



PMJ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Неврология. Болевой синдром

MAIN TOPIC
NEUROLOGY AND PAIN



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Баранова Анча, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Into-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

Калужин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Демикова Наталья Сергеевна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Хуснутдинова Эльза Камильевна, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РМЖ.
Медицинское обозрение

Т. 6, № 10, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 321714

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).
Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ
«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons
«Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2021 – 0,590

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

31.10.2022

Главные редакторы номера:
профессор П.Р. Камчатнов, профессор Е.В. Екушева

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Клиническая эффективность и безопасность
применения препарата Ракстан-сановель у пациентов
с острой болью в поясничном отделе позвоночника
(результаты многоцентрового постмаркетингового
обсервационного исследования)**
*А.Б. Данилов, Д.М. Меркулова, С.А. Живолупов,
Ф.И. Девликамова, Б.М. Доронин, В.А. Широков,
Е.В. Белязина, А.Н. Комаров* 541

**Оценка эффективности применения
пятиминутного когнитивного теста
у недементных пациентов с когнитивными
нарушениями (пилотное исследование)**
К.П. Тужиков, В.Б. Войтенков, Е.В. Екушева 551

ОБЗОРЫ

**Невропатические болевые синдромы у больных
с рассеянным склерозом: патогенез, диагностика,
тактика ведения пациентов**
*Д.В. Киселев, Н.Н. Спирин,
Н.С. Баранова, М.С. Карпова* 556

**Головная боль напряжения:
современные данные нейробиологии
и возможности лечения**
А.В. Сергеев 563

**Эффективность неденатурированного
и гидролизованного коллагена II типа
в терапии болевого синдрома**
*О.А. Шавловская, И.А. Бокова,
И.Д. Романов, Н.И. Шавловский* 571

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Десять принципов применения ингибиторов
холинэстеразы для лечения деменции
в клинической практике**
А.Д. Чеботарева, О.С. Левин 576

**Эффективность адаптированного протокола
комплексной иммуносупрессивной терапии
«флударабин-циклофосфамид-дексаметазон-
ритуксимаб» при лечении синдрома CLIPPERS
(клиническое наблюдение)**
*А.Ю. Полушин, Ю.Р. Залялов, А.А. Цынченко,
Е.И. Лопатина, Д.Ю. Заморина, Я.Б. Скиба,
Д.И. Скулябин, О.В. Сергиеня* 580

**ROEMS-синдром с дебютом заболевания
в виде дизиммунной хронической полинейропатии**
*В.В. Коротаева, Я.Б. Кушнир, О.В. Кудяшева,
А.Ю. Полушин, В.С. Краснов* 589

**Нейровизуализация у пациентов детского
возраста с впервые возникшим
эпилептическим статусом**
Е.А. Кулиш, В.М. Фролова 596

СОБЫТИЯ

**Оптимальные стратегии нейропротекции
на всех этапах неврологического лечения** 600

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ancha Baranova, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergriks, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Vera L. Izhevskaya, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation
Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Marina A. Kinkulkina, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenasheva, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Olga N. Titova, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazylov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vazel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Verkin, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Natal'ya S. Demikova, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhewsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Alena P. Sidenkova, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Elza K. Khusnutdinova, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Russian Medical Inquiry

T. 6, № 10, 2022

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>

Editor-in-chief

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Yuliya E. Efremova

Scientific Editors

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Director of Development

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 321714

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law
No. 436-FZ «On Protection of Children from Information
Harmful to Their Health and Development»
do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does
not always coincide with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

▲ — for publicity

Open price

Date of issue:

October 31, 2022

Chief Editors of the Issue:
professor Pavel R. Kamchatnov, professor Evgeniya V. Ekusheva

Contents

ORIGINAL RESEARCH

- Clinical efficacy and safety of the Rakstan-Sanovel in patients with acute low back pain (results of a multicenter postmarketing observational study)**
A.B. Danilov, D.M. Merkulova, S.A. Zhivolupov, F.I. Devlikamova, B.M. Doronin, V.A. Shirokov, E.V. Balyazina, A.N. Komarov 541
- Evaluating the efficiency of a five-minute cognitive test for the use in non-demented patients with cognitive declines (a pilot study)**
K.P. Tuzhikov, V.B. Voitenkov, E.V. Ekusheva 551

REVIEW ARTICLES

- Neuropathic pain syndromes in patients with multiple sclerosis: pathogenesis, diagnosis, patient management**
D.V. Kiselev, N.N. Spirin, N.S. Baranova, M.S. Karpova 556
- Tension headache: modern neurobiology data and treatment options**
A.V. Sergeev 563
- Efficacy of undenatured and hydrolyzed type II collagen in the treatment of pain syndrome**
O.A. Shavlovskaya, I.A. Bokova, I.D. Romanov, N.I. Shavlovsky 571

CLINICAL PRACTICE

- Ten principles of using the cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia in clinical practice**
A.D. Chebotareva, O.S. Levin 576
- Efficacy of the adapted protocol of complex immunosuppressive therapy regimen "fludarabine-cyclophosphamide-dexamethasone-rituximab" in CLIPPERS syndrome (clinical case)**
A.Yu. Polushin, Yu.R. Zalyalov, A.A. Tsynchenko, E.I. Lopatina, D.Yu. Zamorina, Ya.B. Skiba, D.I. Skulyabin, O.V. Sergiyenya 580
- POEMS-syndrome with the disease onset in the form of chronic dysimmune neuropathy**
V.V. Korotaeva, Ya.B. Kushnir, O.V. Kudyasheva, A.Yu. Polushin, V.S. Krasnov 589
- Neuroimaging in pediatric patients with new-onset status epilepticus**
E.A. Kulish, V.M. Frolova 596

EVENTS

- Optimal neuroprotection strategies at all stages of neurological treatment** 600

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-541-550

Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Ракстан-сановель у пациентов с острой болью в поясничном отделе позвоночника (результаты многоцентрового постмаркетингового обсервационного исследования)

А.Б. Данилов¹, Д.М. Меркулова², С.А. Живолупов³, Ф.И. Девликамова⁴,
Б.М. Доронин⁵, В.А. Широков^{6,7}, Е.В. Балязина⁸, А.Н. Комаров⁹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

³Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁴КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

⁵ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

⁶ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

⁷ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

⁸ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

⁹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ эффективности (скорость наступления, сила и продолжительность обезболивания) и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) Ракстан-сановель (флурбипрофен; далее — Ракстан) в комплексном лечении пациентов с острой БНЧС.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 210 пациентов с острой БНЧС, рандомизированные на 2 однотипные группы по 105 человек. В контрольной группе (КГ) применялась стандартная схема лечения в течение двух последовательных недель. Медикаментозная терапия включала любой НПВП (кроме препарата Ракстан), миорелаксанты, витамины группы В в дозах, рекомендованных в инструкции по применению препарата; немедикаментозная терапия — физические упражнения или физиотерапию (пациенты могли получать один из этих методов лечения или их комбинацию) по усмотрению врача. В основной группе (ОГ) для купирования болевого синдрома использовался Ракстан в сочетании с другой необходимой сопутствующей терапией (миорелаксанты, витамины группы В, физические упражнения и физиотерапия). Динамику клинического статуса анализировали по следующим шкалам: ВАШ боли, опросники Роланда — Морриса, CGI (для оценки общего клинического впечатления врача и пациента), EQ-5D-5L. Общая длительность наблюдения составила 10 дней приема препарата, а также 2 последующие недели.

Результаты исследования: большинство пациентов составили женщины (количественная пропорция мужчин и женщин 1:1,4); средний возраст 43,5 [29; 57] года с длительностью заболевания 14,4±6,3 сут. Спондилоартроз на уровне поясничного отдела позвоночника оказался преимущественным триггером боли у 105 (50%) пациентов, поражение крестцово-подвздошного сочленения — у 39 (18,6%), дегенеративно-дистрофические изменения межпозвонкового диска — у 66 (31,4%). Большинство (68%) пациентов в обеих группах имели умеренный уровень боли со значением по ВАШ 45–74 баллов. К концу курса терапии средняя разница между группами по ВАШ составила 19 баллов. К окончанию курса терапии 90% пациентов ОГ достигли нулевого уровня боли по ВАШ, в то время как в КГ — только 50%. Кроме того, через 2 нед. после окончания лечения в ОГ не зарегистрировано ни одного рецидива боли, а улучшение оценки функционального состояния по опроснику Роланда — Морриса в ОГ составило 69% (41,6 балла), в КГ — только 24% (14,3 балла). Оценка общего клинического впечатления врача по опроснику CGI в ОГ показала, что 86 пациентов из 105 оценили свое состояние как «полностью нормальное», в то время как в КГ только 1 пациент дал такую оценку. Нежелательные явления (тошнота, боль в желудке, головокружение, диарея) отмечены у 4 пациентов КГ.

Заключение: применение препарата Ракстан позволяет ускорить выздоровление пациентов с острой БНЧС без развития дополнительных побочных явлений, что может иметь существенное преимущество в рациональной терапии, профилактике хронизации и повторных обострений у больных данной категории.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острая боль в области нижней части спины, нестероидные противовоспалительные препараты, флурбипрофен, Ракстан, рецидив.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Данилов А.Б., Меркулова Д.М., Живолупов С.А. и др. Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Ракстан-сановель у пациентов с острой болью в поясничном отделе позвоночника (результаты многоцентрового постмаркетингового обсервационного исследования). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):541–550. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-541-550.

Clinical efficacy and safety of the Rakstan-Sanovel in patients with acute low back pain (results of a multicenter postmarketing observational study)

A.B. Danilov¹, D.M. Merkulova², S.A. Zhivolupov³, F.I. Devlikamova⁴,
B.M. Doronin⁵, V.A. Shirokov^{6,7}, E.V. Balyazina⁸, A.N. Komarov⁹

- ¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
²Central Clinical Hospital "Russian Railways — Medicine", Moscow, Russian Federation
³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation
⁴Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation
⁵Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation
⁶Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation
⁷Medical Research Center for Prevention and Health Protection of Workers of Industrial Enterprises of Rospotrebnadzor, Yekaterinburg, Russian Federation
⁸Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
⁹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to analyze the efficacy (time of onset, severity and duration of pain relief) and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), Rakstan-sanovel (flurbiprofen; further Rakstan), in the complex treatment of patients with acute LBP.

Patients and Methods: the study involved 210 patients with acute LBP, randomly divided into 2 similar groups of 105 subjects. In the control group (CG), a standard treatment regimen was used for two consecutive weeks. Drug therapy included any NSAID (except Rakstan), muscle relaxants, B vitamins in the doses recommended in the patient information leaflet. Non-drug therapy included physical exercise or physiotherapy (patients could receive one of these treatments or a combination of them) as determined by the doctor. In the main group (MG), Rakstan was used to relieve pain in combination with other necessary concomitant therapy (muscle relaxants, B vitamins, physical exercise and physiotherapy). The tendency of clinical condition was analyzed according to the following scales: VAS, Roland-Morris Disability Questionnaire, CGI (to assess the overall clinical impression of the doctor and the patient), EQ-5D-5L. The total duration of drug intake follow-up was 10 days, as well as 2 subsequent weeks.

Results: the majority of patients were female (the quantitative proportion of male and female was 1:1,4); the average age was 43.5 [29; 57] years with a disease duration of 14.4±6.3 days. Lumbar spondylosis was the predominant trigger of pain in 105 (50%) patients, sacroiliac joint injury — in 39 (18.6%), degenerative-dystrophic changes of the intervertebral disc — in 66 (31.4%). The majority (68%) of patients in both groups had a moderate pain level with a score of 45–74 points according to the VAS. By the end of the therapy course, the average difference between groups according to VAS was 19 points. By the end of the therapy course, 90% of patients with MG had reached a zero level of pain according to VAS, while in CG — only 50%. Besides, 2 weeks after the end of treatment, no pain recurrence was registered in the MG, and there was an improvement equaled 69% (41.6 points) in the assessment of the functional state according to the Roland-Morris Disability Questionnaire in the MG, while in the CG it reached only 24% (14.3 points). Assessment of the general clinical impression of the doctor according to the CGI questionnaire in the MG showed that 86 out of 105 patients rated their condition as "completely normal", while in the CG only 1 patient gave such an assessment. Adverse events (nausea, stomach pain, dizziness, diarrhea) were noted in 4 patients of the CG.

Conclusions: the use of Rakstan allows to accelerate the recovery of patients with acute LBP without the development of additional adverse events, which may have a significant benefit in rational therapy, as well as in the prevention of chronification and relapses in patients of this category.

KEYWORDS: acute lower back pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, flurbiprofen, Rakstan, recurrence.

FOR CITATION: Danilov A.B., Merkulova D.M., Zhivolupov S.A. et al. Clinical efficacy and safety of the Rakstan-Sanovel in patients with acute low back pain (results of a multicenter postmarketing observational study). *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(10):541–550 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-541-550.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в области нижней части спины (БНЧС) предполагает неприятные ощущения или дискомфорт в области, располагающейся между нижними ребрами и ягодичными складками, с проекцией или без проекции в нижнюю конечность и возникает ежегодно у 25–40% людей во всем мире, а вероятность того, что в течение жизни у человека возникнет острая БНЧС, составляет 70% [1]. Острая БНЧС продолжается не больше 6 нед., в случае рациональной терапии или вследствие естественных причин (саногенез) регрессирует, но примерно у трети больных хронизируется — сохраняется более года, а еще примерно у 50–80% больных в первый год после неполного купирования острой БНЧС те или иные симптомы основного заболевания (дорсопатия, сакроилеит и др.) повторяются [1, 2].

Острая боль может быть первичной или вторичной (обострение хронически протекающего заболевания); в любом случае она инициируется триггерами, формирующимися вследствие развития дегенеративно-дистрофических процессов в дугоотростчатых суставах, межпозвоночных дисках и крестцово-подвздошном сочленении, а также стеноза позвоночного канала и др. Несмотря на повсемест-

ное применение нейровизуализационного обследования (МРТ, КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника) в дифференциальной диагностике патогенетических форм острой БНЧС, достоверной корреляции между выявленными по данным МРТ изменениями и степенью выраженности болевого синдрома, снижением качества жизни, а также психоэмоциональными расстройствами у данной категории пациентов выявлено не было [3, 4].

Учитывая главенство воспалительной составляющей в генезе острой БНЧС, в базовую схему медикаментозного лечения пациентов данного профиля обычно включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, витамины группы В, хондропротекторы и лечебные блокады, что позволяет дезактивировать триггеры боли и предупредить хронизацию болевого синдрома и других проявлений основного заболевания (например, нарушение статической и динамической функции позвоночника) [2]. Базовая терапия, как правило, дополняется немедикаментозными методами лечения, такими как мануальная терапия, массаж, кинезиологическое тейпирование, лечебная гимнастика, вытяжение позвоночника, физиотерапия, направленные на постепенное увеличение

двигательных возможностей больного, коррекцию осанки и неадаптивного двигательного стереотипа.

Однако разные НПВП неодинаково контролируют острую БНЧС, особенно в части длительности обезболивающего эффекта и качества жизни пациента во время лечения.

Цель исследования: анализ эффективности (скорость наступления, сила и продолжительность обезболивания) и безопасности НПВП Ракстан-сановель (флурбипрофен, далее — Ракстан) в комплексном лечении пациентов с острой БНЧС. Выбор данного препарата обусловлен тем, что флурбипрофен обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием при высокой биодоступности [4].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели на территории Российской Федерации было проведено многоцентровое постмаркетинговое обсервационное исследование. Препарат Ракстан назначался в рамках рутинной клинической практики согласно утвержденной локальной инструкции по применению препарата с указанием доз, продолжительности терапии, популяции и показаний.

Критерии включения в исследование:

- ♦ возраст пациентов от 18 до 65 лет;
- ♦ длительность БНЧС не менее 1 нед. и не более 6 нед. независимо от наличия данных о БНЧС в анамнезе;
- ♦ интенсивность боли по ВАШ не менее 30 баллов;
- ♦ отсутствие указаний на непереносимость флурбипрофена в анамнезе;
- ♦ подписанное пациентом информированное согласие на участие в наблюдательной программе.

Критерии невключения в исследование:

- ♦ применение НПВП менее чем за 1 мес. до момента включения в программу;
- ♦ наличие органических заболеваний нервной системы, психических заболеваний или онкологической патологии;
- ♦ гиперчувствительность к исследуемому препарату или вспомогательным компонентам, в том числе к другим НПВП или ацетилсалициловой кислоте;
- ♦ эрозивно-язвенные поражения или воспалительные заболевания ЖКТ в стадии обострения;
- ♦ бронхиальная астма в сочетании с полипозом слизистой носа;
- ♦ тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- ♦ применение антидепрессантов, антиконвульсантов, опиоидных анальгетиков в период проведения исследования;
- ♦ беременность или лактация;
- ♦ лечение глюкокортикоидами в течение последних 2 мес.;
- ♦ другие состояния, которые делали участие пациента в исследовании невозможным (по мнению исследователя).

Критерии исключения из исследования. Пациент считался исключенным из исследования, если его участие было прекращено до завершения планируемых визитов/оценок, указанных в протоколе. Пациенты могли быть исключены из исследования по любой из следующих причин: развитие нежелательных явлений, непереносимость препарата Ракстан, добровольный отказ пациента от участия, по решению исследователя, другие причины.

В программу были включены 210 пациентов с острой БНЧС, не требующей хирургического лечения. Большинство пациентов составили женщины (количественная пропорция мужчин и женщин 1:1,4); средний возраст 43,5 [29; 57] года с длительностью заболевания 14,4±6,3 сут.

Спондилоартрит на уровне поясничного отдела позвоночника оказался преимущественным триггером боли у 105 (50%) пациентов, поражение крестцово-подвздошного сочленения — у 39 (18,6%), дегенеративно-дистрофические изменения межпозвоночного диска — у 66 (31,4%). Наибольшее количество (68%) пациентов в обеих группах имели умеренный уровень боли с оценкой по ВАШ 45–74 баллов, 20% — сильную боль (75–100 баллов по ВАШ).

До включения в программу все пациенты в полном объеме были проинформированы об условиях участия в программе и подписали форму информированного согласия.

Пациенты, включенные в исследование, были случайным образом (методом конвертов) рандомизированы в 2 однотипные группы. В контрольной группе (КГ) применялась стандартная схема лечения в течение 10 дней: медикаментозная терапия — любой неселективный НПВП, кроме изучаемого препарата (диклофенак по 50 мг 3 р/сут у 70% пациентов и мелоксикам по 15 мг/сут у 30%), миорелаксанты в дозах, рекомендованных в инструкции по применению препарата; немедикаментозная терапия — физические упражнения или физиотерапия (пациенты могли получать один из этих методов лечения или их комбинацию) по усмотрению врача. В основной группе (ОГ) для купирования болевого синдрома использовался Ракстан (по 100 мг 2 р/сут) в сочетании с другой необходимой сопутствующей терапией — миорелаксантами, физическими упражнениями и физиотерапией. Каждый пациент, включенный в исследование, находился под наблюдением в течение 10 дней приема препаратов, а также последующие 2 нед. (всего 4 визита: визит 0 — скрининг, визит 1 — через 1 нед. от начала лечения, визит 2 — через 2 нед. от начала лечения, визит 3 — через 2 нед. после завершения лечения).

Первичной конечной точкой исследования являлась оценка степени снижения интенсивности болевого синдрома после курса лечения препаратом Ракстан (10 дней) по ВАШ в сравнении с другими НПВП. Минимальное клинически значимое различие (МКЗР) для показателя ВАШ составляет 15 пунктов, или 30%. В качестве вторичных конечных точек приняты оценка динамики качества жизни и длительность бессимптомного периода после курса лечения на основании общепринятых критериев:

- ♦ оценка интенсивности боли и связанных с ней функциональных расстройств по опроснику Роланда — Морриса (МКЗР для показателя составляет 5 пунктов);
- ♦ определение качества жизни по опроснику EQ-5D-5L;
- ♦ впечатления врача и пациента об эффективности лечения (7-балльная система оценки общего клинического впечатления по шкале CGI);
- ♦ наличие или отсутствие БНЧС через 2 нед. после окончания лечения.

Особое внимание уделялось контролю безопасности применения исследуемого препарата. Каждое нежелательное явление было задокументировано со ссылкой на интенсивность, дату начала, продолжительность, частоту, лечение, результаты, изменения и дату окончания.

Все данные о включенных пациентах вводили в специально разработанные индивидуальные регистрационные

карты для статистической обработки результатов и были обезличены для сохранения конфиденциальности пациентов. Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносили в базу, сформированную на основе программного обеспечения Excel. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [17]. Для сравнительного анализа качественных параметров пользовались критерием χ^2 или критерием Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критерию t Стьюдента в модификации Уэлча (для нормально распределенных величин) или критерию Манна — Уитни (в случае непараметрических данных). Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05. Сравнение показателей по ВАШ в группах между визитами осуществляли с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых выборок и теста Краскела — Уоллиса. Разницу терапевтического эффекта между визитами оценивали с помощью теста Бхапкара с поправкой Бонферрони для всех парных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы были сопоставимы по половому составу ($\chi^2=0,02$, $p=0,088$), большинство составили женщины — 60 и 62 пациентки в КГ и ОГ соответственно. Средний возраст пациентов КГ составил 44 [33; 52] года, ОГ — 46 [29; 57] лет ($p=0,43$, критерий Манна — Уитни).

Все пациенты завершили исследование. Базовое среднее значение интенсивности боли во всей выборке ($n=210$) по ВАШ составило 60 [50; 70] мм; в рассматриваемых группах по 60 [50; 70] мм, что соответствовало «умеренно выраженной» боли и не имело достоверного различия между группами ($p=0,833$, критерий Манна — Уитни). При этом количество больных из общей выборки со слабой интенсивностью боли (5–44 мм) составило 25 (12%), умеренной (45–74 мм) — 143 (68%), сильной (75–100 мм) — 42 (20%).

В обеих группах от проводимого лечения получен достоверный позитивный эффект по ВАШ, причем улучшение оцениваемых параметров в ОГ оказалось значимо выше на всех визитах (рис. 1). На момент завершения исследования (визит 3, через 2 нед. после терапии) в ОГ отмечался значимо более полный контроль над БНЧС по данным ВАШ по сравнению с КГ — количество (доля) больных с отсутствием боли и слабой болью было статистически значимо выше. Оценка по ВАШ составила 20 [20; 30] мм в КГ и 5 [0; 10] мм — в ОГ (рис. 1, 2). При межгрупповом сравнении на каждом визите получены статистически значимые различия (критерий Манна — Уитни, $p<0,0001$).

Согласно данным опросника Роланда — Морриса интенсивность острой БНЧС была непосредственно связана с функциональными расстройствами у пострадавших, исходная оценка в КГ составила 11 [6; 16], в ОГ — 10 [7; 15] ($p=0,496$). В процессе лечения в обеих группах наблюдалось клинически и статистически значимое снижение значений показателя между визитами ($p<0,0001$); однако эффективность снижения функциональных расстройств по шкале Роланда — Морриса между группами статистически значимо различалась на всех визитах (критерий Манна — Уитни, $p<0,0001$). Так, в ОГ уже на визите 2 рассматриваемый показатель составил 2 [1; 3], в то время как у больных КГ —

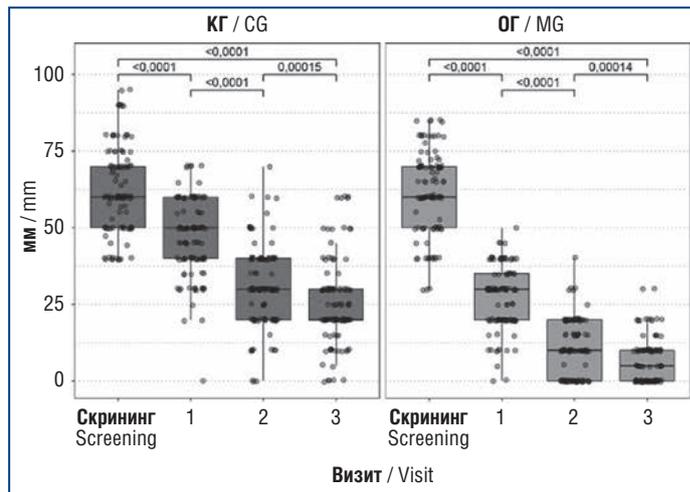


Рис. 1. Диаграмма изменения показателя по ВАШ в группах пациентов по визитам.

Здесь и на рис. 3–6: сравнение показателя в группах между визитами проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони для зависимых выборок

Fig. 1. Historical chart of the indicator according to the VAS in patient groups by visits.

Here and in Fig. 3–6: indicator comparison in groups between visits was conducted using the Wilcoxon signed-rank test with Bonferroni correction for dependent samples

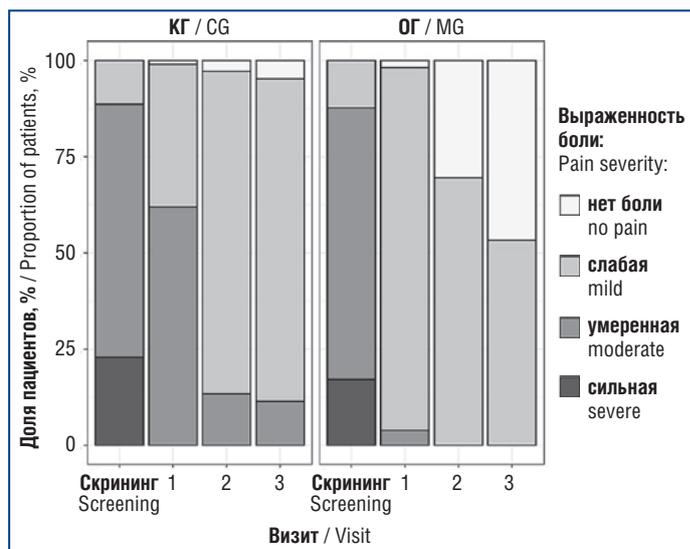


Рис. 2. Распределение пациентов по сгруппированным значениям ВАШ

Fig. 2. Distribution of patients by grouped values of VAS

6 [5; 8]; величина эффекта снижения относительно исходных значений составила 0,868 и 0,641 соответственно. К визиту 3 значения показателя в ОГ и КГ были равны 1 [0; 2] и 5 [3; 6] соответственно (рис. 3).

Снижение интенсивности болевого синдрома и уменьшение степени функциональных нарушений у обследованных больных в обеих группах коррелировало с позитивными изменениями общего клинического впечатления врача по опроснику CGI в виде статистически значимого снижения тяжести расстройств между 1-м и 3-м визитами ($p<0,0001$): у больных ОГ с 2 [1; 2] до 1 [1; 1], у больных КГ с 4 [3; 4] до 3 [2; 3] (рис. 4). При этом эффективность терапевтического снижения тяжести расстройств по шкале CGI между группами достоверно различалась на ви-

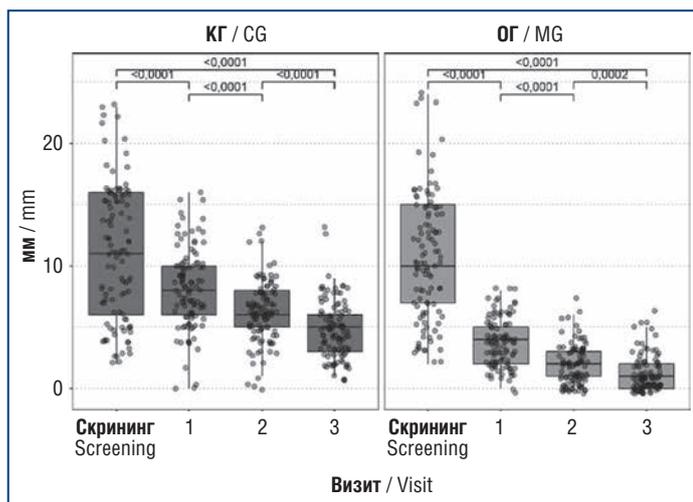


Рис. 3. Диаграмма изменения оценки по шкале Роланда — Морриса по визитам

Fig. 3. Historical chart of the score according to the Roland-Morris Questionnaire by visits

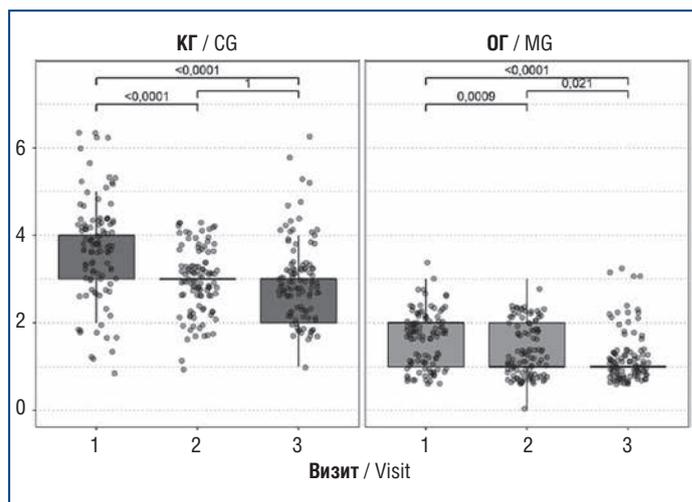


Рис. 4. Диаграмма изменения оценки общего клинического впечатления врача по опроснику CGI по визитам

Fig. 4. Historical chart of the score according to the Clinical General Impression (CGI) questionnaire of the doctor by visits

Таблица 1. Распределение пациентов по категориям субъективной оценки согласно клиническому впечатлению врача
Table 1. Distribution of patients by categories of subjective assessment according to the doctor's clinical impression

Группа / Group	Визит / Visit	Не оценивается / Not assessed	Нормально, совсем не больно / Normal, not at all ill	Пограничное состояние / Borderline mentally ill	Слегка больно / Mildly ill	Умеренно больно / Moderately ill	Выраженно больно / Markedly ill	Серьезно больно / Severely ill
Контрольная / Control	1	0	4 (4%)	9 (9%)	26 (25%)	49 (46%)	11 (10%)	6 (6%)
	2	0	2 (2%)	23 (22%)	55 (52%)	25 (24%)	0	0
	3	0	1 (1%)	29 (28%)	54 (51%)	15 (14%)	4 (4%)	2 (2%)
Основная / Main	1	0	40 (38%)	58 (55%)	7 (7%)	0	0	0
	2	1 (1%)	64 (61%)	39 (37%)	1 (1%)	0	0	0
	3	0	86 (82%)	15 (14%)	4 (4%)	0	0	0

зите 2 по абсолютным значениям ($p=0,0041$) и на визите 3 по относительным ($p=0,047$).

Для системного анализа эффективности терапии по общему клиническому впечатлению врача больные в обеих группах были распределены по категории «тяжесть состояния» (табл. 1). Как видно из представленных данных, количество больных в категориях субъективной оценки «нормально, совсем не больно», «пограничное состояние», «слегка больно» было значительно большим в ОГ; а больных в категориях субъективной оценки «умеренно больно», «выраженно больно» и «серьезно больно» не было совсем. Анализ перераспределения пациентов между категориями тяжести по шкале CGI показал статистическую значимость ($p<0,0001$, тест Бхупкара) в обеих группах между визитами 1 и 3.

Аналогичные позитивные изменения общего клинического впечатления по опроснику CGI выявлены с точки зрения пациентов. В обеих группах (рис. 5) наблюдалось статистически значимое снижение тяжести расстройств, вызванных острой БНЧС, по данным оценки общего клинического впечатления пациента по опроснику CGI между 1-м (в ОГ — 2 [1; 2], в КГ — 3 [3; 4]) и 2-м (в ОГ — 1 [1; 2], в КГ — 3 [2; 3]) ($p<0,001$) и 1-м и 3-м (в ОГ — 1 [1; 2], в КГ — 3 [2; 3]) визитами ($p<0,0001$).

Кроме сравнительного анализа отдельных параметров состояния здоровья больных с острой БНЧС (ВАШ, шкала функциональных нарушений Роланда — Морриса, общее клиническое впечатление по опроснику CGI) особое вни-

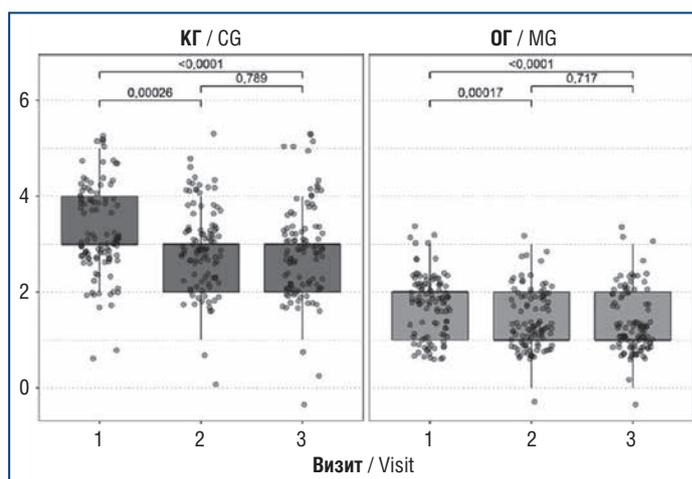


Рис. 5. Диаграмма изменения оценки общего клинического впечатления пациента по опроснику CGI по визитам

Fig. 5. Historical chart of the score according to the Clinical General Impression (CGI) questionnaire of the patients by visits

мание было уделено оценке конечного терапевтического эффекта по мнению врача, в соответствии с которым больные распределялись на следующие категории: «значительное улучшение», «умеренное улучшение», «минимальное (незначительное) улучшение, которое не меняет состояние больного», «без эффекта или ухудшение» (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов в соответствии с терапевтическим эффектом

Table 2. Distribution of patients according to therapeutic effect

Терапевтический эффект Therapeutic effect	КГ / CG			ОГ / MG		
	Визит 1 Visit 1	Визит 2 Visit 2	Визит 3 Visit 3	Визит 1 Visit 1	Визит 2 Visit 2	Визит 3 Visit 3
Значительное улучшение / Vast improvement	6 (6%)	3 (3%)	4 (4%)	54 (51%)	79 (75%)	89 (85%)
Умеренное улучшение / Decided improvement	30 (29%)	56 (53%)	55 (52%)	51 (49%)	25 (24%)	16 (15%)
Минимальное (незначительное) улучшение, которое не меняет состояние больного / Slight improvement which doesn't alter status of care of patient	64 (61%)	46 (44%)	38 (36%)	0	1 (1%)	0
Без эффекта или ухудшение / Unchanged or worse	4 (4%)	0	8 (8%)	0	0	0

В обеих группах наблюдался статистически значимый терапевтический эффект между 1-м (в ОГ — 54 человека со значительным улучшением, 51 — с умеренным; в КГ — 6 и 30 человек соответственно) и 2-м (в ОГ — 79 человек со значительным улучшением, 25 — с умеренным; в КГ — 3 и 56 человек соответственно) визитами по тесту Бхаккара с поправкой Бонферрони для всех парных сравнений ($p < 0,01$) и между визитами 1 и 3 (в ОГ 89 человек со значительным улучшением, 16 — с умеренным; в КГ — 4 и 55 человек соответственно) ($p < 0,01$).

Изменение терапевтического эффекта между визитами 2 и 3 было статистически незначимо в обеих группах (в ОГ $p = 0,935$, в КГ $p = 0,072$). Однако на каждом визите наблюдались статистически значимые ($p < 0,01$) различия между группами; более того, отсутствие эффекта или ухудшение на последнем визите наблюдалось у 8 (7,6%) пациентов КГ, в то время как в ОГ таких больных не было.

Острая БНЧС, по данным опросника EQ-5D-5L, влияла на качество жизни больных, особенно на подвижность (умеренное влияние у 42,9% пациентов), уход за собой (умеренное влияние у 38,6%), привычную повседневную деятельность (умеренное влияние у 38,1%) и дискомфорт (умеренное влияние у 39,5%). При этом только у 25,2% больных выявлено минимальное влияние на формирование тревоги/депрессии, а крайне серьезное влияние обнаружено в части некоторых показателей (уход за собой, привычная повседневная деятельность, дискомфорт, тревога/депрессия) в 1,9–7,6% случаев (табл. 3).

В процессе лечения в обеих группах наблюдалось статистически значимое улучшение качества жизни пациентов по данным опросника EQ-5D-5L относительно скрининга на визитах 2 и 3 (табл. 4). В КГ на визите 3 сохранялось от 2 до 4 пациентов (2–4%) с крайне серьезным влиянием по всем показателям опросника (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, дискомфорт,

тревога/депрессия) и от 16 до 29 (15–27%) — с умеренным влиянием.

В ОГ к визиту 3 отсутствовали пациенты с серьезным влиянием, а умеренное влияние на качество жизни наблюдалось в единичных случаях (1%). При этом на визитах 2 и 3 различия показателей (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, дискомфорт, тревога/депрессия) между группами были статистически значимыми (тест Бхаккара, $p < 0,0001$ с поправкой на множественные сравнения Бонферрони). На этапе скрининга статистической значимости достигали только различия показателей «дискомфорт» и «тревога/депрессия» ($p = 0,017$, $p = 0,32$ соответственно).

Изменение тяжести нарушений согласно опроснику EQ-5D-5L в каждой группе на визитах 2 и 3 по сравнению с базовым значением, полученным на этапе скрининга, во всех случаях было статистически значимым ($p < 0,0001$).

С учетом представленных выше данных закономерным было статистически значимое улучшение общего состояния здоровья на основании суммарного балла по опроснику EQ-5D-5L в обеих группах между скрининговым визитом и визитами 2 и 3 ($p < 0,0001$). Динамика общего состояния здоровья по EQ-5D-5L статистически значимо ($p < 0,0001$) различалась в обеих группах: суммарный балл на визите 2 в ОГ составил 75 [70; 80], в КГ — 60 [50; 65], на визите 3 — 85 [75; 90] и 60 [55; 70] соответственно (рис. 6). Это свидетельствует в пользу большей терапевтической эффективности противоспазмолитического препарата Ракстан в составе комплексной терапии больных с острой БНЧС.

