificial insemination: Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 1993 (In Russ.).]
19. Атласов ВО, Долгов ГВ, Куликова НА и др. Особенности родоразрешения и состояния новорожденных у женщин после ЭКО. Журнал акушерства и женских болезней. 2004;52:37-41. [Atlasov VO, Dolgov GV, Kulikova NA, et al. Delivery and neonatal state characteristics of newborns after IVF. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2004;52:37-41 (In Russ.).]
20. Кузнецова ВС, Логинова ИН, Коротких НН. Особенности адаптации в раннем неонатальном периоде новорожденных детей, рожденных у женщин с бесплодием в анамнезе после циклов экстракорпорального оплодотворения. Журнал теоретической и практической медицины. 2004;2(1):59-62. [Kuznetsova VS, Loginova IN, Korotkikh NN. Features of adaptation in the early neonatal period of newborns born to women with a history of infertility after cycles of in vitro fertilization. *Zhurnal teoreticheskoy i prakticheskoy meditsiny*. 2004;2(1):59-62 (In Russ.).]
21. Киселева МА. Здоровье детей, рожденных доношенными в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016;(1):32-6. [Kiseleva MA. Health value of children born full-term after assisted reproductive technologies. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* = *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2016;(1):32-6 (In Russ.).]
22. Саввина ОВ. Дискурс о моральной оправданности и регулировании медицинских биотехнологий (на примере экстракорпорального оплодотворения). Этическая мысль. 2019;19(1):104-17. [Savvina OV. Discourse on moral justification and regulation of medical biotechnology (on the example of in vitro fertilization). *Eticheskaya mys'l'*. 2019;19(1):104-17 (In Russ.).]
23. Zuradzki T. A situation of ethical limbo and preimplantation genetic diagnosis. *J Med Ethics*. 2014 Nov;40(11):780-1. doi: 10.1136/medethics-2014-102278. Epub 2014 Sep 3.
24. Klitzman R. Infertility Providers' and Patients' Views and Experiences Concerning Doctor Shopping in the USA. *Hum Fertil (Camb)*. 2019 Dec;22(4):238-45. doi: 10.1080/14647273.2017.1406155. Epub 2017 Nov 26.
25. Fischer S, Gillman I. Surrogate motherhood: attachment, attitudes and social support. *Psychiatry*. 1991 Feb; 54(1):13-20. doi: 10.1080/00332747.1991.11024527
26. Cranley MS. Development of a tool for the measurement of maternal attachment during pregnancy. *Nurs Res*. 1981 Sep-Oct;30(5):281-4. doi: 10.1097/00006199-198109000-00008
27. Van den Akker OB. Psychosocial aspects of surrogate motherhood. *Hum Reprod Update*. Jan-Feb 2007;13(1):53-62. doi: 10.1093/humupd/dml039. Epub 2006 Aug 26.
28. Lorenceau ES, Mazzucca L, Tisseron S, Pizitz TD. A cross-cultural study on surrogate mother's empathy and maternal-foetal attachment. *Women Birth*. 2015 Jun;28(2):154-9. doi: 10.1016/j.wombi.2014.11.006. Epub 2014 Dec 3.
29. Jadva V, Golombok S, Scott R, et al. Surrogacy: issues, concerns and complexities In: *Regulating Reproductive Donation*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2016.
30. Ragone H. *Surrogate Motherhood: Conception in the Heart*. Boulder: Westview Press; 1994. 215 p.
31. Jadva V, Murray C, Lycett E, et al. Surrogacy: the experiences of surrogate mothers. *Hum Reprod*. 2003 Oct;18(10):2196-204. doi: 10.1093/humrep/deg397
32. Jadva V, Blake L, Casey P, Golombok S. Surrogacy families 10 years on: relationship with the surrogate, decisions over disclosure and children's understanding of their surrogacy origins. *Hum Reprod*. 2012 Oct;27(10):3008-14. doi: 10.1093/humrep/des273. Epub 2012 Jul 18.
33. Van den Akker O. Genetic and gestational surrogate mothers' experience of surrogacy. *J Reprod Infant Psychol*. 2003;21:145-61. doi: 10.1080/0264683031000124091
34. Imrie S, Jadva V. The long-term experiences of surrogates: relationships and contact with surrogacy families in genetic and gestational surrogacy arrangements. *Reprod Biomed Online*. 2014 Oct;29(4):424-35. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.06.004. Epub 2014 Jul 5.
35. Snowdon C. What makes a mother? Interviews with women involved in egg donation and surrogacy. *Birth*. 1994 Jun;21(2):71-84. doi: 10.1111/j.1523-536X.1994.tb00239.x
36. Baslington H. The social organization of surrogacy: relinquishing a baby and the role of payment in the psychological detachment process. *J Health Psychol*. 2002 Jan;7(1):57-71. doi: 10.1177/1359105302007001652
37. Pande A. It may be her eggs, but it's my blood: surrogates and everyday forms of kinship in India. *Qual Sociol*. 2009;32:379-97. doi: 10.1007/s11133-009-9138-0
38. Crockin SL Growing families in a shrinking world: legal and ethical challenges in cross-border surrogacy. *Reprod Biomed Online*. 2013 Dec;27(6):733-41. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.06.006. Epub 2013 Jun 22.
39. Ciocca DR, Delgado G. The reality of scientific research in Latin America; an insider's perspective. *Cell Stress Chaperones*. 2017 Nov; 22(6):847-52. doi: 10.1007/s12192-017-0815-8
40. Patel NH, Jadeja YD, Bhadarka HK, et al. Insight into Different Aspects of Surrogacy Practices. *J Hum Reprod Sci*. 2018 Jul-Sep;11(3):212-8. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_138_17
41. Pande A. Commercial surrogacy in India: manufacturing the perfect mother-worker. *Signs Women Cult Soc*. 2010;35:969-92. doi: 10.1086/651043
42. Pande A. Transnational commercial surrogacy in India: gifts for global sisters? *Reprod Biomed Online*. 2011 Nov;23(5):618-25. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.07.007. Epub 2011 Jul 23.

43. Vora K. Experimental sociality and gestational surrogacy in the Indian ART clinic. *Ethnos*. 2014;79:63-83. doi: 10.1080/00141844.2013.770774
44. Rudrappa S. Discounted Life: The Price of Global Surrogacy in India. New York: NYU Press; 2015.
45. Smerdon UR. Crossing bodies, crossing borders: international surrogacy between the United States and India. *Cumberland Law Rev*. 2008;39:15.
46. Karandikar S, Gezinski LB, Carter JR, Kaloga M. Economic necessity or noble cause? A qualitative study exploring motivations for gestational surrogacy in Gujarat, India. *Affilia*. 2014;29(2):224-36. doi: 10.1177/0886109913516455
47. Moorti S. 'Womb Farms' in India: Orientalism in Scientific Garb. Political Science; 2011.
48. Roberts EF. God's Laboratory: Assisted Reproduction in the Andes. California: University of California Press; 2012.
49. Deonandan R, Green S, van Beinum A. Ethical concerns for maternal surrogacy and reproductive tourism. *J Med Ethics*. 2012 Dec;38(12):742-5. doi: 10.1136/medethics-2012-100551. Epub 2012 Oct 9.
50. Pande A. Not an 'angel', not a 'whore'. *Indian J Gend Stud*. 2009;16:141-73. doi: 10.1177/097152150901600201
51. Markowitz FE. The effects of stigma on the psychological well-being and life satisfaction of persons with mental illness. *J Health Soc Behav*. 1998 Dec;39(4):335-47. doi: 10.2307/2676342
52. Schmitt MT, Branscombe NR, Postmes T, Garcia A. The consequences of perceived discrimination for psychological well-being: a meta-analytic review. *Psychol Bull*. 2014 Jul;140(4):921-48. doi: 10.1037/a0035754. Epub 2014 Feb 17.
53. Palattiyil G, Blyth E, Sidhva D, Balakrishnan G. Globalization and cross-border reproductive services: ethical implications of surrogacy in India for social work. *Int Soc Work*. 2010;5:686-700. doi: 10.1177/0020872810372157
54. Dasgupta S, DasGupta S. Globalization and Transnational Surrogacy in India: Outsourcing Life. UK: Lexington Books; 2014.
55. Baumhofer E. Commodifying the Female Body: Outsourcing Surrogacy in a Global Market. California: UCLA Center for the Study of Women; 2012.
56. Pennings G, de Wert G, Shenfield F, et al. ESHRE task force on ethics and law 15: cross-border reproductive care. *Hum Reprod*. 2008 Oct;23(10):2182-4. doi: 10.1093/humrep/den184. Epub 2008 Jul 8.
57. Sibal K. Unequal by law. The Indian Express [Internet]. 2016. Available from: <http://indianexpress.com/article/opinion/columns/nda-government-commercial-surrogacy-regulation-bill-reproductive-technologies-3026339/>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.06.2020/1.08.2020/15.08.2020

Заявление о конфликте интересов

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

Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1407>

Николаевская А.О. <https://orcid.org/0000-0002-5150-4765>

Conflict of Interest Statement

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

Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфата

Шавловская О.А.¹, Золотовская И.А.², Прокофьева Ю.С.^{3,4}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; ²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34; ²Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

³Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ⁴Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, 21

Биологическое старение – процесс изменения живых систем во времени, вызывающий нарушения в их структуре и функции. Изучение индивидуальных биомаркеров протекания старения рассматривается как наиболее состоятельная на сегодняшний день теория возрастных воспалительных процессов («инфламэйджинг»). Согласно этой теории, во время старения развивается хроническое асептическое слабовыраженное воспаление, которое лежит в основе патогенеза возраст-ассоциированных синдромов и заболеваний. Ключевая роль в осуществлении различных клеточных взаимодействий и регулировании типа воспалительной реакции отводится цитокиновому статусу [ядерный фактор каппа-В (NF-κB), фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин 1 (ИЛ1) и ИЛ6] пожилого пациента с формированием на измененном фоне возраст-ассоциированных заболеваний, таких как остеоартрит (ОА) и сахарный диабет (СД). К лекарственным препаратам, обладающим противовоспалительной активностью, относится хондроитина сульфат (ХС), который, помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома при ОА, оказывает еще и модулирующее влияние на уровень системного воспаления. Фармацевтический ХС играет важную роль в ремоделировании тканей, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, активации и деактивации хемокинов и цитокинов за счет увеличения синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликанов, подавления синтеза простагландина E₂ (ПГЕ₂), ИЛ1 и ИЛ6, экспрессии цитокинов и NF-κB. ХС относят к антивозрастным препаратам.

Ключевые слова: инфламэйджинг; антиинфламэйджинг; возраст-ассоциированные заболевания; хондроитина сульфат; антивозрастные препараты.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@msmu.ru

Для ссылки: Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116

Anti-inflammatory and anti-aging effects of chondroitin sulfate

Shavlovskaya O.A.¹, Zolotovskaya I.A.², Prokofyeva Yu.S.^{3,4}

¹Mental Health Research Center, Moscow; ²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴S.I. Spasokukotsky Moscow City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²89, Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia; ³20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ⁴21, Vuchetich St., Moscow 127206, Russia

Biological ageing is a process that changes living systems over time, causing impairments in their structure and function. Studying the individual biomarkers of ageing is regarded as the most plausible current theory of age-related inflammatory processes (inflammageing). According to this theory, slightly pronounced chronic aseptic inflammation develops during ageing, which is the basis for the pathogenesis of age-related syndromes and diseases. A key role in implementing different cellular interactions and in regulating the type of an inflammatory response is assigned to the cytokine status (nuclear factor kappa-B (NF-κB), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1 (IL-1) and IL-6) in an elderly patient with age-related diseases, such as osteoarthritis (OA) and diabetes mellitus (DM), developed in the altered background. Anti-inflammatory drugs include chondroitin sulfate (CS) that, in addition to directly affecting the severity of pain syndrome in OA, also has a modulating effect on the level of systemic inflammation. Pharmaceutical CS plays an important role in tissue remodeling, cell proliferation, migration, and differentiation, apoptosis, activation and deactivation of chemokines and cytokines, by increasing the synthesis of hyaluronic acid and proteoglycans, by suppressing the synthesis of prostaglandin E₂ (PGE₂), IL-1, and IL-6 and the expression of cytokines and NF-κB. CS belongs to anti-aging drugs.

Keywords: inflammageing; anti-inflammageing; age-related diseases; chondroitin sulfate; anti-aging drugs.

Contact: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@msmu.ru

For reference: Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. Anti-inflammatory and anti-aging effects of chondroitin sulfate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116

Биологическое старение — процесс изменения живых систем во времени, который вызывает нарушения в их структуре и функции, приводящие к уменьшению резервных возможностей большинства систем организма человека, и сопровождается формированием сцепленных с ним болезней, а также увеличением смертности [1]. Научно-исследовательскими группами всего мира проводится изучение и анализ индивидуальных биомаркеров протекания старения. Приверженцы «нейроэндокринной» теории старения рассматривают процесс возрастных изменений как следствие трансформации нервной и эндокринной функций на фоне изменений в гомеостазе. «Иммунная» теория предполагает, что старение косвенно контролируется сетью клеточных и молекулярных иммунных механизмов [2]. «Теломерная» теория гласит, что старение организма — результат укорочения теломер хромосом (концевых участков молекулы ДНК) [3], а уменьшение теломер в раннем возрасте рассматривается как маркер риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у определенной группы лиц [4]. Еще одна гипотеза, которая активно обсуждается, базируется на представлении, что происхождение хронического воспаления связано с изменениями в микробиоте кишечника (несмотря на большую изменчивость микробиоты) и уменьшением численности полезных комменсальных микроорганизмов [5]. Формирующийся дисбиоз может приводить к повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника и попаданию в кровотока макромолекул, вызывающих и поддерживающих хроническое воспаление [6]. При наличии коморбидных заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, дисбиоз становится более выраженным [7].

Теория «инфламэйджинга»

В настоящее время широко обсуждается теория возрастных воспалительных изменений — «инфламэйджинга» (inflammaging, от англ. inflammation — воспаление, aging — старение) [8]. Хроническое слабо выраженное системное воспаление [9], или «инфламэйджинг», характеризуется двукратным или четырехкратным повышением сывороточного уровня воспалительных медиаторов и сопровождает процесс старения [10]. Согласно этой теории, во время старения развивается хроническое асептическое слабовыраженное воспаление, которое лежит в основе патогенеза возраст-ассоциированных синдромов (синдром старческой астении [11], саркопении [12] и др.) и заболеваний (остеоартрита — ОА [13], падений, остеопороза [12], расстройств равновесия, артериальной гипертензии, нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона [14], нарушений функции органов малого таза, сенсорных дефицитов и пр.) [15].

Процесс старения связан с незначительным локальным и системным воспалением, свидетельствующим о том, что в тканях увеличивается доля стареющих клеток. Процесс, при котором стареющие клетки секретируют воспалительные факторы и молекулы клеточного старения (сенесценция) [16], получил название «ассоциированный со старением секреторный фенотип» (senescence associated secretory phenotype, SASP) [17] или «старческий секреторный фенотип» [10]. У каждого человека процесс старения протекает индивидуально. Отличие патологического старения от «нормального» заключается в более высоком риске возраст-

ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые (ССЗ), нейродегенеративные, СД, неблагоприятно влияющих на качество и продолжительность жизни [3].

Цитокиновый статус

Изменения, которые происходят в процессе старения, могут быть индуцированы различными стимулами и первоначально проявляться как локальные тканевые реакции, а затем — как системные цитокиновые реакции. Ключевая роль в осуществлении различных клеточных взаимодействий и регуляции типа воспалительной реакции отводится нескольким медиаторам, таким как ядерный фактор каппа-В (NF-κB), фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин 1 (ИЛ1) и ИЛ6 [12]. Высокие концентрации ИЛ6, ИЛ1, ФНОα ассоциируются со снижением показателей данных кистевой динамометрии и замедлением обычной скорости ходьбы у пожилых людей [18]. Такая связь характеризует зависимость между иммунной системой и функциональным статусом в пожилом возрасте. ИЛ1, ИЛ6 и С-реактивный белок (СРБ) являются объективными предикторами смертности в процессе старения организма.

В одном из исследований [19] оценена роль хронического воспаления в формировании преждевременного старения у лиц молодого и среднего возраста, страдающих ССЗ (ишемическая болезнь сердца — ИБС, гипертоническая болезнь — ГБ). Обследован 71 пациент (средний возраст — $43,8 \pm 7,1$ года) с ССЗ, у которых измеряли концентрацию ФНОα, ИЛ1, ИЛ6, ИЛ4, ИЛ10 и уровень СРБ. У мужчин молодого и среднего возраста, страдающих ССЗ, обнаружено повышение титра СРБ, провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6), сопровождающееся снижением содержания противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, ИЛ10). Сделан вывод [19], что у больных, страдающих ССЗ, наблюдался ускоренный темп старения с опережением календарного возраста биологическим в среднем на 11 лет.

ОА и инфламэйджинг

Старение является одним из наиболее значимых факторов риска развития ОА [16]. Согласно теории «инфламэйджинга», одним из наиболее распространенных и актуальных возраст-ассоциированных заболеваний среди пожилых пациентов является ОА. В основе патогенеза ОА лежит воспаление хрящевой ткани сустава, что приводит к повреждению хряща и активизирует сигнальные пути (Toll-like receptor, TLR; NOD-like receptor, NLR; receptor for advanced glycation, RAGE) [20, 21], запускающих «цитокиновый шторм» — увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ИЛ18, ФНОα) [22], провоспалительных ферментов (циклооксигеназа 2 — ЦОГ-2) [12], хемокинов (СС-chemokine ligand 2, CCL2) [23], образование активных форм кислорода (Reactive Oxygen Species, ROS) [3, 24], повышение уровня маркеров системного воспаления (СРБ) [19, 25] и запуск перекисного окисления липидов [16].

Антиинфламэйджинг-эфффекты хондроитина сульфата

Состояние молекул хондроитина сульфата (ХС), экспрессируемых различными тканями (хрящ, сухожилие, мышцы и связки мышц), зависит от возраста, наличия ОА, СД и другой патологии. Соответственно, достаточное количество ХС в мышцах — важное условие для регенерации

мышц и предотвращения их дистрофии. Суставная боль является серьезным ограничением у пожилых людей, которые, и без того имея ограниченную способность реагировать на дополнительные стрессоры, ведет к опосредованному формированию саркопении и астении [26]. При саркопении, например, избыточная экспрессия ФНО α , ИЛ6 и других провоспалительных цитокинов приводит к дальнейшему усилению деградации скелетных мышц. Действие провоспалительных цитокинов проявляется, прежде всего, в увеличении экспрессии каскада NF- κ B [12], тогда как активизация рецептора CD44 молекулами ХС нивелирует эффекты провоспалительного сигнального белка NF- κ B. Ингибирование сигнального пути ФНО α /NF- κ B замедляет дистрофические изменения в мышцах.

Основные эффекты, которые ХС оказывает на сустав при ОА [27], следующие: 1) противовоспалительный, подавление апоптоза хондроцитов; 2) обезболивающий; 3) протективный, болезнь-модифицирующий. Точки приложения ХС при старческой астении, ассоциированной с ОА: 1) снижение интенсивности системного воспаления [28]; 2) улучшение дифференцировки миоцитов и опосредованное увеличение массы и силы мышц [12, 29]; 3) снижение уровня лептина в плазме и мышцах в комплексе с лечебной физкультурой [30]; 4) уменьшение площади общей резорбции в субхондральной области [31, 32]. Препараты ХС нормализуют активность ферментов О-глюкозаминацилирования, предотвращая их избыточную активность, способствуют нормализации О-глюкозаминацилирования мышечных белков, прежде всего миозина и актина [12].

Лекарственные препараты, влияющие на возрастные воспалительные процессы

Лекарственные препараты, влияющие на возрастные воспалительные процессы (обладающие антиинфламэйджинг-эффективностью), относятся к группе так называемых антивозрастных, или anti-age, препаратов (anti-age medicine), которые уменьшают выраженность возраст-ассоциированных заболеваний.

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) разработало алгоритм рекомендаций для лечения ОА [33], где применение SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – симптоматических препаратов замедленного действия в терапии остеоартрита) или хондропротекторов (ХП) составляет основу базового лечения (шаг 1). ХС, помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома, оказывают еще и модулирующее влияние на уровень системного воспаления. ХП фармацевтического качества назначаются по зарегистрированным в инструкции показаниям. Однако в ряде исследований показано, что ХП применяются у больных с аутоиммунными заболеваниями и СД 2-го типа [34].

Согласно рекомендациям ESCEO [35] и рекомендациям Американской коллегии ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) [36], только фармацевтическая (лекарственная) субстанция ХС, а не ХС-содержащие БАДы, может быть использована в терапевтических целях, при этом требуется длительное, а не курсовое лечение ОА ХП. К хорошо известным лекарственным препаратам, со-

державшим фармацевтическую субстанцию ХС, относится Хондрогард® [37]. Основные эффекты ХС играют роль в ремоделировании тканей, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, подавлении апоптоза, а также задействованы в активации и деактивации хемокинов и цитокинов за счет увеличения синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликанов, подавления синтеза простогландина E₂ (ПГЕ₂) и ИЛ1, ИЛ6, экспрессии цитокинов и NF- κ B, ЦОГ-2.