Кроме этого, включение препарата Ракстан в комплексное лечение острой БНЧС позволило добиться значительного сокращения количества нежелательных реакций, которые обычно свойственны препаратам группы НПВП: в ОГ, принимавшей исследуемый препарат, не было зафиксировано ни одной нежелательной реакции, в то время как в КГ они отмечены у 4 пациентов (у 1-го — тошнота, боль в же-

Таблица 3. Распределение всей выборки в зависимости от степени тяжести показателей по EQ-5D-5L в начале исследования

Table 3. Distribution of the entire sample depending on the severity of the EQ-5D-5L indicators at the beginning of the study

Степень тяжести Severity level	Подвижность Mobility	Уход за собой Self-care	Привычная повседневная деятельность / Usual activities	Дискомфорт Pain/discomfort	Тревога/депрессия Anxiety/depression
Нет влияния / No problems	16 (7,6%)	45 (21,4%)	14 (6,7%)	1 (0,5%)	81 (38,6%)
Минимальное влияние / Slight problems	67 (31,9%)	53 (25,2%)	69 (32,9%)	30 (14,3%)	53 (25,2%)
Умеренное влияние / Moderate problems	90 (42,9%)	81 (38,6%)	80 (38,1%)	83 (39,5%)	39 (18,6%)
Серьезное влияние / Severe problems	37 (17,6%)	27 (12,9%)	32 (15,2%)	80 (38,1%)	27 (12,9%)
Крайне серьезное влияние / нет активности / Extreme problems/unable to	0	4 (1,9%)	15 (7,1%)	16 (7,6%)	10 (4,8%)

Таблица 4. Динамика распределения пациентов в зависимости от степени тяжести показателей EQ-5D-5L в группах
Table 4. Tendency of patients' distribution depending on the severity level of EQ-5D-5L indicators in groups

Степень тяжести Severity level	КГ / CG			ОГ / MG		
	Скрининг Screening	Визит 2 Visit 2	Визит 3 Visit 3	Скрининг Screening	Визит 2 Visit 2	Визит 3 Visit 3
Подвижность / Mobility						
Нет влияния / No problems	8 (7,6%)	11 (10,5%)	23 (21,9%)	8 (7,6%)	44 (41,9%)	73 (69,5%)
Минимальное влияние / Slight problems	32 (30,5%)	60 (57,1%)	62 (59%)	35 (33,3%)	50 (47,6%)	31 (29,5%)
Умеренное влияние / Moderate problems	43 (41%)	28 (26,7%)	16 (15,2%)	47 (44,8%)	11 (10,5%)	1 (1%)
Серьезное влияние / Severe problems	22 (21%)	6 (5,7%)	4 (3,8%)	15 (14,3%)	0	0
Крайне серьезное влияние / нет активности Extreme problems/unable to	0	0	0	0	0	0
Уход за собой / Self-care						
Нет влияния / No problems	22 (21%)	18 (17,1%)	34 (32,4%)	23 (21,9%)	53 (50,5%)	85 (81%)
Минимальное влияние / Slight problems	29 (27,6%)	59 (56,2%)	45 (42,9%)	24 (22,9%)	39 (37,1%)	20 (19%)
Умеренное влияние / Moderate problems	39 (37,1%)	24 (22,9%)	24 (22,9%)	42 (40%)	10 (9,5%)	0
Серьезное влияние / Severe problems	14 (13,3%)	4 (3,8%)	2 (1,9%)	13 (12,4%)	2 (1,9%)	0
Крайне серьезное влияние / нет активности Extreme problems/unable to	1 (1%)	0	0	3 (2,9%)	1 (1%)	0
Привычная повседневная деятельность / Usual activities						
Нет влияния / No problems	5 (4,8%)	10 (9,5%)	22 (21%)	9 (8,6%)	37 (35,2%)	66 (62,9%)
Минимальное влияние / Slight problems	35 (33,3%)	51 (48,6%)	58 (55,2%)	34 (32,4%)	54 (51,4%)	39 (37,1%)
Умеренное влияние / Moderate problems	38 (36,2%)	31 (29,5%)	22 (21%)	42 (40%)	11 (10,5%)	0
Серьезное влияние / Severe problems	19 (18,1%)	10 (9,5%)	2 (1,9%)	13 (12,4%)	2 (1,9%)	0
Крайне серьезное влияние / нет активности Extreme problems/unable to	8 (7,6%)	3 (2,9%)	1 (1%)	7 (6,7%)	1 (1%)	0
Дискомфорт / Pain/discomfort						
Нет влияния / No problems	0	3 (2,9%)	14 (13,3%)	1 (1%)	34 (32,4%)	55 (52,4%)
Минимальное влияние / Slight problems	14 (13,3%)	40 (38,1%)	60 (57,1%)	16 (15,2%)	54 (51,4%)	49 (46,7%)
Умеренное влияние / Moderate problems	38 (36,2%)	50 (47,6%)	29 (27,6%)	45 (42,9%)	16 (15,2%)	1 (1%)
Серьезное влияние / Severe problems	39 (37,1%)	10 (9,5%)	2 (1,9%)	41 (39%)	1 (1%)	0
Крайне серьезное влияние / нет активности Extreme problems/unable to	14 (13,3%)	2 (1,9%)	0	2 (1,9%)	0	0
Тревога/депрессия / Anxiety/depression						
Нет влияния / No problems	37 (35,2%)	30 (28,6%)	33 (31,4%)	44 (41,9%)	63 (60%)	86 (81,9%)
Минимальное влияние / Slight problems	23 (21,9%)	41 (39%)	50 (47,6%)	30 (28,6%)	33 (31,4%)	18 (17,1%)
Умеренное влияние / Moderate problems	24 (22,9%)	25 (23,8%)	20 (19%)	15 (14,3%)	9 (8,6%)	1 (1%)
Серьезное влияние / Severe problems	12 (11,4%)	7 (6,7%)	2 (1,9%)	15 (14,3%)	0	0
Крайне серьезное влияние / нет активности Extreme problems/unable to	9 (8,6%)	2 (1,9%)	0	1 (1%)	0	0

лудке; у 2-го — тошнота, головокружение; у 3-го — боль в желудке, диарея; у 4-го — тошнота), что потребовало применения симптоматических средств лечения. Данное обстоятельство представляется очень важным аргументом в пользу выбора препарата Ракстан, поскольку нежелательные реакции отрицательно влияют на приверженность пациентов терапии и на долгосрочный прогноз развития основного заболевания, сопровождающегося острой БНЧС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненное исследование согласуется с современной доктриной рациональной терапии острой БНЧС, в основе которой лежит применение НПВП, обладающих противо-

болевым и противовоспалительным действием, в качестве препаратов первой линии. Несмотря на относительную сопоставимость выраженности обезболивающего действия различных НПВП, назначаемых в терапевтических дозировках, соотношение противоболевого и противовоспалительного эффектов данных лекарственных средств может различаться, что следует учитывать при выборе оптимального препарата для конкретного пациента с острой БНЧС [5, 6].

Особенно это связано с тем, что качественное купирование острых болевых синдромов при патологии позвоночника является обязательным условием для профилактики хронизации боли вследствие «лечебно-обусловленного истощения ноцицептивного трафика». Поэтому проблема выбора НПВП в зависимости от патогенетического вариан-

та дорсопатии с учетом анализа триггеров боли (структурных изменений опорно-двигательного аппарата позвоночника) находится в стадии интенсивного изучения [2, 3, 5, 6].

Флурбипрофен (Ракстан) — производное фенилпропионовой кислоты — является типичным представителем НПВП. Данный препарат угнетает активность циклооксигеназы 1-го и 2-го типов, подавляя реакции арахидонового каскада и ингибируя синтез как простагландинов, так и тромбосана А₂, что позволяет ему оказывать мощное системное противоболевое и противовоспалительное действие. Флурбипрофен отличается от других НПВП длительной историей клинического применения, которая насчитывает несколько десятилетий, так же как и некоторые другие широко используемые в клинической практике препараты данной группы, например диклофенак [7, 8].

Проведенные клинические исследования позволили установить высокую терапевтическую эффективность флурбипрофена (быстрое наступление обезболивающего эффекта и продолжительное действие) для купирования острой боли средней и высокой интенсивности наряду с высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью [7]. Особенно это относится к такой распространенной группе заболеваний, как дорсопатии.

В одном из исследований, включившем 40 пациентов с хронической дорсалгией, проведен сравнительный анализ эффективности флурбипрофена (20 пациентов получали его по 100 мг 2 р/сут в течение 4 нед.) и плацебо в отношении влияния на выраженность болевого синдрома, сроки купирования боли, результаты лечения по мнению самого пациента и лечащего врача, выраженность депрессивных проявлений, а также значимость влияния заболевания на качество жизни больного [7]. Авторами установлено, что флурбипрофен приводит к более полному и раннему купированию болевого синдрома, более раннему расширению возможности самообслуживания по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Кроме того, лечение флурбипрофеном оказалось более эффективным по сравнению с плацебо, по мнению как врача, так и больного; а нежелательные явления одинаково часто регистрировались в обеих группах.

Аналогичный профиль результатов получен в нашем исследовании с участием 210 пациентов с острой БНЧС. Все пациенты были случайным образом рандомизированы на 2 однотипные группы: ОГ, в которой для лечения больных в составе комплексной терапии использовался флурбипрофен, и КГ, в которой для лечения больных в составе комплексной терапии использовались другие НПВП. В большинстве (68%) случаев боль характеризовалась как умеренная. Разница в темпах снижения выраженности боли по ВАШ между группами была очевидна уже с визита 1 (7 дней от начала лечения) и в среднем составляла 20 баллов на каждом последующем визите. К концу наблюдения средняя разница между группами составляла 19 баллов (75%) по ВАШ в пользу больных ОГ; в частности, на визите 3 90% пациентов ОГ достигли нулевого уровня боли по ВАШ, в то время как в КГ — только 50%.

Кроме того, пациенты, получавшие Ракстан, через 2 нед. после окончания лечения (визит 3) продемонстрировали 100% отсутствие рецидива болевого синдрома после курса лечения препаратом — ни у одного пациента не было отмечено рецидива болевого синдрома.

Кроме обезболивающего эффекта, большое значение имеет оценка безопасности флурбипрофена. Так, в одном из исследований на основании анализа данных 200 пациен-

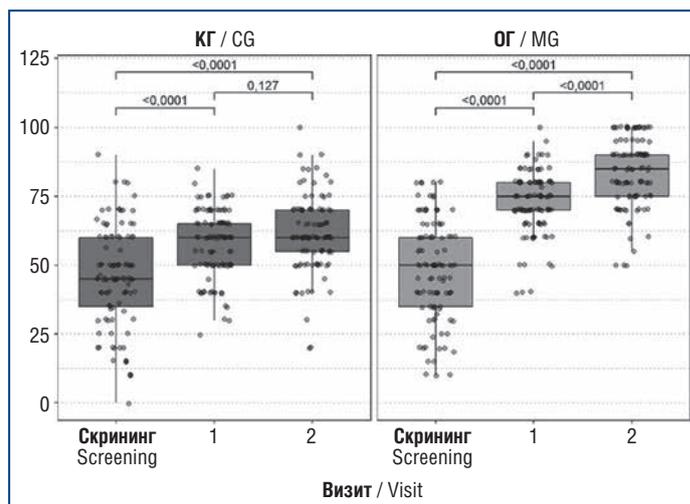


Рис. 6. Диаграмма изменения показателя общего состояния здоровья по EQ-5D-5L

Fig. 6. Historical chart of general health condition indicators according to the EQ-5D-5L

тов (средний возраст 52,7 (22–72) года, 71% — женщины) с остеоартритом (n=50), ревматоидным артритом (n=130), анкилозирующим спондилитом (n=20), которые ежедневно принимали по 200 мг флурбипрофена, были получены убедительные доказательства безопасности данного препарата [8]. Это согласуется с результатами нашего и других исследований [9].

Существенным преимуществом флурбипрофена является умеренное хондропротективное действие, что очень важно при лечении дорсопатий, поскольку, к сожалению, некоторые представители НПВП негативно влияют на костную и хрящевую ткань, что продемонстрировано в условиях эксперимента и в клинических исследованиях [10, 11]. Применение флурбипрофена способно замедлять резорбцию костной ткани, предупреждать внекостное накопление солей кальция, что предотвращает оссификацию связок при остеоартрите [12, 13]. Наличие указанных свойств флурбипрофена дает веские основания рассматривать его не только как обезболивающее лекарственное средство, но и как болезньюмодифицирующее средство, замедляющее прогрессирование спондилоартрита. В связи с этим становится понятным более значительное снижение степени функциональных нарушений, связанных с острой БНЧС, у больных ОГ по опроснику Роланда — Морриса: в среднем улучшение повседневной активности составило 69% (41,6 балла), в то время как в КГ — 24% (14,3 балла).

Наше прямое сравнительное исследование — первое в своем роде, в котором предпринята попытка оценить эффективность и безопасность кратковременного применения флурбипрофена в лечении пациентов с острой БНЧС. Поэтому была проведена оценка эффективности терапии на основании общего клинического впечатления врача и пациента по опроснику CGI; в ОГ 86 пациентов из 105 оценили свое состояние как «полностью нормальное», в то время как в КГ только 1 пациент дал такую оценку. В свою очередь, индекс эффективности лечения статистически значимо различался между группами на каждом визите; к окончанию курса терапии значительное улучшение и ремиссия наблюдались у 89 пациентов ОГ, в то время как в КГ — лишь у 4 пациентов, а у 50% пациентов этой группы удалось добиться только частичной ремис-

сии. Отсутствие эффекта или ухудшение на последнем визите в КГ наблюдалось у 8 (7,6%) пациентов, тогда как в ОГ таких пациентов не было, что позволяет рассматривать флурбипрофен в качестве препарата выбора для лечения пациентов с острой БНЧС.

Одним из преимуществ флурбипрофена, по нашим данным и сведениям других авторов, является низкий риск лекарственных взаимодействий, что обеспечило возможность его применения в комбинации с другими средствами противоболевого действия (миорелаксанты, витамины группы В), а также хорошая переносимость [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кратковременное (до 10 сут) применение флурбипрофена (Ракстан-сановель) в дозе 200 мг/сут эффективно и безопасно при острой БНЧС. Данный препарат уменьшает выраженность болевого синдрома (по ВАШ), увеличивает повседневную активность пациентов и улучшает качество их жизни (по опросникам Роланда — Морриса и EQ-5D-5L) уже к 7-м суткам лечения достоверно значительнее, чем другие НПВП, в частности диклофенак. С учетом отсутствия нежелательных явлений (по нашим данным) это позволяет рекомендовать флурбипрофен в качестве эффективного обезболивающего средства для широкой клинической практики. ▲

Литература / References

- Kindler L.L., Jones K.D., Perrin N. et al. Risk factors predicting the development of widespread pain from chronic back or neck pain. *J Pain*. 2010;11(12):1320–1328.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. Болевые синдромы в клинической практике врача-невролога: патофизиология и принципы фармакотерапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;27(5):10–18. [Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Yakovlev E.V. Pain syndromes in neurological clinical practice: pathophysiology and principles of pharmacotherapy. *Clinical pharmacology and therapy*. 2017;27(5):10–18 (in Russ.).]
- Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD012087. DOI: 10.1002/14651858.CD012087.
- Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Ханмурзаева С.Б., Шемшединова А.М. Возможность применения флурбипрофена у пациентов с дорсалгией. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):71–75. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200366. [Chugunov A.V., Kamchatnov P.R., Khanmurzayeva S.B., Shemshetdinova A.M. The possibility of the use of the flurbiprofen in patients with dorsalgia. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):71–75 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200366.
- Wang R., Bathon J.M., Ward M.M. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Potential Disease-Modifying Medications in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):518–528. DOI: 10.1002/art.41164.
- Chou R., Côté P., Randhawa K. et al. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low- and middle-income communities. *Eur Spine J*. 2018;27(Suppl. 6):851–860. DOI: 10.1007/s00586-017-5433-8.
- Guven Z., Ofluoglu D., Ozaras N., Kayhan O. [Efficacy of flurbiprofen in the treatment of chronic low back pain: A double blind placebo-controlled study]. *Archives of Rheumatology*. 2000;15(3):161–166 (in Turkish).
- Rovenský J., Miceková D. Six-month prospective study to monitor the treatment of rheumatic diseases with sustained-release flurbiprofen. *Drugs Exp Clin Res*. 2000;26(1):19–24. PMID: 10761533.
- Bally M., Dendukuri N., Rich B. et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;357:j1909. DOI: 10.1136/bmj.j1909.
- Janssen M., Caron M., van Rietbergen B. et al. Impairment of the chondrogenic phase of endochondral ossification in vivo by inhibition of cyclooxygenase-2. *Eur Cell Mater*. 2017;34:202–216. DOI: 10.22203/eCM.v034a13.
- Pourakbari R., Khodadadi M., Aghebati-Maleki A. et al. The potential of exosomes in the therapy of the cartilage and bone complications on osteoarthritis. *Life Sci*. 2019;236:116861. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116861.
- Salari P., Abdollahi M. Controversial effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009;8(3):169–175. DOI: 10.2174/187152809788681065.

13. Cui X., Ding Q., Shan R.-N. et al. Enantioseparation of flurbiprofen enantiomers using chiral ionic liquids by liquid-liquid extraction. *Chirality*. 2019;31(6):457–467. DOI: 10.1002/chir.23071.

14. Fujii Y., Itakura M. Comparison of lidocaine, metoclopramide, and flurbiprofen acetil for reducing pain on injection of propofol in japanese adult surgical patients: a prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2008;30(2):280–286. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.02.018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Данилов Алексей Борисович — д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-2958-4479.

Меркулова Дина Мироновна — д.м.н., профессор, врач-невролог высшей квалификационной категории, главный невролог Центральной дирекции здравоохранения — филиала ОАО «РЖД», руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-медицина»; 129128, Россия, г. Москва, ул. Будаевская, д. 2; ORCID iD 0000-0003-0368-683X.

Живолупов Сергей Анатольевич — д.м.н., полковник медицинской службы, профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литер А Ж; ORCID iD 0000-0003-0003-102X.

Девликамова Фарида Ильдусовна — д.м.н., профессор кафедры неврологии и мануальной терапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11.

Доронин Борис Матвеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0001-7213-759X.

Широков Василий Афанасьевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с курсом нейрохирургии, мануальной терапии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ведущий научный сотрудник ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора; 620014, Россия, г. Екатеринбург, ул. Попова, д. 30; ORCID iD 0000-0003-1461-1761.

Балязина Елена Викторовна — д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-9967-4405.

Комаров Александр Николаевич — д.м.н., доцент кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5373-4006.

Контактная информация: Данилов Алексей Борисович, e-mail: danilov@intermeda.ru.

Источник финансирования: исследование проведено при поддержке «ASFARMA Медикал Дентал Урюнлер Ве Илач Санайи Тиджарет Аноним Ширкети» в г. Москве.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 23.07.2022.

Поступила после рецензирования 16.08.2022.

Принята в печать 08.09.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexey B. Danilov — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2958-4479.

Dina M. Merkulova — Dr. Sc. (Med.), Professor, neurologist, Chief Neurologist of the Central Directorate of Health Care — Branch of JSC "Russian Railways", Head of the B.M. Gekht Neurological Center, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 2, Budayskaya str., Moscow, 129128, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0368-683X.

Sergey A. Zhivolupov — Dr. Sc. (Med.), Colonel of the Medical Service, Professor of the Department of Nervous Diseases; S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0363-102X.

Farida I. Devlikamova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Neurology and Manual Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation.

Boris M. Doronin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7213-759X.

Vasily A. Shirokov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Faculty of Neurosurgery

and Manual Therapy, Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; Leading Researcher of the Medical Research Center for Prevention and Health Protection of Workers of Industrial Enterprises of Rospotrebnadzor; 30, Popov str., Yekaterinburg, 620014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1461-1761.

Elena V. Balyazina — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery with Faculty of Manual Therapy and Reflexology of the ATF and Faculty Staff, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9967-4405.

Alexander N. Komarov — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Fundamental and Clinical Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5373-4006.

Contact information: Alexey B. Danilov, e-mail: danilov@intermeda.ru.

Funding Source: the study was conducted with the support of ASFARMA Medikal Dental Urunler ve Ilac Sanayi Ticaret Anonim Shirketi.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 23.07.2022.

Revised 16.08.2022.

Accepted 08.09.2022.

Ракстан®
флурбипрофен 100 мг 10 и 30 таблеток

Asfarma

БЫСТРЫЙ
СИЛЬНЫЙ
анальгетик

Отсканируй
меня!



- Оказывает мощное противоболевое и быстрое противовоспалительное действие
- Высокий профиль безопасности
- Низкий риск лекарственных взаимодействий

Данилов Ал.Б. и соавторы Меркулова Д.М., Живолупов С.А. и др.
«Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Ракстан у пациентов с острой болью в поясничном отделе позвоночника». РМЖ « Медицинское обозрение. Неврология и болевой синдром» 2022.



Реклама

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-551-555

Оценка эффективности применения пятиминутного когнитивного теста у недементных пациентов с когнитивными нарушениями (пилотное исследование)

К.П. Тужиков¹, В.Б. Войтенков^{1,2}, Е.В. Екушева^{1,3}¹Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия²ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия³ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: в 2019 г. группой китайских исследователей был разработан пятиминутный когнитивный тест (ПКТ), который позволяет выявлять нарушения в пяти областях когнитивных функций, включая эпизодическую память, беглость речи, ориентацию во времени, зрительно-пространственное восприятие и исполнительные функции.

Цель исследования: оценка эффективности использования русскоязычной версии ПКТ для выявления когнитивных нарушений (КН) у недементных пациентов.

Материал и методы: в соответствии с международными требованиями и стандартами проведены процедура языковой и культурной адаптации ПКТ, а также тестирование в фокусной группе недементных больных (n=62, возраст 60–75 лет) с последующей оценкой психометрических свойств инструмента. Тестирование и сравнение с результатами тестирования по КШОПС и Монреальской когнитивной шкале оценивали в двух группах пациентов: основной (n=30), включавшей пациентов с умеренными КН, до и после курса когнитивной реабилитации, и группе сравнения, состоявшей из 32 человек с нормальными когнитивными функциями. Кроме этого, изучали взаимосвязь показателей ПКТ и КШОПС с объемом гиппокампа.

Результаты исследования: на выполнение ПКТ требовалось в среднем 5–6 мин. Чувствительность и специфичность ПКТ для скрининга КН составляют 80,6% и 84,11% соответственно. Согласно полученным данным ПКТ не уступает в информативности другим тестам для выявления КН. Показана положительная корреляция результатов ПКТ и КШОПС и объема гиппокампа согласно данным нейровизуализационного исследования.

Заключение: полученные предварительные данные свидетельствуют о приемлемости русскоязычной версии ПКТ и перспективности ее дальнейшего использования в клинической практике в качестве релевантного скрининг-теста для выявления КН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: легкие когнитивные нарушения, умеренные когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, краткий когнитивный тест.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тужиков К.П., Войтенков В.Б., Екушева Е.В. Оценка эффективности применения пятиминутного когнитивного теста у недементных пациентов с когнитивными нарушениями (пилотное исследование). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):551–555. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-551-555.

Evaluating the efficiency of a five-minute cognitive test for the use in non-demented patients with cognitive declines (a pilot study)

K.P. Tuzhikov¹, V.B. Voitenkov^{1,2}, E.V. Ekusheva^{1,3}¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; St. Petersburg, Russian Federation³Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

ABSTRACT

Background: the Five-Minute Cognitive Test (FCT) was designed in 2019 by the Chinese scientists to capture deficits in five domains of cognitive abilities, including episodic memory, language fluency, time orientation, visuospatial function, and executive function.

Aim: to evaluate the efficiency of the Russian FCT version for identifying cognitive impairments (CI) in non-demented patients.

Patients and Methods: according to the international requirements and standards, the FCT was translated and adapted and then evaluated in a focus group of non-demented patients (n=62, 60–75 years old) followed by the assessment of its psychometric properties. The FCT results were compared with the MMSE and Montreal Cognitive Assessment (MOCA) scores in two patient groups: the treatment group (n=30) consisting of patients with moderate CI, before after the cognitive rehabilitation course, and the comparison group, consisting of 32 individuals with normal cognitive functions. In addition, the correlation of the hippocampal volume with FCT/MMSE scores was assessed.

Results: the average time to complete FCT was 5–6 min. The sensitivity and specificity of PCT for CI screening was 80.6% and 84.11%, respectively. As demonstrated by the study findings, FCT's diagnostic performance was not inferior to that of other tests used for detecting CI. The neurovisualization data showed that there was a positive correlation between the hippocampal volume and the FCT/MMSE scores.

Conclusion: the preliminary results suggest that the Russian FCT version is acceptable and promising for the use in clinical practice as a relevant screening test for identifying CI.

KEYWORDS: mild cognitive impairments, moderate cognitive impairments, Alzheimer's disease, brief cognitive test.

FOR CITATION: Tuzhikov K.P., Voitenkov V.B., Ekusheva E.V. Evaluating the efficiency of a five-minute cognitive test for the use in non-demented patients with cognitive declines (a pilot study). *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(10):551–555 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-551-555.

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивная реабилитация представляет собой систему комплексного воздействия, направленную на улучшение когнитивных функций, восстановление и/или компенсацию нарушенных навыков и расширение возможности участия пациента в деятельности, ограниченной из-за расстройств в одной или более когнитивных сферах [1]. Под когнитивными (познавательными) функциями подразумевают восприятие, переработку, запоминание и хранение значимой для человека информации, языковую деятельность, выражение и применение знаний в подходящих для этого ситуациях и другие сложно организованные функции головного мозга, с помощью которых происходит процесс рационального познания мира и целенаправленное взаимодействие с ним. Они являются важным компонентом здоровья и благополучия, обеспечивая для каждого индивидуума способность к получению, обработке и применению полученных знаний, а также планированию и разрешению различных ситуаций, возникающих в повседневной жизни.

Ключевым элементом когнитивной реабилитации является диагностика когнитивных нарушений (КН), в рамках которой применяются различные нейропсихологические опросники. В клинической практике в условиях ограниченного времени, как и в крупномасштабных исследованиях, важно использовать удобный и непродолжительный по времени тест, позволяющий быстро выявлять начальные проявления когнитивного дефицита, что позволит своевременно их компенсировать и анализировать в динамике эффективность проводимой терапии [2–4]. Когнитивный скрининг должен обладать хорошей чувствительностью и специфичностью для выявления КН на ранней стадии, включая умеренные КН и начальные стадии деменции [5]. Несмотря на то, что существует большое число различных опросников, шкал и других инструментов для когнитивного скрининга, все они имеют ряд ограничений и методологических недостатков, препятствующих их широкому использованию в рутинной практике [2, 3] как с точки зрения длительности тестирования [6–8], так и с точки зрения чувствительности, специфичности и воспроизводимости, в частности, при выявлении легкого когнитивного дефицита [4, 8–15].

Недостаточная чувствительность используемых нейропсихологических тестов может привести к тому, что у пациентов, изначально имеющих преморбидный фон по КН, даже при ухудшении когнитивных способностей по сравнению с первоначальным уровнем когнитивные показатели формально будут оставаться в пределах среднестатистического возрастного норматива, что помешает своевременному выявлению или адекватному анализу имеющегося дефицита [4]. Таким образом, при разработке нового инструмента когнитивного скрининга необходимо найти золотую середину между чувствительностью, статистической надежностью и длительностью тестирования [11].

Методы нейропсихологического тестирования когнитивных функций можно разделить на короткие опросники, до-

статочно чувствительные шкалы, не требующие для выполнения более 5 мин, и мультидоменные диагностические тесты, позволяющие оценивать различные аспекты когнитивной деятельности, но при этом занимающие более 10 мин [12, 13]. Несмотря на наличие в настоящее время множества инструментов нейропсихологического скрининга, ни один из них не отвечает одновременно нескольким важным требованиям, необходимым для широкого использования в практической деятельности или при проведении крупномасштабных эпидемиологических исследований, это: охват клинически приемлемого диапазона когнитивных функций, включающего визуальное запоминание, нарушение которого наблюдается довольно рано при болезни Альцгеймера (БА); высокая чувствительность для выявления КН; небольшая продолжительность тестирования (около 5 мин) [13, 14]. Данным критериям соответствует пятиминутный когнитивный тест (ПКТ, *англ.*: Five-Minute Cognitive Test), предложенный китайскими исследователями из Университета Фудань в 2019 г. [15]. Была проанализирована диагностическая состоятельность и информативность ПКТ по сравнению с краткой шкалой оценки психического статуса (КШОПС, *англ.*: Mini Mental Status Examination) и другими нейропсихологическими шкалами с точки зрения выявления легкого и умеренного когнитивного дефицита. Изучалась взаимосвязь показателей ПКТ с объемом гиппокампа при нейровизуализационном исследовании у пациентов с недементными КН [15]. Окончательная версия ПКТ представляет собой тест для оценки пяти когнитивных функций, включая эпизодическую память (8 картинок для визуального запоминания), беглость речи, ориентацию во времени, зрительно-пространственное восприятие и исполнительные функции.

Максимальный результат при ПКТ составляет 20 баллов, меньшее количество баллов свидетельствует о более выраженных КН. Согласно данным китайских исследователей [15] средние показатели при ПКТ составили $17,8 \pm 1,2$ балла в контрольной группе, $14,9 \pm 2,8$ и $8,0 \pm 3,2$ балла — у пациентов с умеренными КН и легкими дементными нарушениями при БА соответственно. Сходные результаты наблюдались при анализе данных КШОПС: $27,9 \pm 1,28$ балла — в контрольной группе, $26,3 \pm 1,9$ и $20,1 \pm 2,9$ балла у больных с умеренными КН и легкими дементными нарушениями при БА соответственно. Среднее время ПКТ в норме составляет около 5 мин ($313,3 \pm 41,6$ с), тогда как у пациентов с умеренными КН — около 6 мин ($360 \pm 61,7$) и у больных с БА и легкими дементными нарушениями — более 7–8 мин ($466,5 \pm 96,4$ с) [15]. Было показано, что результаты ПКТ достоверно коррелируют с возрастом испытуемых ($r = -0,21$, $p < 0,001$) и уровнем их образования ($r = 0,23$, $p < 0,001$), при этом гендерный фактор значимо не влияет на выполнение данного теста ($p > 0,05$). По сравнению с КШОПС использование ПКТ позволяет оценить у пациентов зрительно-пространственное восприятие и исполнительные функции [15].

Цель исследования: оценка эффективности использования русскоязычной версии ПКТ для выявления КН у недементных пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в 2021–2022 гг. В соответствии с международными требованиями и стандартами проведены процедура языковой и культурной адаптации ПКТ, а также тестирование в фо-

кусной группе недементных больных с КН с последующей оценкой психометрических свойств инструмента — надежности, валидности и чувствительности. На первом этапе исследования провели процедуру языковой и культурной адаптации русской версии ПКТ. Процедуру соз-

Таблица 1. Пятиминутный когнитивный тест

Table 1. Five-minute Cognitive Test*

Раздел теста	Задание	Баллы
1. Память		Без баллов
2. Словарный запас	Назовите как можно больше названий овощей за 1 минуту 0–7 слов — 0 баллов 8–10 слов — 1 балл >11 слов — 2 балла	
3. Ориентация во времени	Назовите, какой сейчас год, месяц, день? 1 балл за каждый правильный ответ	
4. Рисование часов	Нарисуйте часы, укажите все цифры на циферблате и нарисуйте стрелки, показывающие время «10 минут одиннадцатого» 1 балл за каждый выполненный критерий	
5. Исполнительные функции	1 балл за каждый правильный ответ	
	 () (1) () ()	

6. Отсроченное воспроизведение									Баллы	
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Без подсказки (1 балл)										
С подсказкой (0,5 балла)										

Инструкция к ПКТ

1. Память

Указание. Испытание 1: Экзаменатор: «Это тест на память. Я покажу вам картинки и попрошу вас идентифицировать их. Постарайтесь изо всех сил запомнить, потому что я попрошу вас вспомнить эти изображения через несколько минут». Начиная с картинки 1 показывает по очереди, указывая на каждую картинку и говоря: «Назовите мне эту картинку». Если участник не может определить название картинки или отвечает неправильно, экзаменатор сразу же называет правильный ответ. Правильные ответы на картинки: 1 — слон; 2 — воздушный шар; 3 — большой палец; 4 — лодка; 5 — веер; 6 — гребень; 7 — груша; 8 — паук.

Испытание 2. При просмотре страницы с изображениями участника просят снова назвать каждое изображение, указав его категорию, указанную экзаменатором (например, экзаменатор: «Что это за животное?» Участник: «Слон»). При необходимости экзаменатор может подсказывать экзаменуемому. Картинки с категориями: 1 — слон (животное); 2 — воздушный шар (игрушка); 3 — большой палец (часть тела); 4 — автомобиль (вид транспорта); 5 — вентилятор (бытовой прибор); 6 — расческа (повседневный товар); 7 — груша (плод); 8 — паук (членистоногие).

Подсчет баллов. За Испытания 1 и 2 баллы не начисляются.

2. Словарный запас

Указание. Назовите как можно больше овощей за 1 минуту.

Подсчет баллов. 0–7 слов — 0 баллов; 8–10 слов — 1 балл; больше 11 слов — 2 балла.

3. Ориентирование во времени

Указание. Экзаменатор: «Какой сейчас год, месяц, день?»

Подсчет баллов. По 1 баллу за каждый правильный ответ.

4. Тест рисования часов

Указание. Экзаменатор: «Нарисуйте часы. Укажите все числа и установите время — 10 минут одиннадцатого».

Подсчет баллов. По одному баллу дается за каждый из следующих четырех критериев:

- **Контур (1 балл):** циферблат должен быть в форме круга с допустимым лишь незначительным искажением (например, небольшой дефект при замыкании круга).
- **Цифры (2 балла):** должны присутствовать все цифры на часах без дополнительных цифр (1 балл); числа должны быть в правильном порядке и размещены приблизительно в квадрантах на циферблате (1 балл); числа можно размещать вне контура круга.
- **Стрелки (1 балл):** должны быть две стрелки, совместно указывающие правильное время, часовая стрелка должна быть явно короче минутной; стрелки должны быть отцентрированы на циферблате так, чтобы их соединение находилось близко к центру часов.

5. Исполнительные функции

Указание. Экзаменатор: «Вот четыре стрелки, указывающие в разных направлениях. Конкретно это: «вправо», «вверх», «влево» и «вниз» (с движением по часовой стрелке). Теперь разместите эти стрелки в порядке номеров в соответствии с последовательностью вверх, вниз, влево и вправо. Под стрелкой «вверх» стоит «1», которое для вас уже было обозначено. А сейчас, пожалуйста, введите другие числа. Все понятно? Если нет, я объясню снова».

Подсчет баллов. Ставьте 1 балл за каждый правильный ответ.

6. Отсроченное воспроизведение

Указание. Экзаменатор: «За несколько минут до этого я показал вам несколько картинок, которые попросил запомнить. Назовите мне столько картинок, сколько вы можете вспомнить». Можно подсказывать категории, чтобы вызвать воспроизведение только тех слов, которые не будут получены путем случайной догадки.

Подсчет баллов. По одному баллу дается за каждое свободно воспроизведенное изображение и 0,5 балла за изображения, названные с помощью подсказок (0–8).

Note. *The original English version of FCT can be found in [15].

дания русской версии ПКТ осуществляли таким образом, чтобы обеспечить эквивалентность финальной версии теста оригиналу и адаптировать его к этнолингвистическим особенностям популяции. Результаты перевода и адаптации позволили получить русскую версию теста, которая соответствует оригиналу по таким показателям, как функциональная эквивалентность, структурная и операционная эквивалентность (табл. 1, см. рисунок).

В исследование было включено 62 пациента пожилого возраста (60–75 лет), разделенных на 2 группы. В основную группу вошло 30 человек с умеренными КН, в группу сравнения — 32 человека с нормальными когнитивными функциями. Группы были сопоставимы по возрасту.

Информативность ПКТ оценивали в сравнении с результатами тестирования по КШОПС и Монреальской когнитивной шкале (МоСА, от *англ.*: Montreal Cognitive Assessment). Кроме того, с помощью МРТ оценивали объем гиппокампа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартных методов. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На выполнение теста в среднем требовалось 5–6 мин. Клинико-нейрофизиологический анализ полученных данных включенных в исследование пациентов продемонстрировал положительную корреляцию результатов ПКТ и КШОПС и объема гиппокампа согласно данным нейровизуализационного исследования. Следует отметить, что показатели ПКТ ($\rho = 0,406$, $p = 0,0005$) и КШОПС ($\rho = 0,346$, $p = 0,008$) были сопоставимы, не было выявлено значительной разницы в величине двух клинико-нейровизуализационных корреляций ($p > 0,05$).

При сравнительной оценке эффективности трех тестов (КШОПС, МоСА и ПКТ) до и после курса медицинской реабилитации в основной группе, получавшей когнитивную реабилитацию, и группе сравнения ($n = 32$) получены данные, согласно которым ПКТ не уступает в информативности другим тестам для выявления КН разной степени выраженности (табл. 2).

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, свидетельствуют о перспективности дальнейшего использования русской версии ПКТ в научных исследованиях и клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пятиминутный когнитивный тест — это новый, релевантный скрининг-тест для выявления КН разной степени выраженности, включая ранние стадии дементных рас-

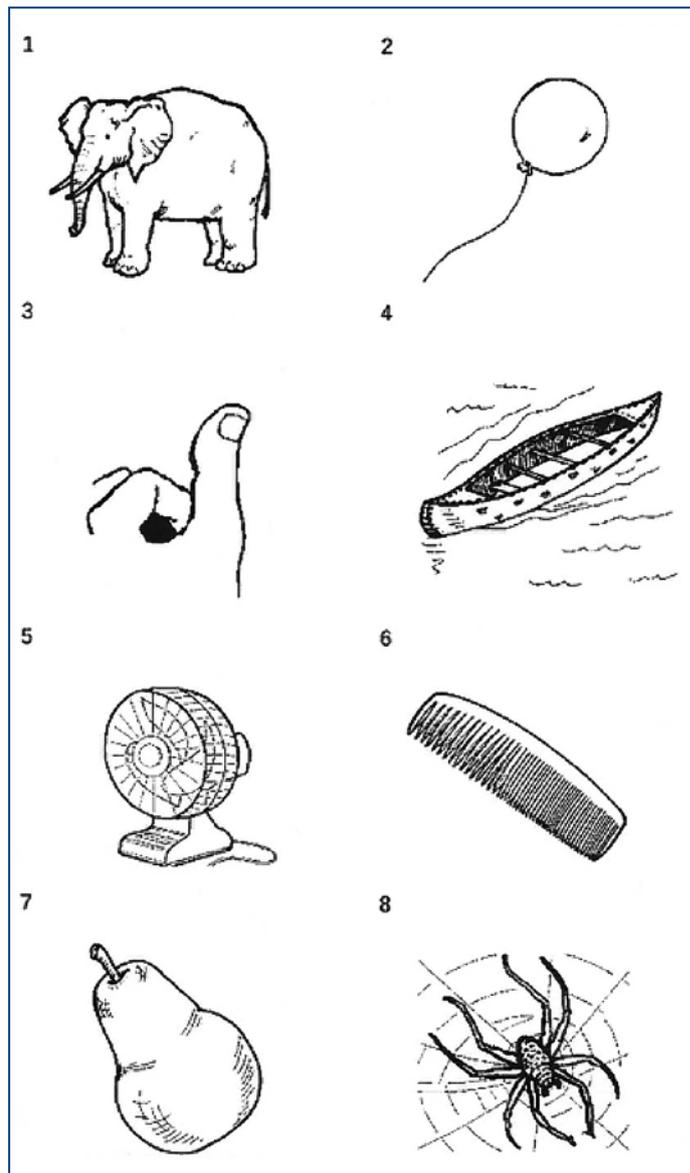


Рисунок. Иллюстрации к ПКТ [15]

Figure. Illustrations to Five-minute Cognitive Test [15]

стройств. Представленный новый скрининговый тест — ПКТ для оценки в широком диапазоне когнитивных функций является чувствительным и удобным инструментом в рутинной практике и может успешно использоваться в нашей стране при ведении пациентов с КН для своевременного выявления имеющегося дефицита, дальнейшей нейрореабилитации и динамического наблюдения

Таблица 2. Показатели тестов до и после курса медицинской реабилитации (в баллах)

Table 2. Test results before and after the medical rehabilitation course (scores)

Группа	КШОПС / MMSE		МоСА		ПКТ / FCT	
	До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After
Основная / Main	24,96±0,11	26,27±0,78 ^{***}	23,02±0,32	24,21±0,18 [*]	13,9±0,16	15,78±0,15 ^{***}
Сравнения / Comparison	25,03±0,21	25,57±0,11	23,07±0,27	23,96±0,14	13,96±0,14	14,92±0,17

Примечание. Статистическая значимость различий при $p < 0,05$: * — для основной группы по сравнению с показателями до начала реабилитации, ** — для основной группы по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения.

Note. Statistical significance of differences at $p < 0,05$: * — for the treatment group as compared with the indicators before the rehabilitation, ** — for the treatment group as compared with the same indicator in the comparison group.

этих больных. Сопоставимость показателей специфичности (84,11% при ПКТ и 85,1% при КШОПС) и клинико-нейровизуализационных корреляций при использовании обеих методик при большей чувствительности ПКТ (80,6% по сравнению с чувствительностью КШОПС 59,7% у больных с умеренными и легкими дементными КН) диктует необходимость его более широкого использования в клинических исследованиях и рутинной практике.

Литература / References

1. Katz D.I. Brain injury and cognitive rehabilitation. In: Materials of 60th Annual Meeting of American Academy of Neurology. Education Program Syllabus; 2008 Apr 12–19; Chicago; 2008:8AC.006–2-006–8.
2. Lonie J.A., Tierney K.M., Ebmeier K.P. Screening for mild cognitive impairment: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(9):902–915. DOI: 10.1002/gps.2208.
3. Cullen B., O'Neill B., Evans J.J. et al. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):790–799. DOI: 10.1136/jnnp.2006.095414.
4. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения — актуальная междисциплинарная проблема. *РМЖ*. 2018;12(1):32–37. [Ekusheva E.V. Cognitive impairment — relevant interdisciplinary problem. *RMJ*. 2018;12(1):32–37 (in Russ.)].
5. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303–308. PMID: 10190820.
6. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

7. Beinhoff U., Hilbert V., Bittner D. et al. Screening for cognitive impairment: a triage for outpatient care. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(5):278–285. DOI: 10.1159/000088249.
8. Borson S., Scanlan J.M., Watanabe J. et al. Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(5):871–874. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53269.x.
9. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
10. Kandiah N., Zhang A., Bautista D.C. et al. Early detection of dementia in multilingual populations: Visual Cognitive Assessment Test (VCAT). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(2):156–160. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309647.
11. Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018;2(11):26–29. [Ekusheva E.V. Elderly patient with comorbid pathology in the practice of a cardiologist. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(11):26–29 (in Russ.)].
12. Mioshi E., Dawson K., Mitchell J. et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(11):1078–1085. DOI: 10.1002/gps.1610.
13. Brown J. The use and misuse of short cognitive tests in the diagnosis of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(6):680–685. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309086.
14. Rakusa M., Jensterle J., Mlakar J. Clock Drawing Test: A Simple Scoring System for the Accurate Screening of Cognitive Impairment in Patients with Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;45(5–6):326–334. DOI: 10.1159/000490381.
15. Zhang J., Wang L., Deng X. et al. Five-Minute Cognitive Test as A New Quick Screening of Cognitive Impairment in The Elderly. *Aging Dis*. 2019;10(6):1258–1269. DOI: 10.14336/AD.2019.0115.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тужиков Кирилл Павлович — аспирант кафедры нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91.

Войтенков Владислав Борисович — к.м.н., заведующий отделением функциональных методов диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; доцент кафедры нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; ORCID iD 0000-0003-0448-7402.

Екушева Евгения Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Контактная информация: Тужиков Кирилл Павлович, e-mail: tuzhikov.kp@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.07.2022.

Поступила после рецензирования 10.08.2022.

Принята в печать 02.09.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Kirill P. Tuzhikov — postgraduate student of the Department of Neurological Diseases and Neurorehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation.

Vladislav B. Voitenkov — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Functional Diagnostic Methods, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; 9, Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; associate professor of the Department of Neurological Diseases and Neurorehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0448-7402.

Evgeniya V. Ekusheva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurological Diseases and Neurorehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Contact information: Kirill P. Tuzhikov, e-mail: tuzhikov.kp@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

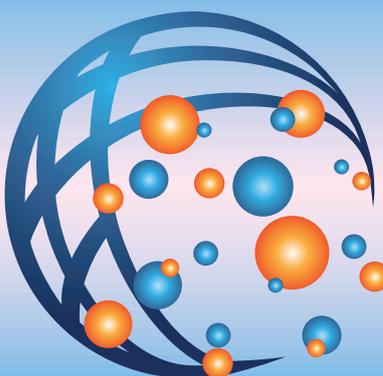
There is no conflict of interests.

Received 18.07.2022.

Revised 10.08.2022.

Accepted 02.09.2022.

ИСМП 2022



ПРИГЛАШЕНИЕ

Конгресс с международным участием Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи 24 - 25 ноября 2022

Место проведения:
Здание Мэрии Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО. Регистрация на сайте обязательна www.expodata.info

Оргкомитет конгресса:
ООО «Экспо пресс»
129515, Москва, ул. Ак. Королева, 13, оф. 806;
Тел.: (495) 617-36-43/44; Факс: (495) 617-36-79;
E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; www.expodata.info

Технический
организатор:



Организационный
партнёр:



DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-556-562

Невропатические болевые синдромы у больных с рассеянным склерозом: патогенез, диагностика, тактика ведения пациентов

Д.В. Киселев¹, Н.Н. Спири¹, Н.С. Баранова¹, М.С. Карпова²¹ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия²ГБКУЗ ЯО «ЦГБ», Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

У пациентов с рассеянным склерозом (РС) нередко встречаются невропатические болевые синдромы (НБС), патогенетически связанные с демиелинизирующим процессом в центральной нервной системе и в значительной степени дезадаптирующие пациентов. Диагностика НБС основана прежде всего на тщательном анализе клинической симптоматики, в то время как данные МРТ и нейрофизиологических методов исследования имеют вспомогательное значение. Трудности в лечении НБС обусловлены особенностями патогенетических механизмов, предопределяющих хронический характер НБС, а также ограниченной эффективностью и частыми побочными явлениями используемой лекарственной терапии. В обзоре рассмотрены современные представления об основных вариантах НБС при РС (постоянные боли в конечностях, тригеминальная невралгия, феномен Лермитта, болезненные тонические спазмы), описаны особенности патогенеза и клинических проявлений каждого из синдромов, приведены данные об информативности дополнительных методов обследования, проанализированы существующие подходы к консервативному лечению на основе данных рандомизированных исследований. Особое внимание уделено тактике ведения пациентов с НБС: постановке адекватных целей лечения, выбору лекарственных препаратов, использованию рациональной комбинированной фармакотерапии и немедикаментозных методов лечения, повышению приверженности пациентов проводимой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рассеянный склероз, невропатические болевые синдромы, постоянные боли в конечностях, тригеминальная невралгия, феномен Лермитта, болезненные тонические спазмы, тактика лечения невропатических болей.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Киселев Д.В., Спири Н.Н., Баранова Н.С., Карпова М.С. Невропатические болевые синдромы у больных с рассеянным склерозом: патогенез, диагностика, тактика ведения пациентов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):556–562. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-556-562.

Neuropathic pain syndromes in patients with multiple sclerosis: pathogenesis, diagnosis, patient management

D.V. Kiselev¹, N.N. Spirin¹, N.S. Baranova¹, M.S. Karpova²¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation²Central City Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

ABSTRACT

Neuropathic pain syndromes (NPS), pathogenetically associated with the demyelinating process in the central nervous system and patient maladjustment, are commonly found in patients with multiple sclerosis (MS). Primarily, the diagnosis of NPS is based on a careful analysis of clinical symptoms, while the MRI data and neurophysiological methods are of auxiliary importance. Difficulties in the NPS treatment are due to the patterns of pathogenetic mechanisms that determine the chronic nature of NPS, as well as limited efficacy and common adverse events of the drug therapy. The review examines modern views concerning the main variants of NPS in MS (persistent extremity pain, trigeminal neuralgia, Lhermitte's sign, painful tonic spasms), describes the patterns of pathogenesis and clinical manifestations of each syndrome, provides data on the information value of additional examination methods, analyzes existing methods to conservative therapy based on the randomized trials data. Particular attention is paid to the following points in patient management with NPS: setting adequate treatment goals, choosing medications, using rational combined pharmacotherapy and non-drug treatment methods, increasing patients' adherence to therapy.

KEYWORDS: multiple sclerosis, neuropathic pain syndromes, persistent extremity pain, trigeminal neuralgia, Lhermitte's sign, painful tonic spasms, treatment tactics of neuropathic pain.

FOR CITATION: Kiselev D.V., Spirin N.N., Baranova N.S., Karpova M.S. Neuropathic pain syndromes in patients with multiple sclerosis: pathogenesis, diagnosis, patient management. Russian Medical Inquiry. 2022;6(10):556–562 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-556-562.

ВВЕДЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований, у 29–86% больных с рассеянным склерозом (РС) наблюдаются различные по локализации и механизмам развития болевые синдромы (БС) [1]. Многие из них патогенетически связаны с демиелинизирующим процессом

в центральной нервной системе (ЦНС) и потому встречаются при РС закономерно чаще, чем в популяции, оказывая крайне негативное влияние на качество жизни пациентов: в 44% случаев боли значительно нарушают повседневную активность, а для 12% — становятся наиболее тягостным из всех симптомов заболевания, при этом 68% пациентов

с РС и БС остаются не удовлетворены получаемой анальгетической терапией [2, 3]. Особое внимание клиницистов привлекают невропатические БС (НБС), в наибольшей степени дезадаптирующие больных с РС, лечение которых представляет трудную терапевтическую задачу [4]. Невропатическими называются боли, «вызванные заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы» [5]. При РС НБС развиваются вследствие формирования очагов демиелинизации в ЦНС и являются столь же закономерными клиническими проявлениями РС, как, например, парезы или нарушения чувствительности. Диагностика НБС основывается, главным образом, на клинических данных [6]; сложность состоит в том, что и описание болей, и диагностическая значимость нарушений чувствительности, выявляемых при осмотре, могут в значительной степени зависеть от выраженности эмоциональных и когнитивных нарушений, нередко присутствующих у пациентов с РС. Облегчить выявление НБС позволяет использование специальных опросников и шкал: DN4 (Douleur Neuropathique 4 — Диагностический опросник невропатической боли), PainDETECT, LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs — Лидская шкала оценки невропатических симптомов и признаков) и др.

Дополнительные методы обследования (МРТ, электронейромиография и др.) играют важную роль в подтверждении органического поражения нервной системы, но не позволяют верифицировать невропатический характер боли [6].

Для пациентов с РС характерны, главным образом, центральные НБС (ЦНБС), обусловленные очаговым поражением ЦНС и выявляющиеся у 14–64% пациентов; периферические НБС диагностируются лишь в 2–2,4% случаев [7, 8].

Характерными клиническими особенностями ЦНБС, вне зависимости от их вида и генеза, являются: «жгучий», «стреляющий», «электрический» характер; наличие в области локализации боли гипестезии, выявляемой при осмотре; усиление болей под действием температурных факторов, физических и умственных нагрузок; высокая частота коморбидных расстройств (тревоги, депрессии, инсомний); как правило, хронический характер болей и выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов. При ЦНБС малоэффективны традиционные анальгетики (НПВП), а наиболее выраженным анальгетическим действием обладают антиконвульсанты, антидепрессанты и опиоидные анальгетики (ОА) [6, 9, 10].

У пациентов с РС ЦНБС нередко наблюдаются уже в дебюте заболевания, при этом они могут развиваться как непосредственно в периоды обострений, так и спустя недели и даже месяцы [7]. Поскольку НБС являются следствием повреждений нервной системы, в ведении пациентов с НБС большое значение придается патогенетической терапии основного заболевания [6]. Вероятно, и у пациентов с РС своевременность и адекватность пульс-терапии глюкокортикоидами, а возможно, и терапии препаратами, изменяющими течение РС, могут в значительной степени определять как риск развития, так и течение ЦНБС.

У пациентов с РС выделяют три основных вида ЦНБС:

- ♦ постоянные боли в конечностях;
- ♦ тригеминальную невралгию;
- ♦ феномен Лермитта.

Кроме того, к смешанным БС, патогенез которых имеет и невропатическую, и ноцицептивную составляющие, относятся болезненные тонические спазмы [11].

ПОСТОЯННЫЕ БОЛИ В КОНЕЧНОСТЯХ

Постоянные боли в конечностях (ПБК) — наиболее частый вариант ЦНБС при РС; на протяжении жизни они развиваются у 12–28% пациентов и представляют собой «постоянные жгучие боли в конечностях, преимущественно в стопах» [12]. ПБК чаще наблюдаются при первично-прогрессирующем и прогрессирующем с обострениями течении РС и ассоциируются с более выраженной инвалидизацией больных [12, 13].

Наиболее часто пациенты описывают ПБК как «жжение», реже — как «болезненное ощущение холода», «покалывание», «зуд и онемение»; характерно одновременное присутствие у одного больного нескольких дескрипторов. При осмотре выявляются нарушения поверхностной чувствительности в зонах локализации боли, а на МРТ — очаги демиелинизации в шейном и грудном отделах спинного мозга [7, 8, 14].

В основе развития ПБК лежит механизм деафферентации (прерывание импульсации от периферических тканей к ЦНС), обусловленной поражением восходящих ноцицептивных спиноталамокортикальных трактов. Деафферентация приводит к формированию центральной сенситизации (патологической активности ноцицептивных нейронов ЦНС), определяющей характер и стойкость болевых ощущений [8, 15].

Своеобразная локализация ПБК (двусторонние, преимущественно дистальные боли в ногах) обусловлена особенностями расположения очагов демиелинизации в ЦНС, в наибольшей степени повреждающих волокна спиноталамических и таламокортикальных трактов, несущих афферентную импульсацию от голеней и стоп [16].

Очевидно, что термин «постоянные боли в конечностях» несколько условен. Деафферентационные ЦНБС при РС могут возникать в любой части тела, в зависимости от локализации бляшек в ЦНС, и потому многими авторами используется термин «центральные невропатические боли в конечностях и в области туловища». В одном из наиболее масштабных исследований у пациентов с РС и ЦНБС у 74,5% пациентов наблюдались боли в ногах, у 64,4% — в руках, у 43,3% — по гемипиту, у 34,4% — в области туловища, а у 89% пациентов определялись три и более локализации боли одновременно [8].

Рандомизированные исследования по лечению ПБК у пациентов с РС крайне немногочисленны и в основном касаются успешного опыта применения каннабиноидов [17, 18] и леветирацетама [19]. В связи с этим большинство современных рекомендаций по терапии ПБК при РС базируются на общепринятых подходах к лечению ЦНБ; в частности, предлагается использование антиконвульсантов (прегабалина, габапентина, карбамазепина, ламотриджина), антидепрессантов, прежде всего трициклических, каннабиноидов, ОА, а также немедикаментозных методов лечения (психотерапии, чрескожной электронейростимуляции (ЧЭНС) и функциональной нейрохирургии — SCS (Spinal cord stimulation — хроническая электростимуляция спинного мозга) [6, 20, 21].

ТРИГЕМИНАЛЬНАЯ НЕВРАЛГИЯ

В современной классификации орофациальных болей тригеминальная невралгия (ТН), связанная с РС, определена как вторичная (вызванная основным заболеванием) и выделена в отдельную рубрику [22]. Следует отметить,

что РС, при котором ТН выявляется у 1,9–4,9% пациентов, становится наиболее частой причиной вторичной ТН [23].

Как и при классической ТН, развивающейся вследствие нейроваскулярного конфликта, клиническая картина ТН при РС соответствует следующим критериям [22]:

А. Рецидивирующие пароксизмы односторонней лицевой боли в области иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва без иррадиации за ее пределы, отвечающие критериям В и С.

В. Боль имеет все нижеследующие характеристики:

- ♦ длительность приступа от нескольких секунд до 2 мин;
- ♦ высокая интенсивность;
- ♦ подобная «удару током», простреливающая, колющая или острая.

С. Провоцируется воздействием на триггерные точки.

Д. Не соответствует другому диагнозу, приведенному в Международной классификации головной боли (МКГБ-3) или Международной классификации орофациальных болей.

У женщин ТН при РС, так же как и классическая ТН, наблюдается чаще, чем у мужчин, а с правой стороны чаще, чем с левой [23]. Частота приступов варьирует от одного до 50 и более в течение суток. У ряда пациентов, наряду с типичными пароксизмами, в межприступный период могут наблюдаться постоянные умеренные «тупые», «жгучие», «щиплющие» боли той же локализации [23, 24].

К особенностям клинической картины ТН при РС, в отличие от классической ТН, относятся более ранний дебют (чаще в возрасте 40–50 лет), возможное изолированное вовлечение 1-й ветви (хотя в 90% случаев вовлекаются 2-я и/или 3-я ветви), значительно более частая (у 18% пациентов) билатеральная локализация боли [12, 23, 24]. Важным клиническим индикатором вторичного характера ТН считается наличие тригеминального сенсорного дефицита, при этом его отсутствие не исключает развития ТН на фоне РС [25].

Согласно современным представлениям в патогенезе ТН при РС могут принимать участие два основных механизма: первичная демиелинизация корешка, связанная с формированием понтиной бляшки в области между зоной входа корешка нерва и его ядром, и вторичная демиелинизация, обусловленная нейроваскулярным конфликтом (компрессией корешка артерией); эти механизмы могут присутствовать как по отдельности, так и в сочетании, взаимно потенцируя друг друга [26].

В результате локальной демиелинизации и деполяризации мембран аксонов корешка формируются очаги спонтанной эктопической активности [27], способной в свою очередь приводить к развитию центральной сенситизации нейронов *n. tractus spinalis* тройничного нерва и вышележащих отделов ЦНС [28].

Для объективизации повреждения путей тройничного нерва при РС используются нейровизуализационные и нейрофизиологические методы. Необходимо подчеркнуть, что в соответствии с современными критериями диагностики ТН, связанной с РС, наряду с наличием типичных болевых пароксизмов и диагностированного у пациента РС, необходимо выявление очагов демиелинизации в вентролатеральных отделах мозга (в зоне входа корешка тройничного нерва) по данным МРТ либо признаков повреждения проводящих путей тройничного нерва по результатам исследований мигательного рефлекса или тригеминальных вызванных потенциалов [22].

Для выявления нейроваскулярного конфликта при планировании операции микроваскулярной декомпрессии традиционно используется МРТ с T2-взвешенными изображениями в режимах FIESTA и 3D-T2-FSE, обеспечивающих хорошую визуализацию не только нерва, но и кровеносных сосудов [29, 30].

Рандомизированные исследования по медикаментозной терапии ТН у пациентов с РС отсутствуют. Лишь в отдельных небольших открытых исследованиях продемонстрирована эффективность карбамазепина, ламотриджина, габапентина, топирамата, мизопростола [23]. В связи с этим у пациентов с РС и ТН в качестве терапии первой линии рекомендуется применение карбамазепина и окскарбазепина, эффективность которых у пациентов с классической ТН подтверждается данными рандомизированных исследований и большим опытом применения в клинической практике [20, 25]. Однако частые побочные эффекты (ПЭ) данной терапии (сонливость, головокружения, нарушения равновесия, мышечная слабость) значительно ограничивают возможность использования эффективных дозировок у пациентов с РС, а у ряда больных могут имитировать клиническую картину обострения, приводя к диагностическим ошибкам вплоть до назначения пульс-терапии глюкокортикоидами [31]. При плохой переносимости карбамазепина и окскарбазепина возможно применение в комбинации с ними или в монотерапии других антиконвульсантов (прегабалина, ламотриджина, топирамата), а также баклофена [32]. У пациентов с РС и ТН, резистентной к лечению антиконвульсантами, может оказаться эффективной терапия мизопростолом (простагландином E-1) [33]. У пациентов с ТН, испытывающих, наряду с пароксизмами, постоянные боли в межприступный период, результаты стандартной терапии карбамазепином/окскарбазепином значительно хуже, чем при типичной клинической картине [32]. У данной категории больных может быть оправдано применение комбинаций карбамазепина/окскарбазепина с препаратами, подавляющими центральную сенситизацию (габапентиноиды и антидепрессанты) [32].

Опыт успешного применения у пациентов с классической ТН ботулинотерапии [34] и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) [35] позволяет рассматривать эти методы как потенциально эффективные и у пациентов с РС и ТН.

Результаты исследований, указывающие на более низкую эффективность нейрохирургических вмешательств при ТН на фоне РС по сравнению с классической ТН, обуславливают современный подход к нейрохирургическим вмешательствам как к методам резерва у пациентов с РС и фармакорезистентной ТН [23].

ФЕНОМЕН ЛЕРМИТТА

Феномен Лермитта (ФЛ) описывается пациентами как кратковременные ощущения «прохождения электрического тока», «покалывания иглами», «вибрации», распространяющиеся сверху вниз вдоль позвоночника и/или конечностей, и возникающие при сгибании (реже — при разгибании) шеи [36]. Распространенность ФЛ при РС составляет от 9% до 41% [8].

Патогенез ФЛ при РС связан с формированием бляшек в задних канатиках спинного мозга на шейном уровне, вследствие чего, особенно в острую стадию, возника-

ют участки деполяризации и гипервозбудимости мембран аксонов. Эти участки служат источниками патологической эктопической импульсации, вызывающей пароксизмальные болевые ощущения. Несмотря на установленные ассоциации ФЛ с выявлением на МРТ очагов на шейном уровне и результатами исследования соматосенсорных вызванных потенциалов, считается, что дополнительных методов исследования, позволяющих верифицировать ФЛ у пациентов с РС, не существует, а его диагностика основывается на клинической симптоматике [37, 38].

Необходимо учитывать, что ФЛ не специфичен для РС и его появление в дебюте заболевания требует проведения дифференциального диагноза с другими патологическими процессами на шейном уровне: оптикомиелитом, миелопатиями вертеброгенного, опухолевого генеза, поперечным инфекционным миелитом, синингомиелией, опоясывающим герпесом, паразитарными инвазиями [39].

Неприятные ощущения при ФЛ, как правило, умеренно выражены, далеко не всегда воспринимаются пациентами как боль и обычно спонтанно регрессируют через несколько недель после появления. Лишь в редких случаях пациенты испытывают интенсивные болевые ощущения, вызывающие значительный дискомфорт [12]. Для лечения ФЛ, как правило, используются антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, габапентин) [11, 40]. В отдельных исследованиях у пациентов с РС наблюдался регресс ФЛ на фоне внутривенного введения лидокаина [41], воздействия слабых электромагнитных полей [42] и применения методов функциональной нейрохирургии (SCS) [43].

БОЛЕЗНЕННЫЕ ТОНИЧЕСКИЕ СПАЗМЫ

Болезненные тонические спазмы (БТС) описываются как повторяющиеся, преходящие, стереотипные, непровольные, одно- или двусторонние болезненные сокращения мышц лица, конечностей, способные распространяться на соседние участки тела. Пароксизмы обычно длятся менее двух минут, возникают до нескольких раз в сутки и могут наблюдаться на протяжении недель или месяцев, после чего спонтанно прекращаются. БТС могут возникать без видимой причины, в том числе во время сна, или провоцироваться прикосновениями, отдельными движениями, физической нагрузкой, гипервентиляцией, эмоциональными реакциями [44, 45].

Распространенность БТС при РС оценивается от 6% до 11%; они чаще встречаются при первично- и вторично-прогрессирующе течении РС, у пациентов более старшего возраста, при длительном течении заболевания и выраженной инвалидизации [12, 46].

По своему патогенезу БТС относятся к смешанным БС, развитие которых при РС обусловлено очаговым поражением пирамидных путей с формированием феноменов эфаптической передачи импульсов и спонтанной эктопической активности. Следствием нисходящей патологической импульсации является мышечный спазм с развитием ишемии мышц и появлением ноцицептивной «ишемической» боли, регрессирующей после спонтанного прекращения спазма и восстановления нормального кровоснабжения мышц [11, 13, 45].

Вероятно, активное воспаление в области бляшек способствует формированию БТС, в связи с чем БТС могут рассматриваться в качестве признака активности демиелинизирующего процесса. Очевидно, что БТС, возникаю-

щие в дебюте РС, имеют наибольшую диагностическую ценность и в то же время наиболее сложны для распознавания в качестве симптома РС. Диагноз БТС ставится клинически, но для исключения эпилептической природы пароксизмов рекомендуется проведение электроэнцефалографии, в особенности при наличии неприятных сенсорных ощущений по типу ауры, предшествующих приступам БТС [44, 46].

В лечении БТС у пациентов с РС наиболее эффективным, исследованным и широко используемым препаратом является карбамазепин [11, 44]; есть ограниченные данные об успешном применении других антиконвульсантов (тиагабина, препаратов вальпроевой кислоты) [47, 48], лидокаина (внутривенно) и мексилетина [41]; высокой эффективностью обладают каннабиноиды, способные влиять на невропатические, и на ноцицептивные механизмы БТС [11, 18].

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЦНБС У ПАЦИЕНТОВ С РС

Несмотря на клиническое и патогенетическое разнообразие НБС, существуют общие рекомендации по ведению пациентов с НБС [6, 15, 49], которые могут быть адаптированы и к пациентам с РС и ЦНБС (прежде всего, с ПБК). Главным образом они касаются применения антидепрессантов и антиконвульсантов, широко используемых при лечении ЦНБС и имеющих наибольшую доказательную базу. Основные рекомендации приведены ниже с некоторыми комментариями.

До начала лечения следует учесть ряд принципиальных моментов:

1. Выбор средств симптоматической терапии для лечения отдельных НБС должен основываться на существующих клинических рекомендациях. Необходимо иметь в виду, что далеко не для всех антиконвульсантов и антидепрессантов НБС являются официально зарегистрированным показанием.
2. Наличие перечня противопоказаний, сравнительно высокая частота ПЯ при назначении антидепрессантов и антиконвульсантов, а также значительная длительность лечения придают аспектам безопасности терапии НБС первостепенную важность. Обязательной является оценка возраста и соматического статуса пациентов (сопутствующей кардиоваскулярной патологии, нарушений функции печени, почек и др.), а также принимаемых препаратов с анализом риска возникновения ПЯ терапии и межлекарственных взаимодействий.
3. У пациентов с НБС необходимо раннее выявление тревоги, депрессии, нарушений сна, способствующих усилению НБС, их хронизации, резистентности к терапии. Целенаправленная коррекция этих коморбидных состояний позволяет значительно повысить эффективность лечения НБС. В этой связи предпочтителен выбор в качестве препаратов стартовой терапии у пациентов с НБС и депрессией — антидепрессантов, а при наличии тревоги и нарушений сна — антиконвульсантов (габапентиноидов).
4. При хронических НБС адекватной целью лечения является не быстрое и полное купирование БС (как правило, при НБС это невозможно), а постепенное уменьшение боли, сопровождающееся повышением

качества жизни пациентов. При этом прогнозировать эффективность терапии НБС у конкретного больного чрезвычайно трудно; хорошим результатом считается снижение интенсивности боли на 30–50% по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [6]. Помимо лимитированности и отсроченности анальгетического эффекта, серьезной проблемой применения антиконвульсантов и антидепрессантов являются частые ПЭ (седация, головокружение, атаксия и др.), которые могут возникать уже на этапе титрации дозы и нередко приводят к прекращению приема препаратов больными. Ключевое значение для повышения приверженности лечению может иметь беседа врача с пациентом с целью формирования реалистичных ожиданий от терапии и обсуждения таких принципиальных ее моментов, как постепенное нарастание анальгетического эффекта, возможность развития ПЭ, необходимость титрации дозы и длительного, непрерывного приема препаратов.

5. Множественность и индивидуальная вариативность патогенетических механизмов НБС обуславливают необходимость комплексного персонализированного подхода к их лечению. Важным его аспектом является использование, наряду с лекарственной терапией, немедикаментозных методов лечения: психотерапии, физиотерапии (ЧЭНС, ТКМС и др.), рефлексотерапии, лечебной физкультуры. Несмотря на ограниченность данных рандомизированных исследований, большой опыт клинического применения и благоприятные профили безопасности позволяют рекомендовать эти методы для применения у пациентов с НБС.

В процессе лечения рекомендуется соблюдать следующие правила:

1. Для уменьшения выраженности ПЭ и улучшения переносимости терапии суточные дозы препаратов необходимо увеличивать постепенно (титровать), начиная с минимальных, согласно инструкциям по применению; у пожилых и ослабленных пациентов, при индивидуальной плохой переносимости лечения оправданы более медленные темпы титрации, использование более низких разовых и суточных доз.
2. Рекомендуется отдавать предпочтение монотерапии; в то же время при ее недостаточной эффективности возможно проведение рациональной комбинированной терапии препаратами с различными механизмами действия. Считается, что можно обоснованно судить об эффективности/неэффективности у конкретного пациента монотерапии препаратом при условии его применения в максимальной дозе, обеспечивающей удовлетворительную переносимость, на протяжении как минимум двух недель. При отсутствии значимого эффекта (уменьшение боли по ВАШ $\leq 30\%$ от исходной) либо при плохой переносимости следует переключиться на монотерапию другим препаратом первого ряда [6]. Если же достигнутый эффект значим, но недостаточен, в дополнение к препарату стартовой терапии (например, антиконвульсанту) может быть добавлен препарат первого ряда из другой группы (например, антидепрессант). При неэффективности или плохой переносимости препаратов первого ряда могут быть назначены препараты второго ряда — ОА. Допускается

одновременное назначение ОА и антиконвульсантов; использование комбинаций ОА с антидепрессантами (в особенности — трициклическими) нежелательно из-за риска развития серьезных ПЭ.

3. С первого дня терапии необходимо планировать повторные визиты пациентов с кратностью 3–7 дней на этапе титрации дозы и 2–4 нед. в процессе лечения. Такой подход позволяет врачу на промежуточных этапах оценивать эффективность терапии (уменьшение выраженности БС, эмоциональных, инсомнических нарушений), ее переносимость, отслеживать и предотвращать отдаленные ПЭ (например, кардио-, гепатотоксичность и др.). Кроме того, плановые посещения имеют огромное значение для психологической поддержки больных и повышения их приверженности проводимой терапии.
4. Вопрос длительности терапии НБС является одним из наиболее сложных. Очевидно, что «стандартных курсов» лечения НБС не существует. Длительность терапии индивидуальна и определяется достижением эффекта, удовлетворяющего врача и пациента. Для этого могут потребоваться недели и месяцы приема препаратов, притом что в большинстве случаев полного регресса боли достичь не удастся. Важно избежать одномоментной отмены терапии непосредственно после достижения приемлемого результата. Решение о медленном и постепенном снижении эффективной дозы до поддерживающей (в редких случаях — до полной отмены) должно приниматься при наличии стойкого анальгетического эффекта в течение продолжительного времени (обычно не менее трех месяцев). У ряда пациентов даже постепенная отмена терапии может приводить к нарастанию интенсивности НБС до первоначального уровня, в этом случае необходим возврат к длительному приему препарата в эффективной суточной дозе.
5. Даже полное соблюдение всех существующих рекомендаций по лечению НБС не дает гарантий достижения эффекта. В случаях НБС, резистентных к стандартной терапии, рекомендуется своевременное направление пациентов в специализированные противоболевые центры для решения вопросов об использовании препаратов третьего ряда, нейрохирургических методов лечения, мультидисциплинарных персонализированных программ. В то же время, по нашим наблюдениям, у отдельных пациентов с РС даже с тяжелыми, хроническими НБС, плохо поддающимися терапии, может наступать спонтанный стойкий регресс болей, механизмы которого требуют отдельного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический характер ЦНБС, их тесная связь с эмоциональными нарушениями, неоптимальные эффективность и переносимость лекарственных препаратов, ограниченные данные рандомизированных исследований и недостаточная разработанность терапевтических стратегий делают лечение ЦНБС у пациентов с РС чрезвычайно сложной задачей. В этих условиях большое значение могут иметь профессиональный уровень и клинический опыт лечащих врачей, их способность выявлять ЦНБС на ранних этапах

и адаптировать существующие принципы лечения к конкретным пациентам. Очевидна необходимость проведения дальнейших исследований, результаты которых позволят сделать существующие подходы в лечении ЦНБС у пациентов с РС более обоснованными и детализированными.

Литература / References

1. Chisari C.G., Sgarlata E., Arena S. et al. An update on the pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(18):2249–2263. DOI: 10.1080/14656566.2020.1757649.
2. Brochet B., Deloire M.S., Ouallet J.C. et al. Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: a 2-year longitudinal study. *Clin J Pain.* 2009;25(3):211–217. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181891347.
3. Pöllmann W., Feneberg W., Erasmus L.P. Schmerzen bei Multipler Sklerose-ein immer noch unterschätztes Problem. Einjahresprävalenz von Schmerzsyndromen, ihr Stellenwert und die Versorgungsqualität bei stationär behandelten MS-Patienten [Pain in multiple sclerosis — a still underestimated problem. The 1 year prevalence of pain syndromes, significance and quality of care of multiple sclerosis inpatients]. *Nervenarzt.* 2004;75(2):135–140 (in German). DOI: 10.1007/s00115-003-1656-5.
4. Khan N., Smith M.T. Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacology.* 2014;22(1):1–22. DOI: 10.1007/s10787-013-0195-3.
5. Jensen T.S., Baron R., Haanpää M. et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011;152(10):2204–2205. DOI: 10.1016/j.pain.2011.06.017.
6. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018;16(57):5–41.
[Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain.* 2018;16(57):5–41 (in Russ.)].
7. Osterberg A., Boivie J., Thuomas K.A. Central pain in multiple sclerosis—prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain.* 2005;9(5):531–542. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.11.005.
8. Feketová S., Waczulíková I., Valkovič P. et al. Central Pain in Patients with Multiple sclerosis. *J Mult Scler (Foster City).* 2017;4(3):208–214. DOI: 10.4172/2376-0389.1000208.
9. Boivie J. Central pain. In: Wall and Melzack's Textbook of pain. London: Elsevier Inc.; 2006:1057–1075.
10. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther.* 2017;6(Suppl 1):19–23. DOI: 10.1007/s40122-017-0089-y.
11. Truini A., Barbanti P., Pozzilli C., Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260(2):351–367. DOI: 10.1007/s00415-012-6579-2.
12. Nurmikko T.J., Gupta S., MacIver K. Multiple sclerosis-related central pain disorders. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14(3):189–195. DOI: 10.1007/s11916-010-0108-8.
13. O'Connor A.B., Schwid S.R., Herrmann D.N. et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008;137(1):96–111. DOI: 10.1016/j.pain.2007.08.024.
14. Osterberg A., Boivie J. Central pain in multiple sclerosis — sensory abnormalities. *Eur J Pain.* 2010;14(1):104–110. DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.03.003.
15. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Невропатическая боль. М.: Боргес; 2007.
[Danilov A.B., Davydov O.S. Neuropathic pain. M.: Borges; 2007 (in Russ.)].
16. Morales Y., Parisi J.E., Lucchinetti C.F. The pathology of multiple sclerosis: evidence for heterogeneity. *Adv Neurol.* 2006;98:27–45.
17. Svendsen K.B., Jensen T.S., Bach F.W. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2004;329(7460):253. DOI: 10.1136/bmj.38149.566979.AE.
18. Rog D.J., Nurmikko T.J., Friede T., Young C.A. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology.* 2005;65(6):812–819. DOI: 10.1212/01.wnl.0000176753.45410.8b.
19. Rossi S., Mataluni G., Codeca C. et al. Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis: results of a pilot, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol.* 2009;16(3):360–366. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02496.x.
20. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113–e88. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
21. Di Stefano G., De Stefano G., Di Lionardo A. et al. Pharmacotherapeutic Options for Managing Pain in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2020;34(7):749–761. DOI: 10.1007/s40263-020-00731-7.
22. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia.* 2020;40(2):129–221. DOI: 10.1177/0333102419893823.
23. Di Stefano G., Maarbjerg S., Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain.* 2019;20(1):20. DOI: 10.1186/s10194-019-0969-0.
24. Cruccu G., Biasiotta A., Di Rezze S. et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain.* 2009;143(3):186–191. DOI: 10.1016/j.pain.2008.12.026.
25. Cruccu G., Gronseth G., Alksne J. et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol.* 2008;15(10):1013–1028. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x.
26. Truini A., Prosperini L., Calistri V. et al. A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;86(22):2094–2099. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002720.
27. Truini A., Garcia-Larrea L., Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans — how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(10):572–582. DOI: 10.1038/nrneuro.2013.180.
28. Obermann M., Yoon M.S., Ese D. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology.* 2007;69(9):835–841. DOI: 10.1212/01.wnl.0000269670.30045.6b.
29. Шиманский В.Н., Пошатаев В.К., Танышин С.В. и др. Невралгия тройничного нерва в нейрохирургической клинике. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;2(9):4–9.
[Shimansky V.N., Poshataev V.K., Tanyashin S.V. et al. Trigeminal neuralgia in the neurosurgical clinic. *RMJ. Medical Review.* 2018;9:4–9 (in Russ.)].
30. Swinnen C., Lunsken S., Deryck O. et al. MRI characteristics of trigeminal nerve involvement in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2013;2(3):200–203. DOI: 10.1016/j.msard.2012.12.002.
31. Ramsaransing G., Zwanikken C., De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ.* 2000;320(7242):1113. PMID: 10775221.
32. Di Stefano G., Truini A. Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(10):1003–1011. DOI: 10.1080/14737175.2017.1370375.
33. DMKG study group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2003;250(5):542–545. DOI: 10.1007/s00415-003-1032-1.
34. Rubis A., Juodzbals G. The Use of Botulinum Toxin A in the Management of Trigeminal Neuralgia: a Systematic Literature Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2020;11(2):e2. DOI: 10.5037/jomr.2020.11202.
35. Leung A., Donohue M., Xu R. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain.* 2009;10(12):1205–1216. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.03.010.
36. Chu D.T., Hautecoeur P., Santoro J.D. Jacques Jean Lhermitte and Lhermitte's sign. *Mult Scler.* 2020;26(4):501–504. DOI: 10.1177/1352458518820628.
37. Saguil A., Kane S., Farnell E. Multiple sclerosis: a primary care perspective. *Am Fam Physician.* 2014;90(9):644–652. PMID: 25368924.
38. Beckmann Y., Özakbaş S., Bülbül N.G. et al. Reassessment of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2015;115(4):605–608. DOI: 10.1007/s13760-015-0466-4.
39. Etemadifar M., Mehrbod N., Dehghani L. et al. Prevalence of Lhermitte's sign in multiple sclerosis versus neuromyelitis optica. *Iran J Neurol.* 2014;13(1):50–51. PMID: 24800049.
40. Ekbohm K. Carbamazepine: A Symptomatic Treatment of the Paresthesiae Associated with Lhermitte's Sign. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017;20(2):166. DOI: 10.4103/aian.AIAN_21_17.
41. Sakurai M., Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci.* 1999;162(2):162–168. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00322-0.
42. Sandyk R., Dann L.C. Resolution of Lhermitte's sign in multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci.* 1995;81(3–4):215–224. DOI: 10.3109/00207459509004888.

43. Yakovlev A.E., Parmentier A.M. Resolution of Lhermitte's sign with spinal cord stimulation. *Pain Med.* 2014;15(1):167–169. DOI: 10.1111/pme.12215.
44. Al Dehailan A.S. Paroxysmal dystonia as an initial presentation of multiple sclerosis posing a diagnostic challenge. *Neurosciences (Riyadh)*. 2019;24(3):236–239. DOI: 10.17712/nsj.2018.3.20190025.
45. Spissu A., Cannas A., Ferrigno P. et al. Anatomic correlates of painful tonic spasms in multiple sclerosis. *Mov Disord.* 1999;14(2):331–355. DOI: 10.1002/1531-8257(199903)14:2<331::aid-mds1020>3.0.co;2-h.
46. Waubant E., Alizé P., Tourbah A., Agid Y. Paroxysmal dystonia (tonic spasm) in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001;57(12):2320–2321. DOI: 10.1212/wnl.57.12.2320.
47. Solaro C., Tanganelli P. Tiagabine for treating painful tonic spasms in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(2):341. PMID: 14742627.
48. Cosentino C., Torres L., Flores M., Cuba J.M. Paroxysmal kinesigenic dystonia and spinal cord lesion. *Mov Disord.* 1996;11(4):453–455. DOI: 10.1002/mds.870110422.
49. Кукушкин М.Л. Тактика ведения пациента с невропатической болью. Справочник поликлинического врача. 2009;10:13–17. [Kukushkin M.L. Management tactics for the patient with neuropathic pain. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2009;10:13–17 (in Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Киселев Дмитрий Владимирович — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0002-7007-2419.

Спирин Николай Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0001-9078-589X.

Баранова Наталия Сергеевна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0003-1745-5354.

Карпова Марина Сергеевна — врач-невролог ГБУЗ ЯО «ЦГБ»; 150040, Россия, г. Ярославль, пр-т Октября, д. 52.
Контактная информация: Киселев Дмитрий Владимирович, e-mail: dkiselev74@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.07.2022.

Поступила после рецензирования 03.08.2022.

Принята в печать 26.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Dmitry V. Kiselev — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7007-2419.

Nikolay N. Spirin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery; Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9078-589X.

Natalia S. Baranova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1745-5354.

Marina S. Karpova — neurologist, Central City Hospital; 52, October Ave, Yaroslavl, 150040, Russian Federation.

Contact information: Dmitry V. Kiselev, e-mail: dkiselev74@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 11.07.2022.

Revised 03.08.2022.

Accepted 26.08.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-563-570

Головная боль напряжения: современные данные нейробиологии и возможности лечения

А.В. Сергеев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Головная боль напряжения (ГБН) — самое распространенное неврологическое заболевание. Согласно эпидемиологическим данным около 2,33 млрд человек в мире периодически испытывают ГБН. Несмотря на высокую распространенность и выраженное нарушение повседневной активности и качества жизни у многих пациентов, в последние годы необоснованно мало внимания уделялось ГБН. В обзоре рассмотрены вопросы нейробиологии ГБН, генетические факторы, патофизиологические механизмы развития ГБН. При всей трудности в понимании нейробиологии ГБН можно предположить, что периферические факторы играют основную роль в развитии эпизодов боли при ГБН, а центральная сенситизация является ведущим звеном в хронизации этого заболевания. В обзоре описаны клинические проявления, диагностика и классификация ГБН, современные подходы к ее лечению и профилактике. Для эффективной помощи пациентам с ГБН применяются три блока лечения: поведенческая терапия, купирование эпизода боли и профилактическое лечение. Отмечено, что нелекарственные методы терапии являются основой профилактики ГБН, тогда как фармакотерапия применяется для купирования острого эпизода головной боли и для профилактического лечения при частых и хронических формах ГБН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: головная боль напряжения, нейробиология, диагностика, терапия, НПВП, спазмолитик.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сергеев А.В. Головная боль напряжения: современные данные нейробиологии и возможности лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):563–570. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-563-570.

Tension headache: modern neurobiology data and treatment options

A.V. Sergeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Tension headache (TH) is the most common neurological disease. According to epidemiological data, about 2.33 billion people in the world periodically experience the TH. In recent years unreasonably little attention has been paid to TH, despite the high prevalence and significant impairment of daily activity and life quality in many patients. The review examines the neurobiology issues of the TH, genetic factors, and pathophysiological mechanisms of TH development. Despite all the difficulties in understanding the neurobiology of TH, it can be assumed that peripheral factors play a major role in the development of painful episodes in TH, and central sensitization is the leading link in this disease chronification. The review describes the clinical manifestations, diagnosis and classification of TH, as well as modern methods for its treatment and prevention. The following three treatment blocks are used to effectively help patients with TH: behavioral therapy, relief of painful episodes and preventive treatment. It is noted that non-drug therapies are the basis for the prevention of TH, whereas pharmacotherapy is used to relieve an acute episode of headache and for preventive treatment in frequent and chronic forms of TH.

KEYWORDS: tension headache, neurobiology, diagnostics, therapy, NSAID, antispasmodic agent.

FOR CITATION: Sergeev A.V. Tension headache: modern neurobiology data and treatment options. Russian Medical Inquiry. 2022;6(10):563–570 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-563-570.

ВВЕДЕНИЕ

Головная боль напряжения (ГБН) характеризуется повторяющимися эпизодами головной боли (ГБ) двухсторонней лобно-височной и затылочной локализации, сжимающего или давящего характера без усиления при обычной физической нагрузке. Диагностика ГБН основана на клинических критериях Международной классификации головной боли 3-го пересмотра 2018 г. (МКГБ-3) [1]. В большинстве случаев не требуется проведение дополнительных методов обследования для подтверждения диагноза ГБН.