Биологическое действие ХС из различных препаратов зависит от молекулярной массы, источников сырья, плотности заряда и сульфатирования ХС. Фармакокинетические исследования показывают, что при пероральном приеме ХС отмечается уменьшение относительного количества несульфатированных дисахаридов ХС [38].

В ряде исследований [39, 40] доказаны следующие эффекты ХС:

- 1) воздействие ХС на подавление апоптоза хондроцитов осуществляется посредством ингибирования ядерной транслокации NF- κ B в ИЛ1 β -стимулированных хондроцитах; дифференциальный хемореактомный анализ молекулы показал, что он стимулирует ингибирование белков метаболизма простагландинов, лейкотриенов и матриксных металлопротеиназ, эффектов транскрипционного фактора NF- κ B и ФНО α ;
- 2) противовоспалительный эффект обеспечивается ингибированием индуцированной ИЛ1 экспрессии воспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста;
- 3) ХС тормозит ангиогенез в хряще, усиливает синтез факторов ангиогенеза и тем самым уменьшает воспаление;
- 4) может проявлять антидиабетические эффекты у больных СД 2-го типа (активация PPAR- γ , ингибирование киназы mTOR);
- 5) болезнь-модифицирующий эффект при ОА выражается в сокращении площади субхондральной резорбции.

Возрастные противовоспалительные эффекты ХС в терапии других возраст-ассоциированных заболеваний

Профилактика тромбоэмболии важна при всех заболеваниях, ассоциированных с хроническим воспалением, которое неизбежно приводит к дисфункции эндотелия и повышению риска образования тромбов. В частности, хроническое системное воспаление характерно для ОА, в терапии которого используются препараты на основе стандартизированных субстанций ХС [41].

По мере старения организма ухудшаются антиоксидантные механизмы защиты и репарационная функция ДНК. Накопление повреждений в структуре ДНК рассматривается как процесс, развивающийся в ответ на старение организма, что повышает частоту цитогенетических изменений и приводит к развитию таких заболеваний, как инсулиннезависимый СД, рак, ССЗ, когнитивные нарушения [18]. Активация сигнального пути посредством TLR инициирует инсулинорезистентность адипоцитов, гепатоцитов и миоцитов, что может вести к гипергликемии и гиперлипидемии в крови; таким образом, инсулинорезистентность может приобрести патологический характер [19].

Широкая распространенность болезней костно-мышечной системы, увеличение числа больных пожилого возраста, для которых характерен большой спектр сопутствующих заболеваний [42], ограничивающих возможность назначения традиционных лекарственных препаратов в терапии боли, в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), предполагает комплексный подход при выборе лечения. Вследствие локальных реакций воспаления хондроциты экспрессируют множество рецепторов, дополнительно вырабатывая воспалительные и каталитические медиаторы, что приводит к формированию боли [43]. В одном из пилотных исследований дана оценка антирезорбтивно-цитокиновой эффективности хондропротективной терапии ХС неспецифической боли в нижней части спины у пациентов с ОА коленных суставов. В исследовании были включены 116 больных, получавших инъекции ХС (Хондрогард®) в комбинации с НПВП, и 115 больных с терапией только НПВП, у которых в ходе исследования в сыворотке крови определяли содержание трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), ИЛ1 β и ИЛ6. На фоне терапии ХС имелось статистически значимое снижение уровня цитокинов TGF $\beta 1$, ИЛ1 β и ИЛ6 [43].

Другими важными и очень перспективными направлениями применения ХС являются долговременная профилактика и адьювантная терапия опухолевых заболеваний [44]: противоопухолевое действие ХС обусловлено, в частности, способностью снижать выраженность хронического воспаления, в том числе опосредованного ФНО α .

Заключение

ХС не только является важным «строительным материалом» хряща, но и оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффект. Применение лекарственных препаратов на основе фармацевтического ХС не только способствует облегчению болевого синдрома и улучшению состояния хряща при боли в спине, суставах при ОА, но также оказывает влияние на процессы воспаления, в том числе ассоциированные с возрастными изменениями в организме, за счет воздействия на вовлеченные сигнальные пути. Данный препарат также опосредованно может способствовать профилактике некоторых гериатрических проблем и поэтому является одним из антивозрастных лекарственных препаратов на основе фармакологического ХС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Переверзев АП, Ткачева ОН, Ермакова ДВ и др. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):81-6. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190621 [Pereverzev AP, Tkacheva ON, Ermakova DV, et al. Combination of components for sustenance or improvement of elderly and senior age patients' functional status (anti-age medicine). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):81-6. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190621 (In Russ.)].
2. Ткачева ОН, Фролова ЕВ, Яхно НН, редакторы. Гериатрия. Национальное руководство. Серия: Национальные руководства. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Tkacheva ON, Frolova EV, Yakhno NN. *Geriatrics. National guideline*. Series: National Guides. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ.)].
3. Грознова ОС, Миклашевич ИМ, Воинова ВЮ и др. Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(4):11-8. doi: 10.21508/1027-40652019-64-4-11-18 [Groznova OS, Miklashevich IM, Voinova VYu, et al. Biomarkers of early cardiovascular aging. *Rossiiskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019;64(4):11-8. doi: 10.21508/1027-40652019-64-4-11-18 (In Russ.)].
4. Skilton MR, Nakhla S, Ayer JG, et al. Telomere length in early childhood: Early life risk factors and association with carotid intima-media thickness in later childhood. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jul;23(10):1086-92. doi: 10.1177/2047487315607075. Epub 2015 Sep 24.
5. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, et al. Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol*. 2016 Jun 6;26(11):1480-5. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.016. Epub 2016 May 12.
6. Zapata HJ, Quagliarello VJ. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Apr;63(4):776-81. doi: 10.1111/jgs.13310. Epub 2015 Apr 8.
7. O'Toole PW, Paoli M. The contribution of microbial biotechnology to sustainable development goals: microbiome therapies. *Microb Biotechnol*. 2017 Sep;10(5):1066-9. doi: 10.1111/1751-7915.12752. Epub 2017 Jul 11.
8. Kirkwood KL. Inflammaging. *Immunol Invest*. 2018 Nov;47(8):770-3. doi: 10.1080/08820139.2018.155239
9. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, et al. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol*. 2018 Dec;40:17-35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003. Epub 2018 Oct 2.
10. Бродовская ТО, Гришина ИФ. Инфламейджинг: Монография. Екатеринбург: Изд-во УМЦ УПИ; 2020. 216 с. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=4280760> (дата обращения 29.08.2020). [Brodovskaya TO, Grishina IF. *Inflameidzhing: Monografiya* [Inflammaging: Monography]. Yekaterinburg: Publisher UMTs UPI; 2020. 216 p. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=4280760> (accessed 29.08.2020) (In Russ.)].
11. Наумов АВ, Ховасова НО, Мороз ВИ и др. Клиническое значение и возможности терапии остеоартрита у больных старческой астенией. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):135-41. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000487 [Naumov AV, Khovasova NO, Moroz VI, et al. The clinical status and treatment options for osteoarthritis in patients with frailty. *Therapeutic archive*. 2019;91(12):135-41. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000487 (In Russ.)].
12. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124 (In Russ.)].
13. Мендель ОИ, Лучихина ЛВ, Мендель В. Старение и остеоартроз. Хроническое неспецифическое воспаление как связующее звено между старением и остеоартрозом (обзор). *Успехи геронтологии*. 2015;28(2):274-83. Доступно по ссылке: <http://www.gersociety.ru/information/uspexi/> (дата обращения 29.08.2020). [Mendel OI, Luchihina LV, Mendel W. Aging and osteoarthritis. Chronic nonspecific inflammation as a link between aging and osteoarthritis (review). *Uspekhi gerontologii = Advantega gerontology*. 2015;28(2):274-83. Available from: <http://www.gersociety.ru/information/uspexi/> (accessed 29.08.2020) (In Russ.)].

14. Белова ОВ, Арефьева ТИ, Москвина СН. Иммуновоспалительные аспекты болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(2):110-9. doi: 10.17116/jnevro2020120021110 [Belova OV, Arefieva TI, Moskvina SN. Immunological aspects of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(2):110-9. doi: 10.17116/jnevro2020120021110 (In Russ.)].
15. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct;14(10):576-90. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4
16. Зоткин ЕГ, Дыдыкина ИС, Ли́ла АМ. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. РМЖ. 2020;(7):33-8. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Vospalitelnyaya_teoriya_stareniya_vozrast-associirovannye_zabolevaniya_i_osteoartrit/ (дата обращения 29.08.2020). [Zotkin EG, Dydykina IS, Lila AM. Inflammaging, age-related diseases and osteoarthritis. *RMJ*. 2020;(7):33-8. Available from: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Vospalitelnyaya_teoriya_stareniya_vozrast-associirovannye_zabolevaniya_i_osteoartrit/ (accessed 29.08.2020) (In Russ.)].
17. Бородкина АВ, Дерябин ПИ, Грюкова АА и др. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? *Acta Naturae*. 2018;10(1):4-14. doi: 10.32607/20758251-2018-10-1-4-14 [Borodkina AV, Deryabin PI, Giukova AA, et al. «Social Life» of Senescent Cells: What Is SASP and Why Study It? *Acta Naturae*. 2018;10(1):4-14. doi: 10.32607/20758251-2018-10-1-4-14 (In Russ.)].
18. Хаммад ЕВ, Медзиновский ЮФ, Плотникова АА. Современный взгляд на молекулярные биомаркеры старения, определяемые в крови. Современные проблемы науки и образования. 2017;(5):97-104. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30457900> (дата обращения 29.08.2020). [Khammad EV, Medzinovskiy YuF, Plotnikova AA. Modern view on molecular biomarkers of aging identified in the blood. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2017;(5):97-104. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30457900> (accessed 29.08.2020) (In Russ.)].
19. Парцерняк АС, Халимов ЮШ. Хроническое воспаление и преждевременное старение — два параллельных процесса при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019;3(67):78-82. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39558790> (дата обращения 29.08.2020).
- [Parcernyak AS, Khalimov YuSh. Chronic inflammation and premature aging — two parallel processes in polymorbid cardiovascular pathology. *Vestnik Rossijskoi Voenno-meditsinskoj akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;3(67):78-82. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39558790> (accessed 29.08.2020) (In Russ.)].
20. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9. doi: 10.1093/gerona/glu057
21. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, et al. Inflammaging and «Garb-aging». *Trends Endocrinol Metab*. 2017 Mar;28(3):199-212. doi: 10.1016/j.tem.2016.09.005. Epub 2016 Oct 24.
22. Minciuolo PL, Catalano A, Mandraffino G, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016 Apr;64(2):111-26. doi: 10.1007/s00005-015-0377-3. Epub 2015 Dec 12.
23. Kiguchi N, Saika F, Kobayashi Y, et al. Epigenetic regulation of CC-chemokine ligand 2 in nonresolving inflammation. *BioMol Concepts*. 2014 Aug;5(4):265-73. doi: 10.1515/bmc-2014-002
24. Valero T, Moschopoulou G, Mayor-Lopez L, et al. Moderate superoxide production is an early promoter of mitochondrial biogenesis in differentiating N2a neuroblastoma cells. *Neurochem Int*. 2012 Dec;61(8):1333-43. doi: 10.1016/j.neuint.2012.09.010. Epub 2012 Sep 25.
25. Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J*. 2015 Mar;45(3):790-806. doi: 10.1183/09031936.00229714. Epub 2015 Jan 22.
26. Almeida RS, Pinto MJ, Costa JM. Frailty and pain in an internal medicine ward. *Dement Neuropsychol*. Jan-Mar 2019;13(1):130-1. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-010016
27. Шавловская ОА, Романов ИД, Артеменко АР. Лечение неспецифической боли в спине и остеоартрита комбинацией инъекционных форм хондропротекторов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(1):6-12. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_nespecificheskoy_boli_v_spine_i_osteoartrita_kombinaciy_inyeksionnyh_form_hondroprotektorov/ (дата обращения 29.08.2020). [Shavlovskaya OA, Romanov ID, Artemenko AR. Combination of injection chondroprotectors for chronic non-specific back pains and osteoarthritis. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*. 2019;11(1):6-12. Available from: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_nespecificheskoy_boli_v_spine_i_osteoartrita_kombinaciy_inyeksionnyh_form_hondroprotektorov/ (accessed 29.08.2020) (In Russ.)].
28. Торшин ИЮ, Громова ОА, Ли́ла АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. Современная ревматология. 2018;12(4):129-36. doi: 10/14412/1996-7012-2018-4-129-136 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129-36. doi: 10/14412/1996-7012-2018-4-129-136 (In Russ.)].
29. Takeuchi S, Nakano S-I, Nakamura K, et al. Roles of chondroitin sulfate proteoglycan 4 in fibrogenic/adipogenic differentiation in skeletal muscle tissues. *Exper Cell Res*. 2016 Oct 1;347(2):367-77. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.08.023. Epub 2016 Aug 28.
30. Durmus D, Alayli G, Aliyazicioglu Y, et al. Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum leptin levels in patients with knee osteoarthritis: preliminary results of randomized controlled clinical trial. *Rheumatol Int*. 2013;33(3):593-9. doi: 10.1007/s00296-012-2401-9
31. Elgawish MH Zakaria MA, Fahmy HS, et al. Effect of chondroitin sulfate on cartilage volume loss and subchondral bone marrow lesions in osteoarthritis knee. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2015;13(3):153-8. doi: 10.4103/1110-161x.163948
32. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325
33. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015 Mar 6;20(3):4277-89. doi: 10.3390/molecules20034277
34. Шавловская ОА, Наумов АВ, Романов ИД. Терапия хронического болевого синдрома в условиях изоляции. Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2020;19(4):11-7. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-11-17 [Shavlovskaya OA, Naumov AV, Romanov ID. Treating chronic pain during isolation. *Doctor.Ru. Neurology Psychiatry*. 2020;19(4):11-7. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-11-17 (In Russ.)].
35. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008

36. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131
37. Шавловская ОА, Наумов АВ. Обновленные рекомендации Американского колледжа ревматологии по ведению пациентов с остеоартрозом. *Ремедиум*. 2020;4-5-6:28-37. doi: 10.21518/1561-5936-2020-4-5-6-42-52 [Shavlovskaya OA, Naumov AV. Updated recommendations of the American College of rheumatology for the management of patients with osteoarthritis. *Remedium*. 2020;4-5-6:42-52. doi: 10.21518/1561-5936-2020-4-5-6-42-52 (In Russ.)].
38. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
39. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 (In Russ.)].
40. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Aug 7;157(3):180-91. doi: 10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473
41. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громова ОА и др. Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитина сульфата. *РМЖ*. 2020;(7):44-8. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Antikoagulyantnye_i_antiagregantnye_effekty_hondroitina_sulyfata/ (дата обращения 29.08.2020). [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA, et al. Anticoagulant and antiplatelet effects of chondroitin sulfate. *RMJ*. 2020;(7):44-8. Available from: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Antikoagulyantnye_i_antiagregantnye_effekty_hondroitina_sulyfata/ (accessed 29.08.2020 (In Russ.)].
42. Дыдыкина ИС, Нурбаева КС, Коваленко ПС и др. От знания механизма действия – к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита. *РМЖ*. 2020;(7):14-8. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot_znaniya_mehanizma_deystviya_k_prinyatiyu_resheniya_o_vybore_podhoda_k_profilaktike_i_lecheniyu_osteoartrita/ (дата обращения 29.08.2020). [Dydykina IS, Nurbaeva KS, Kovalenko PS, et al. From knowing the mechanism of action to choosing a method for the prevention and treatment of osteoarthritis. *RMJ*. 2020;(7):14-8. Available from: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot_znaniya_mehanizma_deystviya_k_prinyatiyu_resheniya_o_vybore_podhoda_k_profilaktike_i_lecheniyu_osteoartrita/ (accessed 29.08.2020 (In Russ.)].
43. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Антирезорбтивно-цитокиновые эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Antiresorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 (In Russ.)].
44. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;4(1):4-10. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sistemicheskiy_analiz_issledovaniy_protivoopuholevykh_effektov_hondroprotektorov_glyukozaмина_sulyfata_i_hondroitina_sulyfata/ (дата обращения 29.08.2020). [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Systematic study review on antitumor effects of glucosamine and chondroitin sulfate cartilage protectors. *RMJ. Medical Review*. 2019;4(1):4-10. Available from: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sistemicheskiy_analiz_issledovaniy_protivoopuholevykh_effektov_hondroprotektorov_glyukozaмина_sulyfata_i_hondroitina_sulyfata/ (accessed 29.08.2020 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 21.08.2020/23.09.2020/29.09.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Золотовская И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0555-4016>

Прокофьева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>

Conflict of Interest Statement

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Витамины группы В и нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность комбинации при неспецифической боли в спине

Головачева В.А., Головачева А.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Боль в спине значительно влияет на качество жизни пациентов. Лечение острой и хронической неспецифической боли в спине (НБС) включает нелекарственные и лекарственные методы. К нелекарственной терапии относятся образовательные беседы с пациентом, рекомендации поддерживать активный образ жизни, лечебная гимнастика, поведенческая и когнитивно-поведенческая терапия, майндфулнесс. Могут назначаться мануальная терапия и инъекции с анестетиками в область болезненных суставов. Для медикаментозного лечения острой и хронической НБС применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При хронической боли и наличии симптомов депрессии могут назначаться антидепрессанты. Витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) могут рассматриваться как адъювантные анальгетики при НБС. Результаты экспериментальных исследований на животных показали противовоспалительный и противоболевой эффект витаминов группы В в высоких дозах. Клинические исследования, систематический обзор и метаанализ, опубликованный в 2020 г., продемонстрировали безопасность и преимущества комбинированной терапии, включающей НПВП и витамины группы В, перед монотерапией НПВП в лечении острой НБС и обострений хронической НБС. Добавление витаминов группы В к НПВП позволяет сократить сроки лечения в 2 раза. За счет уменьшения продолжительности фармакотерапии снижается риск развития нежелательных реакций на НПВП и происходит более быстрое возвращение пациента к повседневной активности. Целесообразно проведение дальнейших, более крупных исследований комбинированной фармакотерапии НБС.

Ключевые слова: боль в спине; неспецифическая боль; поясничная боль; лечение; фармакотерапия; витамины группы В; тиамин; пиридоксин; цианокобаламин.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronica@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА. Витамины группы В и нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность комбинации при неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-117-122

B vitamins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the efficacy of the combination for nonspecific back pain Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.

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

Back pain significantly affects quality of life in patients. Therapy for acute and chronic nonspecific back pain (NBS) includes non-drug and drug treatments. The non-drug treatment includes educational conversations with a patient, recommendations to maintain an active lifestyle, therapeutic exercises, behavioral and cognitive-behavioral therapy, and mindfulness. Manual therapy and injections of anesthetics into the area of tender joints may be prescribed. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used for drug treatment of acute and chronic NBS. Antidepressants may be prescribed for chronic pain and depression symptoms. B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) can be considered as adjuvant analgesics in NBS. The results of animal experimental studies have shown that B vitamins at high doses have analgesic and anti-inflammatory effects. Clinical studies, a systematic review, and a meta-analysis published in 2020 demonstrated the safety and advantages of combination therapy with NSAIDs and B vitamins over NSAID monotherapy in the treatment of acute NBS and exacerbations of chronic NBS. The addition of B vitamins to NSAIDs can reduce the duration of treatment by 2 times. By reducing the duration of pharmacotherapy, the risk of adverse reactions to NSAIDs decreases and the patient returns to daily activities more quickly. It is advisable to conduct further, larger studies of combined pharmacotherapy for NBS.

Keywords: backache; nonspecific pain; low back pain; treatment; pharmacotherapy; B vitamins; thiamine; pyridoxine; cyanocobalamin.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronica@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA. B vitamins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the efficacy of the combination for nonspecific back pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-117-122

Подбор эффективной терапии острой и хронической неспецифической боли в спине (НБС) остается для практикующих неврологов и терапевтов весьма актуальной задачей. Боль в спине является одной из самых частых жалоб на приеме неврологов и терапевтов и значительно влияет на качество жизни пациентов [1]. Лечение острой и хронической НБС включает нелекарственные и лекарственные методы [2, 3]. К нелекарственной терапии относятся образовательные беседы с пациентом, рекомендации поддерживать активный образ жизни и избегать провоцирующих боль положений тела, лечебная гимнастика, поведенческая и когнитивно-поведенческая терапия, майндфулнесс. В некоторых случаях могут назначаться мануальная терапия и инъекции с анестетиками в область болезненных суставов. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) применяются для лечения острой и хронической НБС. При хронической боли и наличии симптомов депрессии могут назначаться антидепрессанты [2].

Терапия НПВП может быть ограничена из-за рисков развития нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта, почек, печени и сердечно-сосудистой системы [4]. Выделяют особую группу препаратов — адьювантные анальгетики. Показания к их назначению не включают болевой синдром, но они усиливают обезболивающее действие НПВП и могут приводить к уменьшению продолжительности приема и доз НПВП [5]. При сочетанном применении адьювантных анальгетиков и НПВП может наблюдаться эффект синергизма. К адьювантным анальгетикам относятся бензодиазепиновые препараты, миорелаксанты и витамины группы В [6]. Бензодиазепиновые препараты и миорелаксанты могут вызывать такие НР, как седативный эффект, головокружение, лекарственная зависимость, из-за чего их назначение может быть ограничено. В течение последних 30 лет изучаются обезболивающие механизмы действия витаминов группы В при НБС, эффективность назначения НПВП в комбинации с витаминами группы В при острой и хронической НБС [7–9].

Витамины группы В, применяемые в неврологической практике

К витаминам группы В, применяемым в лечении НБС, относятся тиамин (витамин В₁), пиридоксин (витамин В₆), цианкобаламин (витамин В₁₂) [6]. Тиамин способствует регенерации поврежденных нервных волокон, участвует в энергетических процессах в нервных клетках и обеспечивает нормальную функцию аксоплазматического тока [10, 11]. Пиридоксин поддерживает синтез транспортных белков в аксонах, участвует в биосинтезе многих медиаторов и оказывает антиоксидантное действие [12]. Комбинация различных витаминов пиридоксина улучшает эндоневральный кровоток, угнетая агрегацию тромбоцитов [13]. Кобаламин (производное цианкобаламина) участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина. Одновременное применение нескольких препаратов, содержащих отдельные витамины группы В, может технически усложнять процесс лечения. В связи с этим наличие препарата, содержащего комплекс витаминов В₁, В₆ и В₁₂, облегчает терапевтический процесс как для врача, так и для самого пациента. Применение комбинированных препаратов группы В

способствует повышению приверженности пациента лечению [14].

Мильгамма® — препарат витаминов группы В, который хорошо изучен в клинических исследованиях и широко применяется в неврологической практике для лечения полиневропатий и болевых синдромов [15, 16]. Существуют две формы препарата — раствор для внутримышечных (в/м) инъекций и таблетки. Мильгамма® — препарат в форме раствора для инъекций, в одной ампуле (2 мл) содержится 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1 мг цианкобаламина, 20 мг лидокаина. Мильгамма® Композитум — таблетированная форма препарата, в одной таблетке содержится 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. В клинической практике встречаются препараты, которые вызывают боль в месте инъекции. Так, для безболезненного введения пенициллина в состав раствора входит лидокаин [17]. В/м введение витаминов группы В также болезненный процесс для пациентов. Наличие лидокаина в составе комбинированного препарата витаминов группы В позволяет проводить инъекции безболезненно, что имеет большую практическую значимость и повышает приверженность пациентов лечению.

Обезболивающий эффект витаминов группы В

Действие витаминов группы В в высоких дозах отличается от их действия в физиологических дозах, которые ежедневно поступают с пищей [18]. Авторы экспериментальных исследований подчеркивают тот факт, что витамины группы В в высоких дозах уменьшают интенсивность боли за счет влияния на ее патогенетические механизмы [19, 20]. В 80-х годах XX в. были проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных, продемонстрировавшие противоболевую и противовоспалительную активность витаминов группы В [21]. В эксперименте с «воспалительной» моделью ноцицептивной боли определяли антиноцицептивный эффект при пероральном введении диклофенака, его комбинации с витаминами В₁, В₆, В₁₂ и при введении только витаминов группы В. Авторы показали антиноцицептивный эффект комбинации витаминов В₁, В₆, В₁₂ и предположили, что комбинация витаминов группы В ингибирует синтез медиаторов (алгогенов) [22]. В другом эксперименте изучали влияние тиамин на ноцицептивную и невропатическую боль. Тиамин значительно уменьшал ноцицептивную и невропатическую боль, сопровождающуюся тактильной аллодинией [23]. В эксперименте на мышах продемонстрировано, что тиамин уменьшает интенсивность ноцицептивной воспалительной боли как острого, так и хронического течения. При этом отмечен дозозависимый обезболивающий эффект тиамин: чем выше доза препарата, тем сильнее обезболивающее действие [24]. По результатам сравнительных экспериментальных исследований авторы сделали вывод, что комбинированное введение витаминов В₁, В₆ и В₁₂ превосходит введение данных витаминов по отдельности в отношении противоболевого и противовоспалительного эффекта [25]. Показано, что комплексное применение витаминов В₁, В₆ и В₁₂ усиливает действие противоболевых нейромедиаторов — норадреналина и серотонина. Также в экспериментальном исследовании было обнаружено подавление ноцицептивных ответов не только в заднем роге, но и в зрительном бугре [26].

**Комбинация витаминов группы В
и НПВП при боли в спине:
данные клинических исследований**

Авторы клинических исследований по лечению НБС показали, что витамины группы В обладают противоболевым эффектом и повышают эффективность терапии НПВП [27, 28].

Первые клинические исследования комбинированной фармакотерапии при боли в спине. В 1980-х годах были проведены первые клинические исследования, в которых оценивалась эффективность комбинированной терапии витаминами группы В и НПВП при НБС [26–29]. По дизайну эти исследования были рандомизированными двойными слепыми, включали небольшое количество пациентов с болью в нижней части спины. В данных исследованиях всех пациентов разделяли на две группы: 1) группа, получающая монотерапию диклофенаком; 2) группа, получающая комбинированную терапию диклофенаком и фиксированной комбинацией витаминов В₁, В₆, В₁₂. Все авторы заключили, что комбинированное лечение по эффективности превосходит монотерапию диклофенаком. Преимущества комбинированной терапии – возможность сократить продолжительность приема НПВП и тем самым снизить частоту развития побочных эффектов.

Бразильское рандомизированное исследование комбинированной фармакотерапии при боли в спине. В связи с положительными результатами первых небольших клинических испытаний в дальнейшем были проведены более крупные рандомизированные исследования. Так, в бразильское рандомизированное двойное слепое исследование DOLOR были включены 372 амбулаторных пациента с острой НБС в возрасте от 18 до 65 лет [30]. Продолжительность болевого синдрома не превышала 3 сут. Методом рандомизации 185 пациентов получали монотерапию диклофенаком, 187 – комбинированную терапию диклофенаком и витаминами группы В. Пациенты из группы монотерапии получали по 50 мг диклофенака в таблетках 2 раза в день (во время завтрака и ужина). Пациенты из группы комбинированной терапии получали таблетки, содержащие 50 мг диклофенака, 50 мг тиамина, 50 мг пиридоксина, 1 мг цианокобаламина, дважды в день в том же режиме. Через 3 дня лечения значимое облегчение боли и возможность завершить прием препаратов отметили 46,5% пациентов из группы комбинированного лечения и только 29,7% пациентов из группы монотерапии. Данное количественное различие между группами (16,8%) было достоверно значимо ($p=0,0005$) и демонстрировало преимущество комбинированной терапии в скорости облегчения боли. Через 5 дней лечения из 123 пациентов, продолжавших прием препаратов, значимое облегчение боли и возможность завершить прием препаратов отметили 82% пациентов в группе комбинированного лечения и только 43% – в группе монотерапии, что снова продемонстрировало достоверно значимое клиническое превосходство комбинированной терапии над монотерапией ($p<0,000$). Через 7 дней лечения 14 из 16 (87,5%) пациентов, продолжающих получать комбинированную терапию, отметили значимое облегчение боли и завершили лечение. Только у двух (12,5%) пациентов из группы комбинированного лече-

ния терапевтический эффект не был достигнут. Так, через 7 дней лечения 59 из 68 (86,76%) пациентов, продолжающих монотерапию диклофенаком, достигли значимого облегчения боли и завершили терапию. Девять (13,23%) пациентов, получающих монотерапию диклофенаком, не достигли терапевтического эффекта. Авторы заключили, что достижение значимого облегчения боли в группе монотерапии диклофенаком продолжалось значимо дольше. Комбинированная терапия позволяет значимо сократить длительность приема фармакотерапии. Почти половина (46,5%) пациентов, получающих комбинированную фармакотерапию, отмечали значимое облегчение уже через 3 дня лечения.

Российское исследование комбинированной фармакотерапии при боли в спине. В России также были проведены клинические исследования эффективности комбинированной терапии НПВП и витаминами группы В при острой боли в спине. В рандомизированном открытом сравнительном исследовании, включавшем 60 пациентов с острой НБС, проводилась оценка эффективности препарата Мильгамма® в виде раствора для в/м инъекций [31]. Методом рандомизации все пациенты были разделены на три группы: 1) монотерапия диклофенаком (75 мг в/м 1 раз в день); 2) монотерапия Мильгаммой® (2 мл препарата в/м 1 раз в день); 3) комбинированная терапия диклофенаком (75 мг в/м) и Мильгаммой® (2 мл в/м) 1 раз в день. Лечение проводилось амбулаторно, до 10 дней. Авторы отметили, что достоверно значимое снижение среднего значения интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) отмечалось со 2-го дня лечения в группах монотерапии и уже с 1-го дня лечения в группе комбинированного лечения. Через 10 дней лечения регресс боли в спине отметили 45% пациентов 2-й группы, 35% – 1-й группы и 70% – 3-й группы. Частота побочных эффектов (боль в области эпигастрия, диарея) была выше в 1-й и 3-й группах. Побочные эффекты были отмечены у 35% пациентов 1-й группы, 25% пациентов 3-й группы и только у 5% – во 2-й группе. Авторы заключили, что комбинированная терапия Мильгаммой® и диклофенаком дает более выраженный и быстрый обезболивающий эффект, чем монотерапия любым из этих препаратов. При этом монотерапия витаминами группы В может также применяться при острой боли в спине в качестве обезболивающей терапии и ее преимущество перед монотерапией НПВП – низкая частота развития побочных эффектов. Авторы предположили целесообразность применения комбинированной терапии у пациентов с интенсивной (8–10 баллов по ВАШ) острой ПНБ, когда необходимо наиболее быстро получить обезболивающий эффект. Также авторы сформулировали гипотезу о том, что при комбинированном назначении НПВП и препарата витаминов группы В возможно применение меньших доз НПВП. Однако подтверждение данной гипотезы требует проведения соответствующих клинических исследований. Авторы выделяют пять основных свойств препарата Мильгамма®: 1) снижение интенсивности боли за счет собственного противоболевого действия витаминов группы В; 2) потенцирование действия препаратов НПВП; 3) участие в процессах регенерации миелиновой оболочки (например, при радикулопатии); 4) улучшение функции проведения по нервным волок-

нам; 5) безболезненность выполнения внутримышечных инъекций [31].

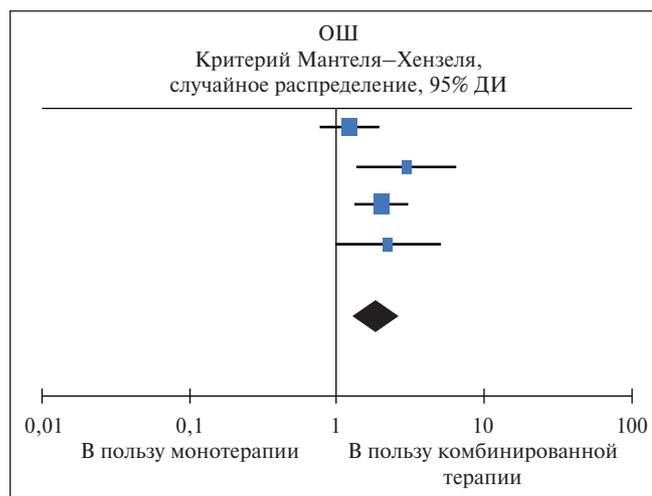
Систематический обзор и метаанализ исследований эффективности комбинированной фармакотерапии при боли в спине. В 2020 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ клинических исследований, в которых оценивалась эффективность комбинированного применения витаминов группы В и диклофенака при боли в нижней части спины [6]. Авторы нашли и изучили 409 публикаций, посвященных применению витаминов группы В при боли в спине. В систематический обзор и метаанализ были включены пять рандомизированных клинических исследований, проведенных в период с 1988 по 2009 г. Всего авторы изучили данные 1207 пациентов с острой или хронической болью в нижней части спины. Во всех исследованиях проводилось сравнение эффективности комбинированной терапии (диклофенаком в сочетании с витаминами группы В) и монотерапии (диклофенаком). В четырех из пяти исследований основным показателем эффективности терапии было досрочное прекращение приема препаратов вследствие купирования болевого синдрома.

Все исследования включали пациентов в возрасте от 18 лет. Грыжа межпозвоночного диска, вызывающая радикулопатию, или другая патология дисков являлись критериями исключения в четырех из пяти исследований (кроме исследования, проведенного О.С. Левиным и И.А. Мосейкиным [32]).

В четырех исследованиях, проведенных среди пациентов с острой болью в спине или обострением хронической боли в спине, добавление витаминов группы В к диклофенаку приводило к уменьшению продолжительности терапии на 50% (с 14 до 7 дней или с 7 до 3 дней). Получены следующие результаты, свидетельствующие в пользу комбинированной фармакотерапии: отношение шансов (ОШ) – 1,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,28–2,72 ($p=0,0001$); относительный риск (ОР) – 1,52 (95% ДИ 1,19–1,93; $p=0,0007$); число больных, которых необходимо лечить для достижения пользы, – 9 (95% ДИ 6–16); различие рисков (РР) – 12% (95% ДИ 4–20%; $p=0,003$; см. рисунок).

Авторы показали, что в группе комбинированной фармакотерапии наблюдалось более выраженное снижение интенсивности боли, оцениваемой по ВАШ, в сравнении с монотерапией диклофенаком. Во всех исследованиях отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ в срок от 3 до 24 дней, но в группе комбинированной фармакотерапии это снижение происходило быстрее и более выражено.

В метаанализе не выявлено статистически значимых различий между группой комбинированной терапии и группой монотерапии по количеству НР, в частности по количеству НР со стороны желудочно-кишечного тракта. В целом, авторы считают, что НР были связаны с применением диклофенака, а витамины группы В обладают хорошим профилем безопасности. Дозы диклофенака варьировали в пределах 75–150 мг/сут, а дозы витаминов В₁ и В₆ – в пределах 100–300 мг/сут. Дозы витамина В₁₂ варьировали в пределах от 0,75 до 2 мг/сут. Наибольшая доза витамина В₁₂ применя-



Досрочное прекращение приема терапии вследствие купирования болевого синдрома у пациентов с острой болью в спине или обострением хронической боли в спине. По данному показателю комбинированная терапия превосходит монотерапию

лась в исследовании М.А. Mibielli и соавт. [30], в котором наблюдалось наибольшее снижение интенсивности боли.

Авторы заключили, что в лечении острой боли в спине или обострения хронической боли в спине наиболее эффективна комбинированная фармакотерапия, содержащая диклофенак и витамины группы В. Наиболее значимый эффект наблюдался в отношении уменьшения продолжительности лечения. Комбинированная терапия (диклофенаком и витаминами группы В) безопасна; в сравнении с монотерапией диклофенаком риски развития НР статистически не различаются. Авторы сообщают о необходимости проведения дальнейших исследований, в которых витамины группы В будут рассматриваться как адъювантная терапия боли в спине. При этом авторы предлагают рассмотреть возможность проведения исследований, где будет оценена эффективность и безопасность витаминов группы В как дополнительных обезболивающих препаратов в сочетании не только с НПВП, но и с другой фармакотерапией – опиоидами, противосудорожными препаратами.

Таким образом, применение витаминов группы В при острой НБС или обострении хронической НБС может рассматриваться как адъювантная обезболивающая терапия. Комбинированная терапия (НПВП и витамины группы В) имеет преимущества перед монотерапией НПВП, что заключается в значимом (до 50%) уменьшении продолжительности фармакотерапии. Показано, что сочетание витаминов группы В и НПВП безопасно. За счет уменьшения продолжительности фармакотерапии снижается риск развития НР вследствие приема НПВП и происходит более быстрое возвращение пациента к повседневной активности. Целесообразно проведение дальнейших, более крупных исследований, посвященных комбинированной фармакотерапии неспецифической боли в спине.

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Сыровегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;3(36-37):10-4. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20343058> [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syroegin AV. The results of the open multicenter study «MERIDIAN» to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;3(36-37):10-4. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20343058> (In Russ.)].
2. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
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. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
4. Golob AL, Wipf JE. Low back pain. *Med Clin North Am*. 2014 May;98(3):405-28. doi: 10.1016/j.mcna.2014.01.003
5. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist*. 2004;9(5):571-91. doi: 10.1634/theoncologist.9-5-571
6. Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, Arbelaez Ariza CE. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020 Apr 1;21(4):766-81. doi: 10.1093/pm/pnz216
7. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: Results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):107-15. doi: 10.1007/BF01646857
8. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M, et al. Verkürzung der Diclofenac-Therapie durch B-Vitamine. Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie, Diclofenac 50 mg gegen Diclofenac 50 mg mit degenerativen Veränderungen [Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes]. *Z Rheumatol*. 1988 Sep-Oct;47(5):351-62 (In Germ.)].
9. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B1, B6, B12 versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelsäulenbereich. Eine Multicenterstudie [Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study]. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):116-20. doi: 10.1007/BF01646858 (In Germ.)].
10. Nardone R, Höller Y, Storti M, et al. Thiamine Deficiency Induced Neurochemical, Neuroanatomical, and Neuropsychological Alterations: A Reappraisal. *Sci World J*. 2013 Oct 21;2013:309143. doi: 10.1155/2013/309143
11. Scott J, Molloy A. The discovery of vitamin B (12). *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):239-45. doi: 10.1159/000343114
12. Mooney S, Leuendorf JE, Hendrickson C, et al. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules*. 2009 Jan 12;14(1):329-51. doi: 10.3390/molecules14010329
13. Kobzar G, Mardja V, RKtsep I, et al. Effect of vitamin B(6) vitamers on platelet aggregation. *Platelets*. 2009 Mar;20(2):120-4. doi: 10.1080/09537100802687674
14. Камчатнов ПР. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):28-33. doi: 10.17116/jnevro201611610128-33 [Kamchatnov PR. Improving the effectiveness and safety of the treatment of patients with low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(10):28-33. doi: 10.17116/jnevro201611610128-33 (In Russ.)].
15. Журавлева МВ, Ших ЕВ, Махова ЛА. Связь анальгетического и нейротропного эффектов на примере мильгаммы. *Терапевтический архив*. 2012;84(12):131-4. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31181> [Zhuravleva MV, Shikh EV, Makhova AA. A relationship between analgesic and neurotropic effects by the example of milgamma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(12):131-4. Available from: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31181> (In Russ.)].
16. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, et al. Therapeutic efficacy of «Milgamma» in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia Med (Plovdiv)*. 1997;39(4):5-10. Available from: <https://www.pubfacts.com/detail/9575643/Therapeutic-efficacy-of-Milgamma-in-patients-with-painful-diabetic-neuropathy>
17. Amir J, Ginat S, Cohen YH, et al. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(10):890-3. doi: 10.1097/00006454-199810000-00008
18. Lemoine A, Le Devehat C. Clinical conditions requiring elevated dosages of vitamins. *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 1989;30:129-47.
19. Bartoszyk GD, Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. *Neurosci Lett*. 1989 Jun 5;101(1):95-100. doi: 10.1016/0304-3940(89)90447
20. Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R, Teran-Rosales F, et al. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999 Oct;42(2):73-7. doi: 10.1016/s1056-8719(00)00045-9
21. Franca DS, Souza AL, Almeida KR, et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol*. 2001 Jun 15;421(3):157-64. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01038-x
22. Sanchez-Ramirez GM, Caram-Salas NL, Rocha-Gonzalez HI, et al. Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 2006 Jan 13;530(1-2):48-53. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.11.016
23. Moallem SA, Hosseinzaden H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J*. 2008 Jul;12(3):173-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18762821/>
24. Bartoszyk GD. The interactions of vitamins B1, B6 and B12 with non-steroidal antirheumatic and analgesic drugs: animal experiment results. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):121-4. doi: 10.1007/BF01646859
25. Jurna I, Carlsson KH, Komen W, Bonke D. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):129-35. doi: 10.1007/BF01646861

26. Головачева ВА, Головачева АА. Терапия острой неспецифической боли в спине: новые возможности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):123-8. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-123-128 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Therapy for acute nonspecific back pain: new additional opportunities. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):123-8. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-123-128 (In Russ.)].
27. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Einsparung von Diclofenac durch B-Vitamine: Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindprüfung mit reduzierten Tagesdosierungen von Diclofenac (75 mg Diclofenac versus 75 mg Diclofenac plus B-Vitamine) bei akuten Lendenwirbelsäulensyndromen [Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes]. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):107-15. doi: 10.1007/BF01646857 (In Germ.)].
28. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B1, B6, B12 versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelsäulenbereich. Eine Multicenterstudie [Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study]. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):116-20. doi: 10.1007/BF01646858 (In Germ.)].
29. Lettko M. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Diclofenac und B-vitamine gegen Diclofenac, zur Priifung der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine. *Rheum Schmerz Entzündung*. 1986;(8):22-30 Available from: [https://www.scirp.org/\(S\(vtj3fa45qm1ean45vff-fcz55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1674395](https://www.scirp.org/(S(vtj3fa45qm1ean45vff-fcz55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1674395)
30. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac Plus B Vitamins Versus Diclofenac Monotherapy in Lumbago: the DOLOR Study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911
31. Данилов АБ. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? *Русский медицинский журнал*. 2010;(0):35-40. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Lechenie_ostroy_boli_v_spine__vitaminy_gruppy_V_ili_NPVP/ [Danilov AB. Treatment of acute back pain: B vitamins or NSAIDs? *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;(0): 35-40. Available from: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Lechenie_ostroy_boli_v_spine__vitaminy_gruppy_V_ili_NPVP/ (In Russ.)].
32. Левин ОС, Мосейкин ИА. Комплекс витаминов группы В (мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(10):30-5. [Levin OS, Moseikin IA. Vitamin B complex (milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(10):30-5 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.08.2020/25.09.2020/29.09.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется ООО «Верваг Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Wörwag Pharma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Положительные и отрицательные эффекты применения трансдермальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов. Хемореактомный анализ

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Гришина Т.Р.³, Семенов В.А.⁴

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

³ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново;

⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1;

³Россия, 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8; ⁴Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Трансдермальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) активно используются при болевом синдроме легкой и средней интенсивности, при ушибах, растяжениях мышц, спортивных травмах, а также при широчайшем круге заболеваний опорно-двигательного аппарата. Трансдермальное применение НПВП преследует своей целью создание достаточно высоких концентраций препарата в очаге поражения при условии максимального снижения побочных эффектов, связанных с его системным действием.