Эпидемиология ГБН

Согласно данным регистра глобального бремени заболеваний (Global Burden of Disease, GBD) за 2017 г. ежегодно развивается 882,4 млн новых случаев ГБН [2]. По данным 12-летнего пролонгированного популяционного исследования, встречаемость частой эпизодической ГБН (ЧЭГБН) и хронической ГБН (ХГБН) составила 14,2 случая на 1000 населения в год [3]. При этом в 2,6 раза чаще ГБН отмечалась у женщин, чем у мужчин. Данные по распространенности ГБН достаточно противоречивы. Резуль-

таты эпидемиологических исследований сильно зависят от методов и регионов исследования, а также различных демографических характеристик. Например, распространенность ГБН в течение 1 года составила 10,8% в Китае, 36,1% в Иордании, 38,3% в США и около 80% в европейских исследованиях с наибольшим значением 86,6% в Дании [4–6]. При этом в России годовая распространенность ГБН составляет 31% [7]. Распространенность ГБН увеличилась на 31,7% с 1990 по 2017 г. Несмотря на то, что ГБН является самым распространенным неврологическим заболеванием и первичной формой ГБ (около 2,33 млрд пациентов в мире), большая часть случаев приходится на нечастую эпизодическую ГБН (НЭГБН; частота менее 1 раза в месяц) [8]. В ходе популяционного исследования установлена распространенность различных форм ГБН в пределах одного года: НЭГБН — 63,5%, ЧЭГБН — 21,6% и ХГБН — 0,9% [9]. При этом средняя распространенность ХГБН составляет 2–3% в популяции [2]. ГБН также отмечается у детей, с постепенным увеличением распространенности до уровня взрослой популяции к подростковому возрасту. Согласно данным GBD на 2017 г. распространенность ГБН у пациентов в возрасте 5–9, 10–14 и 15–19 лет составила соответственно 12,1, 35,7 и 35,8% у девочек и 11,7, 34,5 и 34% у мальчиков [10]. В одном из крупнейших эпидемиологических исследований ГБ у детей в Тайване установлено, что распространенность ХГБН у подростков 12–14 лет составила 1% от популяции [11].

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ ГБН

Согласно данным GBD за 2015 г. ГБН отмечена как второе по распространенности хроническое заболевание среди всех нозологий [12]. Одним из основных критериев оценки степени нарушения качества жизни является количество лет, прожитых с нарушением трудоспособности и повседневной активности, и по данному критерию ГБН наиболее значительно нарушает качество жизни пациентов в возрасте 15–49 лет — 7,1 млн лет, прожитых с нарушением трудоспособности и повседневной активности, связано с ГБН [2]. В ходе клинико-социальных исследований выявлено, что на долю одного пациента с ЧЭГБН и с НЭГБН в среднем приходится пропуск 2,3 рабочего дня и 1,6 дня с нарушением выполнения домашних дел за последние 3 мес. [13]. При этом при ХГБН данные показатели значительно выше. В среднем один пациент с ХГБН 8,9 дня не выполняет свои рабочие обязанности и 10,3 дня испытывает значительное снижение работоспособности дома в течение последних 3 мес. [14]. По оценкам датских исследователей, 1000 пациентов с ГБН пропускают работу в среднем 820 дней в году. Интересно, что данный показатель для мигрени значительно меньше: 270 дней в году на 1000 пациентов [14]. Указанные данные еще раз подчеркивают выраженное социально-экономическое бремя ГБН и значительное нарушение качества жизни и повседневной активности пациентов, особенно с хронической формой заболевания.

Нейробиология ГБН

Современные данные указывают на мультифакторный патогенез ГБН, однако точные механизмы развития заболевания по-прежнему неизвестны. Внешние факторы (статическое напряжение, стресс, нарушения сна и др.) и миофасциальная периферическая активация могут участвовать

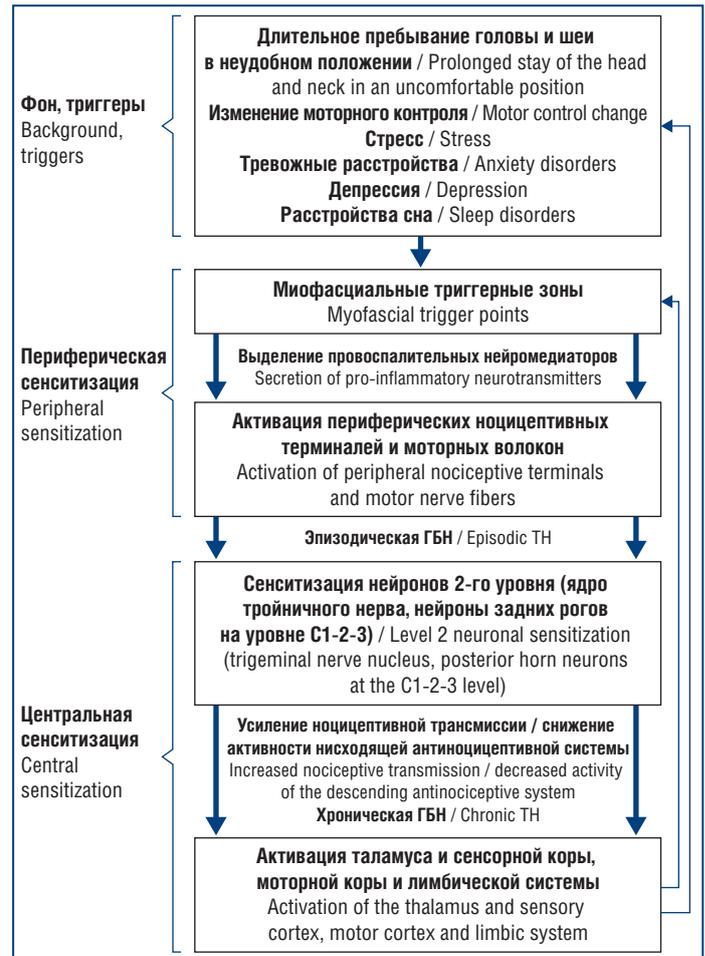


Рисунок. Патогенез ГБН

Figure. Pathogenesis of TH

в развитии ЭГБН. При этом в формировании ХГБН обсуждается роль генетических факторов, психиатрических коморбидных заболеваний (депрессия, тревожные расстройства) и центральной сенситизации.

В развитии ГБН можно выделить три основных патофизиологических блока: генетические факторы, миофасциальный механизм (включая миофасциальную периферическую ноцицепцию) и механизм хронизации, включая центральную сенситизацию и нарушение нисходящей антиноцицептивной модуляции (см. рисунок) [15].

Вариативность клинических проявлений, частоты и интенсивности ГБН отмечается не только между различными пациентами, но и индивидуально у каждого. Это может указывать на гетерогенность основных нейробиологических механизмов и предрасполагающих факторов при ГБН.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ ГБН

В ходе двух исследований ГБН среди близнецов установлено, что на оценку наследственности значительно влияет наличие сопутствующей мигрени. У пациентов с мигренью наследственность ГБН составила 19%, тогда как у близнецов без мигрени наследственность для ГБН была 48% у мужчин и 44% у женщин [16, 17]. Интересно, что уровень конкордантности у близнецов составил 5% для НЭГБН и 10% для ЧЭГБН, что может указывать на более весомую роль генетических факторов в развитии частых форм ГБН [18]. Прямая оценка наследственности ХГБН среди близнецов не проводилась из-за недостаточного раз-

мера группы для корректной статистической обработки. Однако в одном исследовании семей с ГБН установлено, что риск развития у детей ХГБН в 3 раза выше, если у одного из родителей имеется ХГБН [19]. В настоящее время не выявлено специфических генетических полиморфизмов, участвующих в развитии или хронизации ГБН. Есть несколько исследований, в которых показана ассоциация между риском развития ХГБН и полиморфизмами генов *5-HTTLPR* (ген переносчика серотонина) и *Val158Met COMT* (катехол-о-метилтрансфераза) [20, 21].

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ ГБН

Несмотря на то, что подтверждающие исследования немногочисленны, миофасциальный фактор рассматривается как ведущее звено в развитии боли при ЭГБН [22, 23]. При сравнении здоровых лиц без ГБН и пациентов с ЭГБН установлено, что при ГБН выявляется достоверно большее количество активных и латентных триггерных точек, ниже болевые пороги, чаще отмечаются статические нарушения (положение головы вперед, снижение мобильности в шейном отделе) [24]. Повышенная мышечная чувствительность и болезненность при пальпации достоверно чаще выявляются при ГБН и могут быть отражением активации периферических миофасциальных ноцицепторов. При этом интенсивность и частота ГБН положительно коррелируют с уровнем повышенной мышечной чувствительности и болезненности при пальпации [25]. Предполагается, что источником такой повышенной мышечной чувствительности при ГБН могут быть сосуды мышц, сухожилия (зоны прикрепления сухожилий) и фасция [22, 24]. Было показано существенное повышение сывороточного уровня провоспалительного нейромедиатора интерлейкина 1β у пациентов с ХГБН [26]. В настоящее время рассматривается концепция хронического асептического невровазкулярного воспаления как одного из ведущих механизмов развития и сохранения частых и хронических форм ГБН.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ ГБН

При ХГБН отмечается повышение общей болевой чувствительности с нарушением нисходящей антиноцицептивной модуляции, в то время как при ЭГБН нет изменений центрального звена ноцицептивных и антиноцицептивных систем [15]. Интересно, что при изучении кожного симпатического ответа у части пациентов с ГБН выявляется схожий паттерн снижения габитуации, как при мигрени [27]. Полученные данные могут подтверждать концепцию общих механизмов мигрени и ГБН у определенной группы пациентов. Однако необходимо отметить, что нарушение габитуации и общность патогенеза с мигренью отмечаются не у всех пациентов с ГБН. Результаты экспериментальных исследований показали снижение порогов чувствительности в ответ на болевые, температурные и электрические раздражители у пациентов с ХГБН [28]. Таким образом, повышение возбудимости центральных звеньев ноцицептивной системы в результате длительной и повторяющейся активации от миофасциальных периферических источников является одним из механизмов хронизации ГБН. Кроме того, у пациентов с ХГБН были выявлены нарушения стволового ноцицептивного рефлекса со снижением болевых и рефлекторных порогов, что указывает на повреждение нисходящей модулирующей ноцицептивной системы [29]. Среди потенциальных нейромедиаторов ГБН в настоящее время ведущую роль

отводят оксиду азота (NO). Обсуждается разработка новых препаратов для лечения ГБН из группы ингибиторов NO-синтазы [30]. Интересно, что основные нейромедиаторы тригеминальной ноцицептивной системы (CGRP, VIP, субстанция Р, нейропептид Y) достоверно не изменяются при различных формах ГБН, в том числе при стимуляции ГБ, в этой группе пациентов [31]. Возможно, изменение данных ноцицептивных нейромедиаторов при ГБН происходит в периферических зонах (миофасциальные точки, периваскулярное воспаление, фасция, связки) и остается без изменений при анализе образцов крови.

ГБН и КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Для ГБН, особенно частых и хронических форм, характерно сочетание с коморбидной психиатрической патологией, а также другими болевыми синдромами, что значительно может влиять на выбор терапии [32]. Достоверно часто ГБН сочетается с тревожными расстройствами, депрессией и нарушениями сна [33]. Особенно часто данные расстройства отмечаются у пациентов при сочетании ГБН и мигрени. Среди других болевых расстройств, которые часто сочетаются с ГБН, следует выделить мигрень (83% пациентов с мигренью отмечают также ГБН), боль в шее (около 90%) и боль в нижней части спины (около 80%) [34, 35]. Для успешной терапии пациентов с ГБН важно провести анализ и лечение сопутствующей коморбидной патологии, так как данные нарушения могут поддерживать ГБН и значительно нарушать качество жизни. Также у пациентов с ГБН необходимо проведение нейроортопедического и, иногда, стоматологического обследования для оценки ортопедических факторов, которые могут быть причинами миофасциальных нарушений (неправильное/неудобное положение, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, нарушение окклюзии, бруксизм и др.).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ГБН

В зависимости от частоты эпизодов ГБ выделяют 3 формы ГБН (см. таблицу).

Таблица. Виды ГБН в зависимости от частоты эпизодов
Table. TH types depending on the episodes' rate

Вид ГБН TH type	Частота эпизодов Episodes' rate
Нечастая эпизодическая ГБН Infrequent episodic TH	Не более 1 дня в месяц (не более 12 дней в году) NMT once a month (NMT 12 days a year)
Частая эпизодическая ГБН Frequent episodic TH	От 1 до 14 дней в месяц на протяжении более чем 3 мес. (более 12 и менее 180 дней в году) 1 to 14 days a month more than 3 months (more than 12 and less than 180 days a year)
Хроническая ГБН Chronic TH	Не менее 15 дней в месяц на протяжении в среднем более чем 3 мес. (более 180 дней в году) NLT 15 days a month more than 3 months (more than 180 days a year)

Диагностика ГБН основывается на клинических критериях МКГБ-3 [1]:

А. Для НЭГБН: по меньшей мере 10 эпизодов головной боли, возникающих с частотой не более 1 дня в месяц (не более 12 дней в году) и отвечающих критериям В–D.

Для ЧЭГБН: по меньшей мере 10 эпизодов головной боли, возникающих в среднем с частотой от 1 до 14 дней в месяц на протяжении более чем 3 мес. (более 12 и менее 180 дней в году) и отвечающих критериям В–D.

Для ХГБН: головная боль, возникающая не менее 15 дней в месяц на протяжении в среднем более чем 3 мес. (более 180 дней в году) и отвечающая критериям В–D.

В. Продолжительность ГБ от 30 мин до 7 дней (или имеет постоянный характер при ХГБН).

С. Головная боль имеет как минимум две следующие характеристики:

- 1) двухсторонняя локализация;
- 2) давящий или сжимающий (непульсирующий) характер;
- 3) интенсивность от легкой до умеренной; не усиливается от обычной физической нагрузки, такой как ходьба или подъем по лестнице.

Д. Для НЭГБН или ЧЭГБН: 2 следующих симптома:

- 1) отсутствие тошноты или рвоты;
- 2) только фотофобия или только фонофобия.

Для ХГБН: головная боль сопровождается двумя симптомами:

- 1) только фотофобия, фонофобия или легкая тошнота;
- 2) отсутствие умеренной или сильной тошноты или рвоты.

Е. Не соответствует другому диагнозу по МКГБ-3.

Ведущими факторами для диагностики и выбора терапии ГБН являются анализ клинических проявлений, оценка коморбидной патологии и нейроортопедического статуса с пальпацией миофасциальных зон [36]. Для ГБН характерно появление эпизодов двухсторонней давящей, ноющей или сжимающей ГБ без сопутствующих симптомов и без усиления ГБ от физической нагрузки. При ГБН иногда возможно появление легкой тошноты и нарушения аппетита. Обычно головная боль при ГБН легкой или умеренной интенсивности, лобно-височной локализации, возможно включение затылочной, теменной области и шеи. Длительность эпизодов ГБН может варьировать от 30 мин до нескольких дней, при этом для ХГБН характерна постоянная монотонная головная боль с периодами усиления и ослабления в течение дня.

При диагностике важно проанализировать возможные провоцирующие факторы ГБН, среди которых наиболее часто отмечаются психоэмоциональное и позное напряжение, нарушения сна и сочетание данных факторов.

Разделение ГБН на вышеуказанные формы связано не только с частотой ГБ, но и с различиями в основных патогенетических механизмах, провокаторах, сопутствующей коморбидной патологии, терапии и профилактике. В зависимости от выявления миофасциальных зон в перикраниальной мускулатуре все формы ГБН могут быть представлены двумя подтипами: с напряжением перикраниальных мышц; без напряжения перикраниальных мышц.

В ходе опроса пациента с ГБН, особенно частых и хронических форм, важно выявление возможной лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). Избыточный прием анальгетиков (15 и более дней в месяц простые анальгетики и НПВП или более 8 дней в месяц трипта-

ны и любая комбинация анальгетиков на протяжении более чем 3 мес.) приводит к развитию ЛИГБ и хронизирует течение ГБН [1, 36].

В существовании инструментальных методов, которые подтверждают диагноз ГБН. При типичной клинической картине и полном соответствии критериям МКГБ-3 пациентам с ГБН не требуется проведение каких-либо дополнительных исследований.

В то же время при клиническом подозрении и наличии признаков («красных флажков») вторичного симптоматического характера ГБ показано обследование пациента с установлением причин болевого синдрома [15, 32, 33, 36]:

- ♦ впервые возникший острый тяжелый приступ ГБ;
- ♦ изменение паттерна ГБ у пациентов с ГБН (ухудшение течения ГБН);
- ♦ атипичные клинические проявления (односторонний характер, иррадиация в лицо, зубы и др.);
- ♦ отклонения в неврологическом статусе;
- ♦ дебют до 5 лет или после 50 лет;
- ♦ ГБ у пациентов с иммунодефицитом / ГБ на фоне приема ГКС;
- ♦ ГБ на фоне лихорадки / менингеальный синдром;
- ♦ судорожный синдром;
- ♦ хронический прогрессирующий паттерн ГБ;
- ♦ изменения на глазном дне;
- ♦ постоянная, изолированная затылочная локализация ГБ;
- ♦ усиление ГБ на фоне кашля, чихания, натуживания (любого маневра, сопровождающегося увеличением интракраниального давления);
- ♦ позный характер ГБ (ортостатическая ГБ или ГБ строго в горизонтальном положении);
- ♦ необъяснимое снижение веса;
- ♦ ГБ в сочетании с прогрессирующими когнитивными нарушениями.

При атипичном течении и дополнительных клинических признаках иногда ГБН приходится дифференцировать с мигренью без ауры с легкими приступами, ЛИГБ, цервикогенной ГБ, ГБ на фоне патологии ВНЧС, ГБ на фоне патологии околоносовых пазух, офтальмологическими заболеваниями, ГБ при психических расстройствах и ГБ при объемных образованиях головного мозга и структур черепа, при инфекционной и острой цереброваскулярной патологии [15, 33].

Лечение и профилактика ГБН

Лечение частых и хронических форм ГБН — это мультимодальная задача, терапия всегда должна быть адаптирована под каждого пациента индивидуально. При ГБН возможно использование трех основных направлений терапии: поведенческой терапии, терапии острого эпизода ГБН и профилактического лечения (лекарственного и нелекарственного) ГБН [15, 36].

НЕЛЕКАРСТВЕННАЯ И ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Основой профилактического лечения ГБН являются немедикаментозные методы: когнитивно-поведенческая терапия, ЛФК и физическая терапия, биологическая обратная связь, стресс-менеджмент, mindfulness-терапия, иглорефлексотерапия, практика здорового образа жизни и сна. Эффективность каждого из данных немедикаментоз-

ных методов доказана в исследованиях и подтверждена данными реальной клинической практики [15, 32, 36, 37].

В рамках поведенческой терапии пациентам с ГБН важно объяснить первичный доброкачественный характер заболевания, совместно обсудить роль триггеров (психологического и мышечного напряжения) и сопутствующих состояний (тревожное расстройство, депрессия, нарушения сна, избыточный прием анальгетиков) в развитии и хронизации ГБН, а также возможные варианты лечения.

Терапия острых эпизодов ГБН

Часть эпизодов ГБН могут быть легкими и кратковременными и купироваться спонтанно или нелекарственными методами, это, например: сон, прогулка, легкая физическая нагрузка, дыхательная гимнастика или mindfulness-терапия. Применение лекарственных средств для купирования ГБН возможно при значимой степени влияния на повседневную активность пациента, длительной и ощутимой по интенсивности ГБ, отсутствии эффекта от нелекарственной терапии. При продолжительных эпизодах ГБН важно быстрее купировать боль, так как длительность ГБН ассоциирована с повышенным риском развития частых и хронических форм заболевания. Согласно современным рекомендациям препаратами первого выбора для купирования ГБН являются НПВП (ибупрофен 200–800 мг, кетопрофен 50–100 мг, ацетилсалициловая кислота 500–1000 мг, напроксен 250–550 мг, диклофенак 25–100 мг) реже используются парацетамол 500–1000 мг или комбинированные кофеинсодержащие препараты [36, 38, 39]. В настоящее время не рекомендуется использовать для купирования ГБН анальгинсодержащие препараты, а также комбинации анальгетиков с кодеином и барбитуратами.

Современные технологии повышения эффективности НПВП при ГБ направлены на модификацию формы лекарственного средства (ЛС) и/или разработку безопасной комбинации ЛС.

Современным, высокоэффективным и безопасным средством для купирования эпизодов ГБН является комбинированное анальгетическое и спазмолитическое средство Спазган НЕО — сочетание 400 мг ибупрофена с двумя спазмолитиками (питофенон и фенпивериний). Выраженный синергизм действия НПВП, питофенона и фенпивериния описан в ряде исследований, в которых у пациентов купировали болевой синдром различной этиологии. Статистически значимое ($p < 0,05$) облегчение боли наблюдалось в течение 30 мин после приема препарата, а обезболивающее действие длилось в среднем 24 ч [40]. При использовании комбинации НПВП и миотропного спазмолитика происходит ингибирование циклооксигеназы и снижение активности фосфодиэстеразы IV типа. Блокирование этих молекул-мишеней приводит к повышению болевого порога, деэскалации воспаления и вторичного повреждения тканей, а также к расслаблению гладкой мускулатуры внутренних органов и снижению стимуляции ноцицепторов [41, 42]. Комбинация ибупрофена со спазмолитиком питофенон и спазмолитиком и антихолинэргическим средством фенпивериния бромидом (Спазган НЕО) хорошо подходит для терапии ГБ и болей иной локализации. Комбинация трех компонентов препарата обеспечивает взаимное усиление их фармакологического эффекта при сохранении высокого уровня безопасности [42]. При этом ибупрофен в дозировке

400 мг является «золотым стандартом» купирования ГБН с уровнем доказательной эффективности А и благоприятным профилем безопасности [43]. Препарат Спазган НЕО выпускается в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», что снижает риск неблагоприятного влияния на ЖКТ. Препарат Спазган НЕО относится к безрецептурным, что обеспечивает его доступное применение по требованию для купирования эпизода ГБ.

Профилактическая фармакотерапия ГБН

Назначение профилактической лекарственной терапии, направленной на снижение частоты эпизодов ГБН и восстановление качества жизни, рекомендуется пациентам с частыми и хроническими формами ГБН (ЧЭГБН и ХГБН). При НЭГБН не требуется назначение профилактической фармакотерапии [36, 38]. Количество лекарственных средств с доказанной эффективностью в отношении ЧЭГБН и ХГБН ограничено несколькими представителями группы антидепрессантов: амитриптилин (уровень доказательной эффективности А), мirtазапин (В) и венлафаксин (В) [15, 36].

Выбор амитриптилина, мirtазапина и венлафаксина как препаратов первой и второй линии для профилактического лечения ГБН связан с механизмом действия данных антидепрессантов [44]. Длительность терапии обсуждается индивидуально для каждого пациента и составляет, как правило, не менее 6 мес.

Достаточно сложной клинической задачей является подбор профилактической терапии ГБН при неэффективности и/или плохой переносимости антидепрессантов (амитриптилин, мirtазапин, венлафаксин). Имеются немногочисленные данные о достаточно ограниченном опыте применения при ГБН и возможной эффективности некоторых антиконвульсантов (топирамат в средней дозе 100 мг/сут, габапентин 1500–2400 мг/сут) и миорелаксанта тизанидина (4–12 мг/сут) [36, 45, 46]. Данные препараты могут рассматриваться как резервные для профилактического лечения ГБН при неэффективности ЛС первого выбора.

С целью превентивной терапии ГБН не рекомендуется использовать вазоактивные и ноотропные препараты в связи с их недоказанной эффективностью и отсутствием возможного механизма действия на патогенез ГБН [36].

Ботулинический токсин типа А (БТА) также не показал свою эффективность в отношении частых и хронических форм ГБН [38]. В то же время БТА может быть рекомендован для лечения хронического миофасциального синдрома, который выявляется у части пациентов с ГБН.

При выявлении у пациентов с ХГБН лекарственного абзуса обязательно требуется лечение ЛИГБ с отменой часто используемых анальгетиков и назначением поведенческой и профилактической терапии [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Головная боль напряжения — наиболее распространенная форма ГБ и второе по частоте встречаемости заболевание с колоссальным социально-экономическим бременем и нарушением повседневной активности и качества жизни пациентов. Несмотря на трудности в понимании патогенеза различных форм ГБН, можно выделить ведущую роль периферических миофасциальных источников при НЭГБН и нарушение функции центральных звеньев ноцицептивных и антиноцицептивных систем при ХГБН. Диагностика ГБН

полностью основывается на клинических критериях МКГБ-3 и в большинстве случаев не требует дополнительных методов исследования. Только при подозрении на вторичный симптоматический характер ГБ показано дообследование в зависимости от клинической картины заболевания. Для эффективной помощи пациентам с ГБ применяются три блока лечения: поведенческая терапия, купирование эпизода ГБ и профилактическое лечение (лекарственное и нелекарственное) при ЧЭГБН и ХГБН. Современным, высокоэффективным и безопасным средством для купирования эпизодов ГБ является комбинированный обезболивающий препарат Спазган НЕО. Доказанными методами профилактики увеличения частоты и хронизации ГБ являются: практика здорового образа жизни и сна, регулярные аэробные оздоровительные спортивные нагрузки, управление стрессом, дыхательная гимнастика и mindfulness-терапия. ▲

Литература

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- Deuschl G., Beghi E., Fazekas F. et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Public Health. 2020;5(10):e551–e567. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30190-0.
- Lyngberg A.C., Rasmussen B.K., Jørgensen T., Jensen R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. Am J Epidemiol. 2005;161(11):1066–1073. DOI: 10.1093/aje/kw139.
- Alzoubi K.H., Mhaidat N., Azzam S.A. et al. Prevalence of migraine and tension-type headache among adults in Jordan. J Headache Pain. 2009;10(4):265–270. DOI: 10.1007/s10194-009-0122-6.
- Schwartz B.S., Stewart W.F., Simon D., Lipton R.B. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998;279(5):381–383. DOI: 10.1001/jama.279.5.381.
- Stovner Lj., Hagen K., Jensen R. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia. 2007;27(3):193–210. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x.
- Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. Cephalalgia. 2012;32(5):373–381. DOI: 10.1177/0333102412438977.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects 2017 — Data Booklet (ST/ESA/SER.A/401) (Electronic resource.) URL: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2017_world_population_prospects-2017_revision_databooklet.pdf (access date: 22.08.2022).
- Russell M.B., Levi N., Saltyte-Benth J., Fenger K. Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33,764 twins. Eur J Epidemiol. 2006;21(2):153–160. DOI: 10.1007/s10654-005-6031-3.
- Leonardi M., Grazi L., D'Amico D. et al. Global Burden of Headache Disorders in Children and Adolescents 2007–2017. Int J Environ Res Public Health. 2020;18(1):250. DOI: 10.3390/ijerph18010250.
- Wang S.J., Fuh J.L., Lu S.R., Juang K.D. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. Neurology. 2006;66(2):193–197. DOI: 10.1212/01.wnl.0000183555.54305.f0.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545–1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- Cassidy E.M., Tomkins E., Hardiman O., O'Keane V. Factors associated with burden of primary headache in a specialty clinic. Headache. 2003;43(6):638–644. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2003.03106.x.
- Rasmussen B.K., Jensen R., Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. J Epidemiol Community Health. 1992;46(4):443–446. DOI: 10.1136/jech.46.4.443.
- Ashina S., Mitsikostas D.D., Lee M.J. et al. Tension-type headache. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):24. DOI: 10.1038/s41572-021-00257-2.
- Ulrich V., Gervil M., Olesen J. The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. Neurology. 2004;62(11):2065–2069. DOI: 10.1212/01.wnl.0000129498.50793.8a.
- Russell M.B., Levi N., Kaprio J. Genetics of tension-type headache: a population based twin study. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007;144B(8):982–986. DOI: 10.1002/ajmg.b.30497.
- Russell M.B., Saltyte-Benth J., Levi N. Are infrequent episodic, frequent episodic and chronic tension-type headache inherited? A population-based study of 11 199 twin pairs. J Headache Pain. 2006;7(3):119–126. DOI: 10.1007/s10194-006-0299-x.
- Ostergaard S., Russell M.B., Bendtsen L., Olesen J. Comparison of first degree relatives and spouses of people with chronic tension headache. BMJ. 1997;314(7087):1092–1093. DOI: 10.1136/bmj.314.7087.1092.
- Park J.W., Kim J.S., Lee H.K. et al. Serotonin transporter polymorphism and harm avoidance personality in chronic tension-type headache. Headache. 2004;44(10):1005–1009. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2004.04194.x.
- Fernández-de-Las-Peñas C., Ambite-Quesada S., Palacios-Ceña M. et al. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) rs4680 Val158Met Polymorphism is Associated With Widespread Pressure Pain Sensitivity and Depression in Women With Chronic, but not Episodic, Tension-Type Headache. Clin J Pain. 2019;35(4):345–352. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000684.
- Bendtsen L., Fernández-de-la-Peñas C. The role of muscles in tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2011;15(6):451–458. DOI: 10.1007/s11916-011-0216-0.
- Осипова В.В. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;4:29–35.
- Fernández-de-Las-Peñas C., Cuadrado M.L., Pareja J.A. Myofascial trigger points, neck mobility, and forward head posture in episodic tension-type headache. Headache. 2007;47(5):662–672. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00632.x.
- Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. Cephalalgia. 2003;23 Suppl 1:49–52. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2003.00574.x.
- Della Vedova C., Cathcart S., Dohnalek A. et al. Peripheral interleukin-18 levels are elevated in chronic tension-type headache patients. Pain Res Manag. 2013;18(6):301–306. DOI: 10.1155/2013/796161.
- Ozkul Y., Ay H. Habituation of sympathetic skin response in migraine and tension type headache. Auton Neurosci. 2007;134(1–2):81–84. DOI: 10.1016/j.autneu.2007.02.006.
- Bendtsen L., Jensen R., Olesen J. Decreased pain detection and tolerance thresholds in chronic tension-type headache. Arch Neurol. 1996;53(4):373–376. DOI: 10.1001/archneur.1996.00550040113021.
- Sandrini G., Rossi P., Milanov I. et al. Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. Cephalalgia. 2006;26(7):782–789. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2006.01130.x.
- Bezov D., Ashina S., Jensen R., Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. Headache. 2011;51(2):262–271. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01768.x.
- Ashina M., Bendtsen L., Jensen R. et al. Plasma levels of substance P, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in patients with chronic tension-type headache. Pain. 1999;83(3):541–547. DOI: 10.1016/S0304-3959(99)00159-1.
- Осипова В.В. Мигрень и головная боль напряжения. В кн.: Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
- Табеева Г.П. Головная боль: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
- Ashina S., Lipton R.B., Bendtsen L. et al. Increased pain sensitivity in migraine and tension-type headache coexistent with low back pain: A cross-sectional population study. Eur J Pain. 2018;22(5):904–914. DOI: 10.1002/ejp.1176.
- Ashina S., Bendtsen L., Lyngberg A.C. et al. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. Cephalalgia. 2015;35(3):211–219. DOI: 10.1177/0333102414535110.

36. Азимова Ю.Э., Алферова В.В., Амелин А.В. и др. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН)». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(2-3):4–28. DOI: 10.17116/jnevro20221220234.
37. Сергеев А.В. Лечение головной боли напряжения: от старых мифов к современной концепции. РМЖ. 2015;12:668.
38. Bendtsen L., Evers S., Linde M. et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache — report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2010;17(11):1318–1325. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x.
39. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña M., Castaldo M. et al. Variables associated with use of symptomatic medication during a headache attack in individuals with tension-type headache: a European study. BMC Neurol. 2020;20(1):43. DOI: 10.1186/s12883-020-1624-8.
40. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Новое в лечении эпизодической головной боли напряжения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(4):57–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2010-118.
41. Филатова Е.Г. Рациональное фармакологическое купирование головной боли. РМЖ. 2022;5:17–20.
42. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения СПАЗГАН НЕО. Регистрационный номер: ЛП-003270. (Electronic resource.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D1%81%D0%BF%D0%B0%D0%B7%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D0%B5%D0%BE&m=tn> (дата обращения: 22.08.2022).
43. Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A., Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(7):CD011474. DOI: 10.1002/14651858.CD011474.pub2.
44. Ashina S., Bendtsen L., Jensen R. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. Pain. 2004;108(1–2):108–114. DOI: 10.1016/j.pain.2003.12.012.
45. Spira P.J., Beran R.G.; Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. Neurology. 2003;61(12):1753–1759. DOI: 10.1212/01.wnl.0000100121.58594.11.
46. Fogelholm R., Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. Headache. 1992;32(10):509–513. DOI: 10.1111/j.1526-4610.1992.hed3210509.x.
47. Табеева Г.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г. и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13.
10. Leonardi M., Grazi L., D’Amico D. et al. Global Burden of Headache Disorders in Children and Adolescents 2007–2017. Int J Environ Res Public Health. 2020;18(1):250. DOI: 10.3390/ijerph18010250.
11. Wang S.J., Fuh J.L., Lu S.R., Juang K.D. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. Neurology. 2006;66(2):193–197. DOI: 10.1212/01.wnl.0000183555.54305.fd.
12. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545–1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
13. Cassidy E.M., Tomkins E., Hardiman O., O’Keane V. Factors associated with burden of primary headache in a specialty clinic. Headache. 2003;43(6):638–644. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2003.03106.x.
14. Rasmussen B.K., Jensen R., Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. J Epidemiol Community Health. 1992;46(4):443–446. DOI: 10.1136/jech.46.4.443.
15. Ashina S., Mitsikostas D.D., Lee M.J. et al. Tension-type headache. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):24. DOI: 10.1038/s41572-021-00257-2.
16. Ulrich V., Gervil M., Olesen J. The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. Neurology. 2004;62(11):2065–2069. DOI: 10.1212/01.wnl.0000129498.50793.8a.
17. Russell M.B., Levi N., Kaprio J. Genetics of tension-type headache: a population based twin study. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007;144B(8):982–986. DOI: 10.1002/ajmg.b.30497.
18. Russell M.B., Saltyte-Benth J., Levi N. Are infrequent episodic, frequent episodic and chronic tension-type headache inherited? A population-based study of 11 199 twin pairs. J Headache Pain. 2006;7(3):119–126. DOI: 10.1007/s10194-006-0299-x.
19. Ostergaard S., Russell M.B., Bendtsen L., Olesen J. Comparison of first degree relatives and spouses of people with chronic tension headache. BMJ. 1997;314(7087):1092–1093. DOI: 10.1136/bmj.314.7087.1092.
20. Park J.W., Kim J.S., Lee H.K. et al. Serotonin transporter polymorphism and harm avoidance personality in chronic tension-type headache. Headache. 2004;44(10):1005–1009. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2004.04194.x.
21. Fernández-de-Las-Peñas C., Ambite-Quesada S., Palacios-Ceña M. et al. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) rs4680 Val158Met Polymorphism is Associated With Widespread Pressure Pain Sensitivity and Depression in Women With Chronic, but not Episodic, Tension-Type Headache. Clin J Pain. 2019;35(4):345–352. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000684.
22. Bendtsen L., Fernández-de-la-Peñas C. The role of muscles in tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2011;15(6):451–458. DOI: 10.1007/s11916-011-0216-0.
23. Osipova V.V. Pericranial muscle dysfunction in primary headache and its correction. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2011;4:29–35 (in Russ.).
24. Fernández-de-Las-Peñas C., Cuadrado M.L., Pareja J.A. Myofascial trigger points, neck mobility, and forward head posture in episodic tension-type headache. Headache. 2007;47(5):662–672. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00632.x.
25. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. Cephalalgia. 2003;23 Suppl 1:49–52. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2003.00574.x.
26. Della Vedova C., Cathcart S., Dohnalek A. et al. Peripheral interleukin-18 levels are elevated in chronic tension-type headache patients. Pain Res Manag. 2013;18(6):301–306. DOI: 10.1155/2013/796161.
27. Ozkul Y., Ay H. Habituation of sympathetic skin response in migraine and tension type headache. Auton Neurosci. 2007;134(1–2):81–84. DOI: 10.1016/j.autneu.2007.02.006.
28. Bendtsen L., Jensen R., Olesen J. Decreased pain detection and tolerance thresholds in chronic tension-type headache. Arch Neurol. 1996;53(4):373–376. DOI: 10.1001/archneur.1996.00550040113021.
29. Sandrini G., Rossi P., Milanov I. et al. Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. Cephalalgia. 2006;26(7):782–789. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2006.01130.x.
30. Bezov D., Ashina S., Jensen R., Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. Headache. 2011;51(2):262–271. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01768.x.

31. Ashina M., Bendtsen L., Jensen R. et al. Plasma levels of substance P, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in patients with chronic tension-type headache. *Pain*. 1999;83(3):541–547. DOI: 10.1016/S0304-3959(99)00159-1.
32. Osipova V.V. Migraine and tension headache. In: *Clinical guidelines. Neurology and neurosurgery*. Gusev E.I., Konovalov A.N., eds. 2nd ed., revised. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).
33. Tabeyeva G.R. Headache: a guide for physicians. 2nd ed., revised. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
34. Ashina S., Lipton R.B., Bendtsen L. et al. Increased pain sensitivity in migraine and tension-type headache coexistent with low back pain: A cross-sectional population study. *Eur J Pain*. 2018;22(5):904–914. DOI: 10.1002/ejp.1176.
35. Ashina S., Bendtsen L., Lyngberg A.C. et al. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalalgia*. 2015;35(3):211–219. DOI: 10.1177/0333102414535110.
36. Azimova Y.E., Alferova V.V., Amelin A.V. et al. Clinical Guidelines for Headache Stress (HBS). *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(2-3):4–28 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20221220234.
37. Sergeev A.V. Tension headache treatment: from old myths to a modern concept. *RMJ*. 2015;12:668 (in Russ.).
38. Bendtsen L., Evers S., Linde M. et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache — report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318–1325. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x.
39. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña M., Castaldo M. et al. Variables associated with use of symptomatic medication during a headache attack in individuals with tension-type headache: a European study. *BMC Neurol*. 2020;20(1):43. DOI: 10.1186/s12883-020-1624-8.
40. Tabeyeva T.G., Azimova Yu.E. Novelty in the treatment of episodic tension-type headache. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2010;2(4):57–62 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2010-118.
41. Filatova E.G. Sustainable pharmacological relief of headache. *RMJ*. 2022;5:17–20 (in Russ.).
42. Instructions for use of the medicinal product for medical use SPAZGAN NEO. Registration number: LP-003270. (Electronic resource.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D1%81%D0%BF%D0%B0%D0%B7%D0%B3%D0%B0%D0%BD%20%D0%BD%D0%B5%D0%BE&m=tn> (access date: 22.08.2022).
43. Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A., Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD011474. DOI: 10.1002/14651858.CD011474.pub2.
44. Ashina S., Bendtsen L., Jensen R. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain*. 2004;108(1–2):108–114. DOI: 10.1016/j.pain.2003.12.012.
45. Spira P.J., Beran R.G.; Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003;61(12):1753–1759. DOI: 10.1212/01.wnl.0000100121.58594.11.
46. Fogelholm R., Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache*. 1992;32(10):509–513. DOI: 10.1111/j.1526-4610.1992.hed3210509.x.
47. Tabeyeva G.R., Osipova V.V., Filatova E.G. et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4–13 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Сергеев Алексей Владимирович — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-7142-3719.

Контактная информация: Сергеев Алексей Владимирович, e-mail: sergeev.neuro@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.09.2022.

Поступила после рецензирования 26.09.2022.

Принята в печать 19.10.2022.

ABOUT THE AUTHOR:

Alexey V. Sergeev — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2 build. 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7142-3719.

Contact information: Alexey V. Sergeev, e-mail: sergeev.neuro@gmail.com.

Financial Disclosure: the author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 01.09.2022.

Revised 26.09.2022.

Accepted 19.10.2022.

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ



Тройное действие
благодаря
трехкомпонентному
составу



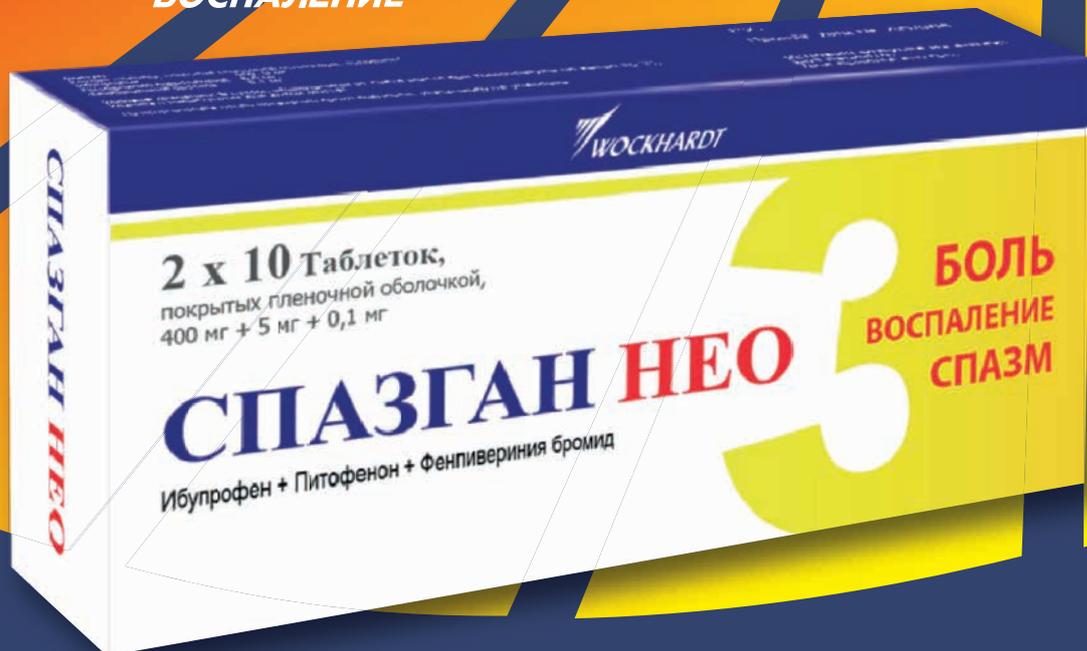
Облегчает головную боль,
в том числе **мигренозного**
характера



Достаточно 1 таблетки
для достижения
обезболивающего
эффекта

**3 ТРОЙНОЕ
ДЕЙСТВИЕ**

- БОЛЬ
- СПАЗМ
- ВОСПАЛЕНИЕ



СПАЗГАН НЕО

КОГДА БОЛИТ ГОЛОВА

20 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

*Согласно инструкции по медицинскому применению препарат Спазган НЕО РУ ЛП 003270 27.10.2015

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-571-575

Эффективность неденатурированного и гидролизованного коллагена II типа в терапии болевого синдрома

О.А. Шавловская¹, И.А. Бокова², И.Д. Романов³, Н.И. Шавловский⁴¹АНО ВО «МУВМ», Москва, Россия²ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия³ООО «МД Клиник», Москва, Россия⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Коллагены играют важную структурную роль и вносят вклад в механические свойства, организацию и форму тканей. При заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ОДА) существенно уменьшается количество коллагена II типа в межклеточном матриксе хряща. Деградация и уменьшение количества коллагена II типа ассоциируются с остеоартритом (ОА). Сегодня в терапии ОА для перорального и парентерального применения широко используются SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) — симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартрита. В последнее время стало уделяться повышенное внимание к новым подходам в терапии ОА на основе новой перспективной молекулы коллагена II типа: неденатурированного (НК-II) и гидролизованного (ГЛК-II) коллагена. НК-II — это нативный коллаген (фибрилярный белок с молекулярной массой 300 кДа), тогда как ГЛК-II представляет собой полипептиды (молекулярная масса 2–9 кДа). В статье описаны молекулярные механизмы действия НК-II и ГЛК-II, обозначены основные различия между ними. Разный механизм действия описанных видов коллагена обуславливает их клиническое применение: НК-II назначается в основном при заболеваниях ОДА, в частности ОА, а ГЛК-II преимущественно используется в косметологии, а также при заболеваниях ОДА. Представлены результаты исследований, продемонстрировавших безопасность и эффективность лекарственных препаратов и БАД, содержащих НК-II и ГЛК-II, в купировании болевого синдрома при ОА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неденатурированный коллаген II типа, нативный коллаген, гидролизованный коллаген, пептиды коллагена, SYSADOA, болевой синдром, остеоартрит.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шавловская О.А., Бокова И.А., Романов И.Д., Шавловский Н.И. Эффективность неденатурированного и гидролизованного коллагена II типа в терапии болевого синдрома. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):571–575. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-571-575.

Efficacy of undenatured and hydrolyzed type II collagen in the treatment of pain syndrome

O.A. Shavlovskaya¹, I.A. Bokova², I.D. Romanov³, N.I. Shavlovsky⁴¹International University of Rehabilitation Medicine, Moscow, Russian Federation²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³MD Clinic LLC, Moscow, Russian Federation⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Collagens play an important structural role and contribute to the mechanical properties, organization and shape of tissues. In musculoskeletal system diseases (MSD), the amount of type II collagen in the cartilage extracellular matrix significantly decreases. Degradation and reduction of type II collagen are associated with osteoarthritis (OA). At present, SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) are widely used in the treatment of OA for oral and parenteral use. Besides, increased attention has been paid to the new treatment methods for OA based on a new promising type II collagen molecule: undenatured (UC-II) and hydrolyzed (HC-II) collagen. UC-II is a native collagen (fibrillar protein with a molecular weight of 300 kDa), whereas HC-II is a polypeptide (molecular weight of 2–9 kDa). The article describes the molecular mechanisms of action of UC-II and HC-II, and identifies the main differences between them. The diverse mechanism of action of the described collagen types determines their clinical use: UC-II is prescribed mainly in MSD, in particular OA, and HC-II is mainly used in cosmetology, as well as in MSD. The article also presents the study results demonstrating the safety and efficacy of drugs and dietary supplements containing UC-II and HC-II in relieving pain syndrome during OA.

KEYWORDS: undenatured type II collagen native collagen, hydrolyzed collagen, collagen peptides, SYSADOA, pain syndrome, osteoarthritis.

FOR CITATION: Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Romanov I.D., Shavlovsky N.I. Efficacy of undenatured and hydrolyzed type II collagen in the treatment of pain syndrome. Russian Medical Inquiry. 2022;6(10):571–575 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-571-575.

ВВЕДЕНИЕ

Коллагены играют важную структурную роль и вносят вклад в механические свойства, организацию и форму тканей. Коллаген — это фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма и обеспечивающий ее прочность и эластичность. Семейство коллагенов включает 28 типов, которые содержат по меньшей мере один домен с тройной спиралью [1]. Коллагены откладываются во внеклеточном матриксе, где большинство из них образуют супрамолекулярные сборки. У взрослых людей более 90% коллагена хрящевого матрикса представлено коллагеном II типа, который является основным структурным компонентом межклеточного матрикса хряща [2]. При заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ОДА) в межклеточном матриксе хряща существенно уменьшается количество коллагена II типа [3]. Основой суставного хряща является гиалиновая хрящевая ткань, состоящая из хондроцитов, имеющих тканеспецифические антигены, которые индуцируют выработку антител у пациентов с остеоартритом (ОА). Именно деградация и уменьшение количества коллагена II типа ассоциируются с ОА.

Сегодня в терапии ОА для перорального и парентерального применения широко используются симптоматические лекарственные средства замедленного действия (СЛСЗД, SYSADOA — Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis), или хондропротекторы, такие как фармацевтически стандартизированные хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС), гиалуриновая кислота для внутрисуставного введения, имеющие наивысший уровень убедительности рекомендаций (А) и достоверности доказательств (1), которые могут эффективно влиять на симптомы при длительном (до 6 мес.) курсе лечения, проявляя низкую токсичность [4]. Наряду с указанными лекарственными препаратами (ЛП) также назначаются и другие средства из этой категории (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы, гликозаминогликан-пептидный комплекс, неомыляемые соединения авокадо и сои, диациреин), которые имеют недостаточный уровень убедительности рекомендаций и достоверности доказательств.

В последнее время стало уделяться повышенное внимание новым подходам к терапии ОА, в частности препаратам, в основе которых лежит новая перспективная молекула коллагена II типа: неденатурированный, или нативный, коллаген (НК-II); денатурированный (гидролизированный) коллаген (ГлК-II), или пептиды коллагена. Коллаген способствует значимому уменьшению боли в суставах при проведении коротких (в течение недель) и средних (в течение месяцев) курсов лечения. Молекулярная масса НК-II высокая (300 кДа), ГлК-II — низкая (2–9 кДа) [5].

Молекулярные механизмы действия НК-II

Имеющиеся в литературе данные о молекулярных механизмах действия коллагенов II типа, в том числе НК-II, систематизированы посредством современных методов анализа больших объемов данных [6]. Действие стандартизированных экстрактов НК-II связано с модулирующей механизмом врожденного и приобретенного иммунитета, снижением активности провоспалительных цитокинов и простагландинов. Эпитопы нативного коллагена в структуре НК-II способствуют уменьшению активности аутоиммунных реакций, стимулирующих деградацию хряща. Взаимодействуя с дискоидиновыми рецепторами (Receptor

Tyrosine Kinases, DDR1 и DDR2) [2, 7], НК-II ускоряет реконструкцию соединительной ткани хряща и тормозит провоспалительные эффекты эндогенных коллагенов.

Систематический анализ данных выявил, что молекулярная фармакология предполагает три механизма действия НК-II [6]:

1. При поступлении *per os* трехмерные эпитопы полипептидов НК-II воздействуют на Т- и В-лимфоциты в пейеровых бляшках тонкого кишечника, начинается выработка антител, которые образуют защитный слой вокруг волокон коллагена разрушающегося хряща, препятствуя избыточной продукции провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, не сенсбилизированными к НК-II.
2. НК-II частично гидролизует под действием ферментов желудочно-кишечного тракта, вследствие чего образуются полипептидные фрагменты, которые, взаимодействуя с DDR на поверхности хондроцитов, способствуют ускорению регенерации хрящевой ткани.
3. Полипептидные фрагменты НК-II могут блокировать аутоантитела, которые ускоряют гибель хондроцитов и деградацию хрящевой ткани, что способствует торможению деградации ткани хряща.

Молекулярные механизмы действия ГлК-II

Гидролизированный коллаген, или пептиды коллагена, — это группа пептидов с низкой молекулярной массой (в среднем 3–6 кДа), которые могут быть получены ферментативным действием в кислых или щелочных средах при определенной температуре инкубации [8]. Биодоступность ГлК-II *in vitro* демонстрирует высокие показатели абсорбции из-за его низкой молекулярной массы [9]. Гидролизированный коллаген содержит 8 из 9 незаменимых аминокислот, включая глицин (33%), пролин, гидроксипролин (22%) в триплексной спирали, которая образована тремя α -цепями [10]. Эти аминокислоты играют важную роль в формировании скелетных разновидностей соединительной ткани, а их дефицит может быть причиной болей в суставах, хрупкости ногтей, ломкости волос. Аминокислотный состав гидролизованного коллагена соответствует аминокислотному составу матрикса хрящевой ткани. Применение гидролизата коллагена стимулирует анаболические процессы в межклеточном веществе хрящевой ткани, приводящие к активизации регенерации и стабильности суставного хряща [11]. Топическое применение порошков коллагена способствует регенерации кожи и заживлению ран [12]: ускоряется переход от экссудативной фазы воспаления к пролиферативной, быстрее происходит эпителизация [13].

Согласно имеющимся данным действие пептидов коллагена опосредовано тремя различными механизмами: прямым воздействием на фибробласты, M2-подобные макрофаги и механизмами, связанными с оральной толерантностью [9].

Различия между НК-II и ГлК-II

Структура коллагена очень стабильна из-за внутримолекулярных водородных связей между глицином в соседних цепях. Молекула коллагена образуется из тройной спиральной области и двух негелевых областей на обоих

Таблица. Сравнение НК-II и ГлК-II

Table. UC-II and HC-II comparison

Критерий / Criteria	Нативный (неденатурированный) коллаген II типа / Native (undenatured) type II collagen	Гидролизированный коллаген / Hydrolyzed collagen
Молекула / The molecule	 Тройная спираль Triple-helix	 Низкомолекулярные пептиды Low molecular weight peptide
Тип коллагена / Collagen type	Тип II (специфичный) / Type II (specific)	Неспецифичный / Nonspecific
Всасывание / Absorbing	Нет / No	Да / Yes
Механизм действия / Action mechanism	Иммуноопосредованный / Immunomediated	Анаболический / Anabolic
Основной эффект / Base effect	Уменьшение разрушения коллагена Collagen destruction reduction	Усиление выработки коллагена Collagen production increase
Доза / Dose	40 мг / 40 mg	10 г / 10 g

концах спиральной структуры с молекулярной массой около 300 кДа, длиной 280 нм и диаметром 1,4 нм. Гидролизат коллагена представляет собой обрывки белковых нитей, которые представлены отдельными аминокислотами, дипептидами и трипептидами.

Молекулярная масса неденатурированного коллагена высокая (300 кДа), гидролизата коллагена — существенно ниже (2–9 кДа, в среднем 6 кДа) [5]. Полипептиды гидролизата коллагена легко всасываются, обладают анаболическим эффектом, ускоряют биосинтез коллагена и увеличивают синтез внеклеточного матрикса хондроцитами, улучшают минерализацию костей за счет дифференциации и пролиферации остеобластов.

Таким образом, молекула неденатурированного коллагена содержит нативный коллаген (фибрилярный белок), тогда как денатурированный коллаген представляет собой полипептиды. ГлК-II легко всасывается из-за низкой молекулярной массы [14, 15], тогда как НК-II не всасывается при приеме *per os*. Основной эффект НК-II — уменьшение деструкции коллагена, тогда как ГлК-II повышает синтез коллагена. Механизм действия НК-II — иммуноопосредованный, ГлК-II — анаболический (см. таблицу). Механизм действия разных видов коллагена (неденатурированного и денатурированного) обуславливает их клиническое применение: НК-II назначается в основном при заболеваниях ОДА [16, 17], в частности ОА; основная область применения ГлК-II — косметология, при инволюционных процессах в коже [18, 19], назначается также и при заболеваниях ОДА [20, 21].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОЛЛАГЕНА

Нативный коллаген II является основной частью коллагеновых фибрилл гиалинового хряща суставов, он также присутствует в пульпозном ядре межпозвонкового диска. НК-II, полученный из хряща куриной грудины, назначается при ОА коленного сустава [22]. Показано, что добавление коллагеновых пептидов способствует восстановлению соединительной ткани и уменьшает боль за счет увеличения выработки коллагена [23].

Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвердил эффективность приема НК-II при ОА. Отмечено статистически значимое снижение показателей по шкале WOMAC, в том числе по подшкале «скованность суставов», уменьшение выраженности боли по ВАШ [16].

В ряде исследований дана сравнительная оценка эффективности коллагена и анальгетиков (ацетаминофена). Сравнивались результаты симптоматического лечения пациентов с ОА коленного сустава (n=20; средний возраст 57,7 года) НК-II (10 мг/сут, курс 3 мес.) в сочетании с ацетаминофеном (1500 мг/сут) и лечения только ацетаминофеном (n=19; средний возраст 58,8 года). Прием НК-II был статистически значимо ассоциирован с заметным снижением боли в суставах по ВАШ, уменьшением выраженности дисфункции суставов по WOMAC и улучшением качества жизни по шкале SF-36, чего не наблюдалось в группе контроля [24].

В рандомизированном контролируемом исследовании [25] клиническая эффективность НК-II оценена у 60 пациентов в возрасте 40–75 лет с ОА II–III стадии. Пациенты первой группы (n=30) получали ацетаминофен (1500 мг/сут), второй (n=30) — НК-II (10 мг/сут) в течение 3 мес. Более выраженное статистически значимое снижение ночной боли и боли в покое отмечено в группе НК-II. В обеих группах отмечено улучшение показателей при подъеме по лестнице, при ходьбе по ровной поверхности. Положительная динамика по показателям ВАШ и WOMAC на 30% в обеих группах позволила сделать вывод о сопоставимой эффективности препаратов.

В большинство ЛП наряду с коллагеном включен комплекс лекарственных трав (босвеллия, куркумин и др.) или других хорошо изученных SYSADOA (ХС, ГС, гиалуроновая кислота). В сравнительном многоцентровом рандомизированном исследовании [17] с участием 191 пациента в возрасте от 40 до 75 лет с ОА коленных суставов (крепитация, наросты на костях, припухлость суставов и т. д.) наблюдались три группы: первая группа получала НК-II (40 мг/с), вторая — глюкозамина гидрохлорид (1500 мг) + ХС (1200 мг), третья — плацебо. Курс лечения составил 180 дней. В группе НК-II в сравнении с группой плацебо получено статистически значимое снижение показателей по шкале WOMAC, включая существенное достоверное уменьшение баллов по подшкалам WOMAC «боль», «скованность» и «физическая функция». Показатели безопасности в группах не различались [17].

В работе [20] показана эффективность БАД (ГлК + босвеллия + куркумин + гиалуроновая кислота + пиперин) у пациентов (n=30; средний возраст 54,4 года) с ОА коленного и тазобедренного суставов, болями в нижней части спины, с невыраженным болевым синдромом (4–5 баллов

по численно-рейтинговой шкале). БАД назначалась *per os* в комплексе с физическими упражнениями в течение 30 дней. Терапевтический эффект проявлялся в уменьшении выраженности болевого синдрома более чем на 50% (в среднем на 77,2%), на 7–10-й день от начала приема пациенты сообщали об ощущении гибкости и «эластичности» в суставах. За период наблюдения нежелательных явлений (НЯ) не наблюдалось.

В пилотном исследовании [26] продемонстрировано влияние перорального препарата, содержащего гиалуроновую кислоту, ХС, ГлК-II и гидролизованный кератин, на характеристики синовиальной жидкости и клинические показатели у 30 пациентов (средний возраст 63,1 года) с ОА коленного сустава. Изменения в синовиальной жидкости оценивали путем измерения индексов местного воспаления, уровня цитокинов IL-1 β , -8, -6, -10 и GM-CSF. В группе пациентов, получавших пероральную добавку, наблюдалось статистически значимое улучшение клинических показателей по WOMAC, шкале Лекена, ВАШ боли, тогда как в контрольной группе существенных изменений обнаружено не было.

В наблюдательном открытом многоцентровом клиническом исследовании REDART [27] дана оценка эффективности пищевой добавки, содержащей гидролизованный желатин, ХС, ГС, ГлК-II и экстракты лекарственных растений, относительно уменьшения боли и улучшения функциональных возможностей у пациентов (n=130) с ОА коленного и тазобедренного суставов в течение 6 мес. В ходе исследования получено статистически значимое уменьшение выраженности боли, положительная динамика по WOMAC и шкале Лекена. НЯ не наблюдалось. Сделан вывод, что лечение пищевой добавкой значительно уменьшает боль и улучшает двигательную функцию у пациентов с ОА.

В экспериментальном исследовании [28] по внутрисуставному введению бычьего ГлК-II (массой менее 3 кДа) пациентам с ОА коленного сустава было показано, что используемый внутрисуставно ГлК-II способен индуцировать хондроциты вырабатывать гиалиновый хрящ, нормализовать репаративную функцию, препятствовать образованию фиброзной ткани. НЯ при внутрисуставном использовании ГлК-II не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают эффективность использования стандартизированных субстанций НК-II для ускорения регенерации хряща и уменьшения боли при ОА и субклинической дисфункции суставов. Проанализированные результаты исследований являются чрезвычайно многообещающими и подчеркивают необходимость проведения дальнейших контролируемых проспективных исследований для изучения всех положительных эффектов ЛП, содержащих коллаген, для лечения ОА.

Литература / References

1. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(1):a004978. DOI: 10.1101/cshperspect.a004978.
2. Elango J., Hou C., Bao B. et al. The Molecular interaction of collagen with cell receptors for biological function. *Polymers (Basel).* 2022;14(5):876. DOI: 10.3390/polym14050876.
3. Myllyharju J., Kivirikko K.I. Collagens and collagen-related diseases. *Annals of Medicine.* 2001;33(1):7–21. DOI: 10.3109/07853890109002055.

4. Шавловская О.А. Место препаратов SYSADOA в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов в неврологической практике с позиции доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(3):30–37. DOI: 10.17116/jnevro202212203130.

[Shavlovskaya O.A. SYSADOA place in degenerative-dystrophic joints diseases treatment of neurological practice from the standpoint of evidence-based medicine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(3):30–37. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202212203130.

5. Harris R.B., Fonseca F.L.A., Sharp M.H., Ottinger C.R. Functional characterization of undenatured type II collagen supplements: Are they interchangeable? *J Diet Suppl.* 2021;116. DOI: 10.1080/19390211.2021.1931621.

6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Шавловская О.А. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. *Современная ревматология.* 2022;16(4):111–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116.

[Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Shavlovskaya O.A. On the prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(4):111–116 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116.7. Elango J., Sanchez C., de Val J.E.M.S. et al. Cross-talk between primary osteocytes and bone marrow macrophages for osteoclastogenesis upon collagen treatment. *Sci Rep.* 2018;8(1):5318. DOI: 10.1038/s41598-018-23532-x.

8. Николаева Т.И., Шеховцов П.В. Гидролизаты коллагена в профилактике и лечении заболеваний суставов. *Фундаментальные исследования.* 2014;12(3):524–528.

[Nikolaeva T.I., Shekhovtsov P.V. Hydrolysates of collagen concerning prevention and healing joint diseases. *Fundamental research.* 2014;12(3):524–528 (in Russ.)].

9. Barati M., Jabbari M., Navekar R. et al. Collagen supplementation for skin health: A mechanistic systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(11):2820–2829. DOI: 10.1111/jocd.13435.

10. Kirchner M., Deng H., Xu Y. Heterogeneity in proline hydroxylation of fibrillar collagens observed by mass spectrometry. *PLoS ONE.* 2021;16(8):e0250544. DOI: 10.1371/journal.pone.0250544.

11. Тябут Т.Д., Кундер Е.В., Буглова А.Е., Руденко Е.В. Возможности применения комплексных природных препаратов у пациентов с остеоартритом (Фредулекс). *Рецепт.* 2021;24(1):78–89. DOI: 10.34883/PI.2021.24.1.007.

[Tyabut T., Kundzer A., Buhlova A., Rudenka A. Possibilities of using complex natural medicines in patients with osteoarthritis (Fredulex). *Recipe.* 2021;24(1):78–89 (in Russ.)]. DOI: 10.34883/PI.2021.24.1.007.

12. Wang H. A Review of the effects of collagen treatment in clinical studies. *Polymers (Basel).* 2021;13(22):3868. DOI: 10.3390/polym13223868.

13. Stupin V., Manturova N., Silina E. et al. The Effect of Inflammation on the Healing Process of Acute Skin Wounds Under the Treatment of Wounds with Injections in Rats. *J Exp Pharmacol.* 2020;12:409–422. DOI: 10.2147/JEP.S275791.

14. Leon-Lopez A., Perez-Marroquin X.A., Campos-Lozada G. et al. Characterization of whey-based fermented beverages supplemented with hydrolyzed collagen: antioxidant activity and bioavailability. *Foods.* 2020;9(8):1106. DOI: 10.3390/foods9081106.

15. León-López A., Morales-Peñalosa A., Martínez-Juárez V.M. et al. Hydrolyzed collagen-sources and applications. *Molecules.* 2019;24(22):4031. DOI: 10.3390/molecules24224031.

16. Garcia-Coronado J.M., Martinez-Olvera L., Elizondo-Omana R.E. et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop.* 2019;43(3):531–538. DOI: 10.1007/s00264-018-4211-5.

17. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lane N.E. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J.* 2016;15:14. DOI: 10.1186/s12937-016-0130-8.

18. Aguirre-Cruz G., León-López A., Cruz-Gómez V. et al. Collagen hydrolysates for skin protection: oral administration and topical formulation. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(2):181. DOI: 10.3390/antiox9020181.

19. Schwartz S.R., Hammon K.A., Gafner A. et al. Novel hydrolyzed chicken sternal cartilage extract improves facial epidermis and connective tissue in healthy adult females: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med.* 2019;25(5):12–29. PMID: 31221944.

20. Шавловская О.А. Оценка эффективности и безопасности комплексного воздействия физических нагрузок с БАД Картилокс при болевом синдроме. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2022;99(4):20–28. DOI: 10.17116/kurort20229904120.

[Shavlovskaya O.A. Complex effects of physical exertion with dietary supplements Cartilox in pain syndrome effectiveness and safety evaluation. Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy. 2022;99(4):20–28 (in Russ.). DOI: 10.17116/kurort20229904120.

21. Volpi P., Zini R., Erschbaumer F. et al. Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: a multicentric retrospective clinical study. Int Orthop. 2021;45(2):375–380. DOI: 10.1007/s00264-020-04616-8.

22. Selistre L., Goncalves G., Vasilceac F. The relationship between urinary C-Telopeptide fragments of type II collagen, knee joint load, pain, and physical function in individuals with medial knee osteoarthritis. Braz J Phys Ther. 2021;25(1):62–69. DOI: 10.1016/j.bjpt.2020.02.002.

23. Kviatkovsky S.A., Hickner R.C., Ormsbee M.J. Collagen peptide supplementation for pain and function: is it effective? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2022;25(6):401–406. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000870.

24. Bakilan F., Armagan O., Ozgen M. et al. Effects of native type II collagen treatment on knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Eurasian J Med. 2016;48(2):95–101. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2015.15030.

25. Yatish R., Naveenkumar L., Bilagi A., Joshi D. Evaluation of clinical efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of knee. A randomized controlled study. International Journal of Orthopaedics Sciences. 2020;6(2):497–500. DOI: 10.22271/ortho.2020.v6.i2h.2089.

26. Oliviero F., Ramonda R., Hoxha A. et al. Effect of an oral preparation containing hyaluronic acid, chondroitin sulfate, hydrolyzed collagen type II and hydrolyzed keratin on synovial fluid features and clinical indices in knee osteoarthritis. A pilot study. Reumatismo. 2020;72(3):125–130. DOI: 10.4081/reumatismo.2020.1272.

27. Puigdemelliv J., Comellas Berenger C., Perez Fernandez M.A. et al. Effectiveness of a dietary supplement containing hydrolyzed collagen, chondroitin sulfate, and glucosamine in pain reduction and functional capacity in osteoarthritis patients. J Diet Suppl. 2019;16(4):379–389. DOI: 10.1080/19390211.2018.1461726.

28. De Luca P., Colombini A., Carimati G. et al. Intra-articular injection of hydrolyzed collagen to treat symptoms of knee osteoarthritis. A functional in vitro investigation and a pilot retrospective clinical study. J Clin Med. 2019;8(7):975. DOI: 10.3390/jcm8070975.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шавловская Ольга Александровна — д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины и реабилитации АНО ВО «МУВМ»; 105062, Россия, г. Москва, Фурманский пер., д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-3726-0730.

Бокова Ирина Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-1640-1605.

Романов Игорь Дмитриевич — врач-невролог, руководитель по научной и консультативной неврологической помощи ООО «МД Клиник»; 111674, Россия, г. Москва, ул. Дмитриевского, д. 11; ORCID iD 0000-0002-0756-7961.

Шавловский Никита Игоревич — ординатор 1-го года кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2; ORCID iD 0000-0002-8673-3146.

Контактная информация: Шавловская Ольга Александровна, e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.08.2022.

Поступила после рецензирования 05.09.2022.

Принята в печать 28.09.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga A. Shavlovskaya — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Restorative Medicine and Rehabilitation, International University of Rehabilitation Medicine; 8/2, Furmanny lane, Moscow, 105062, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3726-0730.

Irina A. Bokova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Restorative Medicine, Rehabilitation and Balneology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1640-1605.

Igor D. Romanov — neurologist, Head of Scientific and Advisory Neurological Care, MD Clinic LLC; 11, Dmitrievsky str., Moscow, 111674, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0756-7961.

Nikita I. Shavlovsky — 1st year resident of the Department of Neurology with a Faculty of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8673-3146.

Contact information: Olga A. Shavlovskaya, e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 11.08.2022.

Revised 05.09.2022.

Accepted 28.09.2022.

ХОНДРОГАРД®

АКТИВНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСТЕОХОНДРОЗА И ОСТЕОАРТРИТА



БРЕНД № 1
среди инъекционных
препаратов
Хондроитина сульфата²

СПОСОБСТВУЕТ:

УМЕНЬШЕНИЮ
БОЛИ¹

СОХРАНЕНИЮ
ХРЯЦА¹

УЛУЧШЕНИЮ
ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ¹

ХС* включен
в клинические
рекомендации
МЗ РФ 2020^{4,5}, 2021^{6,7}



ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ)

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения
1 мл № 10, 2 мл № 10, 2 мл № 25

- ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА^{3,4,5,6,7}
- УДОБНАЯ УПАКОВКА № 25 НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Хондрогард®, РУ ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ) от 19.03.2020.
2. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», по итогам 2020 года бренд Хондрогард® является лидером по объему продаж в упаковках и в рублях в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы M01AX25 «Хондроитина сульфат» (классификация АТХ) в лекарственных формах для парентерального введения. Источник: данные ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс», полученные из баз данных: «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», февраль 2021 года.
3. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 388–399. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farpharmakoekonomika.2020.066>.
4. Уровень убедительности рекомендации А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020. – 122 с. URL: [g.rosminzdrav.ru/#/recomend/616](http://rosminzdrav.ru/#/recomend/616).
5. Уровень убедительности рекомендации А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020. – 80 с. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/600>.
6. Уровень убедительности рекомендаций В [уровень достоверности доказательств 2]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Гонартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1
7. Уровень убедительности рекомендаций А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Коксартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

*ХС-хондроитина сульфат





МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ФМБА РОССИИ
Федеральное медико-биологическое агентство



СОЮЗ
РЕАБИЛИТОЛОГОВ
РОССИИ



ESPRM
European Society of
Physical & Rehabilitation Medicine



6-й Российский конгресс с международным участием

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

15-16 декабря 2022 года
Москва

frmcongress.ru

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-576-579

Десять принципов применения ингибиторов холинэстеразы для лечения деменции в клинической практике

А.Д. Чеботарева, О.С. Левин

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) центрального действия относятся к препаратам базисной терапии деменции. В статье рассмотрены основные принципы применения ИХЭ в клинической практике. Особое внимание уделено мерам оценки эффективности препаратов при условии приема правильно оттитрованной дозы; улучшению их переносимости, в частности посредством назначения корректоров — препаратов, уменьшающих выраженность побочных эффектов ИХЭ, и взвешенного подхода к назначению ИХЭ с учетом абсолютных и относительных противопоказаний и полипрагмазии, характерной для пожилых пациентов с деменцией. Подчеркнута важность информирования родственников и ухаживающих лиц о действии ИХЭ с целью формирования адекватного уровня ожиданий и рационального применения фармакотерапии. Перечислены ситуации, в которых оправдана отмена ИХЭ даже при наличии эффекта от терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: деменция, болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, базисная терапия, ингибиторы холинэстеразы, титрование дозы, донепезил.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чеботарева А.Д., Левин О.С. Десять принципов применения ингибиторов холинэстеразы для лечения деменции в клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):576–579. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-576-579.

Ten principles of using the cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia in clinical practice

A.D. Chebotareva, O.S. Levin

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Central acetylcholinesterase (AChE) inhibitors belong to the basic drugs for the treatment of dementia. The article discusses the basic principles of AChE in clinical practice. Particular attention is paid to the measures of evaluation concerning the efficacy of drugs (given the properly titrated dose), to the improvement of drug tolerability, in particular, through the prescription of correctors (drugs that reduce the severity of AChE adverse events), and a balanced approach to the AChE prescription, given the absolute and relative contraindications and polypragmasia characteristic of elderly patients with dementia. The article also emphasizes the importance of informing relatives and caregivers about the AChE mechanism of action to form an adequate level of expectations and rational use of pharmacotherapy. The article lists the situations in which the AChE cancellation is justified even if there is a therapy effect.

KEYWORDS: dementia, Alzheimer's disease, cognitive impairment, basic therapy, cholinesterase inhibitors, dose titration, donepezil.

FOR CITATION: Chebotareva A.D., Levin O.S. Ten principles of using the cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia in clinical practice. Russian Medical Inquiry. 2022;6(10):576–579 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-576-579.

Ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) наряду с мемантином относятся к препаратам базисной терапии деменции. Несмотря на то, что в данный момент нет методов лечения, которые бы оказывали влияние на прогрессирование нейродегенеративного процесса и выживаемость пациентов с наиболее частыми формами деменции, базисная терапия позволяет отсрочить наступление беспомощности. Препараты базисной терапии деменции позволяют более длительно поддерживать бытовую независимость пациентов и снизить нагрузку на ухаживающих лиц. Во всем мире и в нашей стране наиболее часто применяется донепезил, который удобен в клинической практике, так как требует однократного применения в течение суток и характеризуется благоприятным соотношением пользы и риска. Для того чтобы базисная терапия была максимально эффективной, необходимо помнить о принципах рационального применения ИХЭ [1].

Принцип 1. Антидементные средства назначаются строго по показаниям

Первоначально эффективность ИХЭ была показана для пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) [2, 3]. В настоящее время убедительно доказан их эффект при сосудистой и смешанной деменции [4, 5], при таких нейродегенеративных заболеваниях, как деменция с тельцами Леви и болезнь Паркинсона с деменцией [6–8].

В открытых исследованиях также продемонстрирована эффективность ИХЭ при корсаковском психозе [9], посттравматической деменции [10, 11], когнитивных нарушениях при рассеянном склерозе [12]. Однако для подтверждения эффективности такой терапии при данных заболеваниях требуются контролируемые исследования.

Установления одного только синдромального диагноза деменции недостаточно для назначения ИХЭ. Предварительно у пациентов с когнитивными нарушениями необ-

ходимо исключить потенциально курабельные заболевания. Так, при нормотензивной гидроцефалии может быть эффективным шунтирование (вентрикулоперитонеальное или иное). При опухоли головного мозга проводится оперативное лечение, в ряде случаев в сочетании с лучевой и химиотерапией. Пациентам с нейросифилисом назначают антибиотикотерапию, с аутоиммунной энцефалопатией — иммунотропную терапию (кортикостероиды, иммуноглобулины, плазмаферез). При метаболических энцефалопатиях показана коррекция метаболического или гормонального дисбаланса.

Принцип 2. Необходимо как можно более раннее назначение ИХЭ после постановки диагноза «ДЕМЕНЦИЯ»

Исследования с отсроченным стартом терапии БА показывают, что при назначении ИХЭ по прошествии 6 мес. после постановки диагноза не удается добиться такого же эффекта, какой достигается при безотлагательном начале лечения [13]. Позднее назначение ИХЭ лишает пациента возможности поддержания когнитивных функций и функциональных возможностей на более высоком уровне.

Вместе с тем длительные исследования по применению ИХЭ у пациентов с умеренным когнитивным расстройством (УКР) не показали их способности отдалить наступление деменции, что, по-видимому, связано с гетерогенностью додементных когнитивных расстройств. Однако менее масштабные исследования применения ИХЭ у пациентов с УКР с более высоким риском конверсии в деменцию показывают их эффективность [14]. С другой стороны, есть данные о более быстром когнитивном снижении на фоне применения ИХЭ у пациентов с УКР [15]. В связи с тем, что УКР прогрессирует до деменции далеко не у всех пациентов, необходимы надежные клинические маркеры для диагностики БА на додементной стадии. В качестве таких маркеров рассматриваются уровни β -амилоида и τ -протеина в цереброспинальной жидкости.

Ингибиторы холинэстеразы следует назначать пациентам с легкой и умеренной деменцией (менее 24, но более 10 баллов по шкале MMSE). Пациентам с умеренной и тяжелой деменцией (менее 20 баллов по шкале MMSE), а также при невозможности назначить ИХЭ может быть назначен мемантин. При тяжелой деменции показана эффективность ИХЭ как в монотерапии, так и в комбинации с мемантином [16].

Принцип 3. Необходимо исключить абсолютные и относительные противопоказания к применению ИХЭ

Для ИХЭ второго поколения характерен схожий спектр побочных эффектов, обусловленных холиномиметическим действием этих препаратов [17, 18].

При наличии в анамнезе данных за синдром слабости синусового узла или нарушения атриовентрикулярной проводимости, синкопальные состояния необходимо проведение предварительного обследования (ЭКГ, холтеровское мониторирование) для оценки риска усугубления брадикардии на фоне приема ИХЭ. Необходимо учитывать наличие в листе назначений пациента других препаратов, способных замедлять сердечный ритм, прежде всего β -адреноблокаторов и дигоксина. Для своевременного выявления брадикардии на фоне приема ИХЭ требуется контроль пульса в период титрования дозы препарата [19].

Для ИХЭ показан дозозависимый кардиопротективный эффект, который проявляется в снижении риска развития инсульта и инфаркта. Таким образом, наличие у пациента сердечно-сосудистых заболеваний не ограничивает применение ИХЭ [20].

Препараты из группы ИХЭ противопоказаны пациентам с тяжелым течением бронхиальной астмы. Само по себе наличие бронхиальной астмы в анамнезе не является абсолютным противопоказанием для назначения ИХЭ, но требуется оценка частоты применения ингалятора и оценка риска ухудшения течения астмы на фоне применения холиномиметической терапии [21].

Самыми частыми побочными эффектами ИХЭ являются гастроинтестинальные (тошнота, редко рвота и понос) [22]. Избежать их развития помогает медленное титрование дозы и прием препарата в вечернее время, чтобы пик концентрации приходился на время сна. Также рекомендован прием ИХЭ после еды. Из-за способности усиливать секрецию желудочного сока необходимо учитывать риск развития желудочно-кишечного кровотечения у пациентов с язвенной болезнью желудка и принимающих нестероидные противовоспалительные препараты [23].

Следует соблюдать осторожность при применении ИХЭ у пациентов с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью в связи с опасностью их кумуляции.

Показано, что пациенты с деменцией получают в среднем большее количество препаратов, чем пациенты без деменции. Полипрагмазия у пожилых пациентов с деменцией увеличивает риск нежелательных взаимодействий и развития побочных эффектов [24, 25]. Перед назначением ИХЭ необходимо ознакомиться с полным листом назначений, чтобы учесть возможные лекарственные взаимодействия и отменить препараты, в которых нет необходимости.

Принцип 4. При применении ИХЭ необходимо медленное титрование дозы

Начало терапии с низких доз ИХЭ (донепезил) и медленное постепенное наращивание позволяют улучшить переносимость препаратов. Медленное титрование дозы позволяет своевременно выявить потенциально опасные побочные эффекты (брадикардию, обострение бронхиальной астмы или язвенной болезни желудка), которые, как правило, развиваются в начале лечения или при повышении дозы. Также постепенное увеличение дозы позволяет снизить риск развития тошноты в начале лечения и избежать неоправданного отказа от эффективной терапии [26].

Принцип 5. Для улучшения переносимости противодEMENTНЫХ средств в период титрования дозы возможно применение корректоров

Улучшить переносимость ИХЭ, особенно в начале лечения, можно посредством назначения корректоров. В случае тошноты и рвоты назначают метоклопрамид (пациентам без признаков паркинсонизма) и домперидон за 15 мин до еды. При развитии возбуждения и нарушений сна рекомендуется перенести прием препарата с вечернего времени на утро. В некоторых случаях возможно добавление к терапии атипичных нейролептиков (рисперидон, кветиапин, клозапин). При развитии ортостатической гипотензии рекомендовано корректировать дегидратацию (прием жидкости не менее 1,5 л в сутки, подсаливание пищи). При тяжелой ортостатической гипотензии назначают флуодрокортизон вместе с препаратами калия.

Через несколько недель приема корректор обычно отменяют. При непереносимости какого-либо ИХЭ его следует заменить на другой препарат этой группы либо на мемантин.

Принцип 6. Дозу ИХЭ НЕОБХОДИМО ДОВЕСТИ ДО АДЕКВАТНОГО УРОВНЯ

Терапию ИХЭ (донепезил) начинают с малых доз для лучшей переносимости. Однако для достижения желаемого эффекта необходимо доводить дозировку до средней терапевтической или даже максимальной. Превышение максимальной дозы редко сопровождается повышением эффективности, но сопряжено с повышением риска развития побочных эффектов.

Принцип 7. В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ НЕОБХОДИМА АДЕКВАТНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА

В связи с вариабельностью эффекта ИХЭ необходим контроль эффективности их применения. В случае хорошего эффекта и хорошей переносимости показана длительная, многолетняя терапия. До начала терапии необходимо количественно оценить когнитивный статус пациента, выраженность поведенческих и психотических нарушений, их влияние на функциональную активность. Контроль эффективности должен проводиться каждые 3–6 мес. Об эффективности препарата может свидетельствовать не только улучшение, но и стабилизация состояния пациента или даже замедление прогрессирования. Оценка эффективности проводится по результатам расспроса родственников и ухаживающих лиц об изменении поведения и функциональной активности пациента на фоне проводимой терапии. Формальная оценка по данным нейропсихологического тестирования позволяет подтвердить или поставить под сомнение суждение ухаживающих лиц об эффективности проводимой терапии.

При оценке эффективности целесообразно учитывать приверженность пациентов лечению. Кажущаяся неэффективность ИХЭ может быть связана с частым пропуском приема препарата или несоблюдением иных рекомендаций врача.

Принцип 8. ФОРМИРОВАНИЕ АДЕКВАТНОГО УРОВНЯ ОЖИДАНИЙ У ПАЦИЕНТА И ЕГО РОДСТВЕННИКОВ

Назначая ИХЭ (донепезил), врачу следует обсудить с родственниками пациента диагноз и цель лечения, ожидаемый эффект и объективные возможности будущей терапии, а также предупредить о невозможности полного избавления от болезни. Вместе с тем необходимо подчеркнуть способность ИХЭ отдалять наступление беспомощности, их роль в облегчении ухода за пациентом и в более длительном сохранении продуктивного контакта. Понимание цели проводимой терапии позволяет родственникам и ухаживающим лицам более адекватно оценивать эффективность проводимой терапии и корректировать ее в случае отсутствия эффекта.