Цель исследования — сравнительное моделирование эффектов НПВП при трансдермальном применении.

Материал и методы. Выполнено хемореактомное профилирование шести НПВП (мелоксикам, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, нимесулид, декскетопрофен). Анализ фармакологических «возможностей» молекул в рамках хемореактомной методологии проводился посредством сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства уже были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. «Обучение» алгоритмов искусственного интеллекта на основе «больших данных», представленных в базах данных PubChem/PHARMGKB, HMDB, STRING и др., осуществлялось с многоуровневым контролем качества обучения с использованием «скользящего контроля» в рамках комбинаторной теории разрешимости и теории классификации значений признаков.

Результаты и обсуждение. По сравнению с другими НПВП, мелоксикам накапливается преимущественно в мышцах, в коже и, в гораздо меньшей степени, в тканях сердца, лимфоцитах, гонадах и хряще. В модели отека, вызванного кротонным маслом, мелоксикам показал наибольший дозозависимый противоотечный эффект. Анализ системных эффектов НПВП показал, что мелоксикам в наименьшей степени может затрагивать метаболизм витаминов А, D, РР, В₆, чем другие НПВП.

Заключение. Результаты хемореактомного анализа указывают на возможность эффективного и длительного применения мелоксикама в виде геля при минимуме побочных эффектов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; топическое применение; фармакоинформатика; системы искусственного интеллекта; гель; мелоксикам; диклофенак; ибупрофен; нимесулид; декскетопрофен; кетопрофен.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Гришина ТР, Семенов ВА. Положительные и отрицательные эффекты применения трансдермальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов. Хемореактомный анализ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-123-129

The positive and negative effects of using transdermal nonsteroidal anti-inflammatory drugs: chemoreactome analysis

Torshin I.Yu.^{1,2}, Gromova O.A.^{1,2}, Grishina T.R.³, Semenov V.A.⁴

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Center for Big Data Storage and Analysis, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo;

⁴Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia;

³8, Sheremetevsky Prospect, Ivanovo 153012, Russia; ⁴22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056, Russia

Transdermal nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are actively used for mild and moderate pain syndrome, muscle contusions and sprains, sports injuries, and the widest range of musculoskeletal diseases. The transdermal administration of NSAIDs aims to create sufficiently high drug concentrations in the lesion focus, provided that the side effects associated with its systemic action are maximally reduced.

Objective: to comparatively simulate the effects of transdermal NSAIDs.

Material and methods. Chemoreactome profiling of six NSAIDs (meloxicam, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, nimesulide, and dexketoprofen) was performed. The pharmacological capabilities of molecules were analyzed within the framework of a chemoreactome methodology, by comparing the chemical structure of the studied molecule with those of millions of other molecules, the pharmacological properties of which had already been studied in experimental and clinical studies. Training the artificial intelligence algorithms based on the big data available in the databases PubChem/PHARMGKB, HMDB, STRING, and others was done with multi-level training quality control in the cross validation framework according to the combinatorial theory of solvability and the theory of feature value classification.

Results and discussion. Meloxicam versus other NSAIDs accumulates primarily in the muscles and skin and, to a much lesser extent, in heart tissues, lymphocytes, gonads, and cartilage. This drug showed the greatest dose-dependent decongestant effect in the model of edema induced by croton oil. Analysis of the systemic effects of NSAIDs indicated that meloxicam might affect the metabolism of vitamins A, D, PP, and B₆ to a lesser extent than other NSAIDs.

Conclusion. The chemoreactome analysis has demonstrated that meloxicam as a gel causing minimal side effects can be used effectively and long.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; topical application; pharmacoinformatics, artificial intelligence systems; gel; meloxicam; diclofenac; ibuprofen; nimesulide; dexketoprofen; ketoprofen.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Grishina TR, Semenov VA. Positive and negative effects of using transdermal nonsteroidal anti-inflammatory drugs: chemoreactome analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-123-129

При болевом синдроме легкой и средней интенсивности, при ушибах, растяжениях мышц, спортивных травмах, а также при широчайшем круге заболеваний опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, псориазический артрит, суставной синдром при обострении подагры, ревматизм, остеоартрит, радикулит, воспалительное поражение связок, сухожилий), а также при терапии люмбаго, ишиаса, бурсита, при спортивных травмах, связанных с мышечными болями вследствие растяжения мышц и сухожилий, активно используются трансдермальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Трансдермальное применение НПВП преследует своей целью создание достаточно высоких концентраций препарата в очаге поражения при условии максимального снижения побочных эффектов, связанных с его системным действием [1].

Преимущество трансдермального применения НПВП состоит, прежде всего, в устранении значительного числа побочных эффектов, возникающих при приеме внутрь (язвенности, гепатотоксичности, кардиотоксичности, аллергических реакций и др.) [2]. Для установления особенностей действия тех или иных НПВП необходимо проведение сравнительных комплексных исследований трансдермального применения нескольких НПВП. Однако результаты таких исследований в современной научной литературе не представлены.

Имеющиеся исследования, как правило, ограничены анализом не более чем двух НПВП. В случае экспериментальных исследований изучаются эффекты НПВП только на одной модели воспаления/отека [3]. В случае клинических исследований зачастую собираются данные о весьма ограниченном числе показателей состояния пациентов. Кроме того, трансдермальные формы НПВП не только характеризуются разными действующими веществами, но и существенно различаются по содержанию вспомогательных компонентов.

Вспомогательные компоненты трансдермальных форм НПВП могут существенно влиять на показатели всасывания действующего вещества через кожу (вплоть до развития системных побочных эффектов), степень раздраже-

ния кожи и формирование местных аллергических реакций, зуд и т. д. [4]. Поэтому адекватное сравнительное исследование должно включать трансдермальные формы, стандартизированные не только по действующему веществу, но и по вспомогательным компонентам, что крайне затруднено.

На наш взгляд, одним из возможных решений для проведения сравнительного анализа трансдермальных форм НПВП является использование хемоинформационного подхода [5–7]. В настоящей работе представлены результаты применения этого комплексного подхода к молекулам различных НПВП (мелоксикам в составе Амелотекс® геля 1%, диклофенак гель 5%, ибупрофен гель 5%, кетопрофен гель 5%, нимесулид гель 1%, декскетопрофен гель 1,8%), применяемых путем нанесения на кожу.

Материал и методы. Хемоинформационный подход к анализу проблемы «структура молекулы – свойство молекулы» – новейшее направление приложения систем искусственного интеллекта в области постгеномной фармакологии. Анализ фармакологических «возможностей» молекул в рамках хемоинформационной методологии проводится посредством сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, молекулярно-фармакологические свойства которых уже были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. «Обучение» алгоритмов искусственного интеллекта проводится на основе «больших данных», представленных в базах данных PubChem/PHARMGKB [8], HMDB [9], STRING [10] и др., осуществляется с многоуровневым контролем качества обучения с использованием «скользящего контроля» в рамках комбинаторной теории разрешимости и теории классификации значений признаков [11–13].

Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, является современным инструментом для исследования признаковых описаний объектов. В случае задач искусственного интеллекта, связанных с анализом химической структуры и свойств молекул, объектами исследования являются *хемографы*. Хемограф (χ -граф) – особая разновидность графа (т. е. математического объекта,

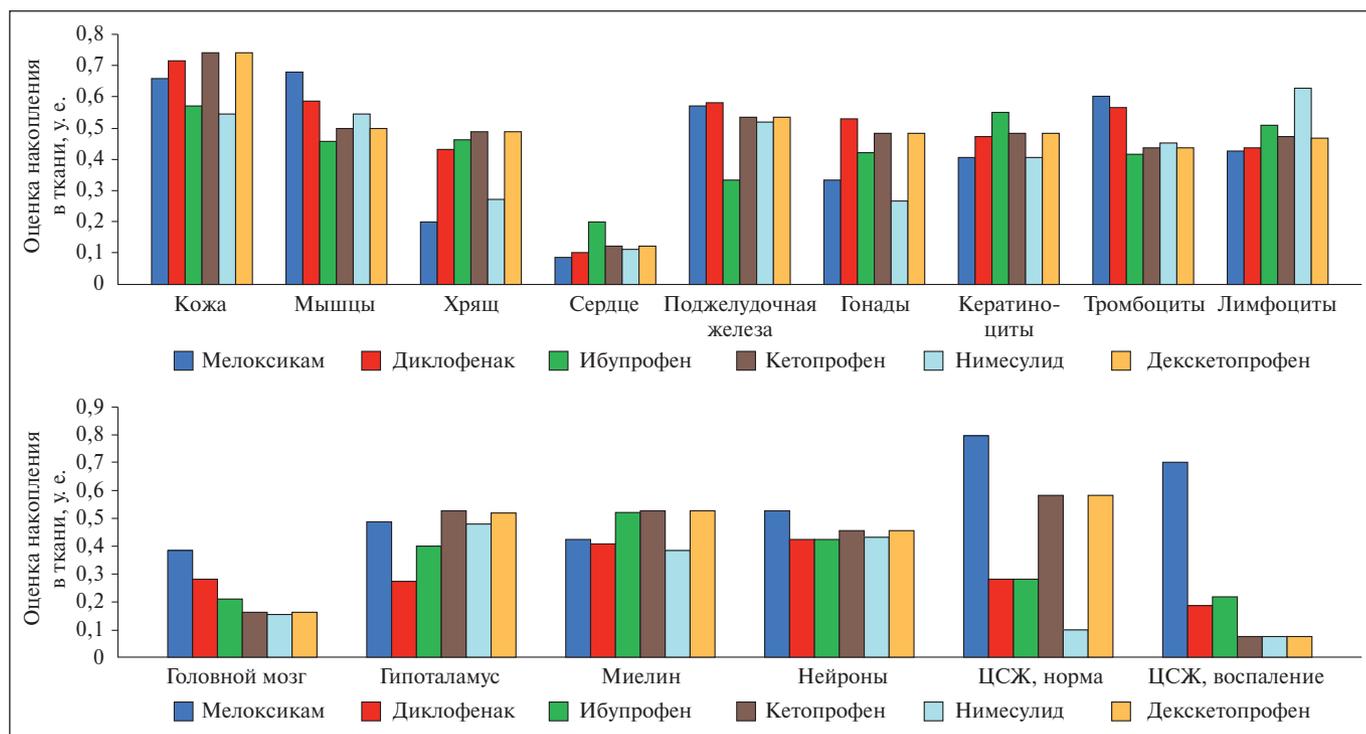


Рис. 1. Оценка накопления НПВП в разных клетках и тканях человека (по результатам хемореактомного анализа)¹

являющегося совокупностью множества вершин и множества ребер – связей между вершинами). Хемографом называется конечный связный неориентированный размеченный граф без петель, с кликовым числом, не превышающим 3. В рамках комбинаторной теории разрешимости для χ -графов вводится функция расстояния d_χ , которая отражает «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами [11].

На первом этапе, используя способ вычисления d_χ , устанавливают список молекул, наиболее близких к исследуемому веществу (например, мелоксикаму). На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекают все имеющиеся данные экспериментального измерения различных фармакологических свойств этой молекулы, для которых это свойство было измерено. Затем строится эмпирическая функция распределения (э.ф.р.) значений оцениваемого свойства. Оценки значений различных свойств вычисляют как математическое ожидание и дисперсию соответствующих э.ф.р. [12].

Результаты. Хемореактомный анализ позволил получить профили свойств исследуемых НПВП, важных для оценки различий в фармакологическом действии гелей на основе мелоксикама, диклофенака, ибупрофена, кетопрофена, нимесулида и декскетопрофена. Были получены: 1) оценки накопления НПВП в различных клетках и тканях человека; 2) фармакоинформационные профили принадлежности НПВП к различным классам анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ); 3) дозозависимые характеристики противоотечного эффекта НПВП у крыс; 4) оценки системных эффектов НПВП.

Хемореактомные оценки вероятностей накопления НПВП в различных клетках и тканях человека (рис. 1) показывают, что в коже наиболее вероятно накапливаются декскетопрофен, кетопрофен, мелоксикам и диклофенак. Максимальной вероятностью накопления в мышцах отличался мелоксикам, что важно для более быстрого достижения противоболевого эффекта (например, при лечении фибромиалгии, туннельных синдромов и др.).

Из исследованных НПВП мелоксикам отличался наибольшими значениями вероятности накопления в нейронах, в головном мозге и в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ; см. рис. 1). В то же время мелоксикам минимально накапливается в хряще и в тканях сердца, что соответствует минимальному влиянию на морфологию ткани соединительной ткани хряща и сердца.

Анализ полученных фармакоинформационных профилей принадлежности НПВП к различным классам АТХ (рис. 2) показал, что мелоксикам и диклофенак лидировали по оценке принадлежности к классам препаратов для местного применения при суставной и мышечной боли (группы АТХ M02A, M02AA).

Хемореактомный анализ позволил получить оценки селективности топического применения различных НПВП у крыс. Как видно из рис. 3, а, мелоксикам (и, в меньшей степени, нимесулид) отличался наибольшей селективностью трансдермального действия по сравнению с системным. Этому результату соответствуют более высокие значения оценок накопления мелоксикама в коже и в мышцах (см. рис. 1).

Хемореактомное моделирование позволило оценить различия в противоотечном действии исследованных НПВП. В модели отека у крыс, вызванного кротонным маслом, все исследованные НПВП проявляли дозозависимые

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

мое противоотечное действие (рис. 3, б). При этом мелоксикам характеризовался наибольшим противоотечным эффектом при трансдермальном применении (30,5% при дозе 1 мкмоль).

Хемореактомная оценка фунгицидной активности и системной кортикостероидной активности НПВП (рис. 4) показала, что все исследованные препараты проявляли весьма слабые кортикостероидные эффекты при трансдермальном применении (порядка 3% от кортикостероидного контроля; см. рис. 4, б). В то же время дозозависимый анализ показал проявление у препаратов слабого фунгицидного действия (см. рис. 4, а).

Оценки взаимодействий НПВП с системой цитохромов P450 указали на широкий круг возможных взаимодействий мелоксикама и других НПВП с цитохромами (рис. 5, а).

Хемореактомный анализ показал: мелоксикам отличается от других исследованных НПВП тем, что минимально взаимодействует с ферментами метаболизма липидов, антиоксидантов и витаминов. Например, средняя вероятность взаимодействия мелоксикама и нимесулида с ферментами метаболизма антиоксидантов (глутатионпероксидазы, глутатион S-трансферазы и др.) составила всего $0,27 \pm 0,10$ у. е. и была гораздо выше для других НПВП ($0,50 \pm 0,16$ у. е.; рис. 5, б).

Хемореактомный анализ взаимодействий НПВП с метаболизмом нейротрансмиттеров показал, что мелоксикам и нимесулид в большей степени взаимодействуют с NMDA-рецепторами к глутамату, чем другие НПВП (рис. 5, в).

кским и нимесулид в большей степени взаимодействуют с NMDA-рецепторами к глутамату, чем другие НПВП (рис. 5, в).

Обсуждение. Хемореактомный анализ показал, что среди исследованных НПВП мелоксикам отличался наибольшими значениями вероятности накопления в нейронах, в головном мозге и в ЦСЖ (см. рис. 1). Тропность мелоксикама к нервной ткани может способствовать повышению противоболевого эффекта при нейровоспалении (англ. neuroinflammation). Особенно интересно отметить, что мелоксикам отличается гораздо более высоким накоплением в ЦСЖ при воспалении ($0,7$ у. е.), чем все остальные исследованные НПВП ($0,2-0,3$ у. е.). В то же время мелоксикам минимально накапливается в хряще и в тканях сердца, что соответствует минимальному влиянию на морфологию соединительной ткани хряща и сердца.

В целом, исследованные НПВП различались по накоплению в поджелудочной железе, гонадах, кератиноцитах, тромбоцитах и лимфоцитах (см. рис. 1), что может влиять на фармакологические эффекты, развивающиеся в этих тканях и клетках (влияние на гемостаз, иммунитет, секрецию инсулина и т. д.).

Фармакоинформационные профили позволяют предполагать, что при местном применении мелоксикама можно ожидать слабое фунгицидное действие (см. рис. 2). При заболеваниях, ассоциированных с хроническим воспа-

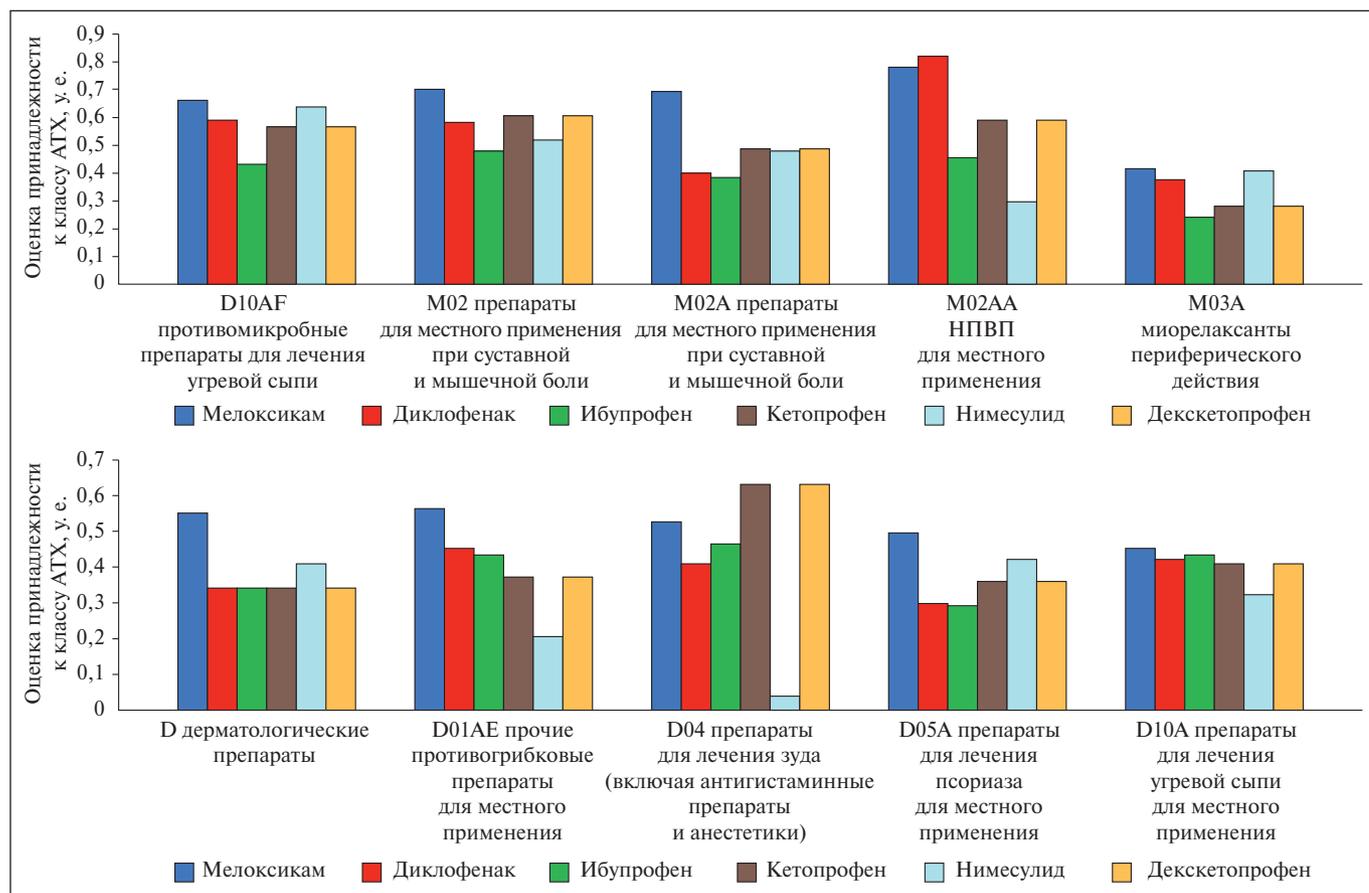


Рис. 2. Фармакоинформационные профили принадлежности НПВП к различным классам АТХ (группы препаратов для местного применения)

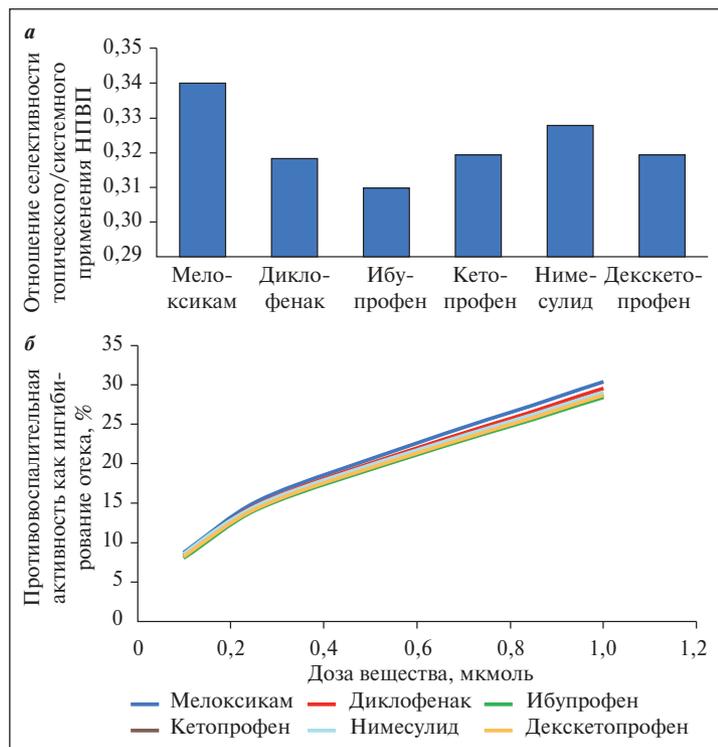


Рис. 3. Результаты хемореактивного анализа, оценивающие трансдермальные эффекты применения различных НПВП у крыс. а – оценка селективности топического применения по сравнению с системным; б – оценка противоотечного действия НПВП при трансдермальном применении в модели отека, вызванного кротонным маслом, у крыс

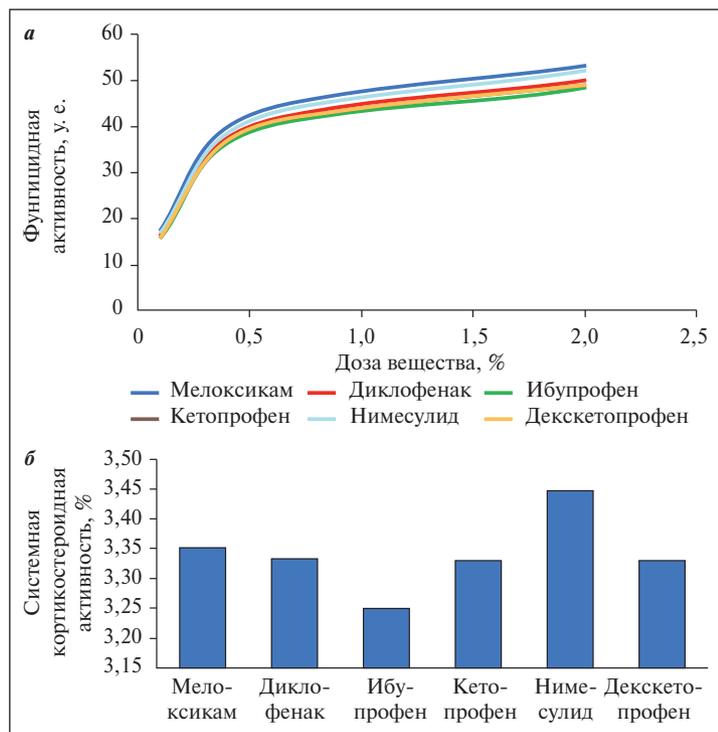


Рис. 4. Хемореактивные оценки функциональной (а) и системной кортикостероидной (б) активности НПВП

лением, состояние микробиома кожи сдвигается в сторону патогенной флоры (в частности, грибов *Candida albicans*). Заселение кожи патогенной грибковой флорой способствует ухудшению состояния кожи и затрудняет заживление ран [14]. Определенные фармацевтические препараты (в частности, глюкокортикоиды) способствуют усилению грибковой инвазии кожи и слизистых оболочек [14, 15].

Трансдермальное применение НПВП зачастую нацелено на снятие локального отека, вызванного воспалением. Хемореактивный анализ позволил получить оценку селективности топического применения различных НПВП у крыс. Мелоксикам отличался наибольшей селективностью трансдермального действия по сравнению с системным и наибольшим противоотечным эффектом при трансдермальном применении (30,5% при дозе 1 мкмоль).

При трансдермальном применении НПВП системные эффекты могут возникать из-за повышения всасывания НПВП через кожу вследствие повышения температуры, повреждений кожи, высоких доз, увеличения рекомендуемой частоты нанесения мази на кожу и т. д. Гели отличаются от мазей тем, что содержат этанол, увеличивающий всасывание НПВП через кожу. Поэтому в ходе хемореактивного анализа была проведена оценка системных эффектов изученных НПВП, в том числе степени взаимодействия каждого из НПВП с ферментной системой цитохромов P450, а также с ферментами метаболизма липидов, витаминов и нейротрансмиттеров.

Цитохромы системы P450 осуществляют окисление/гидроксилирование стероидов, жирных кислот, ксенобиотиков и необходимы для трансформаций многочисленных лекарственных средств в организме. Например, известно, что мелоксикам метаболизируется цитохромами CYP2C9 и CYP3A4 [16], причем генотипы *1/*13 цитохрома CYP2C9 влияют на фармакодинамику мелоксикама [17].

Оценки взаимодействий НПВП с системой цитохромов P450 указали на широкий круг возможных взаимодействий мелоксикама и других НПВП с цитохромами (см. рис. 5, а). Для минимизации этих взаимодействий следует придерживаться адекватного режима трансдермального применения НПВП. При этом мелоксикам отличается от других исследованных НПВП тем, что минимально взаимодействует с ферментами обмена витаминов.

Хемореактивный анализ взаимодействий НПВП с метаболизмом нейротрансмиттеров показал, что мелоксикам и нимесулид в большей степени взаимодействуют с NMDA-рецепторами к глутамату, чем другие НПВП (см. рис. 5, в). Действительно, мелоксикам ингибирует транскрипцию NMDA-рецепторов глутамата в условиях ишемии нейронов [18], что соответствует снижению эксайтотоксичности глутамата и нейропротекции. Мелоксикам может взаимодействовать с ГАМК-рецепторами (прежде всего, GABRB2, см. рис. 5, в). В эксперименте было показано, что мелоксикам усиливал анальгетический эффект агониста ГАМК-рецепторов габапентина у крыс с моделью невропатической боли [19].

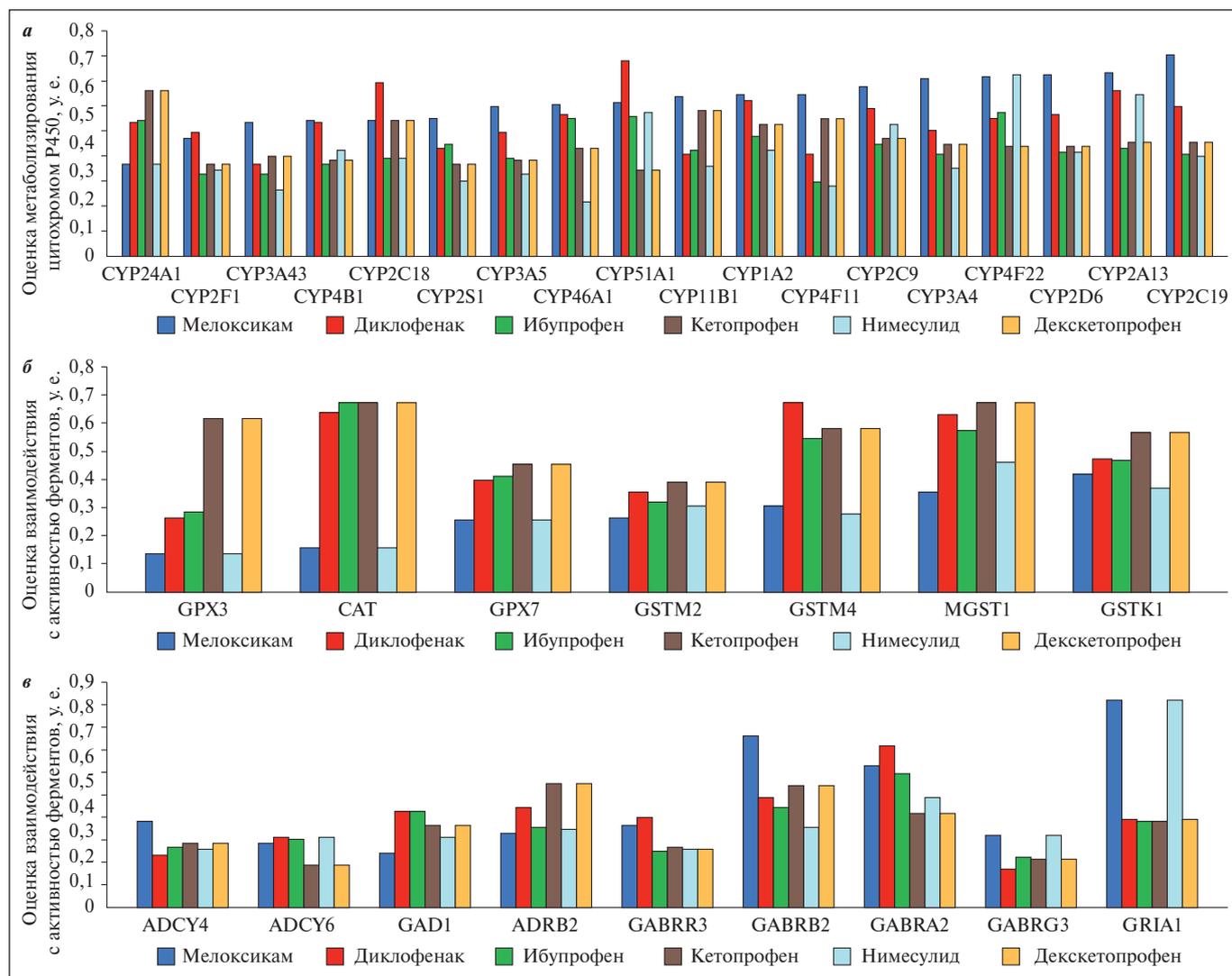


Рис. 5. Хемореактивные оценки системных эффектов НПВП. *а* – оценка взаимодействий НПВП с системой цитохромов P450; *б* – оценка взаимодействий НПВП с ферментами метаболизма антиоксидантов (GPX3 – глутатионпероксидаза 3; CAT – каталаза; GPX7 – глутатионпероксидаза 7; GSTM2 – глутатион S-трансфераза Ми 2; GSTM4 – глутатион-S-трансфераза Ми 4; MGST1 – микросомальная глутатион-S-трансфераза 1; GSTK1 – глутатион S-трансфераза каппа 1); *в* – оценка взаимодействий НПВП с белками гомеостаза нейротрансмиттеров (ADCY4 – аденилатциклаза 4; ADCY6 – аденилатциклаза 6; GAD1 – глутамат декарбоксилаза 1; ADRB2 – бета-2-адренергический рецептор; GABRR3 – ГАМК-рецептор rho-3; GABRB2 – ГАМК-рецептор бета-2; GABRA2 – ГАМК-рецептор альфа-2; GABRG3 – ГАМК-рецептор гамма-3; GRIA1 – глутаматный рецептор 1)

Заключение. Трансдермальное использование НПВП решает важную задачу снятия локального воспаления, что имеет большое значение для терапии болевого синдрома легкой и средней интенсивности. Исследованные нами трансдермальные формы гелей с НПВП (мелоксикам, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, нимесулид, декскетопрофен) характеризуются разными возможностями по накоплению в коже, в мышцах и в нервной ткани. Например, мелоксикам, в отличие от других НПВП, с большей вероятностью накапливается в коже, в мышцах, в нервной ткани и оказывает наибольший противоотечный эффект. В то же время мелоксикам, проникая в последующем в кровь, даже при длительном применении наружно в гораздо меньшей степени накапливается в тканях сердца, лимфоцитах, гона-

дах и хряще. Действительно, мелоксикам – один из немногих НПВП, который не стимулирует дегенеративных изменений ткани хряща, так как не подавляет синтез протеогликана хондроцитами [20]. Таким образом, среди исследованных НПВП в виде гелей мелоксикам (Амелотекс® гель) отличается хорошим профилем эффективности и безопасности, что обуславливает возможность длительно использовать этот препарат в условиях локального применения на кожу, в том числе в пожилом и старческом возрасте. Безопасность долговременного применения препарата на основе мелоксикама особенно актуальна для терапии хронических опорно-двигательных заболеваний, сопровождающихся воспалением и симптоматикой боли, в течение многих месяцев и лет.

1. Kumar L, Verma S, Singh M, et al. Advanced Drug Delivery Systems for Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Curr Drug Deliv*. 2018;15(8):1087-99. doi: 10.2174/1567201815666180605114131
2. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018 May;52(10):642-50. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
3. Honvo G, Leclercq V, Geerinckx A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):45-64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0
4. Grahame R. Transdermal non-steroidal anti-inflammatory agents. *Br J Clin Pract*. 1995 Jan-Feb;49(1):33-5.
5. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС, Федотова ЛЭ. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(1-2):75-83. [Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. Comparative chemoreactive analysis of Mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):75-83 (In Russ.)].
6. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):78-85. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85 [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Differential chemoreactive analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):78-85. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85 (In Russ.)].
7. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Хемореактомный анализ антитромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2019;13(1):129-34. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Chemoreactive analysis of antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):129-34. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134 (In Russ.)].
8. Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. Chapter 12 IN Annual Reports in Computational Chemistry, Volume 4, American Chemical Society, Washington, DC, 2008 Apr. (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).
9. Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6. doi: 10.1093/nar/gkl923
10. Mering C, Jensen L, Snel B, et al. STRING: known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucl Acids Res*. 2005;33(Database issue):D433-7. doi: 10.1093/nar/gki005
11. Torshin IYu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2010;20(3):386-95.
12. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2014;24(1):11-23.
13. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2014;24(2):196-208.
14. Arikan AA, Omay O, Kanko M, et al. Treatment of Candida sternal infection following cardiac surgery – a review of literature. *Infect Dis (Lond)*. 2019 Jan;51(1):1-11. doi: 10.1080/23744235.2018.1518583. Epub 2018 Sep 28.
15. Ashuja RB, Nandini DB, Vidyasagar B, et al. Oral carriage of cariogenic bacteria and Candida albicans in asthmatic adults before and after anti-asthma medication: A longitudinal study. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22(1):144. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_235_15
16. Chesne C, Guyomard C, Guillouzo A, et al. Metabolism of Meloxicam in human liver involves cytochromes P450C9 and 3A4. *Xenobiotica*. 1998 Jan;28(1):1-13. doi: 10.1080/004982598239704
17. Aoyama T, Ishida Y, Kaneko M, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meloxicam in East Asian Populations: The Role of Ethnicity on Drug Response. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017 Dec;6(12):823-32. doi: 10.1002/psp4.12259. Epub 2017 Nov 23.
18. Montori S, Dos-Anjos S, Martinez-Villayandre B, et al. Age and meloxicam attenuate the ischemia/reperfusion-induced down-regulation in the NMDA receptor genes. *Neurochem Int*. 2010 Jul;56(8):878-85. doi: 10.1016/j.neuint.2010.03.013. Epub 2010 Mar 27.
19. Espinosa-Juarez JV, Jaramillo-Morales OA, Corona-Ramos JN, et al. Antinociceptive Interactions Between Meloxicam and Gabapentin in Neuropathic Pain Depend on the Ratio used in Combination in Rats. *Drug Dev Res*. 2016 May;77(3):134-42. doi: 10.1002/ddr.21300. Epub 2016 Apr 4.
20. Справочник Видаль. Амелотекс, «инструкция по применению». Доступно по ссылке: www.vidal.ru/drugs/amelotex__44048; Амелотекс гель, инструкция по применению. Доступно по ссылке: https://www.vidal.ru/drugs/amelotex__42722 [Vidal Handbook, 2020. Amelotex, instructions for use. Available from: www.vidal.ru/drugs/amelotex__44048; Amelotex gel, instructions for use. Available from: https://www.vidal.ru/drugs/amelotex__42722].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
30.06.2020/8.08.2020/19.09.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией «Фарм Фирма «Сотекс».

Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Sotex PharmFirma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Гришина Т.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>

Семенов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-8968-7459>

Хемотранскриптомный анализ молекулы этилметилгидроксипиридина сукцината в контексте постгеномной фармакологии

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,2}, Сорокин А.И.², Семенов В.А.³, Стаховская Л.В.⁴

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово;

⁴НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1;

³Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В постгеномной фармакологии желательные и нежелательные эффекты лекарств рассматриваются по отношению к геному, транскриптому, протеому и реактому. Характеризация транскриптомной активности этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМПГС) ранее не проводилась.

Цель исследования – изучение дозозависимых эффектов воздействия ЭМПГС на транскрипцию 12 700 аннотированных генов человека в клетках-предшественниках нейронов (клеточная линия NPC.TAK).

Материал и методы. Представлены результаты хемотранскриптомного анализа молекулы ЭМПГС с точки зрения влияния на транскрипцию генома человека в клетках линии NPC.TAK при инкубации клеток с ЭМПГС в течение 24 ч.

Результаты и обсуждение. Достоверные дозозависимые эффекты влияния ЭМПГС на транскрипцию (в среднем $\geq 10\%$ изменения транскрипции на каждый 1 мкмоль/л ЭМПГС) были оценены для 2400 из 12 700 аннотированных генов человека. ЭМПГС снижает транскрипцию групп генов, вовлеченных в деление клетки (226 генов), в процессы экспрессии генов (122 гена), а также в синтез, деградацию и секрецию белков (123 гена). ЭМПГС повышает транскрипцию генов, кодирующих белки, участвующие в нейротрансмиссии (103 гена) и в осуществлении нейропротекторных и нейротрофических эффектов (49 генов).

Заключение. Эффективность ЭМПГС может быть связана с его влиянием на транскрипцию генов, которые участвуют в нейротрансмиссии, в осуществлении нейропротекторных и нейротрофических эффектов.

Ключевые слова: хемотранскриптомика; этилметилгидроксипиридина сукцинат; интеллектуальный анализ данных; молекулярная фармакология; нейроны; сверхбольшие данные.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Сорокин АИ и др. Хемотранскриптомный анализ молекулы этилметилгидроксипиридина сукцината в контексте постгеномной фармакологии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):130–137.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-130-137

Chemotranscriptome analysis of the ethylmethylhydroxypyridine succinate molecule in the context of postgenomic pharmacology

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,2}, Sorokin A.I.², Semenov V.A.³, Stakhovskaya L.V.⁴

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Center for Big Data Storage and Analysis, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo; ⁴Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia;

³22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056, Russia; ⁴Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

Postgenomic pharmacology deals with the desirable and undesirable effects of drugs in relation to the genome, transcriptome, proteome, and reactome. The transcriptomic activity of ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) has not been previously characterized.

Objective: to investigate the dose-dependent effects of EMHPS on the transcription of 12,700 annotated human genes in the neural progenitor cells (NPC.TAK cell line).

Material and methods. The paper presents the results of chemotranscriptome analysis of the EMHPS molecule from the point of view of its impact on transcription of the human genome in the NPC.TAK line cells during 24-hour incubation of cells with EMHPS.

Results and discussion. The significant dose-dependent effects of EMHPS on transcription (on average, $\geq 10\%$ transcription changes for each 1 $\mu\text{mol/L}$ of EMHPS) were evaluated for 2,400 of the 12,700 annotated human genes. EMHPS reduced the transcription of groups of the genes that were involved in cell division ($n = 226$), those in gene expression processes ($n = 122$), and those in protein synthesis, degradation, and secretion ($n = 123$). EMHPS increased the transcription of the genes encoding proteins involved in neurotransmission ($n = 103$) and those in exerting neuroprotective and neurotrophic effects ($n = 49$).