Принцип 9. НЕОБХОДИМО ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТИВОДЕМЕНТНЫХ СРЕДСТВ

Эффективность ИХЭ показана не только в коротких клинических исследованиях с периодом наблюдения 3, 6 и 12 мес. Более медленное когнитивное снижение, а также положительное влияние ИХЭ на психотическую симптоматику и функциональное состояние даже на фоне прогрессирования когнитивных нарушений показано и в более продолжительных исследованиях, в которых период наблюдения составил: для ривастигмина 5 лет ($n=83$), для донепезила 4,9 года ($n=18$), для галантамина 4 года ($n=185$) [27, 28].

При подсчете соотношения длительности приема ИХЭ и общей продолжительности болезни у 641 пациента с БА было показано, что более высокий индекс соответствовал более медленному нарастанию симптоматики. Так, применение ИХЭ привело в среднем к снижению темпа прогрессирования по шкале MMSE на 1 балл в год, по шкале PSMS на 0,4 балла в год, по шкале IADL на 1,4 балла в год, по шкале CDR-SB на 0,6 балла в год [29].

Исследования с большим периодом наблюдения являются открытыми, так как длительное применение плацебо неэтично в связи с доказанностью эффективности ИХЭ. Результаты этих исследований свидетельствуют как минимум о безопасности долгосрочной терапии ИХЭ [30].

Принцип 10. ЕСЛИ АДЕКВАТНЫЕ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА НЕ ОКАЗЫВАЮТ НЕОБХОДИМОГО ЭФФЕКТА, ПРЕПАРАТ СЛЕДУЕТ ЗАМЕНИТЬ НА ДРУГОЙ ИХЭ ЛИБО НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО С ИНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

Длительный прием ИХЭ должен быть обоснован. Если на фоне приема отмечается быстрое нарастание когнитивного дефицита и снижение функционального статуса в течение последних 6 мес. или за меньший промежуток времени, то необходимо заменить препарат на другой ИХЭ либо на мемантин. Также нет оснований для длительного приема ИХЭ, если не было отмечено его действия на любом этапе применения. ИХЭ должны быть отменены у пациентов с терминальной стадией заболевания, на которой применение ИХЭ не приводит к улучшению функционального статуса пациента.

Есть ситуации, когда ИХЭ следует отменить даже при наличии некоторого положительного действия:

- ♦ нежелание самого пациента продолжать прием препарата;
- ♦ невозможность приема препарата, например при нарушении глотания и непереносимости трансдермальной терапевтической системы;
- ♦ при низкой комплаентности и невозможности ее улучшить;
- ♦ прием других необходимых лекарственных средств, которые плохо сочетаются с ИХЭ.

При наличии тяжелого сопутствующего заболевания и небольшой ожидаемой продолжительности жизни применение ИХЭ считается нецелесообразным.

Если принято решение отменить ИХЭ, отмена должна проводиться постепенно. Доза препарата снижается в 2 раза каждые 4 нед. с обязательной оценкой когнитивного статуса и функциональных возможностей перед каждым последующим снижением дозы препарата. Если же на фоне снижения дозы препарата отмечается значимое прогрессирование когнитивных нарушений, необходимо вернуться к приему ИХЭ в прежней дозе [31].

В целом грамотный взвешенный подход к ведению пациентов с деменцией с соблюдением принципов назначения и оценки эффективности препаратов базисной терапии обеспечивает оптимальные результаты лечения с точки зрения и врача, и пациента, и ухаживающих лиц.

Литература / References

1. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2021. [Levin O.S. Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice. 2nd ed. M.: MEDpress-inform; 2021 (in Russ.).]

2. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep.* 2019;20(2):1479–1487. DOI: 10.3892/mmr.2019.10374.
3. Haake A., Nguyen K., Friedman L. et al. An update on the utility and safety of cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(2):147–157. DOI: 10.1080/14740338.2020.1721456.
4. Leung K.C., Li V., Ng Y.Z. et al. Systematic Review of Cholinesterase Inhibitors on Cognition and Behavioral Symptoms in Patients of Chinese Descent with Alzheimer's Disease, Vascular Dementia, or Mixed Dementia. *Geriatrics (Basel).* 2017;2(3):29. DOI: 10.3390/geriatrics2030029.
5. Farooq M.U., Min J., Goshgarian C., Gorelick P.B. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs.* 2017;31(9):759–776. DOI: 10.1007/s40263-017-0459-3.
6. Sezgin M., Bilgic B., Tinaz S., Emre M. Parkinson's Disease Dementia and Lewy Body Disease. *Semin Neurol.* 2019;39(2):274–282. DOI: 10.1055/s-0039-1678579.
7. Hershey L.A., Coleman-Jackson R. Pharmacological Management of Dementia with Lewy Bodies. *Drugs Aging.* 2019;36(4):309–319. DOI: 10.1007/s40266-018-00636-7.
8. Hanagasi H.A., Tufekcioglu Z., Emre M. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;374:26–31. DOI: 10.1016/j.jns.2017.01.012.
9. Johnson J.M., Fox V. Beyond Thiamine: Treatment for Cognitive Impairment in Korsakoff's Syndrome. *Psychosomatics.* 2018;59(4):311–317. DOI: 10.1016/j.psych.2018.03.011.
10. Zhao J., Hylin M.J., Kobori N. et al. Post-Injury Administration of Galantamine Reduces Traumatic Brain Injury Pathology and Improves Outcome. *J Neurotrauma.* 2018;35(2):362–374. DOI: 10.1089/neu.2017.5102.
11. Taverni J.P., Seliger G., Lichtman S.W. Donepezil medicated memory improvement in traumatic brain injury during post acute rehabilitation. *Brain Inj.* 1998;12(1):77–80. DOI: 10.1080/026990598122881.
12. Christodoulou C., MacAllister W.S., McLinskey N.A., Krupp L.B. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? *CNS Drugs.* 2008;22(2):87–97. DOI: 10.2165/00023210-200822020-00001.
13. Doraiswamy P.M., Krishnan K.R., Anand R. et al. Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26(4):705–712. DOI: 10.1016/s0278-5846(01)00326-8.
14. Matsunaga S., Fujishiro H., Takechi H. Efficacy and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(2):513–523. DOI: 10.3233/JAD-190546.
15. Schneider L.S., Insel P.S., Weiner M.W., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch Neurol.* 2011;68(1):58–66. DOI: 10.1001/archneurol.2010.343.
16. Joe E., Ringman J.M. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention. *BMJ.* 2019;367:l6217. DOI: 10.1136/bmj.l6217.
17. Gauthier S. Cholinergic adverse effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging.* 2001;18(11):853–862. DOI: 10.2165/00002512-200118110-00006.
18. Ruangritchankul S., Chantharit P., Srisuma S., Gray L.C. Adverse Drug Reactions of Acetylcholinesterase Inhibitors in Older People Living with Dementia: A Comprehensive Literature Review. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:927–949. DOI: 10.2147/TCRM.S323387.
19. Ferreri F., Agbokou C., Gauthier S. [Cardiovascular effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease]. *Rev Neurol (Paris).* 2007;163(10):968–974 (in French). DOI: 10.1016/s0035-3787(07)92641-7.
20. Hsiao S.H., Hwang T.J., Lin F.J. et al. The Association Between the Use of Cholinesterase Inhibitors and Cardiovascular Events Among Older Patients With Alzheimer Disease. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(2):350–362. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.048.
21. Lampela P., Tolppanen A.M., Koponen M. et al. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Comorbidity and Association with the Choice of Antidementia Medication Among Persons with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2020;73(3):1243–1251. DOI: 10.3233/JAD-190850.
22. Rungsanpanya T., Muangpaisan W., Praditsuwon R. Clinical practice with antidementia drugs in a geriatric clinic. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(8):1081–1089. PMID: 23061314.
23. Cholongitas E., Pipili C., Dasenaki M. Recurrence of upper gastrointestinal bleeding after donepezil administration. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20(4):326. DOI: 10.1097/01.wad.0000213851.59119.0b.
24. Clague F., Mercer S.W., McLean G. et al. Comorbidity and polypharmacy in people with dementia: insights from a large, population-based cross-sectional analysis of primary care data. *Age Ageing.* 2017;46(1):33–39. DOI: 10.1093/ageing/afw176.
25. Kristensen R.U., Nørgaard A., Jensen-Dahm C. et al. Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication in People with Dementia: A Nationwide Study. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(1):383–394. DOI: 10.3233/JAD-170905.
26. Rochon P.A., Gruneir A., Gill S.S. et al. Initial Cholinesterase Inhibitor Therapy Dose and Serious Events in Older Women and Men. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(9):1692–1699. DOI: 10.1111/jgs.15442.
27. Bullock R., Dengiz A. Cognitive performance in patients with Alzheimer's disease receiving cholinesterase inhibitors for up to 5 years. *Int J Clin Pract.* 2005;59(7):817–822. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2005.00562.x.
28. Hogan D.B. Long-term efficacy and toxicity of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry.* 2014;59(12):618–623. DOI: 10.1177/070674371405901202.
29. Rountree S.D., Chan W., Pavlik V.N. et al. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther.* 2009;1(2):7. DOI: 10.1186/alzrt7.
30. Schneider L.S. Could cholinesterase inhibitors be harmful over the long term? *Int Psychogeriatr.* 2012;24:171–174. DOI: 10.1017/S1041610211002389.
31. Reeve E., Farrell B., Thompson W. et al. Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. *Med J Aust.* 2019;210(4):174–179. DOI: 10.5694/mja2.50015.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чеботарева Анна Дмитриевна — к.м.н., ассистент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0003-3763-0586.

Левин Олег Семенович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0003-3872-5923.

Контактная информация: Левин Олег Семенович, e-mail: oslevin@list.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 22.05.2022.

Поступила после рецензирования 15.06.2022.

Принята в печать 08.07.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Anna D. Chebotareva — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Neurology with Course of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3763-0586.

Oleg S. Levin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology with Course of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3872-5923.

Contact information: Oleg S. Levin, e-mail: oslevin@list.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 22.05.2022.

Revised 15.06.2022.

Accepted 08.07.2022.

Алзепил®

Донепезил таб. 5 и 10 мг, № 28



ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ¹

1. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. МЕДпресс-информ, М. 2010;256 с.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Алзепил®

Торговое наименование: Алзепил®. МНН: донепезил. Лекарственная форма: таблетки.

Показания к применению. Симптоматическое лечение деменции Альцгеймеровского типа легкой и средней степени. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу, производным пиперидина и любому из вспомогательных веществ. Детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных). **С осторожностью:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, нарушения ритма сердца, общая анестезия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, одновременный прием НПВП, холиноблокаторов или др. ингибиторов холинэстеразы. **Беременность и период лактации.** Опыта применения препарата во время беременности и в период лактации нет. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком. Поэтому применение во время беременности противопоказано, в случае необходимости приема препарата в период лактации, необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **Особые указания.** После прекращения лечения наблюдается постепенное уменьшение действия Алзепила®, сведений о синдроме «отмены» в

случае резкого прекращения приема препарата нет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат рекомендуется принимать вечером перед сном. Лечение начинают с приема 5 мг один раз в день и продолжают в течении не менее 4 нед, чтобы достичь равновесных концентраций донепезила и оценить ранний клинический эффект терапии. Через 1 мес дозу препарата Алзепил® можно повысить до 10 мг один раз в день, что является максимальной суточной дозой. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать. Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, а также с нарушением функции почек не нуждаются в изменении схемы лечения, т.к. эти состояния не влияют на клиренс донепезила. **Побочные эффекты.** Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: брадикардия, редко: синусовая блокада, атриовентрикулярная блокада. Со стороны центральной нервной системы и периферической нервной системы: часто: обморок*, головокружение, мышечные судороги, бессонница, галлюцинации, возбуждение, агрессивное поведение, нечастые: судорожные припадки**, редко: экстрапиримидные симптомы. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые: диарея, тошнота, частые: рвота, диспепсия, нечастые: кровотечения из желудочно-кишечного тракта, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Со стороны почек, органов мочеиспускания и лечения: часто: недержание мочи, редко: нарушение функции печени, в том числе гепатит. Со стороны кожи и подкожной ткани: частые: сыпь, кожный зуд. Прочее: боль различной локализации, «простуда».

* При обследовании пациентов с обмороками или судорожными припадками следует учитывать возможность сердечной блокады.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению

РУ: ЛП-№(000397)-(PГ-RU)

ООО «ЭГИС-РУС» 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, <https://ru.egis.health/>



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-580-588

Эффективность адаптированного протокола комплексной иммуносупрессивной терапии «флударабин-циклофосфамид-дексаметазон-ритуксимаб» при лечении синдрома CLIPPERS (клиническое наблюдение)

А.Ю. Полушин¹, Ю.Р. Залялов¹, А.А. Цынченко¹, Е.И. Лопатина¹, Д.Ю. Заморина¹,
Я.Б. Скиба¹, Д.И. Скулябин², О.В. Сергиеня³

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) — это хроническое лимфоцитарное воспаление моста с периваскулярным накоплением контрастного вещества, реагирующее на терапию глюкокортико-стероидами (ГКС). Этот иммуноопосредованный синдром поражения ствола головного мозга требует проведения обширной дифференциальной диагностики. В литературе представлены описания CLIPPERS с отсроченным ответом на ГКС или рефрактерного к ГКС. Такие случаи требуют нестандартного подхода к лечению. В представленном авторами клиническом наблюдении CLIPPERS удалось достигнуть ремиссии заболевания с помощью адаптированного химиотерапевтического протокола «флударабин-циклофосфамид-дексаметазон-ритуксимаб». За время наблюдения у пациентки не выявили рецидивов заболевания. Стойкий иммуносупрессивный эффект через год после терапии по данным проточной цитофлуориметрии указывает на эффективное подавление провоспалительных фенотипов клеточных звеньев. Отмечена стабилизация состояния с улучшением параметров по данным оценочных шкал. Исследование цереброспинальной жидкости через 12 мес. после проведения неселективной иммунной деплеции указывает на уменьшение содержания основного белка миелина, нормализацию свободных легких цепей лямбда-типа, коэффициента проницаемости гематоэнцефалического барьера и изменение типа синтеза с олигоклонального на поликлональный. Авторы приходят к заключению, что с помощью данного метода может быть достигнута длительная клинико-радиологическая и иммунологическая ремиссия потенциально любого аутоиммунного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: CLIPPERS, иммуносупрессивная терапия, флударабин, ритуксимаб, циклофосфамид, иммуносупрессия, аутоиммунное заболевание.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Цынченко А.А. и др. Эффективность адаптированного протокола комплексной иммуносупрессивной терапии «флударабин-циклофосфамид-дексаметазон-ритуксимаб» при лечении синдрома CLIPPERS (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):580–588. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-580-588.

Efficacy of the adapted protocol of complex immunosuppressive therapy regimen "fludarabine-cyclophosphamide-dexamethasone-rituximab" in CLIPPERS syndrome (clinical case)

A.Yu. Polushin¹, Yu.R. Zalyalov¹, A.A. Tsynchenko¹, E.I. Lopatina¹, D.Yu. Zamorina¹, Ya.B. Skiba¹,
D.I. Skulyabin², O.V. Sergienya³

¹I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

³V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) syndrome is a chronic lymphocytic inflammation of the pons with perivascular accumulation of contrast agent responding to glucocorticosteroid therapy (GCS). This immune-mediated brainstem lesion requires extensive differential diagnosis. The literature provides descriptions of CLIPPERS with delayed response to GCS or refractory to GCS. Such cases require a customized treatment tactics. In the clinical case of CLIPPERS presented by the authors, it was possible to achieve disease remission using an adapted chemotherapeutic protocol regimen "fludarabine-cyclophosphamide-dexamethasone-rituximab". During the follow-up, the patient did not have any disease relapses. Persistent immunosuppressive effect a year after therapy according to flow cytometry indicated effective inhibition of proinflammatory phenotypes of cellular components. The stabilization of the condition with the improvement of parameters according to the rating scales was noted. The study of cerebrospinal fluid 12 months after nonselective immune depletion indicated a decrease in the myelin basic protein content, normalization of lambda free light chains, the blood-brain barrier permeability and a change in the synthesis type from oligoclonal to polyclonal. The authors conclude that using this method, a long-term clinical, radiological and immunological remission of potentially any autoimmune process can be achieved.

KEYWORDS: CLIPPERS, immunosuppressive therapy, fludarabine, rituximab, cyclophosphamide, immunosuppression, autoimmune disease.

FOR CITATION: Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Tsynchenko A.A. et al. Efficacy of the adapted protocol of complex immunosuppressive therapy regimen "fludarabine-cyclophosphamide-dexamethasone-rituximab" in CLIPPERS syndrome (clinical case). Russian Medical Inquiry. 2022;6(10):580–588 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-580-588.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническое лимфоцитарное воспаление моста с периваскулярным накоплением контрастного вещества, реагирующее на терапию глюкокортикостероидами (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids, CLIPPERS), представляет собой идиопатический, вероятно, иммуновоспалительный синдром поражения ствола головного мозга, этиопатогенез которого изучен не до конца. В литературе имеются единичные описания возможных факторов риска: хронические вирусные инфекции, вакцинация от гриппа, применение цитостатической терапии [1]. В отсутствие патогномичного лабораторного биомаркера основное решение по постановке диагноза и последующей терапии принимается на основании результатов клинико-инструментального исследования: наличия стволовых клинических симптомов и характерных МРТ-изменений в области ствола по типу «соли с перцем». Проведение дифференциального диагноза с лимфопролиферативными заболеваниями с поражением центральной нервной системы (ЦНС), поражениями ЦНС на фоне гепатита В, заболеванием ЦНС, связанным с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, лимфоматоидным гранулематозом ЦНС, рассеянным склерозом является обязательным для верификации CLIPPERS. Заболевание встречается в широком возрастном диапазоне (13–86 лет) с гендерным превалированием (3:1) мужчин. Также может выступать в качестве перекрестного синдрома при лимфоме ЦНС или аутоиммунных заболеваниях [2–14]. В случае подтверждения у пациента CLIPPERS проблемой может стать рефрактерная к лечению форма синдрома, что, с учетом современных данных о его патогенезе, может предполагать необходимость эскалации иммуносупрессивной терапии (ИСТ).

Представляем клиническое наблюдение применения адаптированного протокола комплексной ИСТ синдрома CLIPPERS с отсроченным ответом на терапию ГКС.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г., 29 лет, поступила на стационарное лечение в блок химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях ПСПбГМУ им. И.П. Павлова по направлению невролога с диагнозом CLIPPERS.

Из анамнеза известно, что в сентябре 2018 г. зафиксирован факт присасывания иксодового клеща. В апреле 2019 г. была выполнена вакцинация по основной схеме вакциной против клещевого энцефалита.

Пациентка имеетотягощенный по аутоиммунной патологии наследственный анамнез: у матери — аутоиммунный тиреодит, у отца — астматический бронхит. Сопутствующие заболевания: в детском возрасте у пациентки верифицировали астматический синдром.

Заболевание дебютировало в апреле 2019 г. (за полтора года до ИСТ) в виде заложенности правого уха и шума в ушах, гиперактузии, онемения пальцев обеих кистей. Осмотра ЛОР-врачом: патологии не выявлено. Через 2 мес. отметила ухудшение состояния в виде появления дискфорфта в конечностях (ощущение «стянутости», «отечности»), онемения стоп до уровня голеностопных суставов и кистей рук до уровня лучезапястных суставов, выраженной шаткости и неустойчивости при ходьбе. Обратилась за медицинской помощью, госпитализирована в неврологический стационар с диагнозом «шейная радикулопатия», получала НПВП.

На фоне лечения отметила ухудшение состояния в виде: появления нарушений глотания, частого поперхивания при принятии твердой и жидкой пищи; нарушения артикуляции (по типу «каши во рту»); снижения тембра голоса (гнусавость), онемения левой половины лица и ушной области с обеих сторон. Спустя несколько дней обратила внимание на появление двоения в глазах. На МРТ головного мозга от августа 2019 г. выявлены участки изменения интенсивности МР-сигнала точечного характера. Высказано диагностическое суждение о наличии «идиопатического иммуноопосредованного демиелинизирующего заболевания ЦНС, неуточненного». Эмпирическим путем проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3000 мг с последующим пероральным приемом по 28 мг/сут и снижением в течение 2 мес. с положительным клиническим эффектом в виде частичного улучшения состояния к сентябрю и полным регрессом симптомов к ноябрю 2019 г. В ноябре 2020 г. отметила возобновление симптоматики: появление шума в ушах, онемение левых конечностей и в области левой ушной раковины. Тогда же была госпитализирована в городскую больницу. Выполнялись общеклинические, биохимические тесты, серовоточные и ликворологические тесты на инфекции, рентгенография органов грудной полости и легких, серологический скрининговый онкопоиск. Согласно медицинской документации контрольная МРТ головного мозга не выполнялась, однако проводилась пульс-терапия ГКС.

В последующем отмечала рецидивы ухудшения состояния с нарастанием шума в ушах и онемения пальцев обеих рук. Амбулаторно выполнена контрольная МРТ головного мозга (аппарат МРТ GE Signa HDxt, 1,5 Тл) от декабря 2020 г.: в нижней области моста выявлена симметричная патологическая зона с вовлечением центральных отделов размерами 19×25×13 мм. Сигнал от этой зоны однородно слабо повышен на T2-ВИ и FLAIR с признаками слабого ограничения диффузии на DWI b-1000 и снижением ИКД до 0,6. После внутривенного введения парамагнитного контрастного вещества участков его патологического накопления не обнаружено (рис. 1).

В процессе постановки диагноза пациентке проводился расширенный дифференциальный поиск на предмет рассеянного склероза, заболевания спектра оптиконеуромиелита, синдрома осмотической демиелинизации, аутоиммунного (Миллера — Фишера, Бикерстаффа) и инфекционного (герпесассоциированного, арбовирусного) стволового энцефалита, лимфопролиферативного поражения ЦНС.

Выполнялись панельные исследования на инфекции в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): результаты отрицательные; системный аутоиммунный скрининг: выявлен мелкогранулярный тип свечения ядра с пограничным титром 1:160 при определении антинуклеарного фактора, без установления специфического антигена на иммуноблоте. Антител к миелину и экстрагируемому нуклеарному антигену не обнаружено. Серологические и ЦСЖ-маркеры аутоиммунного церебрального поражения: антитела к ганглиозидам не выявлены. Индекс иммуноглобулина G (Q_{IgG}) 0,81 (0,23–0,64), индекс альбумина (Q_{alb}) $2,53 \times 10^{-3}$ (<8,00), индексы антител к анамнестическим антигенам кори, краснухи и варицелла зостер (MRZ-реакция) отрицательные, тип олигоклонального синтеза IgG — второй, (по классификации M. Andersson et al. [15]).

На основании: клинических симптомов поражения ствола (бульбарный синдром, мозжечковая атаксия, стволовой тип чувствительных нарушений), указывающих

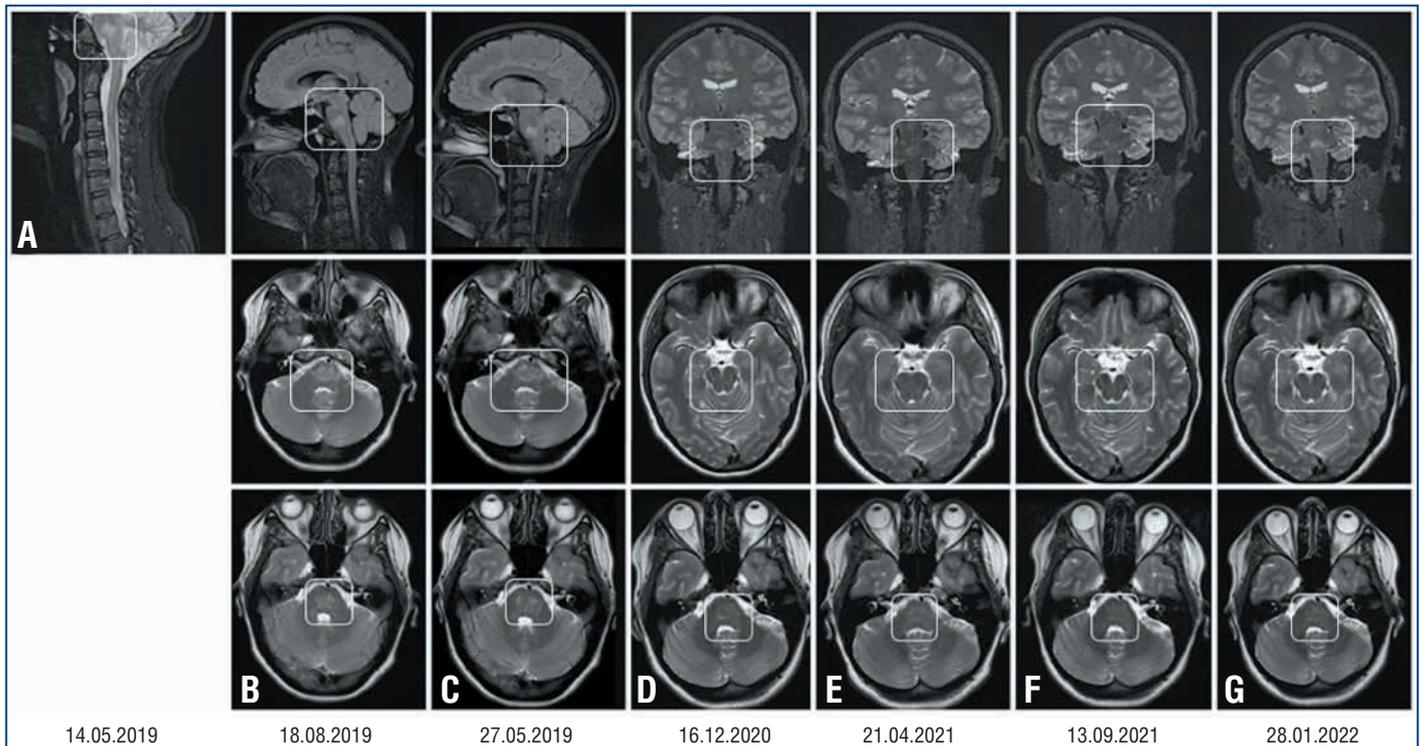


Рис. 1. Данные МРТ головного мозга в динамике (сагиттальные, корональные и аксиальные T2-взвешенные изображения): А, В, С, D — до терапии; Е — через 3 мес.; F — через 9 мес.; G — через 12 мес. после терапии

Fig. 1. Dynamic brain MRI (sagittal, coronal and axial T2-weighted images): A, B, C, D — before therapy; E — after 3 months; F — after 9 months; G — after 12 months

на вовлечение в патологический процесс области моста головного мозга; рецидивирующего характера течения заболевания; наличия второго типа олигоклонального синтеза и связанных с ним хронического интратектального аутоиммунного процесса и специфического МРТ-паттерна с фрагментированными участками изменения интенсивности МР-сигнала от моста головного мозга без феноменов распространения в пространстве и времени; отсроченным, но позитивным ответом на кортикостероидную терапию — определено, что пациентка не соответствует критериям McDonald 2017 г. для постановки диагноза рассеянного склероза, а также не соответствует диагностическим критериям для постановки диагноза других заболеваний дифференциального поиска.

С учетом накопленного клинического опыта и исключения конкурентных заболеваний пациентке установлен диагноз «синдром хронического рецидивирующего лимфоцитарного воспаления моста головного мозга с периваскулярным накоплением контрастного вещества, реагирующий на кортикостероидную терапию (CLIPPERS)», впервые описанный S.J. Pittock et al. [1] как новый вариант аутоиммунной церебральной патологии.

Назначена терапия ГКС в дозе 1 мг/кг/сут в течение 4 нед. с постепенным снижением дозировки. После завершения цикла длительной иммуносупрессии ГКС был отмечен кратковременный эффект с последующим рецидивированием клинической симптоматики. С учетом этого проведен врачебный консилиум с определением показаний к применению не регламентированного для патологии протокола лечения (терапия off-label). Принято решение о патогенетической эскалации иммуносупрессивного лечения с применением адаптированного протокола комплексной ИСТ в условиях специализированного стационара (отделение химиотера-

пии и трансплантации стволовых клеток при онкологических и аутоиммунных заболеваниях ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России). Пациентка ознакомлена с информацией о возможных нежелательных явлениях, подписала информированное согласие.

В неврологическом статусе при поступлении отмечалось отклонение левого глазного яблока вправо и вверх при взгляде прямо. Глубокие рефлексы с верхних и нижних конечностей оживлены с расширением рефлексогенных зон, без достоверной асимметрии. Патологические пирамидные кистевые рефлексы с обеих сторон: Россолимо, Якобсона — Ласка, Бехтерева, Жуковского (слева — ярче). Координаторные пробы в руках выполняет с интенцией с обеих сторон. Оценка по шкалам перед ИСТ: MoCA (Montreal Cognitive Assessment, Монреальская когнитивная шкала) — 26 баллов (норма 28–30 баллов), HADS-A — 8 баллов (норма 0–7 баллов), HADS-D — 11 баллов (норма 0–7 баллов) (Hospital Anxiety and Depression Scale: A — anxiety (тревога), D — depression (депрессия) — госпитальная шкала тревожности и депрессии), EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала недееспособности) — 2,5 балла (0–10 баллов), SNRS — неврологическая ранговая шкала Института Скриппс (Scripps neurologic rating scale) — 82 балла (максимум 100 баллов) (табл. 1). Результаты иммунофенотипирования через 2 нед. после отмены ГКС представлены в таблице 2 (декабрь 2020 г.).

Нами проводилась динамическая оценка неврологического статуса (шкалы EDSS, SNRS) и нейропсихологическое обследование (MoCA, HADS-A, HADS-D) до лечения и через 12 мес. после лечения; МРТ головного мозга (аппарат МРТ Siemens Magnetom Trio A Tim, 3,0 Тл) до терапии, через 3, 9 и 12 мес. после терапии; проточная цитофлуориметрия субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов (аппарат BD FACSCant) — до ИСТ и через 1, 9, 12 мес. после ИСТ.

В качестве эскалации ИСТ нами использовалась адаптированная для патологии высокодозная схема FCD-R: первый 4-дневный курс (декабрь 2020 г.) — внутривенно капельно (на 250 мл физиологического раствора) флуларабин 25 мг/м² — 3 дня (F: 150 мг суммарно), циклофосфамид 250 мг/м² — 3 дня (C: 1500 мг суммарно), дексаметазон 40 мг/сут — 5 дней (D: 200 мг суммарно). На 3-й день первого курса FCD выполнено интратекальное введение дексаметазона (4,0 мл) и ритуксимаба в дозе 25 мг/м² (R).

При повторной госпитализации через 28 дней от окончания первого курса был проведен второй курс адаптированного протокола комплексной ИСТ по аналогичной схеме. Принимая во внимание удовлетворительную переносимость комбинации препаратов, отсутствие значимых проявлений токсичности в межкурсовом периоде, дозу циклофосфамида эскалировали до 500 мг/м²/сут (3000 мг суммарно). С учетом достаточной В-лимфодеплеции после первого курса (см. табл. 2) повторное введение ритуксимаба не выполнялось.

Терапию пациентка перенесла удовлетворительно. Из ожидаемых нежелательных явлений на момент введения схемы FCD-R отмечались незначительно выраженная тошнота, отеки нижних конечностей. Гематологические и биохимические лабораторные показатели не выявили клинически значимых отклонений. Предложенная схема показала хороший профиль безопасности у пациентки.

При оценке через 12 мес. после окончания второго курса терапии неврологический дефицит представлен симптомами: кистевой рефлекс Россолимо справа, глубокие рефлексы с конечностей живые, с незначительным преобладанием слева. В остальном — норма. Оценка по шкалам: MoCA — 29 баллов, HADS-A — 4 балла, HADS-D — 0 баллов, EDSS — 1 балл, SNRS — 98 баллов. Таблица 1 демонстрирует отчетливую положительную неврологическую и нейропсихологическую динамику статуса пациентки.

Анализ динамики субпопуляционного состава Т-лимфоцитов показал прогнозируемое снижение субпопуляций Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов с пролонгированным сохранением снижения субпопуляции CD3⁺CD4⁺CD45⁺-лимфоцитов в течение года после завершения 2-го цикла лечения. Так, через 12 мес. от проведенной терапии выявлено отсутствие повышения уровня провоспалительных фенотипов лимфоцитов: Т-хелперы/индукторы (CD3⁺CD4⁺CD45⁺) 0,50×10⁹/л (0,50–1,20×10⁹/л), Т-цитотоксические (CD3⁺CD8⁺CD45⁺) 0,29×10⁹/л (0,3–0,9×10⁹/л). При этом деплеция В-лимфоцитов затронула практически все субпопуляции с компенсаторным более быстрым восстановлением пулов В1-лимфоцитов, CD19⁺CD3⁻-лимфоцитов, В2-клеток к 9-му месяцу после второго цикла ИСТ и сохранением снижения количества В-клеток памяти (CD19⁺CD5⁺CD27⁺CD45⁺) до 0,36% (1,8–6,8%). Полученные результаты показывают рациональный баланс между длительной иммуносупрессией и клинической эффективностью протокола FCD-R, превышающие эффекты ГКС (табл. 2, 3).

Контроль гематологической токсичности при проведении протоколов ИСТ является приоритетным направлением безопасности для оценки риска инфекционных осложнений и кровотечений. В нашем клиническом наблюдении мониторинг показателей крови выявил прогнозируемое, но не критическое снижение абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов (табл. 4).

Таблица 1. Динамика клинических и нейропсихологических показателей до лечения и через 12 мес. после лечения

Table 1. Tendency of clinical and neuropsychological indicators before treatment and 12 months after treatment

Тест / Test	До лечения, баллов / Before treatment, score	Через 12 мес. после лечения, баллов / 12 months after treatment, score
EDSS	2,5	1
SNRS	82	98
HADS-A	8	4
HADS-D	11	0
MoCA	26	29

Note. EDSS — Expanded Disability Status Scale; SNRS — Scripps Neurologic Rating Scale; HADS-A — Hospital Anxiety and Depression Scale, A — anxiety; HADS-D — Hospital Anxiety and Depression Scale, D — depression; MoCA — Montreal Cognitive Assessment.

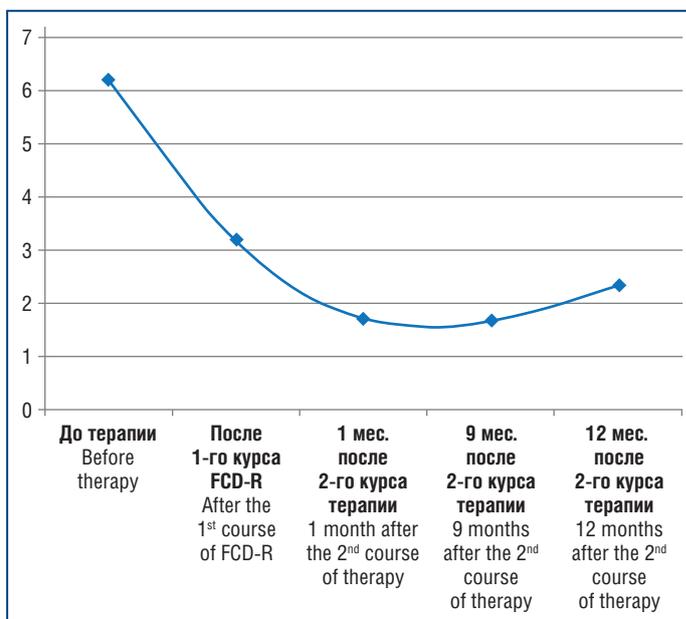


Рис. 2. Динамика объемов (в мм³) участков изменения интенсивности МР-сигнала в области моста головного мозга

Fig. 2. Tendency of the areas' volume (mm³) change in the intensity of the MR signal in the pons area

Динамический мониторинг данных МРТ установил достоверное снижение объема зоны изменения интенсивности МР-сигнала от моста головного мозга. Так, перед проведением ИСТ определялись минимально выраженные участки повышения интенсивности МР-сигнала на T2 и T1w (периваскулярное поражение) с нечеткими и неровными контурами, общим размером 19×25×13 мм (V=6,175 мм³) без признаков накопления контрастного вещества. После проведения двух циклов протокола отмечено закономерное снижение объема участка до размера 19×14×12 мм (V=3,192 мм³, p<0,0001) с сохранением тенденции через 3 мес. (16×9×12 мм, V=1,728 мм³) и через 9 мес. (14×12×10 мм, V=1,680 мм³). Через 12 мес. отмечено незначительное нарастание объема до 18×13×10 мм (V=2,340 мм³) без признаков МР-активности (рис. 2).

Таблица 2. Динамика субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови по данным проточной цитофлуориметрии (иммунофенотипирование)**Table 2.** Tendency of T-cells subpopulation content in the peripheral blood according to flow cytometry (immunophenotyping)

Субпопуляция Т-лимфоцитов T-cell subpopulation	До терапии Before therapy	После 1-го курса After the 1 st course of FCD-R	Через 1 мес. после 2-го курса терапии 1 month after the 2 nd therapy course	Через 9 мес. после 2-го курса терапии 9 months after the 2 nd therapy course	Через 12 мес. после 2-го курса терапии 12 months after the 2 nd therapy course	Рефе- ренсные значения Reference values
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁺), ×10 ⁹ /л T-cells (CD3 ⁺ CD19 ⁺), ×10 ⁹ /L	1,16	0,31<	0,28<	0,82	1,08	0,80-2,20
Т-хелперы/индукторы (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺), % Helper T-cells / inducers (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺), %	0,77	0,19<	0,14<	0,38<	0,50	0,50-1,2
ЦТЛ (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺), % / CTLs (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺), %	0,39	0,09<	0,13<	0,25<	0,29<	0,30-0,90
Незрелые Т-лимфоциты (CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD45 ⁺), % Immature T-cells (CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD45 ⁺), %	0,25	0,46	0,38	0,35	0,67	0-2
Индекс CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ (Т-хелперы/ЦТЛ) Index CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ (T-helper cells/CTLs)	1,99	2,21	1,1<	1,5	1,69	1,2-2,5
Активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ CD45 ⁺), ×10 ⁹ /л Activated T-cells (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ CD45 ⁺), ×10 ⁹ /L	0,12	0,04	0,11	0,12	0,21	0,02-0,30
Т-лимфоциты, экспрессирующие α-цепь рецептора ИЛ-2 (CD3 ⁺ CD25 ⁺ CD45 ⁺), ×10 ⁹ /л / T-cells expressing the IL-2 receptor alpha chain (CD3 ⁺ CD25 ⁺ CD45 ⁺), ×10 ⁹ /L	0,19	0,1	0,06	0,06	0,10	0,06-0,35
Регуляторные Т-хелперные клетки (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD27 ^{neg} CD45 ⁺), % от всех Т-хелперов Regulatory T-cells (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD27 ^{neg} CD45 ⁺), % of all helper T-cells	4,34	5,01	8,49>	4,71	4,09	1,65-5,75
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR (CD8 ⁺ HLA-DRCD45 ⁺), % от CD3 / Activated cytotoxic T-cells expressing HLA-DR (CD8 ⁺ HLA-DRCD45 ⁺), % of CD3	0,041	0,030	0,109>	0,063	0,103>	0,005-0,09
Цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR (CD8 ⁺ HLA-DRCD45 ⁺), % от CD3 Cytotoxic T-cells expressing HLA-DR (CD8 ⁺ HLA- DRCD45 ⁺), % of CD3	1,91	6,76>	24,16>	4,85>	5,89>	0,6-3,6
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ^{bright} CD38 ⁺), % от всех Т-лимфоцитов Activated cytotoxic T-cells (CD3 ⁺ CD8 ^{bright} CD38 ⁺), % of all T-cells	3,82	2,85	16,36>	5,8	6,23	0-10

Примечание. ЦТЛ — цитотоксические лимфоциты.

Note. CTLs — cytotoxic T-cells.

ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология CLIPPERS до конца неизвестна. Некоторые данные указывают на то, что синдром может быть предвестником лимфомы [3]. Другие исследователи рассматривают синдром через призму аутоиммунного процесса, подобного рассеянному склерозу, где триггером является Th17 [16] с возможной симптоматической лимфогистиоцитарной иммунной реакцией [17].

Гистопатологически CLIPPERS представляет собой воспалительное поражение с инфильтрацией лимфоцитов вокруг мелких кровеносных сосудов, поражающих как белое, так и серое вещество. Основными лимфоцитарными компонентами являются CD3⁺ Т-лимфоциты с меньшей

популяцией CD2⁺ В-лимфоцитов; дальнейшая их дифференцировка может приводить к образованию созревающих плазматических клеток. Однако, по другим данным, преобладают CD4⁺ Т-клетки и гистиоциты. При этом отдельные субпопуляции CD4 (Th1, Th2, Th17 и Foxp3 Т-регуляторные клетки) не определяются. Также в тканях могут присутствовать нейтрофилы и эозинофилы. Несмотря на интенсивную лимфоцитарную воспалительную инфильтрацию вокруг сосудов на фоне CLIPPERS, морфологических проявлений васкулита не выявляется [17, 18].