Conclusion. *The efficacy of EMHPS may be related to its effect on the transcription of the genes that are involved in neurotransmission and in the showing of neuroprotective and neurotrophic effects.*

Keywords: *chemotranscriptomics; ethylmethylhydroxypyridine succinate; data mining; molecular pharmacology; neurons; big data.*

Contact: *Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com*

For reference: *Gromova OA, Torshin IYu, Sorokin AI, et al. Chemotranscriptome analysis of the ethylmethylhydroxypyridine succinate molecule in the context of postgenomic pharmacology. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):130–137. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-130-137*

В контексте парадигмы постгеномной медицины при оценке эффектов лекарств важно оценить *воздействие лекарства на геновую экспрессию* (т. е. на уровни различных мРНК транскриптома) [1]. В базе данных GEO (Gene Expression Omnibus, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) накоплены результаты более чем 160 тыс. транскриптомных исследований (свыше 50 тыс. терабайт данных). С использованием новейших методов искусственного интеллекта для анализа «сверхбольших данных» (big data) в лаборатории фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» РАН был разработан метод хемотранскриптомного анализа эффектов молекул.

В настоящей работе представлены результаты хемотранскриптомного исследования дозозависимых эффектов воздействия этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС, действующего вещества препарата Нейрокс®) на транскрипцию 12 700 аннотированных генов человека в клетках-предшественниках нейронов (клеточная линия NPC.TAK, стимуляция клеток ЭМГПС в течение 24 ч). В результате проведенного анализа установлены функциональные группы генов и конкретные гены, экспрессия которых дозозависимо и достоверно может изменяться под воздействием препарата.

Материал и методы. Результаты транскриптомных экспериментов в базе данных GEO представлены в виде таблиц. Столбцы такой таблицы соответствуют генам, а строки – воздействиям на клетку (например, добавление тех или иных веществ). В клетках таблицы содержатся значения изменений экспрессии гена при том или ином воздействии. Каждой такой «таблице транскриптомного эксперимента» соответствуют: 1) тип клеток, для которых изучались изменения экспрессии; 2) интенсивность воздействия (прежде всего, концентрации воздействующих молекул); 3) время воздействия (6 ч, 12 ч, 24 ч и т. д.). Изменения экспрессии оцениваются относительно контроля (диметилсульфоксид – ДМСО). Данные обрабатываются методами хемотранскриптомного анализа, основанными на комбинаторной теории разрешимости [2, 3]. В результате получаются списки генов с достоверным повышением или снижением экспрессии, которые анализируются посредством метода функционального связывания [1] и с использованием международной номенклатуры Gene Ontology (GO).

Результаты. В результате хемотранскриптомного анализа ЭМГПС получены оценки транскрипции генома в клетках-предшественниках нейронов (линия NPC.TAK, инкубация 24 ч). Для 5627 из 12 700 аннотированных генов человека установлены достоверные дозозависимые эффекты влияния ЭМГПС на транскрипцию. Существенные изменения транскрипции (изменение транскрипции более

чем на 10% на 1 мкмоль ЭМГПС) были показаны для 1725 генов: экспрессия 1149 генов снизилась, а 576 генов – повысилась.

Анализ ключевых слов в аннотациях генов, экспрессия которых дозозависимо изменялась под воздействием ЭМГПС, позволил выделить термины, частоты встречаемости которых достоверно различались между группами генов с повышенной и со сниженной экспрессией (табл. 1).

Из анализа ключевых слов в аннотациях генов следует, что ЭМГПС потенциально снижает экспрессию генов, вовлеченных в ремонт ДНК, собственно транскрипцию (экспрессия) генов, деление клетки, синтез белка и процессы апоптоза. В то же время ЭМГПС повышает экспрессию генов, поддерживающих энергетический метаболизм (глюкоза, триглицериды, IGF1, кобаламин), нейротрансмиссию [ацетилхолин, инозит, серотонин, постсинаптический, ADRB2, ретина (сетчатка), одорант, KCNMA1], выживание и рост нейронов (нейриты, Akt, MAPK3, mTORC1, фрагмент ДНК теломеры 5'-TTAGGG-3').

Для установления более детальных закономерностей в функциональных группах генов, экспрессия которых дозозависимо повышалась или снижалась, был проведен системно-биологический анализ двух соответствующих списков генов. С использованием категорий международной номенклатуры GO, описывающей функции генов и соответствующих белков, было выявлено 96 категорий GO, частота встречаемости которых достоверно различается между двумя списками. Экспертный анализ, основанный на результатах анализа ключевых слов, позволил отнести каждую из этих 96 категорий к одной из девяти функциональных групп генов: «Ремонт ДНК», «Деление клеток», «Апоптоз», «Экспрессия генов», «Модуляция антивирусного иммунитета», «Синтез и метаболизм белков», «Синтез аденозинтрифосфата (АТФ)», «Нейротрансмиссия» и «Нейропротекторные, нейротрофические эффекты» (табл. 2). На рис. 1, а отражены профили частот встречаемости генов этих девяти функциональных групп в зависимости от количественного изменения экспрессии (на 1 мкмоль ЭМГПС).

Анализ линейных аппроксимаций профилей частот встречаемости генов девяти функциональных групп позволяет сделать весьма важные выводы, описывающие эффект, оказываемый ЭМГПС на транскриптом в целом. Во-первых, очевидно систематическое снижение экспрессии генов из групп «Ремонт ДНК», «Деление клеток», «Апоптоз», «Экспрессия генов», «Модуляция антивирусного иммунитета», «Синтез и метаболизм белков»; лишь для отдельных генов из этих групп показано повышение экспрессии. Во-вторых, экспрессия генов из групп «Нейротрансмиссия» и «Нейропротекторные, нейротрофические эффекты» систематически возрастает (см. рис. 1, б).

Таким образом, гены, экспрессия которых дозозависимо повышается при воздействии ЭМГПС, существенно отличаются по своим биологическим функциям от генов, экспрессия которых дозозависимо повышается (на что наглядно указывают диаграммы процентных соотношений функциональных групп генов, рис. 2, см. табл. 2). На наш взгляд, установленные изменения транскрипции имеют важную физиологическую интерпретацию.

ЭМГПС снижает транскрипцию групп генов, вовлеченных в деление клетки (226 генов), собственно процесс экспрессии генов (122 гена), синтез, деградацию и секрецию белков (123 гена). Снижение экспрессии этих групп генов соответствует переходу клетки в состояние «энергосбережения» (так как все эти процессы весьма энергоемки и на их поддержание требуется большая часть синтезируемого в клетке АТФ). Иначе говоря, ЭМГПС способствует формированию состояния «стазиса клетки», при вхождении в которое выживаемость клетки повышается за счет снижения интенсивности протекания перечисленных выше процессов.

Кроме того, ЭМГПС способствует повышению транскрипции генов, кодирующих белки, которые участвуют в нейротрансмиссии (103 гена) и в осуществлении нейропротекторных и нейротрофических эффектов (49 генов). Описанные изменения в транскрипции генов способствуют повышению нейротрофического и нейропротекторного потенциала нейронов, улучшению реакции нейронов на внешние сигналы и соответствуют повышению эффективности воздействий ЭМГПС на уровне протеома и реактома (см. работы [4, 5]). Примеры этих генов приведены в табл. 3 и более подробно рассмотрены далее; дозозависимое изменение экспрессии для этих генов приведено на рис. 2.

Обсуждение. Результаты хемотранскриптомного анализа показывают, что ЭМГПС стимулирует повышение экспрессии рецепторов различных нейротрансмиттеров: каннабиноидных, дофаминовых, серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов. В то же время проведенный ранее хемотранскриптомный анализ показал, что ЭМГПС может являться агонистом ацетилхо-

Таблица 1. *Ключевые слова в аннотациях генов, достоверно ассоциированные с вызываемыми ЭМГПС изменениями экспрессии (по результатам хемотранскриптомного анализа)*

Ключевое слово	n-	n+	v-, %	v+, %	v+/v-	p
Ремонт нуклеотидов	53	2	3,79	0,24	0,06	0,000001
Нейтрофилы	19	1	1,36	0,12	0,09	0,001683
Транскрипция	24	2	1,71	0,24	0,14	0,000955
Протеолиз	21	2	1,50	0,24	0,16	0,002649
Рибосома	74	8	5,29	0,96	0,18	0,000001
TP53 (ген белка p53)	57	10	4,07	1,20	0,29	0,000038
Гетерохроматин	28	5	2,00	0,60	0,30	0,004470
Ядро клетки	119	24	8,50	2,87	0,34	0,000001
Деление клеток	122	29	8,71	3,47	0,40	0,000001
Синтез белка	138	35	9,86	4,19	0,43	0,000001
Репликация вирусов	140	42	10,00	5,03	0,50	0,000004
Апоптоз	139	66	9,93	7,90	0,80	0,033019
Глюкоза	61	61	4,36	7,31	1,68	0,011473
Ретина (сетчатка глаза)	27	29	1,93	3,47	1,80	0,049468
Зубы	13	18	0,93	2,16	2,32	0,029647
Триглицериды	10	15	0,71	1,80	2,51	0,031571
Нейриты	9	14	0,64	1,68	2,61	0,031794
Ацетилхолин	10	17	0,71	2,04	2,85	0,010697
Инозитол	11	19	0,79	2,28	2,90	0,006254
МАРК3	5	9	0,36	1,08	3,02	0,053056
mTORC1 киназа	7	13	0,50	1,56	3,11	0,017270
Серотонин	2	6	0,14	0,72	5,03	0,037303
Кобаламин	3	12	0,21	1,44	6,71	0,001138
Одорант	2	9	0,14	1,08	7,54	0,003638
5'-TTAGGG-3'	1	5	0,07	0,60	8,38	0,026321
KCNMA1	1	7	0,07	0,84	11,74	0,004983
Акт киназа	1	8	0,07	0,96	13,41	0,002179
ADRB2	1	9	0,07	1,08	15,09	0,000956
Постсинаптический	1	9	0,07	1,08	15,09	0,000956
IGF1	1	13	0,07	1,56	21,80	0,000036
TORC киназы	1	13	0,07	1,56	21,80	0,000036

Примечания. n- и n+ – число генов, аннотированных данным ключевым словом, экспрессия которых соответственно понизилась или повысилась под воздействием ЭМГПС; v- и v+ – частоты встречаемости данного ключевого слова в аннотациях соответствующих групп генов; v+/v- – отношение частот; p – статистическая значимость различий в частотах (критерий χ^2). Ключевые слова расположены в таблице по возрастанию значений отношения v+/v-.

линовых и ГАМК-А рецепторов и практически не взаимодействует с серотониновыми, дофаминовыми и адренергическими рецепторами [5].

Сравнение результатов хемореактомного и хемотранскриптомного анализа воздействия на перечисленные рецепторы позволяет сделать три важных вывода.

Во-первых, активация ЭМГПС мускариновых рецепторов ацетилхолина усиливается воздействием ЭМГПС на повышение транскрипции генов мускариновых рецепторов.

Во-вторых, ГАМК-ергическое действие ЭМГПС может быть связано с усилением экспрессии гена рецептора нейромедина (см. далее), который также участвует в регуляции ГАМК-ергической нейротрансмиссии и активации каскадов выживания клетки (ERK1/2).

В-третьих, минимальное взаимодействие ЭМГПС с серотониновыми и дофаминовыми рецепторами на уровне протеома, наряду с усилением транскрипции генов рецепторов дофамина и серотонина (см. табл. 3) указывает на то, что ЭМГПС может усиливать действие эндогенных серотонина и дофамина без грубого вмешательства в тонкий нейротрансмиттерный баланс. Дополнительно хемотранскриптомный анализ указал на усиление ЭМГПС транскрипции гена каннабиоидного рецептора CNR1, что снижает резистентность к инсулину.

Важно отметить, что ЭМГПС стимулирует повышение экспрессии генов различных нейротрофических пептидов или их рецепторов: галанина, плейотрофина, рецептора нейропептидов В и W, рецептора нейромедина В. Галанин (ген *GAL*) активирует G-белок-связанные рецепторы GALR1, GALR2 и GALR3 и регулирует прием пищи, энергетический метаболизм, регенерацию нервной ткани, синтез и секрецию инсулина [6]. Галанин модулирует секрецию ацетилхолина, серотонина и норадреналина [7]. Активация рецепторов галанина имеет антиконвульсантное, антидепрессантное и успокаивающее действие. Галанин принципиально необходим для развития и функционирования нейронов, стимулируя «спраутинг» (т. е. прорастание) аксонов [8].

Таблица 2. Число генов различных функциональных групп, экспрессия которых снижалась или повышалась при воздействии ЭМГПС

Функциональная группа генов	Экспрессия достоверно снижена	Экспрессия достоверно повышена
Ремонт ДНК	62	8
Деление клеток	226	29
Апоптоз	35	7
Экспрессия генов	122	20
Модуляция антивирусного иммунитета	57	12
Синтез и метаболизм белков	123	14
Синтез АТФ	34	29
Нейротрансмиссия	45	103
Нейропротекторные, нейротрофические эффекты	34	49

Плейотрофин (ген *PTN*) экспрессируется в мозге, индуцирует рост нейритов. Нейропептид плейотрофин также связывает киназу ALK, активирующую сигнальные пути MAPK, которые снижают апоптоз и стимулируют выживание нейронов [9].

Рецептор-2 нейропептидов В и W (ген *NPBWR2*) обнаружен на высоких уровнях в хвостатом ядре, гиппокампе и миндалине головного мозга, спинном мозге, на умеренных уровнях – в таламусе, теменной коре, гипофизе и надпочечниках. Рецептор *NPBWR2* взаимодействует с опиоидами, регулирующими нейроэндокринную систему, в том числе прием пищи, память и обучение [10].

Рецептор нейромедина В (ген *NMBR*) опосредует свойства нейромединов – нейропептидов, характеризующихся нейролептическим и анальгезическим эффектами и регулируют допаминовую и ГАМК-нейротрансмиссию. Рецепторы нейромедина приводят к активации внутриклеточного сигнального каскада внеклеточно регулируемых киназ 1/2 (ERK1/2), вовлеченных в выживание нейронов [11].

ЭМГПС может дозозависимо повышать транскрипцию и многих других генов, способствующих выживанию нейронов. Например, белок, взаимодействующий с фактором связывания повторов теломеры (TERF2, ген *TERF2IP*), поддерживает длину теломера. Это белок связывается с двухцепочечными нуклеотидными повторами теломер (5'-TTAGGG-3') и снижает рекомбинацию теломер, т. е. увеличивает число возможных делений клетки. Взаимодействуя с повторами 5'-TTAGGG-3' в других сегментах генома, белок *TERF2IP* регулирует экспрессию генов. Отметим, что геронтоинформационный анализ ЭМГПС указал на увеличение длительности жизни модельных организмов (нематод *Caenorhabditis elegans*, дрозофил, мышей) [12].

Альфа-синуклеин (ген *SNCA*) экспрессируется в основном в головном мозге (пресинаптические нервные окончания) и участвует в регуляции секреции дофамина, снижает чувствительность нейронов к различным апопто-

тическим стимулам, что приводит к уменьшению активации каспазы-3. Дефекты гена *SNCA* ассоциированы с нейродегенеративной патологией (синуклеинопатиями), болезнью Паркинсона (MIM: 168601), деменцией Леви (DLB; MIM: 127750), способствуют формированию амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера [13].

Повышение экспрессии белка дифференцировки Т-клеток (ген *MAL*) поддерживает везикулярный транспорт между комплексом Гольджи и плазматической мембраной и необходимо для биогенеза миелина.

Интересно отметить, что ЭМГПС может повышать экспрессию вкусового рецептора 2R10 (ген *TAS2R10*), который экспрессируется во вкусовых рецепторах языка и эпителия неба (густдуциновых клетках). Густдуциновый рецептор

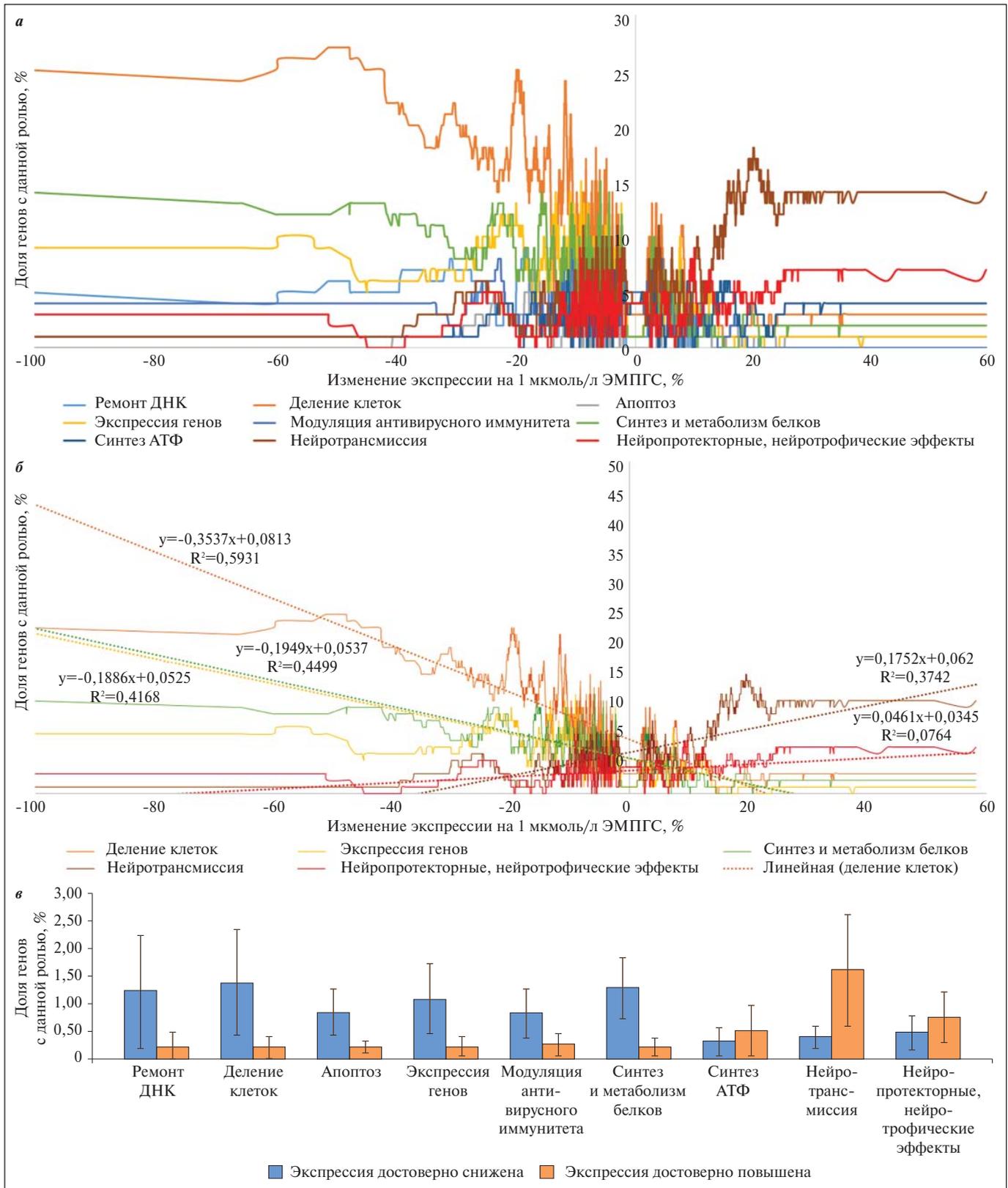


Рис. 1. Частоты встречаемости генов каждой из девяти функциональных групп, экспрессия которых дозозависимо изменяется при воздействии ЭМПГС (по результатам хемотранскриптомного анализа)¹. а – профили частоты встречаемости генов девяти функциональных групп; б – линейные аппроксимации профилей частот; в – попарное сравнение частот встречаемости генов девяти групп

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

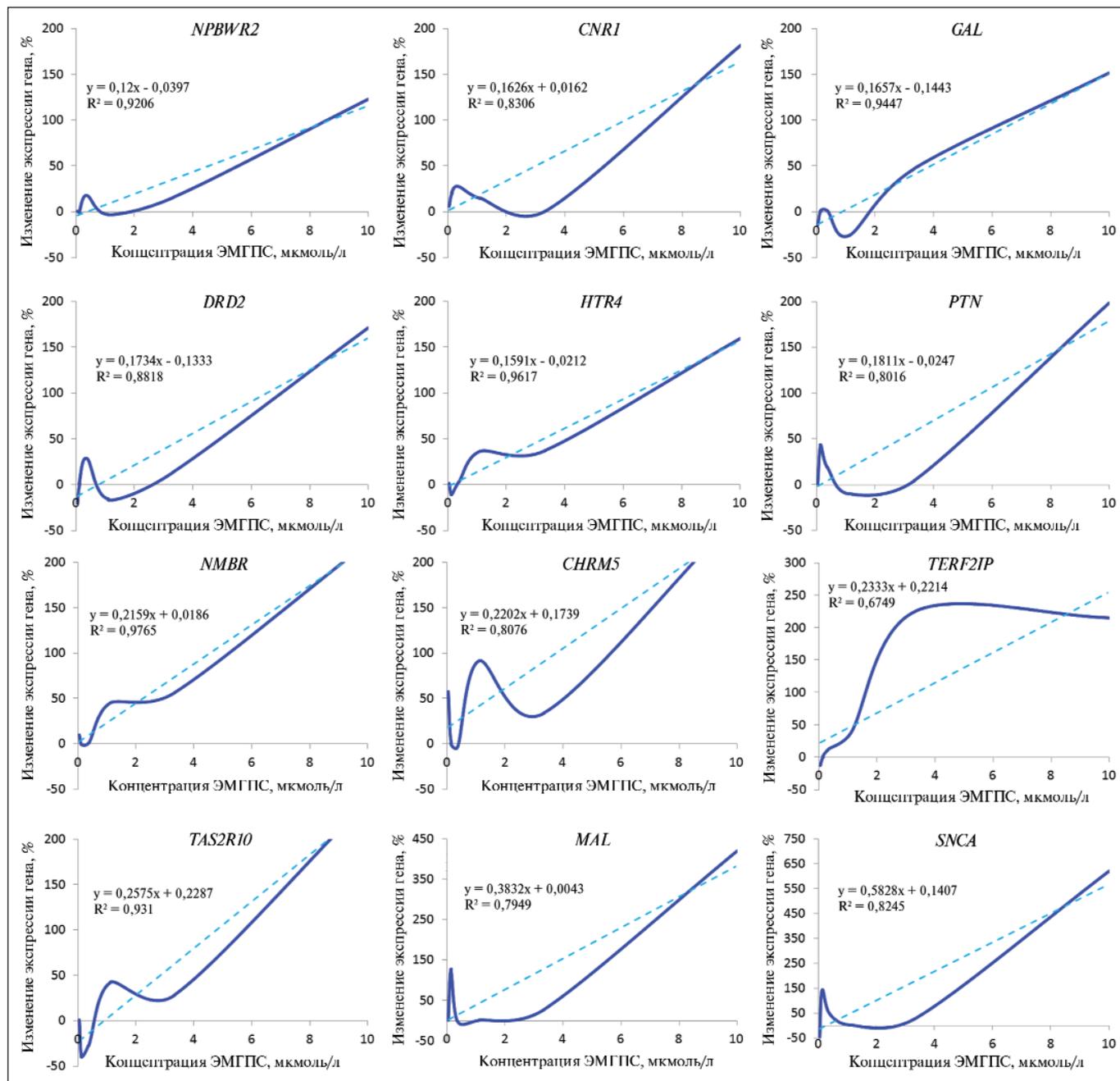


Рис. 2. Стимулируемое ЭМГПС дозозависимое повышение экспрессии генов, вовлеченных в осуществление нейротрокторных и нейротрофических эффектов (по результатам хемотранскриптомного анализа)

TAS2R10 передает сигналы через фосфолипазу PLCB2 и кальциевый канал TRPM5, опосредуя восприятие горького вкуса [14].

Таким образом, хемотранскриптомный анализ ЭМГПС указал на характерные изменения транскрипции генов, способствующие энергосбережению, стабилизации состояния нейронов в условиях ишемии и поддерживающие нейротрофические эффекты ЭМГПС.

Что может являться физическими причинами изменений в транскриптоме, показанных для молекулы ЭМГПС? Имеются ли специальные таргетные белки ЭМГПС (предположим, те или иные факторы транскрип-

ции), которые, связывая ЭМГПС, непосредственно изменяют процессы транскрипции описанных групп генов? Или же изменения транскрипции под воздействием ЭМГПС отражают изменение состояния клетки, обусловленное действием ЭМГПС на описанные ранее таргетные белки (активация мускариновых и никотиновых рецепторов ацетилхолина, активация ГАМК-А рецепторов, ингибирование ЦОГ-2 и 5-липоксигеназы, ингибирование биосинтеза простагландина E₂, ингибирование фактора некроза опухоли α, активированного фактора транскрипции NF-κB, активация рецептора PPARα) [5]. Данный комплекс вопросов достаточно сложен и не может быть

Таблица 3. *Примеры генов, вовлеченных в осуществление нейропротекторных и нейротрофических эффектов, экспрессия которых повышается при воздействии ЭМГПС (по данным хемотранскриптомного анализа)*

Ген	ИЭ, %	Белок	Функция
<i>NPBWR2</i>	11,61	Рецептор-2 нейропептидов В/В	Рецептор нейропептидов В и W, регулирующих прием пищи
<i>CNRI</i>	16,26	Каннабиноидный рецептор CNN1	Рецептор эндогенных каннабиноидов, стимулирует высвобождение бета-эндорфина, уменьшает возбуждающую синаптическую передачу, вазодилатацию
<i>GAL</i>	16,57	Пропептид галанина	Нейропротекторный пептид, регулирует синтез гормона роста и секрецию инсулина
<i>DRD2</i>	17,34	Рецептор дофамина 2-го типа	Рецептор дофамина
<i>HTR4</i>	17,97	Рецептор серотонина 4-го типа	Рецептор серотонина
<i>PTN</i>	18,11	Плейотрофин	Индуктирует рост нейритов, стимулирует выживание нейронов
<i>NMBR</i>	21,59	Рецептор нейромедина В	Рецептор нейромедина
<i>CHRM5</i>	22,02	Мускариновый рецептор ацетилхолина, тип 5	Рецептор ацетилхолина, стимулирует переработку неорганического фосфата
<i>TERF2IP</i>	23,33	Белок, взаимодействующий с фактором TERF2	Поддерживает длину теломера, регулирует экспрессию генов.
<i>TAS2R10</i>	25,75	Вкусовой рецептор TAS2R10	Густдучиновый рецептор, опосредующий восприятие горького вкуса
<i>MAL</i>	38,32	Белок дифференцировки Т-клеток	Необходим для биогенеза миелина
<i>SNCA</i>	58,28	Альфа-синуклеин	Участвует в регуляции транспорта и секреции дофамина, снижает чувствительность нейронов к апоптотическим стимулам

Примечание. ИЭ, % – процент изменения экспрессии на 1 мкмоль ЭМГПС. Гены расположены по возрастанию процента ИЭ.

однозначно разрешен в рамках настоящей статьи.

Заключение. В постгеномной фармакологии желательные и нежелательные эффекты лекарств рассматриваются по отношению к геному, транскриптому (возникающему в результате экспрессии генов), протеому и реактому. В настоящей работе представлены результаты хемотранскриптомного анализа молекулы ЭМГПС (препарат Нейрокс®) с точки зрения влияния на транскрипцию генома человека в клетках линии NPC.TAK (клетки-предшественники нейронов). ЭМГПС снижает транскрипцию групп генов, вовлеченных в деление клетки (226 генов), собственно процесс экспрессии генов (122 гена), синтез, деградацию и секрецию белков (123 гена). Снижение экспрессии этих групп генов соответствует переходу клетки в состояние энергосбережения (так как все эти процессы весьма энергоемки и на их поддержание расходуется большая часть синтезируемого в клетке АТФ). Важно отметить, что ЭМГПС, действующее вещество препарата Нейрокс®, может повышать транскрипцию генов, кодирующих белки, которые участвуют в нейротрансмиссии (103 гена) и в осуществлении нейропротекторных и нейротрофических эффектов (49 генов). Описанные в настоящей работе изменения в транскрипции генов подготавливают нейроны к выживанию в условиях стресса, гипоксии и соответствуют повышению эффективности нейропротекторного действия ЭМГПС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. In: Bioinformatics in the Post-Genomic Era series. NY, USA: Nova Biomedical Books; 2009. ISBN 1-60692-217-0.
2. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2014;24(1):11-23.
3. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2017;27(1):16-28.
4. Воронина ТА, Иванова ЕА. Комбинированное применение мексидола с известными лекарственными средствами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(4):115-24. doi: 10.17116/jnevro2019119041115 [Voronina TA, Ivanova EA. Combined administration of mexidol with known medicines. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4):115-24. doi: 10.17116/jnevro2019119041115 (In Russ.)].
5. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС, Федотова ЛЭ. Сравнительный хемотранскриптомный анализ мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(1-2):75-83. doi: 10.17116/jnevro20171171275-84 [Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):75-83. doi: 10.17116/jnevro20171171275-84 (In Russ.)].
6. Guipponi M, Chentouf A, Webling KE, et al. Galanin pathogenic mutations in temporal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet*. 2015 Jun 1;24(11):3082-91. doi: 10.1093/hmg/ddv060. Epub 2015 Feb 17.
7. Wynick D, Thompson SW, McMahon SB. The role of galanin as a multi-functional neuropeptide in the nervous system. *Curr Opin Pharmacol*. 2001 Feb;1(1):73-7. doi: 10.1016/s1471-4892(01)00006-6

8. Suarez V, Guntinas-Lichius O, Streppel M, et al. The axotomy-induced neuropeptides galanin and pituitary adenylate cyclase-activating peptide promote axonal sprouting of primary afferent and cranial motor neurones. *Eur J Neurosci.* 2006;24(6):1555-64. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05029.x
9. Stoica GE, Kuo A, Aigner A, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase as a receptor for the growth factor pleiotrophin. *J Biol Chem.* 2001 May 18;276(20):16772-9. doi: 10.1074/jbc.M010660200. Epub 2001 Feb 8.
10. Brezillon S, Lannoy V, Franssen JD, et al. Identification of natural ligands for the orphan G protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. *J Biol Chem.* 2003;278(2):776-83. doi: 10.1074/jbc.M206396200
11. Gendron L, Perron A, Payet MD. Low-affinity neurotensin receptor (NTS2) signaling: internalization-dependent activation of extracellular signal-regulated kinases 1/2. *Mol Pharmacol.* 2004;66(6):1421-30. doi: 10.1124/mol.104.002303
12. Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы ЭМГПС. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):46-54. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-46-54
- [Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE. Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(4):46-54. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-46-54 (In Russ.)].
13. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997 Jun 27;276(5321):2045-7. doi: 10.1126/science.276.5321.2045
14. Mueller KL, Hoon MA, Erlenbach I, et al. The receptors and coding logic for bitter taste. *Nature.* 2005 Mar 10;434(7030):225-9. doi: 10.1038/nature03352

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 27.05.2020/19.08.2020/5.09.2020

Заявление о конфликте интересов

Исследование выполнено при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований № 18-07-00944 и 19-07-00356. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

The investigation has been conducted under Russian Foundation for Basic Research Grants No. 18-07-00944 and No. 19-07-00356. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Сорокин А.И. <https://orcid.org/0000-0002-6671-5012>
Семенов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-8968-7459>
Стаховская Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-6325-9237>

Рекомендации по переключению пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на кладрибин в таблетках

Тотолян Н.А.¹, Алифирова В.М.², Бахтиярова К.З.^{3,4}, Бойко А.Н.^{5,6}, Власов Я.В.⁷,
Гончарова З.А.⁸, Захарова М.Н.⁹, Касаткин Д.С.¹⁰, Котов С.В.¹¹, Нилов А.И.¹²,
Сиверцева С.А.¹³, Соколова А.А.^{14,15}, Спиринов Н.Н.¹⁰, Хабиров Ф.А.^{16,17}, Парадника Д.¹⁸

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ³ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Республиканский центр рассеянного склероза, Уфа; ⁴ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ⁵ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁶отдел нейрориммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва; ⁷ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ⁸ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ¹⁰ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ¹¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ¹²ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ¹³Тюменский областной центр рассеянного склероза, АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень; ¹⁴БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск; ¹⁵БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск; ¹⁶Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ¹⁷ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань; ¹⁸ООО «Мерк», Москва
¹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ²Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ³Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ⁴Россия, 450087, Уфа, ул. Достоевского, 132; ⁵Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁶Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ⁷Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁸Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; ⁹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ¹⁰Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ¹¹Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ¹²Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; ¹³Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8, стр. 1; ¹⁴Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; ¹⁵Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; ¹⁶Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ¹⁷Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13; ¹⁸Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, 35

Необходимость оптимального лечения активных форм рассеянного склероза (РС), особенно высокоактивного РС (ВАРС), ставит перед специалистами ряд сложных вопросов, включая не только выбор высокоэффективного препарата, изменяющего течение РС (ПИТРС), но и условия своевременного и безопасного переключения с других ПИТРС. Группа неврологов-экспертов из различных клиник России представляет консенсус по практическим аспектам переключения пациентов с ВАРС с других ПИТРС на кладрибин в таблетках, зарегистрированный на территории России в марте 2020 г. Обсуждаются вопросы показаний к смене терапии, приводятся показания, противопоказания и условия начала терапии кладрибином. Подробно освещены процедура и результаты консенсуса экспертов, на основе которых разработаны рекомендации по переключению на кладрибин в таблетках с каждого из ПИТРС, зарегистрированных в России для лечения РС.

Ключевые слова: высокоактивный рассеянный склероз; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; кладрибин в таблетках.

Контакты: Наталья Агафоновна Тотолян; ntotolyan@mail.ru

Для ссылки: Тотолян НА, Алифирова ВМ, Бахтиярова КЗ и др. Рекомендации по переключению пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на кладрибин в таблетках. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):138–145. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-138-145

Recommendations for switching patients with highly active multiple sclerosis from other disease modifying drugs for multiple sclerosis to cladribine tablets

Totolyan N.A.¹, Alifirova V.M.², Bakhtiyarova K.Z.^{3,4}, Boyko A.N.^{5,6}, Vlasov Ya.V.⁷, Goncharova Z.A.⁸, Zakharova M.N.⁹, Kasatkin D.S.¹⁰, Kotov S.V.¹¹, Nilov A.I.¹², Sivertseva S.A.¹³, Sokolova A.A.^{14,15}, Spirin N.N.¹⁰, Khabirov F.A.^{16,17}, Paradnika D.¹⁸

¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ³G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Republican Center for Multiple Sclerosis, Ufa; ⁴Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁶Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; ⁷Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ⁸Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁹Research Center of Neurology, Moscow; ¹⁰Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ¹¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ¹²V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ¹³АО «Neftyanik» Primary Healthcare Unit, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen; ¹⁴Khanty-Mansi State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra; ¹⁵District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra; ¹⁶Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁷Republican Clinical Neurology Center, Kazan; ¹⁸ООО «Merk», Moscow
¹6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ²2, Moskovsky High Road, Tomsk 634050, Russia; ³3, Lenin St., Ufa 450008, Russia; ⁴132, Dostoevsky St., Ufa 450087, Russia; ⁵1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ⁶1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ⁷89, Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia; ⁸29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ¹⁰5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ¹¹61/2, Shchepkin St., Moscow 129110, Russia; ¹²159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; ¹³8, Yuri Semovskikh St., Build. 1, Tyumen 625000, Russia; ¹⁴40, Mir St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia; ¹⁵40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia; ¹⁶36, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ¹⁷13, Vatutin St., Kazan 420021, Russia; ¹⁸35, Valovaya St., Moscow 115054, Russia

The need for optimal treatment of the active forms of multiple sclerosis (MS), especially highly active MS (HAMS), poses a number of difficult problems for specialists, including not only the choice of a highly effective disease-modifying drug for MS (DMDMS), but also conditions for the timely and safe switching from other DMDMS. A group of expert neurologists from various clinics in Russia presents a consensus on the practical aspects of switching patients with HAMS from other DMDMS to cladribine tablets, which has been registered in Russia in March 2020. The paper discusses indications for changing therapy and gives indications, contraindications, and conditions for initiating cladribine therapy. It details the procedure and results of the expert consensus, on the basis of which the recommendations have been developed to switch to cladribine tablets from each of the DMDMS registered in Russia for the treatment of MS.

Keywords: highly active multiple sclerosis; disease-modifying drugs for multiple sclerosis; cladribine tablets.

Contact: Natalia Agafonovna Totolyan; ntotolyan@mail.ru

For reference: Totolyan NA, Alifirova VM, Bakhtiyarova KZ, et al. Recommendations for switching patients with highly active multiple sclerosis from other disease-modifying drugs for multiple sclerosis to cladribine tablets. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):138–145. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-138-145

Вопросы смены терапии при рассеянном склерозе

Рассеянный склероз (РС) — хроническое иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы, которое диагностируется в молодом возрасте и сопровождает пациента в течение всей жизни [1]. Несмотря на большое число разработанных в последние десятилетия препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), заболевание во многих случаях не удается полностью контролировать. Основной целью долговременной терапии РС является предупреждение прогрессирования болезни и нарастания инвалидизации [2].

Учитывая хронический характер РС, для достижения оптимального контроля над заболеванием может потребоваться смена терапии ПИТРС, причем неоднократно. Переключение пациента с одного препарата на другой стало рутинной практикой [3]. Современные ПИТРС различаются по механизмам действия на иммунную систему, степени влияния на активность процесса, профилю безопасности, соотношению пользы и рисков, способам дозирования и требованиям к мониторингу. Все эти аспекты, наряду с индивидуальными особенностями пациента, такими как

демографические характеристики, активность РС, статус по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), сопутствующая патология, а также образ жизни и вопросы планирования семьи, следует учитывать при назначении терапии.

Самой частой формой заболевания (более 80% случаев) является ремиттирующий РС (РРС) с чередованием клинических обострений и ремиссий [4]. Внутри этой группы выделяют прогностически более неблагоприятный высокоактивный РС (ВАРС), доля которого составляет при первичной постановке диагноза от 4 до 15% [2]. Для ВАРС характерны высокая частота обострений и ускоренное накопление неврологического и когнитивного дефицита, приводящее к быстрой инвалидизации [2, 4].

Современные высокоэффективные ПИТРС, действие которых часто основано на хронической иммуносупрессии и может быть сопряжено с нежелательными нарушениями иммунного надзора, в большинстве случаев принято назначать в качестве терапии второй линии, при неэффективности базовой терапии. Но в отношении пациентов с ВАРС возможно и целесообразно использование высокоэффективных ПИТРС как терапии первой линии,

а также обосновано максимально быстрое переключение на более эффективный ПИТРС при отсутствии ответа или субоптимальном ответе на терапию первой линии [5]. В настоящее время нет единых критериев субоптимального ответа и рекомендаций по смене терапии. В публикации 2020 г. эксперты Канадской рабочей группы по изучению РС (Canadian Multiple Sclerosis Working Group) выделяют ряд «более значимых» клинических и МРТ-параметров при мониторинге терапии, наличие любого из которых рассматривается как показание к смене препарата (табл. 1) [5].

Российская клиническая практика также опирается на критерии неэффективности терапии ПИТРС, опубликованные в 2014 и 2018 гг., в которых учтены категории как субоптимального ответа, так и отсутствия ответа на проводимую терапию (табл. 2) [6, 7]. Три группы параметров – обострения РС, нарастание неврологического дефицита (EDSS) и показатели МРТ – учитываются в совокупности.

Следует подчеркнуть, что в подгруппе пациентов с ВАРС смена терапии должна происходить насколько возможно быстро при максимальном соблюдении условий безопасности. Помимо субоптимального ответа на терапию, существуют и другие причины, приводящие к необходимости рассматривать вопрос о переключении пациента на другой препарат. К ним относятся вопросы безопасности и переносимости терапии, приверженность терапии (особенно при необходимости постоянного приема препаратов), образ жизни пациента,

а также планирование беременности. При смене терапии рекомендуется принимать во внимание иммуносупрессию как следствие терапии ПИТРС, с дополнительными рисками в отношении иммунной системы, необходимость соблюдения периода отмывки, вероятность ребаунд-эффекта, а также риск возникновения инфекций, включая оппортунистические.

В настоящей статье представлены рекомендации по переключению пациентов с других ПИТРС на кладрибин в таблетках – новый препарат, представляющий собой сред-

Таблица 1. *Рекомендуемые критерии смены терапии при РРС: смена препарата показана при наличии любого из «более значимых» параметров [5]*

Параметры, оцениваемые при смене терапии	«Менее значимые» параметры	«Более значимые» параметры
Частота обострений	Одно обострение в течение первых 2 лет терапии	Два и более обострений в течение первых 2 лет терапии
Тяжесть обострений	<ul style="list-style-type: none"> • Легкая • Без функциональных нарушений (работа, учеба, повседневная активность) • Без вовлечения моторных функций/мозжечка/ствола/сфинктеров 	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренная или тяжелая • Функциональные нарушения • Вовлечение моторных функций/мозжечка/ствола/сфинктеров
Восстановление функций после обострения	<ul style="list-style-type: none"> • Полное восстановление через 6 мес • Без функциональных нарушений • Нарастание EDSS ≤1 балла через 6 мес 	<ul style="list-style-type: none"> • Неполное восстановление через 6 мес • Функциональные нарушения • Нарастание EDSS >1 балла через 6 мес*
МРТ	Один новый очаг	Три и более новых очагов на фоне терапии**

Примечания. *Нарастание >1,5 балла, если исходная EDSS = 0; любое нарастание EDSS при исходном значении EDSS >5,5 расцениваются как «более значимый» параметр; **наличие более чем одного очага в спинном мозге расценивается как «более значимый» параметр.