С точки зрения патогенеза нет достаточных объяснений, почему периваскулярный воспалительный процесс локализуется в достаточно ограниченной анатомической

Таблица 3. Динамика субпопуляционного состава В-лимфоцитов периферической крови

Table 3. Tendency of B-cells subpopulation content in the peripheral blood

Субпопуляции В-лимфоцитов B-cells subpopulation	До терапии Before therapy	Через 1 мес. после 2-го курса терапии 1 month after the 2 nd therapy course	Через 9 мес. после 2-го курса терапии 9 months after the 2 nd therapy course	Через 12 мес. после 2-го курса терапии 12 months after the 2 nd therapy course	Референсные значения Reference values
В-лимфоциты (CD19 ⁺ CD3 ⁺), ×10 ⁹ /л B-cells (CD19 ⁺ CD3 ⁺), ×10 ⁹ /L	0,45	0<	0,20	0,27	0,10-0,50
В1-клетки (CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ CD45 ⁺), % B1 cells (CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ CD45 ⁺), %	1,16	0<	5,03>	2,23>	0,5-2,1
В2-клетки (CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ CD45 ⁺), % B2 cells (CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ CD45 ⁺), %	19,67>	0<	10,76	13,46	6,5-15
В-клетки памяти (CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ CD45 ⁺), % Memory B cells (CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD27 ⁺ CD45 ⁺), %	5,75	0<	0,27<	0,36<	1,8-6,8

Таблица 4. Динамический мониторинг гематологических параметров

Table 4. Changes of hematological parameters

Лейкоцитарная формула White blood cell differential	До 1-го курса FCD-R / Before the 1 st course of FCD-R	После 2-го курса / After the 2 nd course	Через 1 мес. после 2-го курса терапии 1 month after the 2 nd course	Через 9 мес. после 2-го курса терапии 9 months after the 2 nd course	Через 12 мес. после 2-го курса терапии 12 months after the 2 nd course	Референсные значения Reference values
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л WBC count, ×10 ⁹ /L	6,28	3,41<	2,74<	5,85	4,94	4,00-10,00
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л Neutrophils, ×10 ⁹ /L	3,49	2,53	1,96	3,93	2,73	1,80-7,70
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л Lymphocytes, ×10 ⁹ /L	2,15	0,45<	0,45<	1,29	1,75	1,00-4,80
Моноциты, ×10 ⁹ /л Monocytes, ×10 ⁹ /L	0,44	0,36	0,27	0,47	0,31	0,05-0,82
Эозинофилы, ×10 ⁹ /л Eosinophils, ×10 ⁹ /L	0,14	0,04	0,03	0,12	0,10	0,02-0,50
Базофилы, ×10 ⁹ /л Basophils, ×10 ⁹ /L	0,06	0,04	0,04	0,06	0,05	0,00-0,08
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelet count, ×10 ⁹ /L	188	176	180	192	180	150-400

области. S.J. Pittock et al. [1] предполагают наличие неизвестных специфических аутоантигенных эпитопов в периваскулярной области ствола головного мозга, которые могут выступать в качестве иммунологической мишени для специфических антител. Рассматривается концепция участия перивенозного воспалительного процесса в развитии патологии [19]. Локализация воспалительного процесса сближает CLIPPERS со стволовым энцефалитом Бикерстаффа и неврологическими проявлениями болезни Бехчета, паранеопластическим синдромом [20]. Вовлечение преимущественно субпопуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов предполагает наличие экзогенных триггеров иммунного ответа (инфекция, вакцинация). Выявление у некоторых пациентов повышенного уровня IgE предполагает участие аллергического компонента в патогенезе заболевания [21].

Согласно результатам биопсии головного мозга дополнительным фактором воспалительного процесса, помимо Т-лимфоцитов с фенотипом CD3 (CD4 и/или CD8), является CD20-корцептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов и в 5% экспрессируемый на Т-клетках. Поэтому при терапевтической эскалации резистентных к лечению пациентов с Т-клеточно-опосредованным аутоиммунным патологическим процессом таргетная В-клеточная деплеция может оказаться эффективной [22]. В литературе описаны случаи применения ритуксимаба при CLIPPERS, но, к сожалению, данная терапия предполагает от 2 до 4 введений в год с усилением эффекта за счет ГКС [23].

Терапией выбора, определяющей название синдрома, является максимально раннее применение ГКС (пульс-терапия 1000 мг № 5, редко до 10 сут, с последующим пероральным приемом преднизолона 1 мг/кг/сут в течение 4–8 нед. с по-

степенным снижением дозы). Возможны схемы постоянного приема ГКС с более высокими дозами. Так, по данным G. Taieb et al. [18], рецидивов при постоянном применении ГКС в дозе выше 20 мг/сут (на фоне профилактики остеопороза), как правило, не отмечалось. Однако в случае неэффективности таких доз или отсутствия спонтанного клинико-радиологического восстановления возможно применение общепринятой схемы эскалации терапии при различных иммуноопосредованных заболеваниях, в том числе с поражением ЦНС, предполагающей лечение антиметаболитами, алкилирующими средствами, моноклональными антителами [18, 24].

Метотрексат (при отсутствии противопоказаний) может рассматриваться в качестве препарата выбора (максимально эффективен в дозе ≥ 10 мг/нед.). Другие иммуносупрессивные средства, например циклофосфамид, гидроксихлорохин, микофенолата мофетил, азатиоприн, по соотношению риска и пользы могут рассматриваться в качестве второй линии эскалационной терапии [18].

Важно обратить внимание на то, что терапия CLIPPERS иммуноглобулинами неэффективна [25].

В работе G. Taieb et al. [18] также проанализированы используемые для лечения CLIPPERS монорегимные протоколы, которые обеспечивали длительную ремиссию патологии: циклофосфамид (1 мг/кг в месяц) — 28 мес., гидроксихлорохин — (400 мг/сут) — 48 мес., метотрексат (20 мг/нед. — 18 мес., затем 10 мг/нед. — 76 мес.).

Современные представления о возможном участии в патогенезе заболевания T- и B-лимфоцитов обуславливают рациональность изучения эффективности различных схем лечения: от монотерапии селективными препаратами моноклональных антител или цитостатическими препаратами до применения комбинированных высокодозных протоколов иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) [26–28]. Так, ВИСТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток [29–31] и адаптированные протоколы без достижения агранулоцитоза, не требующие применения гемопоэтических стволовых клеток, являются потенциально более эффективными при лечении T- и/или B-клеточно-опосредованного аутоиммунного патологического процесса.

В представленном наблюдении при лечении синдрома CLIPPERS в условиях специализированного стационара мы впервые применили адаптированный протокол ИСТ: «флударабин-циклофосфамид-дексаметазон-ритуксимаб» (FCD-R). Сочетание первых двух компонентов показало эффективность в отношении B-клеточного хронического лимфолейкоза, а также неходжкинских лимфом [32]. Добавление в схему дексаметазона объясняется попыткой нивелирования нежелательных явлений интратекально вводимого ритуксимаба. Применение ритуксимаба обусловлено повышенной экспрессией CD20 в понтocerebellарных очагах воспаления при синдроме CLIPPERS, а метод введения заимствован из протоколов лечения лимфомы ЦНС. Хотя рандомизированное клиническое исследование эффективности ритуксимаба представляет определенные сложности ввиду редкости заболевания, в литературе представлены наблюдения по применению анти-CD20-препаратов в качестве монотерапии синдрома CLIPPERS [23].

Клинический анализ за период наблюдения пациентки не выявил рецидивов заболевания. При контрольном визите отмечена стабилизация состояния с улучшением параметров по данным нейропсихологического тестирования с использованием оценочных шкал MoCA, HADS-A, HADS-D, EDSS, SNRS.

Анализ динамики субпопуляционного состава лимфоцитов показал пролонгированную деплецию как T-, так и B-клеточного пула. Исследование ЦСЖ в острый период не выявило лимфоцитарного плеоцитоза и признаков вирусной активности, однако обнаружен интратекальный синтез олигоклонального IgG, характеризующий наличие хронического аутоиммунного интратекального воспалительного процесса. Через 12 мес. после проведения неселективной иммунной деплеции в ЦСЖ отмечены уменьшение содержания основного белка миелина, нормализация уровня свободных легких цепей лямбда-типа, коэффициента проницаемости гематоэнцефалического барьера (Qalb) и изменение типа синтеза на поликлональный. Транзиторный характер типа синтеза отмечен при синдроме CLIPPERS в ряде публикаций [19, 33].

Анализ динамики объемов участков изменения интенсивности МР-сигнала в области моста головного мозга демонстрирует тенденцию к их уменьшению без появления новых очагов. Описанные через 12 мес. после ИСТ изменения могут соответствовать окончанию периода псевдопрогрессии, описываемого в течение 6–12 мес. после применения высоких доз цитостатической терапии, и требуют дальнейшего наблюдения [34–36]. Важной МРТ-особенностью данной патологии является накопление контрастного вещества точечными участками воспаления с формированием характерного МРТ-паттерна по типу «соли с перцем». В нашем наблюдении контрастного накопления не выявлено, что, по всей видимости, связано с эмпирическим назначением кортикостероидной терапии в окне 30 дней до проведения МРТ-исследования (см. рис. 1, 2). Это лишний раз доказывает важность соблюдения этапности в диагностическом алгоритме ведения сложных пациентов, поскольку CLIPPERS — редкий синдром, требующий проведения тщательной дифференциальной диагностики [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с CLIPPERS с отсроченным ответом на терапию ГКС на сегодняшний день остается нерешенным вопросом в практике врача. Ввиду редкости заболевания и отсутствия достоверных лабораторных маркеров диагностики тактика лечения на сегодняшний день остается эмпирической. При этом важен индивидуальный подход к каждому больному во избежание возможного токсического действия препаратов и имеющихся рисков для пациента.

Случаи CLIPPERS с отсроченным ответом на ГКС, вероятно, требуют особого подхода к лечению. В описанном клиническом наблюдении удалось достигнуть ремиссии заболевания с помощью предложенного нами адаптированного химиотерапевтического режима FCD-R (+ FCD). Положительная динамика подтвердилась уменьшением клинико-радиологических проявлений поражения моста и иммунологическими данными. Пациентка на момент написания статьи находилась под динамическим наблюдением.

Представленный случай может указывать на потенциальную безопасность используемого нами адаптированного протокола при формах синдрома CLIPPERS с отсроченным ответом на ГКС, но требует дальнейшего практического применения данного протокола для накопления клинического опыта и оценки профиля эффективности и безопасности. С помощью этого метода может быть достигнута длительная клинико-радиологическая и иммунологическая ремиссия потенциально любого аутоиммунного процесса.

Литература / References

- Pittock S.J., Debruyne J, Krecke K.N. et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010;133(9):2626–2634. DOI: 10.1093/brain/awq164.
- Zalewski N.L., Tobin W.O. CLIPPERS. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(9):65. DOI: 10.1007/s11910-017-0773-7.
- Jones J.L., Dean A.F., Antoun N. et al. 'Radiologically compatible CLIPPERS' may conceal a number of pathologies. *Brain*. 2011;134(Pt 8):e187. DOI: 10.1093/brain/awr134.
- De Graaff H.J., Wattjes M.P., Rozemuller-Kwakkel A.J. et al. Fatal B-cell lymphoma following chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *JAMA Neurol*. 2013;70(7):915–918. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.2016.
- Limousin N., Praline J., Motica O. et al. Brain biopsy is required in steroid-resistant patients with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurooncol*. 2012;107(1):223–224. DOI: 10.1007/s11060-011-0724-0.
- Lin A.W., Das S., Fraser J.A. et al. Emergence of Primary CNS Lymphoma in a Patient with Findings of CLIPPERS. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(4):528–529. DOI: 10.1017/s0317167100018631.
- Taieb G., Uro-Coste E., Clanet M. et al. A central nervous system B-cell lymphoma arising two years after initial diagnosis of CLIPPERS. *J Neurol Sci*. 2014;344(1–2):224–226. DOI: 10.1016/j.jns.2014.06.015.
- Nakamura R., Ueno Y., Ando J. et al. Clinical and radiological CLIPPERS features after complete remission of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *J Neurol Sci*. 2016;364:6–8. DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.057.
- Mashima K., Suzuki S., Mori T. et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) after treatment for Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol*. 2015;102(6):709–712. DOI: 10.1007/s12185-015-1850-9.
- Weng C.F., Chan D.C., Chen Y.F. et al. Chronic hepatitis B infection presenting with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): a case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:266. DOI: 10.1186/s13256-015-0750-1.
- Symmonds M., Waters P.J., Küker W. et al. Anti-MOG antibodies with longitudinally extensive transverse myelitis preceded by CLIPPERS. *Neurology*. 2015;84(11):1177–1179. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001370.
- Wang X., Huang D., Huang X. et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): A lymphocytic reactive response of the central nervous system? A case report. *J Neuroimmunol*. 2017;305:68–71. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.01.014.
- Ferreira R.M., Machado G., Souza A.S. et al. CLIPPERS-like MRI findings in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013;327(1–2):61–62. DOI: 10.1016/j.jns.2013.01.032.
- Ortega M.R., Usmani N., Parra-Herran C. et al. CLIPPERS complicating multiple sclerosis causing concerns of CNS lymphoma. *Neurology*. 2012;79(7):715–716. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182648b77.
- Andersson M., Alvarez-Cermeno J., Bernardi G. et al. Cerebrospinal fluid in diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:897–902. DOI: 10.1136/jnnp.57.8.897.
- Mélé N., Guiraud V., Labauge P. et al. Effective antituberculous therapy in a patient with CLIPPERS: New insights into CLIPPERS pathogenesis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014;1(1):e6. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000006.
- Tobin W.O., Guo Y., Krecke K.N. et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017;140(9):2415–2425. DOI: 10.1093/brain/awx200.
- Taieb G., Allou T., Labauge P. Therapeutic Approaches in CLIPPERS. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(5):17. DOI: 10.1007/s11940-017-0455-4.
- Taieb G., Duflos C., Renard D. et al. Long-term outcomes of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. *Arch Neurol*. 2012;69(7):847–855. DOI: 10.1001/archneurol.2012.122.
- Dudsek A., Rimmel F., Tesar S. et al. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):385–396. DOI: 10.1111/cei.12204.
- Kastrup O., van de Nes J., Gasser T., Keyvani K. Three cases of CLIPPERS: a serial clinical, laboratory and MRI follow-up study. *J Neurol*. 2011;258(12):2140–2146. DOI: 10.1007/s00415-011-6071-4.
- Hultin L.E., Hausner M.A., Hultin P.M., Giorgi J.V. CD20 (pan-B cell) antigen is expressed at a low level on a subpopulation of human T lymphocytes. *Cytometry*. 1993;14(2):196–204. DOI: 10.1002/cyto.990140212.
- Cipriani V.P., Arndt N., Pytel P. et al. Effective treatment of CLIPPERS with long-term use of rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5(3):e448. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000448.
- Чухловина М.Л., Вознюк И.А., Полушин А.Ю. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома Сусака. *РМЖ*. 2018;7:10–14. [Chukhlovina M.L., Voznyuk I.A., Polushin A.Yu. Contemporary view of the pathogenesis, diagnosis and treatment of Susac syndrome. *RMJ*. 2018;7:10–14 (in Russ.).]
- Gabilondo I., Saiz A., Graus F., Villoslada P. Response to immunotherapy in CLIPPERS syndrome. *J Neurol*. 2011;258(11):2090–2092. DOI: 10.1007/s00415-011-6068-z.
- Smilek D.E., Ehlers M.R., Nepom G.T. Restoring the balance: immunotherapeutic combinations for autoimmune disease. *Dis Model Mech*. 2014;7(5):503–513. DOI: 10.1242/dmm.015099.
- Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2021;28(4):9–21. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21. [Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):9–21 (in Russ.).] DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.
- Показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. 2-е издание. Под ред. Б.В. Афанасьева. *Клеточная терапия и трансплантация*. 2019;8(4):101–144. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145. [Indications for hematopoietic stem cell transplantation. 2nd Edition. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2019;8(4):101–144 (in Russ.).] DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145.
- Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(2):283–306. DOI: 10.1038/s41409-019-0684-0.
- Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Какоулина Е.И. и др. Безопасность применения ВИСТ-АТГСК у пациентов с высокоактивным течением рассеянного склероза, резистентных к лечению ПИТРС 2 линии. В кн.: *Материалы XXIII конгресса с международным участием «Давиденковские чтения»*. Под ред. Лобзина С.В. СПб.; 2021:267–269. [Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Kakoulina Ye.I. et al. Safety of using vistatgsk in patients with a highly active course of multiple sclerosis, resistant to the treatment of PTRS 2 lines. In: *Materials of the XXIII Congress with international participation "Davidenkov Readings"*. Lobzin S.V., ed. Spb.; 2021:267–269 (in Russ.).]
- Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Какоулина Е.И. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) при рассеянном склерозе: смена парадигмы в рамках одного центра. В кн.: *Материалы XXIII конгресса с международным участием «Давиденковские чтения»*. СПб.; 2021:269–270. [Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Kakoulina Ye.I. et al. High-dose immunosuppressive therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (hist-ATHCT) in multiple sclerosis: a paradigm shift within a single center. In: *Materials of the XXIII Congress with international participation "Davidenkov Readings"*. Spb.; 2021:269–270 (in Russ.).]
- Fischer K., Bahlo J., Fink A.M. et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208–215. DOI: 10.1182/blood-2015-06-651125.
- List J., Lesemann A., Wiener E. et al. A new case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Brain*. 2011;134(Pt 8):e185; author reply e186. DOI: 10.1093/brain/awr035.
- Mancardi G.L., Saccardi R., Filippi M. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation suppresses Gd-enhanced MRI activity in MS. *Neurology*. 2001;57(1):62–68. DOI: 10.1212/wnl.57.1.62.

35. Roccatagliata L., Rocca M., Valsasina P. et al. Italian GITMO-NEURO Intergroup on Autologous Stem Cell Transplantation. The long-term effect of AHST on MRI measures of MS evolution: a five-year follow-up study. *Mult Scler.* 2007;13(8):1068–1070. DOI: 10.1177/1352458507076982.
36. Atkins H.L., Bowman M., Allan D. et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: A multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet.* 2016;388(10044):576–585. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30169-6.
37. Axelerad A.D., Stroe A.Z., Mihai C. et al. CLIPPERS, chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids: A challenge in neurological practice, clinical landmarks (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(4):1191. DOI: 10.3892/etm.2021.10625.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Полушин Алексей Юрьевич — к.м.н., врач-невролог, руководитель отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, заведующий лабораторией нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-8699-2482.

Залылов Юрий Ринатович — к.м.н., врач-гематолог, заведующий блоком химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербурге, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-3881-4486.

Цынченко Александр Александрович — врач-гематолог блока химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-0015-4777.

Лопатина Евгения Ивановна — врач-невролог блока химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-1647-1213.

Заморина Дарья Юрьевна — ординатор кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-9884-4345.

Скиба Ярослав Богданович — к.м.н., врач-невролог клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-1955-1032.

Скулябин Дмитрий Игоревич — к.м.н., старший преподаватель кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0001-5379-2863.

Сергиеня Ольга Валерьевна — к.м.н., врач-рентгенолог отделения МРТ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-6495-700X.

Контактная информация: Полушин Алексей Юрьевич, e-mail: alexpolushin@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.06.2022.

Поступила после рецензирования 22.07.2022.

Принята в печать 16.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexey Yu. Polushin — C. Sc. (Med.), neurologist, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Head of the Laboratory of Neuro-Oncology and Autoimmune Diseases of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the Department of Neurology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8699-2482.

Yuri R. Zalyalov — C. Sc. (Med.), hematologist, Head of the Unit of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3881-4486.

Alexander A. Tsynchenko — hematologist of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0015-4777.

Evgeniya I. Lopatina — neurologist of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1647-1213.

Darya Yu. Zamorina — Medical Resident of the Department of Neurology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9884-4345.

Yaroslav B. Skiba — C. Sc. (Med.), neurologist of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, research officer at the Research Laboratory of Neuro-Oncology and Autoimmune Diseases of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1955-1032.

Dmitry I. Skulyabin — C. Sc. (Med.), Senior Professor of the Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5379-2863.

Olga V. Sergienya — C. Sc. (Med.), radiologist of the MRI Department, V.A. Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6495-700X.

Contact information: Alexey Yu. Polushin, e-mail: alexpolushin@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 29.06.2022.

Revised 22.07.2022.

Accepted 16.08.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-589-595

POEMS-синдром с дебютом заболевания в виде дизиммунной хронической полинейропатии

В.В. Коротаева, Я.Б. Кушнир, О.В. Кудяшева, А.Ю. Полушин, В.С. Краснов

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

POEMS-синдром (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin changes) — это редкое паранеопластическое заболевание, связанное с плазмноклеточной дискразией, патогенез которого в настоящее время полностью не изучен. Диагноз POEMS-синдрома зачастую подтверждается спустя длительный промежуток времени от дебюта заболевания, поскольку синдром встречается редко и может быть принят за другие неврологические заболевания, чаще всего за хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП). В статье представлено описание развития заболевания у молодого мужчины с дебютом неврологических нарушений в виде клинического фенотипа типичной формы ХВДП, рефрактерной к терапии первой линии, и дальнейшим присоединением системных клинических и лабораторных признаков POEMS-синдрома. Были выполнены необходимые лабораторные и радиологические исследования для подтверждения диагноза. Диагноз установлен на основании наличия у пациента 2 обязательных больших критериев, 1 дополнительного большого и 4 малых критериев POEMS-синдрома. Далее пациент был выписан под наблюдение врачей-гематологов с целью инициации базисной терапии POEMS-синдрома. Своевременное выявление «красных флагов» POEMS-синдрома у пациентов с клиникой ХВДП позволяет вовремя начать лечение, предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания и развитие стойких инвалидизирующих нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: POEMS-синдром, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, парапротеин, моноклональная гаммапатия неопределенного значения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Коротаева В.В., Кушнир Я.Б., Кудяшева О.В. и др. POEMS-синдром с дебютом заболевания в виде дизиммунной хронической полинейропатии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):589–595. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-589-595.

POEMS-syndrome with the disease onset in the form of chronic dysimmune neuropathy

V.V. Korotaeva, Ya.B. Kushnir, O.V. Kudyasheva, A.Yu. Polushin, V.S. Krasnov

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

POEMS syndrome (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin changes) is a rare paraneoplastic disease associated with plasma cell dyscrasias, the pathogenesis of which is currently not fully understood. The diagnosis of POEMS syndrome is commonly confirmed after an extended period of time from the disease onset, since the syndrome is rare and can be mistaken for other neurological diseases, for instance, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). The article describes a clinical case of the disease in a young male patient with the onset of neurological disorders in the form of the CIDP clinical phenotype, refractory to first-line therapy, and further systemic clinical and laboratory comorbidities of POEMS syndrome. The necessary laboratory and radiological studies were performed to confirm the diagnosis. The diagnosis was established based on the presence of 2 major, 1 additional major and 4 minor criteria of POEMS syndrome in the patient. Then the patient was discharged for further observation of hematologists to initiate basic therapy of POEMS syndrome. Early detection of the POEMS syndrome "red flags" in patients with the CIDP allows for timely treatment initiation, prevention of further disease progression and the development of persistent disabling disorders.

KEYWORDS: POEMS-syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, paraprotein, monoclonal gammopathy of undetermined significance.

FOR CITATION: Korotaeva V.V., Kushnir Ya.B., Kudyasheva O.V. et al. POEMS-syndrome with the disease onset in the form of chronic dysimmune neuropathy. Russian Medical Inquiry. 2022;6(10):589–595 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-589-595.

ВВЕДЕНИЕ

POEMS-синдром (P — полинейропатия, O — органомегалия, E — эндокринопатия, M — моноклональная гаммапатия, S — изменения кожи) относится к группе паранеопластических синдромов, возникающих вследствие первичного опухолевого поражения клеток плазмочитарного ряда в костном мозге [1]. Патогенез синдрома в настоящее время полностью не изучен. Вы-

сказываются предположения о том, что вследствие моноклональной плазмноклеточной дискразии в костном мозге запускается гиперпродукция провоспалительных цитокинов, включая наиболее значимый из них сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). VEGF, являясь мультифункциональным цитокином, отвечает за процессы ангиогенеза и повышения проницаемости сосудов. Уровень VEGF зачастую значи-

тельно повышен у пациентов с РОEMS-синдромом по сравнению с пациентами, имеющими другие гематологические заболевания и воспалительные полинейропатии [2]. РОEMS-синдром — довольно редкое заболевание. По данным литературы, распространенность синдрома составляет 3 случая на 1 млн населения. РОEMS-синдром манифестирует в возрасте от 40 до 60 лет и несколько чаще встречается у мужчин [1, 3].

Несмотря на существование диагностических критериев РОEMS-синдрома, разработанных группой исследователей из клиники Mayo во главе с A. Dispenzieri [1], это заболевание остается сложным для диагностики в клинической практике врача-невролога. Полинейропатия с демиелинизирующим паттерном по данным электронейромиографии (ЭНМГ) может быть ошибочно принята за хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП). Повышение уровня парапротеина часто незначительно и поэтому упускается из виду, а системные проявления заболевания объясняются не связанной с ним сопутствующей патологией [4]. Неврологические проявления не всегда возникают в дебюте заболевания, наиболее часто РОEMS-синдром манифестирует с системных и лабораторных признаков, поэтому такие пациенты сразу попадают под наблюдение врача-гематолога, который определяет тактику лечения.

Особенность нашего клинического наблюдения заключается в том, что неврологические проявления РОEMS-синдрома опережали системные признаки и лабораторные маркеры на 8 мес., что отдаляло своевременную диагностику и лечение заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 36 лет, поступил в клинику неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России в апреле 2021 г. При поступлении пациент предъявлял жалобы: на простреливающие боли в ступнях и пальцах ног; слабость в ногах в виде невозможности активных движений и ходьбы; слабость в руках, преимущественно в кистях (невозможность активных движений в кистях и в локтевом суставе).

Первые признаки заболевания возникли в феврале 2020 г. в виде парестезий, дизестезий и сильных нейропатических болей в ступнях. Спустя 1 мес. от начала заболевания развилась слабость в дистальных отделах нижних конечностей. На протяжении 6 мес. от дебюта симптомов у пациента прогрессировала слабость в дистальных и проксимальных отделах ног, через 7 мес. возникла слабость в кистях. На 10-й месяц заболевания слабость в ногах и кистях достигла степени плегии, появилась слабость в проксимальных отделах верхних конечностей. Из анамнеза известно, что с момента начала заболевания пациент похудел примерно на 60 кг.

На 2-й месяц от начала заболевания пациенту выполнена ЭНМГ верхних и нижних конечностей, результаты которой свидетельствовали о демиелинизирующем и вторичном аксональном поражении нервов верхних и нижних конечностей. При повторной ЭНМГ на 13-й месяц заболевания у пациента было зафиксировано электрическое «молчание» мышц нижних конечностей. Спустя 10 мес. от дебюта заболевания пациент самостоятельно выполнил компьютерную томографию (КТ) органов грудной и брюшной полости и малого таза, по данным которой выявлялись немногочис-

ленные гиперплазированные внутригрудные, подвздошные, паховые лимфатические узлы, гепатоспленомегалия.

С 4-го по 11-й месяц течения заболевания пациента наблюдали с диагнозом ХВДП, он получал терапию пероральными глюкокортикостероидами, однако положительного эффекта от лечения не отмечалось. Терапия внутривенным иммуноглобулином и высокообменный плазмаферез до поступления в стационар не проводились.

На момент поступления в клинику неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России срок заболевания составил 14 мес. В объективном статусе обращали на себя внимание гиперпигментированные кожные покровы бронзовой окраски. На коже пальцев кистей и стоп — множественные пигментированные пятна по типу гиперкератоза. Также имелось единичное пигментированное пятно гиперкератоза в области большого вертела правой бедренной кости. На коже стоп имелись трофические изменения, на ногах и руках — лейконихии (рис. 1, 2).

В неврологическом статусе на момент поступления был выявлен полиневритический синдром, представленный в основном грубыми двигательными расстройствами в виде арефлексии нижних и верхних конечностей, глубо-



Рис. 1. Гиперкератоз пальцев левой стопы (пациент Т., 36 лет)

Fig. 1. Hyperkeratosis of the toes on the left foot (patient T., male, 36 y.o.)



Рис. 2. Лейконихии и гиперкератоз кистей (пациент Т., 36 лет)

Fig. 2. Leukonychia and hyperkeratosis of the hands (patient T., male, 36 y.o.)

кого тетрапареза до плегии в ногах с сохранными минимальными движениями в кистях, диффузной мышечной атрофией. Также имелись грубые расстройства поверхностной чувствительности: анестезия по типу перчаток и носков, гипестезия по типу высокых гольфов, аллодиния в ступнях. Присутствовали выраженные нарушения глубокой чувствительности: отсутствие вибрационной чувствительности в верхних конечностях с уровня головки плечевых костей, в нижних конечностях с уровня надколенников, отсутствие суставно-мышечного чувства при движениях в лучезапястных и голеностопных суставах с двух сторон. Кроме того, имелись вегетативные расстройства в виде похолодания и трофических изменений кожи кистей и стоп, стойкого красного дермографизма кожи голеней и стоп. Также у пациента имелся выраженный нейропатический болевой синдром в ногах, который не купировался терапевтическими суточными дозами габапентина (до 2400 мг/сут), дулоксетина (до 60 мг/сут), карбамазепина (до 1200 мг/сут).

Состояние пациента при поступлении было оценено по следующим шкалам выраженности полинейропатии: шкала оценки инвалидизации при воспалительной нейропатии INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment), опросник качества жизни у пациентов с воспалительными полинейропатиями I-RODS (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale), шкала невропатических нарушений NIS (Neuropathy Impairment Score). Сумма баллов по шкале INCAT составила 9, по шкале I-RODS — 0, по шкале NIS — 175,5.

Результаты лабораторных исследований. По данным клинического анализа крови выявили эритроцитоз $6,96 \times 10^{12}/л$ и тромбоцитемию $550 \times 10^9/л$, в биохимическом анализе крови — повышение уровня ТТГ до 6,068 мМЕ/л, снижение содержания общего белка до 57 г/л и витамина B_{12} до 103,3 пмоль/л. Общий анализ мочи и анализ на общий белок в суточной моче в пределах референсных значений, белок Бенс-Джонса в моче не обнаружен. По данным исследования ликвора выявлено значимое повышение уровня белка до 2460 мг/л, остальные показатели без особенностей. Лабораторные маркеры заболеваний соединительной ткани также без особенностей. По результатам капиллярного электрофореза белков сыворотки крови наблюдалось абсолютное уменьшение концентрации альбумина до 28,4 г/л; абсолютные значения глобулинов были в пределах референсных. Иммуноглобулины классов А, М, G обнаруживались также в пределах референсных значений. В аликвоте мочи обнаружено повышение уровня свободных легких лямбда-цепей иммуноглобулинов до 13,61 мкг/мл. Легкие цепи типов каппа и лямбда в сыворотке крови были в пределах референсных значений. Проводилось типирование образцов сыворотки и мочи иммунохимическим методом, результаты показали наличие (1,17 г/л) парапротеина, представленного IgG/lambda.

В целях поиска остеосклеротических и остеодеструктивных изменений скелета была выполнена низкодозная КТ всего тела, по результатам которой в теле правой лопатки определен обширный участок разрежения костной ткани с ровным склерозированным контуром, частичным нарушением кортикального слоя и наличием в структуре мягкотканного компонента размером до $31 \times 16 \times 31$ мм, в правом поперечном отростке позвонка S4 — схожий участок разрежения костной ткани с ровным четким контуром максимальным размером до 8×15 мм (рис. 3).

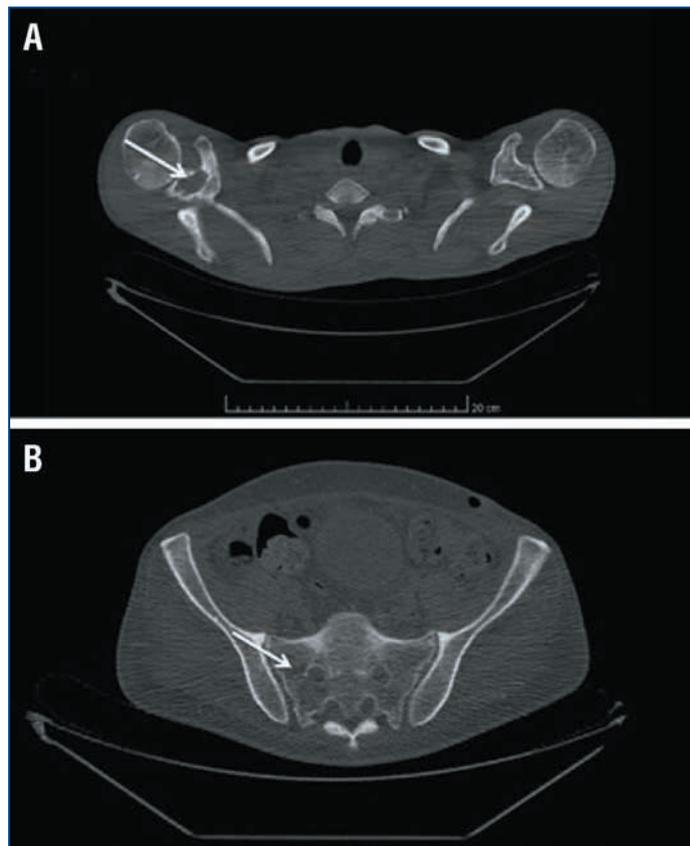


Рис. 3. Результаты низкодозной КТ с выявленным участком разрежения костной ткани (белая стрелка) в области тела правой лопатки (А) и правого поперечного отростка позвонка S4 (В)

Fig. 3. The results of a low-dose CT scan with the detected area of bone tissue dilution (white arrow) in the area of the right scapula (A) and the right transverse process of the vertebra S4 (B)

В рамках дифференциального диагноза первичного амилоидоза была выполнена биопсия подкожной жировой клетчатки области живота и исследована сыворотка крови на β_2 -микроглобулин. По результатам биопсии признаков накопления амилоида не выявлено, уровень β_2 -микроглобулина был повышен до 5,18 мг/л.

По результатам проведенных лабораторных и инструментальных исследований назначена консультация гематолога с последующим выполнением трепан-биопсии костного мозга. В ходе комплексного иммуногистохимического исследования полученного биоптата костного мозга был выявлен умеренно выраженный избыток плазматических клеток (7–8%) без признаков монотипической экспрессии легких цепей.

Таким образом, на основании данных клинической картины, анамнеза и проведенного на догоспитальном и госпитальном этапах обследования можно было заподозрить у пациента наличие POEMS-синдрома: имели место 2 обязательных больших критерия POEMS-синдрома, 1 дополнительный большой критерий и 4 малых критерия.

Совместно с гематологом было принято решение об инициации специфической терапии леналидомидом, так как применение бортезомиба (первая линия терапии при POEMS-синдроме) в данном случае было противопоказано по причине риска прогрессии полинейропатии.

После выписки из стационара пациент взят под динамическое наблюдение гематологом с целью инициации лече-

ния РОEMS-синдрома по схеме, включающей препараты леналидомид и дексаметазон.

Спустя 3 мес. после начала специфической терапии у пациента наблюдается положительная динамика в виде уменьшения выраженности моторного дефицита и снижения интенсивности нейропатического болевого синдрома. Также наблюдается улучшение в соматическом статусе в виде нормализации массы тела, уменьшения гиперпигментации кожных покровов. Пациент продолжает специфическое лечение и остается под наблюдением врача-гематолога и врача-невролога.

ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре диагностики воспалительных полинейропатий РОEMS-синдром занимает особое место. При развернутой клинической картине синдрома постановка верного диагноза не составляет труда, однако в тех случаях, когда развитие неврологической симптоматики опережает системные клинические и лабораторные проявления, врачу-неврологу сложно своевременно заподозрить РОEMS-синдром и направить пациента к врачу-гематологу для начала специфической терапии. По данным литературы, дебют РОEMS-синдрома в виде неврологических симптомов встречается менее чем у 50% пациентов с данным заболеванием [3].

Представленное нами клиническое наблюдение интересно тем, что неврологическая симптоматика опережала классические системные клинические признаки РОEMS-синдрома (гепатоспленомегалия и лимфаденопатия) примерно на 10 мес. Следует отметить, что в дебюте заболевания пациент был прицельно обследован для исключения парапротеинемических полинейропатий, однако данных за патологическую секрецию парапротеина по результатам лабораторных анализов обнаружено не было.

Из-за отсутствия данных за РОEMS-синдром в дебюте заболевания пациенту на основании критериев EFNS/PNS 2010 г. был установлен диагноз достоверной типичной формы ХВДП. В литературе также упоминается, что ошибочный диагноз ХВДП у пациентов с РОEMS-синдромом не является редкостью. Н.С. Lehmann et al. [5] в своей работе приходят к выводу, что в связи со схожестью клинической картины и несовершенством существующих критериев диагноза ХВДП пациенты с РОEMS-синдромом формально полностью удовлетворяют критериям достоверной ХВДП. У пациента в представленном нами случае имелись все клинические признаки типичной формы ХВДП, а именно: а) симметричные проксимальная и дистальная мышечная слабость и чувствительные нарушения в руках и ногах, развивающиеся в течение не менее 2 мес.; б) хроническое прогрессирующее течение заболевания; в) отсутствие сухожильных рефлексов на руках и ногах. Кроме того, анализ ликвора показал повышение уровня белка до 2460 мг/л при цитозе менее 10 лейкоцитов на 1 мм³. Данные ЭНМГ при исследовании нервов верхних и нижних конечностей также соответствовали демиелинизирующему паттерну, характерному для достоверной ХВДП [6].

По мнению ряда авторов, лишь незначительные нюансы в электрофизиологической картине заболевания позволяют отличить полинейропатию при РОEMS-синдроме от истинной ХВДП. Предположить РОEMS-синдром по данным ЭНМГ можно при обнаружении признаков демиелинизации, преимущественно в нервном стволе, а не в дисталь-

ных отделах нерва, а также более выраженной аксональной дегенерации в нервах нижних конечностей по сравнению с верхними [7]. В описанном нами клиническом наблюдении у пациента в развернутой стадии заболевания по данным ЭНМГ наблюдалось электрическое «молчание» мышц нижних конечностей в виде снижения амплитуды М-ответа с исследуемых двигательных нервов до нуля, что позволяет сделать вывод о выраженном повреждении нервов нижних конечностей.

Из всего вышеперечисленного следует вывод, что иммуноопосредованная полинейропатия при РОEMS-синдроме является одним из заболеваний, скрывающихся за маской ХВДП. Для того чтобы вовремя заподозрить диагноз РОEMS-синдрома у пациента с клиникой типичной ХВДП, врачу-неврологу необходимо обращать внимание на так называемые «красные флаги». В литературе «красными флагами» РОEMS-синдрома считаются следующие признаки: выраженные нейропатические или мышечные боли в стопах или икрах в дебюте заболевания, коморбидные состояния или признаки системного поражения органов (отеки, потеря веса, органомегалия, пигментация кожи или ногтей, сыпь, гинекомастия) и отсутствие ответа на адекватную терапию ХВДП первой линии.

Также для иммуноопосредованной полинейропатии при РОEMS-синдроме характерно более быстрое развитие нарушений самостоятельной ходьбы, чем при ХВДП, — в среднем от дебюта заболевания до инвалидизации пациента проходит 9,5 мес. [8]. У представленного пациента заболевание дебютировало выраженными нейропатическими болями в ступнях. Также обращает на себя внимание постепенное выраженное снижение массы тела до 60 кг за 1 год от начала заболевания. Кроме того, при поступлении при внешнем осмотре пациента имелись ярко выраженная гиперпигментация кожи и изменение цвета ногтей (лейконихии). При анализе темпов прогрессирования заболевания можно отметить быстрое и неуклонное нарастание неврологического дефицита до плевгии в ногах и кистях за 10 мес. с момента дебюта заболевания, несмотря на проводимую в адекватных дозах терапию ХВДП первой линии пероральной формой метилпреднизолона в течение 6 мес. в дозе 1 мг/кг/сут.

Таким образом, все вышеперечисленные атипичные черты, выявленные при тщательном сборе анамнеза и объективном обследовании пациента, позволили заподозрить диагноз иммуноопосредованной полинейропатии, ассоциированной с РОEMS-синдромом. Однако для исключения альтернативных причин воспалительной полинейропатии и для подтверждения диагноза согласно критериям РОEMS-синдрома мы провели ряд дополнительных лабораторных и инструментальных обследований, результаты которых представлены выше. В целях поиска очагов остеосклероза была выполнена низкодозная КТ тела пациента, которая является более чувствительным методом в диагностике изменений скелета при РОEMS-синдроме, чем рентгенография плоских костей [9]. В соответствии с критериями РОEMS-синдрома, предложенными в 2014 г. A. Dispenzieri et al. [1], для подтверждения диагноза необходимо наличие обоих обязательных больших критериев, одного из трех других больших критериев и одного из шести малых критериев.