Таблица 2. *Критерии неэффективности терапии ПИТРС при наблюдении в течение 1 года [6]*

Оценка ответа на терапию	Частота обострений за год наблюдения	Нарастание неврологического дефицита за год наблюдения	Показатели МРТ	План действий
Отсутствие ответа	Как минимум одно умеренное или тяжелое обострение	Нарастание на 1–2 балла по шкале EDSS	≥1 Gd+ очагов на T1-ВИ и/или ≥2 новых или увеличившихся очагов на T2-ВИ	Переключение на ПИТРС второй линии
	Два и более умеренных или тяжелых обострений	Нет	≥1 Gd+ очагов на T1-ВИ и/или ≥2 новых или увеличившихся очагов на T2-ВИ	
	Два и более умеренных или тяжелых обострений	Нарастание на 1–2 балла по шкале EDSS	Без динамики	
Субоптимальный ответ	Одно умеренное или тяжелое обострение	Нет	≥1 Gd+ очагов на T1-ВИ и/или ≥2 новых или увеличившихся очагов на T2-ВИ	Оценка через 6 мес, при субоптимальном ответе через 6 мес – переключение на ПИТРС второй линии
	Одно легкое обострение	Нарастание на 2 балла по шкале EDSS (или нарастание на 1 балл за 6 мес)	Нет изменений или только нарастание атрофии мозга	
	Два умеренных обострения	Нет	Нет изменений	

Примечание. ВИ – взвешенные изображения; Gd+ – накапливающие гадолиний очаги на T1-ВИ.

ство селективной терапии иммунореконституции, зарегистрированный на территории Российской Федерации в марте 2020 г. для лечения пациентов с ВАРС.

Кладрибин в таблетках – показания и условия назначения препарата

Кладрибин – нуклеозидный аналог 2'-дезоксиаденозина, активируется преимущественно в лимфоцитах. Клетки врожденного иммунного ответа в меньшей степени подвержены воздействию кладрибина, чем клетки, обеспечивающие адаптивный иммунный ответ, из-за разных уровней экспрессии дезоксицитидинкиназы и 5'-нуклеотидазы, что определяет различия в чувствительности клеток иммунной системы к кладрибину [8].

Эффективность терапии кладрибином в таблетках при РС продемонстрирована в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях CLARITY [9] и CLARITY Extension [10]. Препарат подтвердил высокую эффективность в отношении основных параметров – снижения частоты обострений РС, риска прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS и МРТ-показателей активности болезни. Ретроспективный анализ данных показал, что кладрибин в таблетках демонстрирует более высокую эффективность у пациентов с высокой активностью заболевания [11].

Профиль безопасности кладрибина в таблетках, по данным вышеупомянутых исследований, был сравнительно благоприятным. Частота нежелательных явлений (НЯ) в группе пациентов, принимавших кладрибин, была сходной с таковой в группе плацебо, за исключением лимфопении [9]. Лимфопения – ожидаемое НЯ, связанное с механизмом действия препарата.

Кладрибин в таблетках (Мавенклад®) одобрен для лечения РС более чем в 75 странах, включая страны Европейского союза, Канаду, Австралию (2017) и США (2019). В международной практике кладрибин в таблетках используется как средство терапии первой и второй линии для пациентов с ВАРС. Опыт Норвегии показывает, что 26% пациентов, получающих кладрибин в таблетках, ранее не получали других ПИТРС, т. е. кладрибин назначен в качестве первой линии терапии, при этом у пациентов отмечаются хорошая переносимость и высокая эффективность лечения [12].

В Российской Федерации кладрибин в таблетках (Мавенклад®) **показан** для лечения взрослых пациентов с ВАРС, подтвержденным данными клинических и радиологических исследований [13], а именно:

- 1) пациентам с одним обострением в течение предшествующего года и по крайней мере одним накапливающим контрастное вещество (Gd+) очагом или девятью и более выявляемыми на Т2-ВИ очагами на фоне проводимой терапии другим ПИТРС;
- 2) пациентам с двумя или более обострениями в течение предшествующего года, независимо от того, проводилась терапия ПИТРС или нет.

Клинические ситуации, когда кладрибин в таблетках рекомендован и может быть одним из препаратов выбора, следующие [14]:

- при переключении с ПИТРС первой линии у пациентов с ВАРС (по соображениям эффективности);
- при переключении с ПИТРС второй линии у пациентов с ВАРС (по соображениям эффективности);

- при старте терапии ВАРС, особенно у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами;
- пациенткам с ВАРС, планирующим беременность в среднесрочной перспективе (через 2–3 года);
- пациентам с ВАРС, ведущим активный образ жизни или с низкой приверженностью терапии;
- пациентам с ВАРС, требующим смены терапии из-за риска НЯ (по соображениям безопасности).

Противопоказания и условия начала терапии кладрибином в таблетках изложены в табл. 3, а также в инструкции по медицинскому применению [13].

Гематологические критерии начала и продолжения терапии кладрибином в таблетках:

- число лимфоцитов должно быть в пределах нормы перед началом 1-го года лечения и $\geq 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ перед началом 2-го года лечения;
- рекомендуется проводить развернутый общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой через 2 и 6 мес от начала терапии в 1-й и 2-й год лечения;
- при необходимости второй годовой курс можно отложить до 6 мес с целью восстановления числа лимфоцитов. Если восстановление занимает свыше 6 мес, продолжение терапии не проводят [13].

Перевод пациентов с других ПИТРС на кладрибин в таблетках

Поскольку опыт переключения пациентов с терапии другими ПИТРС на кладрибин в таблетках в настоящее время ограничен, возникает необходимость в разработке практических рекомендаций, которыми могли бы руководствоваться неврологи, оказывающие помощь пациентам с РС, в своей ежедневной практике.

Методика подготовки рекомендаций

В ходе подготовки рекомендаций по переключению пациентов с других ПИТРС на кладрибин в таблетках использовался многоступенчатый консенсусный подход. На основании данных литературы [3–5, 15], результатов клинических исследований и реальной клинической практики применения кладрибина в таблетках [8–12, 16, 17], а также очного обсуждения был подготовлен проект рекомендаций по переключению пациентов с ПИТРС первой и второй линии, таких как интерферон β (ИФН β), глатирамера ацетат (ГА), диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, натализумаб, алетмузумаб, окрелизумаб и митоксантрон, на кладрибин в таблетках.

Проект рекомендаций в формате утверждений для голосования был выслан неврологам, являющимся экспертами в области демиелинизирующих заболеваний и представляющим ведущие российские медицинские учреждения и центры по изучению РС. Участники разрабатываемого проекта с помощью электронной системы голосования SurveyMonkey оценили степень своего согласия (от 1 до 9 баллов) с рекомендациями по переводу с каждого препарата. Консенсус считался достигнутым, а рекомендация принятой, если $\geq 75\%$ респондентов оценили свое согласие в 7–9 баллов. Результаты голосования были вынесены на обсуждение участников совета экспертов в формате видеоконференции, после чего участники также

проголосовали по рекомендациям, требовавшим дополнительного обсуждения. В голосовании по основным вопросам переключения с других ПИТРС на кладрибин в таблетках приняли участие 15 специалистов – экспертов в области лечения РС.

Ниже представлены консенсусные рекомендации по переключению пациентов с других ПИТРС на кладрибин в таблетках, принятые в результате дистанционного голосования и обсуждения группой экспертов. Степень согласия отражает долю экспертов, оценивших свое согласие с рекомендацией в 7 баллов и более. В резюмированной форме рекомендации представлены в табл. 3.

Консенсусные рекомендации по переключению пациентов с других ПИТРС на кладрибин в таблетках

Перевод пациентов с ИФНβ или ГА:



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Период отмывки не требуется.
3. Для исключения возможного влияния каждого препарата на показатели крови (лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения) и на показатели функции печени необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспаргатаминотрансфераза – АСТ, билирубин).

Перевод пациентов с терифлуномида:



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Если пациент провел процедуру ускоренной отмывки в соответствии с инструкцией (колестирамин 8 г 3 раза в день в течение 11 дней или активированный уголь 50 г порошка каждые 12 ч в течение 11 дней), то терапию кладрибином можно начинать через 4 нед.
3. Если процедуру ускоренной отмывки пройти невозможно, то период отмывки должен составлять 3,5 мес.
4. Для исключения отклонений показателей крови и печеночных показателей необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин).

Перевод пациентов с диметилфумарата:



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Период отмывки не требуется.
3. Для исключения возможного влияния каждого препарата на показатели крови (лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения) и на показатели функции печени необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин).

Перевод пациентов с финголимода:



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Период отмывки 8 нед.
3. Для исключения отклонений показателей крови (общая гематология) и печеночных показателей необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ).

Перевод пациентов с натализумаба:



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Период отмывки – 8–12 нед.
3. Для исключения отклонений показателей крови (общая гематология) и печеночных показателей необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин).
4. МРТ головного мозга, включая режим FLAIR, режим DWI (по возможности), должна быть выполнена в течение 1 мес после завершения терапии натализумабом и дополнительно через 8–12 нед после прекращения терапии для исключения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) (второе МРТ-исследование выполняется максимально близко к началу терапии кладрибином).
5. Необходимо выполнить анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на ДНК вируса Джона Каннингема (JCV), если клинические или МРТ-данные позволяют предположить ПМЛ.

Перевод пациентов с алемтузумаба:



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Период отмывки – 12 мес.
3. Для исключения отклонений показателей крови (общая гематология) и печеночных показателей необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин).
4. Перед началом терапии целесообразно провести фенотипирование лимфоцитов.
5. Контроль анализа крови (тромбоциты) и уровня белка в моче ежемесячно в течение 4 лет для раннего выявления возможных аутоиммунных осложнений терапии алемтузумабом.

Перевод пациентов с окрелизумаба:

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.



Степень согласия

2. Период отмывки – 6–12 мес (предпочтительнее 9–12 мес).
3. Для исключения отклонений показателей крови (общая гематология) и печеночных показателей необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин).
4. Перед началом терапии целесообразно провести фенотипирование лимфоцитов.

Перевод пациентов с митоксантрона:



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Период отмывки должен составлять 6 мес.
3. Для исключения отклонений показателей крови (общая гематология) и печеночных показателей необходимо провести общий клинический анализ крови и биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин).
4. Необходимо провести электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) с определением фракции выброса левого желудочка.
5. Перед началом терапии целесообразно провести фенотипирование лимфоцитов.

Примечание. Решение в отношении периода отмывки (6–12 мес) должно приниматься индивидуально, в зависимости от полученной кумулятивной дозы митоксантрона, уровня лимфопении, фракции выброса по данным ЭхоКГ и онкологических рисков. Также в ходе голосования и обсуждения 53,8% экспертов оценили свое согласие в 7 баллов и более для периода отмывки после митоксантрона продолжительностью в 12 мес.

И хотя формально эту рекомендацию нельзя считать принятой (степень согласия не достигла 75%), было предложено учесть ее в качестве примечания к основной рекомендации.

Заключение

ПИТРС следует назначать максимально рано, терапия должна продолжаться до возникновения условий, требующих смены препарата. К последним относятся отсутствие ответа на терапию или субоптимальный ответ, выраженные НЯ, низкая приверженность терапии, изменение обстоятельств жизни пациента (условия работы, планирование семьи) или сочетание нескольких факторов. При выборе нового препарата, помимо эффективности, имеют значение безопасность, в том числе долгосрочная, хорошая переносимость, режим дозирования, необременительные условия мониторинга терапии, возможность планирования семьи в среднесрочной перспективе. Продолжительность иммуносупрессии, обусловленной механизмами действия предшествующей терапии ПИТРС, также необходимо учитывать.

В связи с этим появление нового высокоэффективного препарата кладрибин в таблетках, с удобным режимом дозирования (максимально 20 таблеток за 2-летний период терапии), обладающего к тому же наилучшим соотношением польза/риск среди высокоэффективных ПИТРС [18] и минимальными требованиями к мониторингу, будет способствовать достижению контроля над активностью заболевания и улучшению качества жизни пациентов с ВАРС.

Предложенные рекомендации, наряду с инструкцией по применению лекарственного препарата Мавенклад® и руководством по минимизации рисков, помогут практическому врачу в случае необходимости правильно осуществить смену терапии, добиться максимальной пользы для пациента и свести к минимуму возможные риски.

Таблица 3. Рекомендации по переключению пациентов на кладрибин в таблетках с других ПИТРС

Показатель	Рекомендации
Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенная чувствительность к кладрибину или другим компонентам препарата, в том числе непереносимость фруктозы • Обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит) • ВИЧ-инфекция • Начало терапии кладрибином у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (см. раздел инструкции «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)^а • Средняя и тяжелая степень почечной (клиренс креатинина <60 мл/мин) или печеночной недостаточности (см. раздел инструкции «Особые указания»)^б • Прием совместно с другими препаратами, изменяющими течение РС, в том числе с ИФНβ • Вакцинация живыми, в том числе аттенуированными, вакцинами • Беременность, период лактации • Детский возраст – до 18 лет (недостаточно клинических данных)
Условия начала терапии кладрибином в таблетках	<ul style="list-style-type: none"> • Исключить ВИЧ-инфекцию, активные и латентные инфекции (туберкулез, гепатит В и С) • В случае острой инфекции отложить начало терапии до ее полного разрешения • Пациентам без указания в анамнезе на перенесенную инфекцию, вызываемую вирусом varicella zoster (VZV), рекомендуется вакцинация против VZV за 4–6 нед до начала терапии • Выполнить МРТ головного мозга (не позднее чем за 3 мес до начала терапии) • Исключить активные злокачественные новообразования^с • Терапия кладрибином в таблетках не должна начинаться ранее 4–6 нед после вакцинации живыми или аттенуированными вакцинами во избежание активации инфекции • Число лимфоцитов должно быть в норме перед началом 1-го года лечения и $\geq 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ перед началом 2-го года лечения

Продолжение табл. 3

Показатель	ИФНβ и ГА	Диметил- фумарат	Терифлу- номид	Финго- лимод	Натали- зумаб	Алемту- зумаб ^d	Окрели- зумаб	Мито- ксантрон
Период отмывки	–	–	4 нед ^e или 3,5 мес	8 нед	8–12 нед	12 мес	6–12 мес (предпоч- тительнее 9–12 мес)	6 мес ^f
Общий клинический анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+
Количество лейкоцитов	В пределах референтных значений							
Количество лимфоцитов	≥1·10 ⁹ /л							
Количество тромбоцитов	В пределах референтных значений							
Фенотипирование лимфоцитов	–	–	–	–	–	Целесо- образно	Целесо- образно	Целесо- образно
Биохимический анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+
АЛТ	В пределах референтных значений							
АСТ	В пределах референтных значений							
Билирубин	В пределах референтных значений							
МРТ ^g	Не позднее 3 мес до начала терапии	В течение 1 мес и через 8–12 нед после прекращения терапии натализумабом	Не позднее 3 мес до начала терапии	Не позднее 3 мес до начала терапии	Не позднее 3 мес до начала терапии			
Анализ ЦСЖ на ДНК JCV	–	–	–	–	Необходимо выполнить, если клинические и МРТ-данные предполагают ПМЛ	–	–	–
Рентгенография органов грудной клетки	+	+	+	+	+	+	+	+
Анализ на антитела к ВИЧ, анти-HCV и HBsAg	+	+	+	+	+	+	+	+
ЭКГ, ЭхоКГ с определением фракции выброса	–	–	–	–	–	–	–	+
Исключение печеночной недостаточности	Индекс Чайлд-Пью <6							
Исключение почечной недостаточности	Клиренс креатинина >60 мл/мин							

Примечания. Анти-HCV – антитела к вирусу гепатита С; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В. ^aИспользование препарата у иммунокомпрометированных пациентов, включая пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (например, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин или азатиоприн) или длительное лечение глюкокортикоидами, противопоказано из-за риска дополнительного влияния на иммунную систему. ^bКлинические исследования по применению препарата Мавенклад[®] у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. ^cВ случае указания на злокачественное новообразование в анамнезе вопрос решается индивидуально с учетом соотношения пользы и риска. ^dВ течение 48 мес после последней инфузии алемтузумаба необходимо проводить: полный клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов (ежемесячно); определение концентрации креатинина в сыворотке крови (ежемесячно); общий анализ мочи и микроскопию осадка (ежемесячно); исследование функции щитовидной железы, например определение уровня тиреотропного гормона (каждые 3 мес). ^eВ случае проведения процедуры ускоренной отмывки (колестирамин 8 г 3 раза в день в течение 11 дней или активированный уголь 50 г порошка каждые 12 ч в течение 11 дней) терапию кладрибином можно начинать через 4 нед. ^fРешение в отношении периода отмывки (6–12 мес) должно приниматься индивидуально, в зависимости от полученной кумулятивной дозы митоксантрона, уровня лимфопении, фракции выброса по данным ЭхоКГ и онкологических рисков. ^gДля исключения ПМЛ, включая режим FLAIR; режим DWI (по возможности).

1. Grand'Maison F, Yeung M, Morrow SA, et al. Sequencing of disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: a theoretical approach to optimizing treatment. *Curr Med Res Opin.* 2018 Aug;34(8):1419–30. doi: 10.1080/03007995.2018.1458023. Epub 2018 Apr 18.
2. Diaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 May;30:215–24. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.039. Epub 2019 Jan 24.
3. Coyle PK. Switching therapies in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2013 Apr;27(4):239–47. doi: 10.1007/s40263-013-0042-5
4. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One.* 2020 May 1;15(5):e0231846. doi: 10.1371/journal.pone.0231846. eCollection 2020.
5. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Canad J Neurol Sci.* 2020;47:437–55. doi: 10.1017/cjn.2020.66
6. Бойко АН, Бойко ОВ, Гусев ЕИ. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014;114(10):77–91. [Boyko AN, Boyko OV, Gusev YeI. The choice of the optimal drug for pathogenic treatment of multiple sclerosis: a current state of the problem (a review). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2014;114(10):77–91 (In Russ.).]
7. Boiko AN, Gusev EI. Contemporary Algorithms for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis Based on Individual Assessment of Patients' Status. *Neurosci Behav Physiol.* 2018;48(7):870–82. doi: 10.1007/s11055-018-0642-0
8. Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017 Oct;14(4):874–87. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4.
9. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):416–26. doi: 10.1056/NEJMoa0902533. Epub 2010 Jan 20.
10. Giovannoni G, Sorensen PS, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scleros J.* 2018;24(12):1594–604. doi: 10.1177/1352458517727603
11. Giovannoni G, Sorensen PS, Cook S, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scleros J.* 2019;25(6):819–27. doi: 10.1177/1352458518771875
12. Celius EG, Berg-Hansen P. Cladribine as treatment of multiple sclerosis, real world experience. *Mult Scleros J.* 2019;25:527–8.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мавенклад (кладрибин). Доступно по ссылке: https://medi.ru/instrukciya/mavenklad_16806/ [Instructions for medical use of the drug Mavenclad (cladribine). Available from: https://medi.ru/instrukciya/mavenklad_16806/ (In Russ.).]
14. Бахтиярова КЗ, Бойко АН, Власов ЯВ и др. Рекомендации по использованию кладрибина в таблетках для патогенетического лечения пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):93–9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-93-99 [Bakhtiyarova KZ, Boyko AN, Vlasov YaV, et al. Recommendations for the use of cladribine tablets for the pathogenetic treatment of patients with highly active multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(3):93–9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-93-99 (In Russ.).]
15. KKNMS Guidelines. 3rd ed. July 2018. Available from: https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2018/11/KKNMS_Qualit%C3%A4tshandbuch-MS-NMOSD_2018_webfrei.pdf (accessed 20 April 2020).
16. Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Apr;29:157–67. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.021. Epub 2018 Nov 20.
17. Sorensen PS, Heick A, Petersen T, et al. Danish experience with cladribine tablets in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A nationwide study. *Mult Scleros J.* 2019;25:165.
18. Vermersch P, Martinelli V, Pflieger C, et al. Benefit-risk Assessment of Cladribine Using Multicriteria Decision Analysis (MCDA) for Patients With Relapsing–remitting Multiple Sclerosis. *Clin Ther.* 2019 Feb;41(2):249–60.e18. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.12.015

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
14.09.2020/3.10.2020/9.10.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией LLC Merck. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также приняты решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by LLC Merck. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Толоян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
Алифиров В.М. <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>
Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>
Гончарова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>
Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>
Касаткин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>
Нилов А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4489-3800>
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>
Соколова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5258-0017>
Спирич Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>
Хабиров Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>
Парадника Д. <https://orcid.org/0000-0002-7106-9078>