В таблице мы приводим сравнение критериев РОEMS-синдрома и имеющихся данных пациента Т. с патогенетическим обоснованием их возникновения.

Таблица. POEMS-синдром: диагностические критерии [1], клинические проявления и их патогенетическое обоснование у пациента Т.

Table. POEMS syndrome: diagnostic criteria [1], clinical manifestations and their pathogenetic rationale in patient T.

Группа критериев Criteria group	Критерии POEMS-синдрома Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome	Данные пациента Т. Patient T. data	Патогенетические механизмы развития симптомов Pathogenetic mechanisms of the symptoms
ОБК / MjC	<p>1. Полинейропатия (обычно демиелинизирующая) / Polyneuropathy (commonly demyelinating)</p> <p>2. Моноклональная гаммапатия (почти всегда лямбда-типа) / 2. Monoclonal gammopathy (commonly lambda type)</p>	<p>1. Демиелинизирующая полинейропатия (по данным ЭНМГ) / 1. Demyelinating polyneuropathy (according to ENMG)</p> <p>2. Моноклональная гаммапатия лямбда-типа (парапротеин 1,17 г/л, представленный IgG/lambda) / 2. Lambda type monoclonal gammopathy (paraprotein 1.17 g/L, presented by IgG/lambda)</p>	<p>1. Иммуноопосредованное разрушение нервных волокон вследствие увеличенной продукции провоспалительных цитокинов, в частности VEGF, а также микроангиопатия эндоневральных сосудов [3] / 1. Immune-mediated destruction of nerve fibers due to increased production of pro-inflammatory cytokines, in particular VEGF, as well as microangiopathy of endoneural vessels [3]</p> <p>2. Секретия аномального белка патологическим клоном плазматических клеток в костном мозге [1, 10] / 2. Abnormal protein secretion by a pathological plasma cell clone in the bone marrow [1, 10]</p>
ДБК / AMC	<p>1. Болезнь Кастлемана / 1. Castleman's disease</p> <p>2. Остеосклеротические изменения / 2. Osteosclerosis</p> <p>3. Повышение уровня VEGF / 3. Elevated VEGF level</p>	<p>1. Остеосклеротические изменения в теле правой лопатки и правом поперечном отростке позвонка S4 / 1. Osteosclerosis of the right scapula and the right transverse process of the vertebra S4</p>	<p>1. Усиленная пролиферация остеобластов под действием VEGF, инфильтрация плазматическими клетками [11] / 1. Enhanced osteoblast proliferation under the VEGF action, plasma cell infiltration [11]</p>
МК / MiC	<p>1. Органомегалия (гепатоспленомегалия или лимфаденопатия) / 1. Organomegaly (hepatosplenomegaly or lymphadenopathy)</p> <p>2. Генерализованный отечный синдром (отеки, плевральный выпот или асцит) / 2. Generalized edematous syndrome (edema, pleural effusion or ascites)</p> <p>3. Эндокринопатия (признаки поражения следующих органов: надпочечники, щитовидная железа, гипофиз, поджелудочная железа, половые железы, паращитовидные железы) / 3. Endocrinopathy (signs of damage to the following organs: adrenal glands, thyroid gland, pituitary gland, pancreas, reproductive glands, parathyroid glands)</p> <p>4. Кожные изменения (гипертрихоз, гиперпигментация, пелора, акроцианоз, гиперемия кожи, гломерулярная гемангиома кожи, лейконихии) / 4. Cutaneous changes (hypertrichosis, hyperpigmentation, hypervolemia, acrocyanosis, hyperaemia, glomeruloid hemangioma, leukonychia)</p> <p>5. Отек диска зрительного нерва / 5. Optic disc edema</p> <p>6. Тромбоцитоз/полицитемия / 6. Thrombocytosis/polycythaemia</p>	<p>1. Гепатоспленомегалия и лимфаденопатия (немногочисленные гиперплазированные внутригрудные, подвздошные, паховые лимфатические узлы) / 1. Hepatosplenomegaly and lymphadenopathy (few hyperplastic intrathoracic, iliac, inguinal lymph nodes)</p> <p>2. Эндокринопатия (субклинический гипотиреоз) / 2. Endocrinopathy (subclinical hypothyroidism)</p> <p>3. Кожные изменения (гиперпигментация кожи, лейконихии) / 3. Cutaneous changes (hyperpigmentation, leukonychia)</p> <p>4. Эритроцитоз и тромбоцитемия / 4. Erythrocytosis and thrombocytemia</p>	<p>1. Пролiferация и скопление патологических клонов плазматических клеток в лимфоидной ткани [11] / 1. Proliferation and accumulation of pathological plasma cell clones in lymphoid tissue [11]</p> <p>2. Вероятно нарушение процессов ангиогенеза в щитовидной железе или неизвестные антитела к ткани гипофиза [12] / 2. Potential disorder of the angiogenesis processes in the thyroid gland or unknown anti-pituitary antibodies [12]</p> <p>3. Усиление ангиогенеза в дерме, тромбирование капилляров, инфильтрация плазматическими клетками [13] / 3. Enhanced angiogenesis in the dermis, capillary thrombosis, plasma cell infiltration [13]</p> <p>4. Гиперплазия мегакариоцитарного и эритроидного ростка в костном мозге под действием VEGF и IL-6 [14] / 4. Megakaryocytic and erythroid hyperplasia in the bone marrow under the VEGF and IL-6 action [14]</p>
ДПиС / OC	<p>Утолщение дистальных фаланг пальцев рук, снижение массы тела, легочная гипертензия/ рестриктивные заболевания легких, тромботические нарушения, диарея, снижение концентрации витамина B₁₂ / Distal phalanges thickening, weight loss, pulmonary hypertension/ obstructive lung diseases, thrombotic disorders, diarrhea, vitamin B₁₂ deficiency</p>	<p>Снижение массы тела, снижение концентрации витамина B₁₂ / Weight loss, vitamin B₁₂ deficiency</p>	<p>Механизм опухолевой кахексии [15] / Mechanism of cancer cachexia [15]</p>

Примечание. ОБК — обязательные большие критерии, ДБК — другие большие критерии, МК — малые критерии, ДПиС — другие признаки и симптомы.

Note. MjC — major criteria, AMC — additional major criteria, MiC — minor criteria, OC — other criteria.

Важным аспектом в обследовании пациента с РОEMS-синдромом является проведение дифференциального диагноза с такими лимфопролиферативными заболеваниями, как множественная миелома, вялотекущая миелома и солитарная плазмоцитома. Также необходимо исключить полинейропатию, ассоциированную с моноклональной гаммапатией неопределенного значения, которая представляет собой большую диагностическую проблему, так как встречается у 3–4% людей в популяции старше 50 лет, а риск трансформации ее в злокачественное лимфопролиферативное заболевание с возрастом увеличивается на 1% каждый год [16]. В связи с этим пациентам с парапротеинемией проводится трепан-биопсия костного мозга с последующим иммуногистохимическим исследованием. Установление патоморфологического диагноза очень важно, так как лечение, последующая поддерживающая терапия и ожидаемые токсические эффекты от лечения совершенно различаются при разных лимфопролиферативных заболеваниях [1].

Нельзя оставить без внимания и трудности лечения пациентов с РОEMS-синдромом, в клинической картине которых доминирует выраженный неврологический дефицит. Поскольку опубликованных рандомизированных клинических исследований в группе пациентов с РОEMS-синдромом мало, рекомендации по лечению основаны на ограниченных данных, полученных на небольших когортах пациентов, и описаниях отдельных клинических наблюдений. Для лечения РОEMS-синдрома используются такие методы, как лучевая терапия, цитостатики (мелфалан, бортезомиб), иммуномодуляторы (леналидомид, талидомид), препарат моноклональных антител к VEGF (бортезомиб), аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК), а также комбинированный подход в виде высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей АТГСК. Протокол терапии подбирается индивидуально для каждого пациента врачом-гематологом на основании протоколов лечения заболевания в рамках клинических рекомендаций. В связи с тем, что РОEMS-синдром является плазмноклеточной дискразией, режимы терапии данного заболевания схожи с используемыми при лечении множественной миеломы [17]. В случаях РОEMS-синдрома без поражения костного мозга используется локальная лучевая терапия, при поражении костного мозга применяются протоколы терапии, включающие химиотерапевтические агенты, иммуномодуляторы, моноклональные антитела, АТГСК. Как уже упоминалось выше, пациенты с РОEMS-синдромом с тяжелым неврологическим дефицитом требуют особого подхода в подборе терапии. Такие препараты, как талидомид и бортезомиб, используемые в лечении РОEMS-синдрома, обладают доказанным нейротоксическим действием и усугубляют течение полинейропатии у таких пациентов [1, 18]. У нашего пациента в клинической картине основным инвалидирующим синдромом была полинейропатия с выраженным тетрапарезом, поэтому совместно с врачом-гематологом было принято решение о дальнейшей тактике лечения пациента с использованием препаратов с минимальным нейротоксическим действием (леналидомид, дексаметазон). Такой терапевтический подход в подобных ситуациях представлен в результатах клинических исследований по РОEMS-синдрому [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, своевременная диагностика РОEMS-синдрома у пациентов с воспалительной полинейропатией позволяет определить тактику ведения больного и улучшить прогноз заболевания. Врач-невролог при проведении дифференциального диагноза должен руководствоваться «красными флагами», сигнализирующими о, возможно, имеющемся у пациента РОEMS-синдроме. Особенно важно принимать во внимание те особенности клинической картины и анамнеза заболевания, которые имеются на ранней стадии заболевания, еще до развернутой клинической картины синдрома. Ранняя постановка диагноза до развития тяжелого неврологического дефицита и системного поражения позволяет подобрать оптимальный метод лечения и предотвратить инвалидизацию пациента. Мультидисциплинарный подход в виде тесного сотрудничества врачей разных специальностей (неврологов, гематологов, рентгенологов) является, несомненно, важным при проведении обследования пациента с атипичными дизиммунными полинейропатиями, в том числе РОEMS-синдромом, и дальнейшем наблюдении за ним по мере прохождения специфического лечения.

Литература / References

1. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(7):812–827. DOI: 10.1002/ajh.25495.
2. Pihan M., Lunn M., D'Sa S. et al. Raised VEGF: usefulness in the diagnosis of POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(10):e4. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309236.181.
3. Nasu S., Misawa S., Sekiguchi Y. et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(5):476–479. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301706.
4. Mauermann M.L. The Peripheral Neuropathies of POEMS Syndrome and Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(1):153–163. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.09.012.
5. Lehmann H.C., Burke D., Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(9):981–987. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320314.
6. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — first revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(3):185–195. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00278.x.
7. Mauermann M.L., Sorenson E.J., Dispenzieri A. et al. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(5):480–486. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301472.
8. Neligan A., Reilly M.M., Lunn M.P. CIDP: mimics and chameleons. *Pract Neurol.* 2014;14(6):399–408. DOI: 10.1136/practneurol-2014-000831.
9. Glazebrook K., Guerra Bonilla F.L., Johnson A. et al. Computed tomography assessment of bone lesions in patients with POEMS syndrome. *Eur Radiol.* 2015;25(2):497–504. DOI: 10.1007/s00330-014-3428-y.
10. Dao L.N., Hanson C.A., Dispenzieri A. et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood.* 2011;117(24):6438–6444. DOI: 10.1182/blood-2010-11-316935.
11. Bitter M.A., Komaiko W., Franklin W.A. Giant lymph node hyperplasia with osteoblastic bone lesions and the POEMS (Takatsuki's) syndrome. *Cancer.* 1985;56(1):188–194. DOI: 10.1002/1097-0142(19850701)56:1<188::aid-cncr2820560132>3.0.co;2-z.
12. Gandhi G.Y., Basu R., Dispenzieri A. et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(7):836–842. DOI: 10.4065/82.7.836.

13. Kulkarni G.B., Mahadevan A., Taly A.B. et al. Clinicopathological profile of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *J Clin Neurosci.* 2011;18(3):356–360. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.07.124.
14. Koga H., Tokunaga Y., Hisamoto T. et al. Ratio of serum vascular endothelial growth factor to platelet count correlates with disease activity in a patient with POEMS syndrome. *Eur J Intern Med.* 2002;13(1):70–74. DOI: 10.1016/s0953-6205(01)00199-6.
15. Fearon K., Strasser F., Anker S.D. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489–495. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
16. Chaudhry H.M., Mauermann M.L., Rajkumar S.V. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(5):838–850. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.02.003.
17. Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(12):1685–1717. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0057.
18. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А. и др. РОЕМС-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(4):4–10. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Ginzberg M.A. et al. POEMS-syndrome: a literature review and case reports. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(4):4–10 (in Russ.).]
19. Li J., Huang X.F., Cai Q.Q. et al. A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome. *Am J Hematol.* 2018;93(6):803–809. DOI: 10.1002/ajh.25100.
20. Nozza A., Terenghi F., Gallia F. et al. Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial. *Br J Haematol.* 2017;179(5):748–755. DOI: 10.1111/bjh.14966.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коротаяева Виктория Вадимовна — клинический ординатор 2-го года обучения кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-1255-2972.

Кушнир Яна Богдановна — врач-невролог 1-го неврологического отделения клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-7891-9883.

Кудяшева Ольга Викентьевна — врач-гематолог клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-5517-7741.

Полушин Алексей Юрьевич — к.м.н., ассистент кафедры неврологии, руководитель блока химиотерапии и трансплантации стволовых клеток при онкологических и аутоиммунных заболеваниях ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия,

г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-8699-2482.

Краснов Владимир Сергеевич — к.м.н., доцент кафедры неврологии, врач-невролог приемного отделения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-9769-447X.

Контактная информация: Коротаяева Виктория Вадимовна, e-mail: victorykorotaeva@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.05.2022.

Поступила после рецензирования 09.06.2022.

Принята в печать 05.07.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Victoria V. Korotaeva — second-year resident of the Department of Neurology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1255-2972.

Yana B. Kushnir — neurologist of the 1st Neurological Department, Clinic of the Research Institute of Neurology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7891-9883.

Olga V. Kudyasheva — hematologist, Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5517-7741.

Alexey Yu. Polushin — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Neurology, Head of the Department of Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Cancer and Autoimmune Diseases, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8699-2482.

Vladimir S. Krasnov — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, neurologist of the admission department, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9769-447X.

Contact information: Victoria V. Korotaeva, e-mail: victorykorotaeva@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 17.05.2022.

Revised 09.06.2022.

Accepted 05.07.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-596-599

Нейровизуализация у пациентов детского возраста с впервые возникшим эпилептическим статусом

Е.А. Кулиш¹, В.М. Фролова²¹ГБУЗ МО «Серпуховская ЦРБ», Серпухов, Россия²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Эпилептический статус (ЭС) является одним из частых неотложных неврологических состояний у детей. ЭС возникает в результате отказа механизмов, ответственных за прекращение припадков, или в результате действия механизмов, вызывающих аномально длительные припадки. Международная лига по борьбе с эпилепсией рекомендует обследовать больных эпилепсией (в том числе с впервые возникшим ЭС) при помощи методов нейровизуализации. С целью оценки информативности методов нейровизуализации в установлении причин ЭС нами был проведен ретроспективный анализ 44 медицинских карт пациентов детского возраста с впервые возникшим ЭС, поступивших в критическом состоянии в детское реанимационное отделение за период с 2000 по 2019 г. В изученной выборке только 32 пациента были обследованы при помощи методов нейровизуализации (МРТ, КТ, ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг). В 25% случаев никаких изменений не обнаружено. У остальных выявлены эпилептогенные (15,3%), условно эпилептогенные (65,5%) и неэпилептогенные (19,2%) изменения. Для уточнения этиологии эпилепсии в последнем случае рекомендовано проводить дообследование при помощи других методов диагностики. Таким образом, применение методов нейровизуализации является важным звеном при ведении больных с впервые возникшим ЭС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, эпилептический статус, дети, головной мозг, нейровизуализация, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кулиш Е.А., Фролова В.М. Нейровизуализация у пациентов детского возраста с впервые возникшим эпилептическим статусом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):596–599. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-596-599.

Neuroimaging in pediatric patients with new-onset status epilepticus

Е.А. Kulish¹, V.M. Frolova²¹Serpukhovskaya Central Regional Hospital, Serpukhov, Russian Federation²M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Status epilepticus (SE) is one of the most common urgent neurological conditions in children. SE occurs as a result of the failure of the mechanisms responsible for stopping seizures, or of those that cause abnormally long seizures. The International League against Epilepsy recommends examining patients with epilepsy (including those with new-onset SE) using neuroimaging methods. In order to assess the informative value of neuroimaging methods in determining the causes of SE, we conducted a retrospective analysis of 44 medical records of pediatric patients with new-onset SE who were admitted in critical condition to the children's intensive care unit for the period from 2000 to 2019. In the studied sample, only 32 patients were examined using neuroimaging methods (MRI, CT, EEG, video EEG monitoring). In 25% of cases, no changes were detected. The rest revealed epileptogenic (15.3%), conditionally epileptogenic (65.5%) and non-epileptogenic (19.2%) changes. To clarify the etiology of epilepsy in the latter case, it is recommended to conduct additional examination using other diagnostic methods. Thus, the use of neuroimaging methods is an important link in the patient management with new-onset SE.

KEYWORDS: epilepsy, status epilepticus, children, brain, neuroimaging, magnetic resonance imaging, computed tomography.

FOR CITATION: Kulish E.A., Frolova V.M. Neuroimaging in pediatric patients with new-onset status epilepticus. Russian Medical Inquiry. 2022;6(10):596–599 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-596-599.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилептический статус (ЭС) — одно из часто встречающихся состояний у детей, требующих неотложной помощи [1]. Согласно последним данным, распространенность этого патологического состояния составляет около 20 случаев на 100 тыс. детского населения в год [2]. У каждого восьмого (12%) ребенка эпилепсия дебютирует именно с ЭС [1]. По статистике, в целом смертность от ЭС варьирует от 3% до 7% [3].

Эпилептический статус определяется как состояние, возникающее в результате недостаточности механизмов, ответственных за прекращение приступов, либо как результат действия механизмов, вызывающих аномально длительные приступы. Долгосрочным последствием данного состояния может быть повреждение или гибель нейронов, изменение нейрональных сетей [4]. Международной лигой по борьбе с эпилепсией рекомендовано проведение нейровизуализации при впервые возникших эпилептиче-

ских приступах, в том числе при ЭС [5–7]. По статистике, у 34–49% детей с ЭС по данным нейровизуализации находят те или иные изменения [5].

Нейровизуализация представляет собой совокупность методов, которые основаны на различных физических свойствах, позволяющих обеспечить неинвазивное получение послойных изображений тканей организма, в том числе головного (ГМ) и спинного мозга [8]. Методы визуализации делятся на структурные и функциональные [9]. К структурным методам относят компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), позволяющие выявить анатомические аномалии, связанные с очагом приступа [6]. Функциональные методы служат в качестве источника дополнительной информации в случае, когда эпилептогенный субстрат не идентифицирован анатомически или при несовпадении клинических и структурных данных [9]. Методом выбора с целью обнаружения эпилептогенных поражений мозга является МРТ, имеющая важные преимущества по сравнению с КТ, это: высокая чувствительность, низкий радиационный риск, возможность обнаруживать даже небольшие аномалии. Также МРТ обеспечивает лучшую визуализацию височной ямки, выявляет корковую дисплазию, небольшие опухоли, сосудистые мальформации [10, 11]. Однако у данного метода есть ряд недостатков: ограниченная доступность, низкая скорость сканирования, высокая стоимость исследования, артефакты движений, в некоторых случаях — необходимость седации (особенно у маленьких детей) [9]. Исследование S. Garsia-Assensio et al. (1995) определило различные структурные изменения мозга по данным МРТ у 36% больных эпилепсией при неизменной КТ-картине [цит. по 12]. У пациентов с ЭС МР-изображения характеризуются высоким сигналом в DWI-режиме и соответствующими низкими значениями кажущегося коэффициента диффузии, что указывает на наличие отека мозга. Очаговые изменения в ГМ чаще локализованы в коре, таламусе, мозжечке, базальных ганглиях, мозолистом теле [13]. Эти изменения могут быть полностью обратимыми, хотя точное время их появления или исчезновения неизвестно и неодинаково у разных пациентов [4]. В случае сохранения патологических очагов возможна их постоянная трансформация в корковый некроз, медиальный височный склероз и очаговую атрофию [14–17].

Мы решили провести анализ данных, полученных методами нейровизуализации у детей с впервые возникшим ЭС.

Собственный опыт

Ретроспективное исследование основано на данных 44 пациентов в возрасте от 1 дня жизни до 17 лет включительно (из них 23 (52,3%) девочки), поступивших в критическом состоянии в детское реанимационное отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с 2000 по 2019 г. Нейровизуализационные исследования были проведены после стабилизации состояния на мультиспиральном рентгеновском компьютерном томографе Somatom Smile с шагом сканирования 5–10 мм (Siemens AG, Medical Solutions, Германия) и магнитно-резонансном томографе Magnetom-1.5 (Siemens AG, Medical Solutions, Германия).

С помощью методов нейровизуализации было обследовано 32 (72,7%) ребенка. У 8 (25%) детей не выявлено

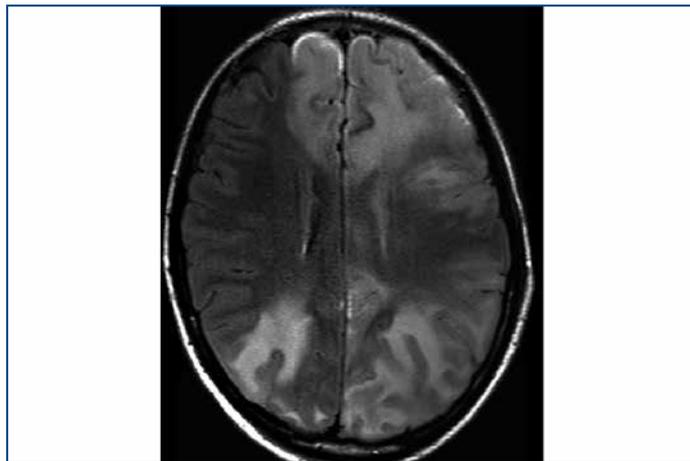


Рисунок. Данные МРТ пациента Р., 17 лет. Обширные патологические зоны отека вещества головного мозга, без четких контуров и границ, несколько менее выраженные в лобно-теменной области справа

Figure. MRI data of the patient R., male, 17 y. o. Extensive pathological areas of cerebral edema without clear contours and boundaries, somewhat less pronounced in the frontal-parietal region on the right

никаких изменений, при этом показатели среди мальчиков и девочек распределились поровну. Нейровизуализационные изменения, найденные у остальных детей, представлены в таблице. Согласно полученным данным изменения по данным нейровизуализации преобладали (58%) среди лиц женского пола. МРТ была проведена 5 (15,6%) пациентам (см. рисунок).

Оставшиеся 5 детей обследованы при помощи как КТ, так и МРТ.

Несмотря на то, что методом выбора при эпилепсии является МРТ, все же большей части обследованных (23 (71,9%) человека) была проведена КТ. Пациенты находились в критическом состоянии, соответственно, время, необходимое для постановки предварительного диагноза и назначения терапии, было ограничено. КТ обладает высокой скоростью сканирования и доступна практически во всех лечебных учреждениях, оказывающих неотложную помощь населению. Также важно учитывать, что при проведении данного обследования не требуется предварительной седации, что позволяет в кратчайшие сроки провести необходимую диагностику и приступить к лечению.

Изменения ГМ у больных с эпилепсией делят на эпилептогенные, условно эпилептогенные и неэпилептогенные. Под эпилептогенным понимают структурное поражение мозга, которое является причиной эпилептических приступов [18]. Среди наших 32 пациентов у 8 (25%) были выявлены эпилептогенные изменения (агенезия мозолистого тела, структурные изменения гиппокампа, глиоз). У большей части детей — 20 (65,5%) — обнаружены условно эпилептогенные изменения (признаки атрофии мозга, ишемическое повреждение, инфекционные изменения, кисты и т. д.). Десять (19,2%) пациентов по данным нейровизуализации имели признаки гидроцефалии (неэпилептогенное поражение). В последнем случае имеет смысл продолжить поиск морфологического субстрата патологии, для чего необходимо применять иные высокотехнологические методы диагностики.

Для постановки максимально правильного диагноза перед проведением КТ/МРТ требуются клиничко-анам-

Таблица. Выявленные изменения ГМ у детей с ЭС
Table. Detected cerebral changes among 32 children with SE

Изменения на КТ/МРТ Changes on CT/MRI	Встречаемость, n (%) Prevalence, n (%)
Признаки гидроцефалии Hydrocephalus signs	10 (19,2)
Признаки отека головного мозга Cerebral edema signs	8 (15,7)
Кисты / Cysts	6 (11,5)
Признаки менингита/менингоэнцефалита Meningitis/meningoencephalitis signs	6 (11,5)
Очаги глиоза / Gliosis foci	5 (9,6)
Признаки перенесенной гипоксии Hypoxia signs	5 (9,6)
Признаки атрофии вещества мозга Cerebral atrophy signs	4 (7,7)
Структурные изменения гиппокампа Structural changes in the hippocampus	2 (3,8)
Очаги ишемического повреждения Cerebral ischemia foci	2 (3,8)
Зоны энцефаломалации Encephalomalacia areas	1 (1,9)
Субкортикальные очаги Subcortical foci	1 (1,9)
Очаги кровоизлияний Hemorrhage foci	1 (1,9)
Агенезия мозолистого тела Agenesis of the corpus callosum	1 (1,9)

нестические данные, а также результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ). Однако далеко не всегда рутинная ЭЭГ фиксирует эпилептиформную активность. Поэтому по возможности необходимо использовать видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГ), являющийся более надежным методом диагностики заболевания. Метод не имеет противопоказаний, безопасен и высокоинформативен. Недостатками можно считать высокую стоимость исследования и ограниченную доступность. Восемнадцать (40,9%) пациентов были обследованы при помощи рутинной ЭЭГ, лишь шестерым (13,6%) провели ВЭЭГ (в остальных случаях этой возможности не было). Около 60% из них имели признаки эпилептиформной активности.

С 1980-х годов детям первого года жизни в качестве скринингового метода проводится нейросонография (НСГ). Метод представляет собой ультразвуковое исследование ГМ, он позволяет определить размеры отдельных структур мозга, вовремя выявить дефекты и различные новообразования, которые могут играть роль в развитии эпилепсии. НСГ проводится через большой родничок, не требует специальной подготовки, безопасна, безболезненна и не имеет противопоказаний.

Известно, что в некоторых случаях причиной эпилептических приступов являются генетические заболевания (синдром Ангельмана, синдром Драве, болезнь Мен-

кеса и др.). Поэтому при подозрении на наследственную патологию необходимо по возможности проводить генетические исследования (исследование кариотипа и панели генов, тандемную масс-спектрометрию). Вовремя выявленное заболевание позволит как можно быстрее назначить соответствующее лечение и определить дальнейшую тактику ведения пациента. Таким образом, чем быстрее поставлен точный диагноз, тем благоприятнее прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании мы проанализировали результаты КТ и МРТ у детей с впервые возникшим ЭС. К сожалению, в медицинской документации у 27,3% не было найдено информации о проведении КТ или МРТ. Этот факт, безусловно, затрудняет поиск предполагаемой этиологии ЭС в ретроспективном исследовании. Двадцать пять процентов обследованных имели нормальную МР-картину. Самыми частыми находками у наших пациентов оказались признаки гидроцефалии и отека ГМ. Таким образом, применение методов нейровизуализации является важным звеном при ведении больных с впервые возникшим ЭС. Все это позволяет своевременно выставить диагноз и назначить соответствующее лечение для прекращения приступа и предотвращения дальнейших осложнений. У некоторых больных (особенно при неэффективности лечения противоэпилептическими препаратами) выявление эпилептогенного очага дает шанс на выздоровление при помощи нейрохирургического вмешательства.

Литература / References

- Buompadre M.C. Estado de mal epiléptico [Status epilepticus]. *Medicina (B Aires)*. 2018;78(Suppl 2):12–17 (in Spanish). PMID: 30199359.
- Tully I., Draper E.S., Lamming C.R. et al. Admissions to paediatric intensive care units (PICU) with refractory convulsive status epilepticus (RCSE): A two-year multi-centre study. *Seizure*. 2015;29:153–161. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.04.002.
- Sánchez Fernández I., Abend N., Agadi A. et al. Time from convulsive status epilepticus onset to anticonvulsant administration in children. *Neurology*. 2015;84:2304–2311.
- Giovannini G., Kuchukhidze G., McCoy M.R. et al. Neuroimaging alterations related to status epilepticus in an adult population: Definition of MRI findings and clinical-EEG correlation. *Epilepsia*. 2018;59 Suppl 2:120–127. DOI: 10.1111/epi.14493.
- Riviello J.J. Jr, Ashwal S., Hirtz D. et al.; American Academy of Neurology Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2006;67(9):1542–1550. DOI: 10.1212/01.wnl.0000243197.05519.3d.
- Gaillard W.D., Chiron C., Cross J.H. et al.; ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147–2153. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x.
- Beghi E., De Maria G., Gobbi G., Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(Suppl 5):2–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00869.x.
- Зуев В.В., Колоколов О.В., Карась А.Ю., Дробитова А.В. Роль нейровизуализации в стратегии лечения эпилепсии. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;8(2):436–439. [Zuev V.V., Kolokolov O.V., Karas A.U., Drobotova A.V. The role of neuroimaging in the treatment strategy for epilepsy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;8(2):436–439 (in Russ.)].
- Shaikh Z., Torres A., Takeoka M. Neuroimaging in Pediatric Epilepsy. *Brain Sci*. 2019;9(8):190. DOI: 10.3390/brainsci9080190.

10. Fiest K.M., Sauro K.M., Wiebe S. et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296–303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509.
11. Hsieh D.T., Chang T., Tsuchida T.N. et al. New-onset afebrile seizures in infants: role of neuroimaging. *Neurology*. 2010;74(2):150–156. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c91847.
12. Алиханов А.А. Визуализация эпилептогенных поражений мозга у детей. М.: Видар-М; 2009.
[Alikhanov A.A. Visualization of epileptogenic brain lesions in children. М.: Vidar-M; 2009 (in Russ.)].
13. Meletti S., Monti G., Mirandola L. et al. Neuroimaging of status epilepticus. *Epilepsia*. 2018;59 Suppl 2:113–119. DOI: 10.1111/epi.14499.
14. Cianfoni A., Caulo M., Cerase A. et al. Seizure-induced brain lesions: a wide spectrum of variability reversible MRI abnormalities. *Eur J Radiol*. 2013;82:1964–1972. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.020.
15. Cartagena A.M., Young G.B., Lee D.H. et al. Reversible and irreversible cranial MRI findings associated with status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2014;33:24–30. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.02.003.
16. Huang Y.-C., Weng H.-H., Tsai Y.-T. et al. Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2009;86:72–81. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2009.05.011.
17. Chatzikonstantinou A., Gass A., Förster A. et al. Features of acute DWI abnormalities related to status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2011;97:45–51.
18. Котов А.С., Фирсов К.В. Эпилепсия: руководство для врачей. М.: МИА; 2021.
[Kotov A.S., Firsov K.V. Epilepsy: a guide for physicians. М.: МИА; 2021 (in Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кулиш Елена Александровна — врач-невролог ГБУЗ МО «Серпуховская ЦРБ»; 142201, Россия, г. Серпухов, ул. Форсса, д. 3; ORCID iD 0000-0001-7647-1667.

Фролова Виктория Михайловна — врач-невролог, аспирант кафедры неврологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0002-1816-7904.

Контактная информация: Фролова Виктория Михайловна, e-mail: victoriafroloff@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 24.01.2022.

Поступила после рецензирования 16.02.2022.

Принята в печать 16.03.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena A. Kulish — neurologist of the Serpukhovskaya Central Regional Hospital; 3, Forssa str., Serpukhov, 142201, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7647-1667.

Victoria M. Frolova — neurologist, post-graduate student of the Department of Neurology, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1816-7904.

Contact information: Victoria M. Frolova, e-mail: victoriafroloff@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 24.01.2022.

Revised 16.02.2022.

Accepted 16.03.2022.

Оптимальные стратегии нейропротекции на всех этапах неврологического лечения

22 сентября 2022 г. в рамках XXIV конгресса с международным участием «Давиденковские чтения», одного из крупнейших мероприятий в области неврологии, привлечшего широкий круг специалистов из России и зарубежья, состоялся симпозиум «Реновация мозга. Новые возможности нейропротекции при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения», посвященный современным возможностям применения в клинической неврологической практике полипептидов коры головного мозга скота. Сопредседателями симпозиума выступили профессор Афанасьев Василий Владимирович (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия), представивший доклад «Эффективные пептидергические комбинации: что важно знать практикующему неврологу», доцент Пугачева Екатерина Леонидовна (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия) с сообщением «Алгоритмы применения пептидных нейропротекторов в амбулаторной неврологии» и профессор Голдобин Виталий Витальевич (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия), рассказавший о применении нейропептидов в остром и восстановительном периодах церебральных инсультов. В статье представлены эти доклады.

Эффективные пептидергические комбинации: что важно знать практикующему неврологу (В.В. Афанасьев). Пептиды — специальные молекулы, состоящие из аминокислот, внутренние и внешние регуляторы физиологических процессов в организме. К пептидным соединениям относятся тысячи разнообразных агентов, каждый из которых оказывает важное биологическое действие. В частности, это: соединения, обладающие гормональной активностью (глюкагон, окситоцин, вазопрессин и др.); вещества, регулирующие пищеварительные процессы (гастрин, желудочный ингибирующий пептид и др.); пептиды, регулирующие аппетит (эндорфины, нейропептид-Y, лептин и др.); соединения, обладающие обезболивающим эффектом (опиоидные пептиды); пептиды, которые регулируют артериальное давление и тонус сосудов (ангиотензин II, брадикинин и др.); пептиды, которые обладают противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами (луназин); пептиды, регулирующие высшую нервную деятельность, биохимические процессы, связанные с механизмами памяти, обучения, возникновением чувства страха, ярости и др., а также связанные с поддержанием общего гомеостаза организма (дельта-сон индуцирующий пептид) и пр.

Все эти вещества также можно назвать «регуляторными пептидами». Для них характерна определенная кинетика фармакологического действия в виде образования многокомпонентных молекулярных каскадов из функционально активных метаболитов. Этим объясняют длительность эффектов короткоживущих пептидов. Проще говоря, попавший в организм пептид запускает каскад образования сигнальных молекул, сменяющих одна другую, и этот процесс продолжается длительное время, пока от первичного вещества уже ничего не остается. После того как пептид связывается с рецепторами, избыток его разрушается специальными ферментами — аминоклотазами, которые очень активны в любой из сред организма человека. Эта особенность пептидов исключает возможность их передозировки, т. е. препараты пептидной природы обладают очень хорошим профилем безопасности.

В данном сообщении речь пойдет об одной из групп пептидов — нейроцитопротекторах. Из названия группы очевидно их физиологическое предназначение — защита



нейронов и других клеток организма от неблагоприятных факторов, от клеточной гибели (апоптоза). Эту роль играет целый ряд пептидов, в частности полипептиды коры головного мозга скота (ПКГМС), например препарат Ренобрейн® СМ (далее — Ренобрейн®), аналог фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ₄₋₁₀), синтезированный аналог эндогенного пептида тафтцина, этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина и некоторые другие вещества.

В состав ПКГМС входят наиболее значимые для практической медицины группы пептидов, в частности нейротрофины. К ним относятся: фактор роста нервов, который отвечает за рост и дифференцировку холинергических нейронов; нейротрофический фактор мозга, благодаря которому происходят дифференцировка большинства растущих нейронов — синаптогенез, аксональный рост, ретроградный аксональный транспорт и контроль деполаризующих нейротрансмиттерных систем мозга. Глиальный нейротрофический фактор, в свою очередь, препятствует нейродегенерации катехоламинергических нейронов.

За счет всех этих эффектов при любом повреждении нервной ткани нейротрофины активно потребляются на ее восстановление. Они противодействуют нейродегенерации, обеспечивают регенерацию нейронов, их питание и пластичность, участвуют в образовании новых связей между нейронами как в головном, так и в спинном мозге.

ПКГМС могут применяться в сочетании с препаратами непептидной природы. К оптимальным лекарственным взаимодействиям с препаратами других групп, чаще всего применяемых в неврологии, относятся:

- ♦ ПКГМС с синаптотропными средствами (холин и глиатилин);
- ♦ ПКГМС с аденозинергическими средствами (рибоксин и цитофлавин);
- ♦ ПКГМС с пуринергическими средствами (нейроурдин и цитиколин);
- ♦ ПКГМС с ГАМК-ергическими средствами (мексидол и баклофен).

При применении ПКГМС в сочетании с вышеприведенными веществами достигается синергический эффект. Это делает ПКГМС крайне актуальным для оптимизации терапии, снижения ее длительности и нагрузки на организм веществами непептидной природы. Сами пептиды, напомним, невозможно передозировать. Все вышеизложенное объясняет актуальность ПКГМС для клинической практики. Следует отметить, что все приводимые сведения давно известны, ПКГМС применяются уже десятки лет и пре-

красно проверены на миллионах пациентов. Нет никаких сомнений в их исключительно высокой безопасности и эффективности, в особенности в сочетании с другими лекарственными агентами.

Особенности действия ПКГМС позволяют применять их в самых различных областях клинической медицины, в том числе в токсикологии, для лечения когнитивных нарушений и абстинентных синдромов. Но этими областями применение ПКГМС отнюдь не ограничено, о чем подробно будет сказано ниже. Говоря о препарате Ренобрейн®, можно отметить, что это первый полный аналог ПКГМС. Хорошо известно и изучено его ноотропное, нейропротективное, антиоксидантное и тканеспецифическое действие.

Ренобрейн® улучшает высшие функции головного мозга, процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, устойчивость при различных стрессовых воздействиях, защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы), уменьшает токсические эффекты психотропных веществ, ингибирует перекисное окисление липидов в нейронах, повышает выживаемость нейронов в условиях оксидативного стресса и гипоксии, активирует метаболизм нейронов центральной и периферической нервной системы, репаративные процессы, способствует улучшению функций коры головного мозга и общего тонуса нервной системы.

Все эти эффекты крайне желаемы и важны в клинике многих заболеваний и позволяют рекомендовать данный препарат при самом широком спектре патологических состояний.

Алгоритмы применения пептидных нейропротекторов в амбулаторной неврологии (Е.Л. Пугачева).

На системном уровне полипептиды коры головного мозга скота (ПКГМС) оказывают противогипоксическое (метаболическое), ноотропное (белоксинтезирующее), противосудорожное (трофотропное) действие, а также проявляют антиоксидантные свойства за счет связывания с некоторыми свободными радикалами. Можно выделить их пептидергическое, трофотропное и метаболитотропное действие. ПКГМС образуют котрансмиссии с деполяризующими эргическими системами головного мозга, увеличивают гиперполяризующие влияния на мембраны нейронов, снижают эксайтоцитотоксичность. Трофотропное действие проявляется восстановлением нарушенного баланса между возбуждающими и тормозными структурами ЦНС, за счет взаимодействия с дофамин- и 5НТ-системами головного мозга. Что же касается метаболических влияний, то за счет вовлечения аминокислот (и других компонентов препарата) в биохимические циклы энергообеспечения клеток (углеводного и белкового обмена веществ) появляется возможность сохранять жизнеспособность клеточного метаболизма в условиях гипоксии, ишемии и в других экстремальных ситуациях. Механизмы действия ПКГМС обуславливают их клинические эффекты: нормализацию метаболизма глюкозы, частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления, состояния гладкой мускулатуры.



ПКГМС участвуют в переносе информации к поврежденной части мозга от интактных клеток, регулируют активность нейронов, ускоряют и улучшают качество восстановительного процесса, способствуя выработке правильных физиологических стереотипов (движение, речь, глотание и т. д.).

На основании всего вышеизложенного в клинических условиях проводились оценки лечебного и профилактического эффекта ПКГМС при начальных когнитивных расстройствах, аффективных состояниях, полиморфных двигательных нарушениях у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом. В результате этой работы было выявлено статистически достоверное улучшение когнитивных функций у 92% пациентов, а также тенденция к снижению титра антител NMDA-рецепторам и GluR1-рецепторам, установлена прямая корреляция между улучшением качества жизни, когнитивных функций и снижением титра антител.

Разработаны и применяются оптимальные сочетания препаратов, позволяющих неврологу получать желаемый клинический эффект. Так, для снижения активности NMDA применяется комбинация ПКГМС и глиатилина. Здесь достигается суммация нейротрофогергического действия и благоприятных сигнальных каскадов в нервной ткани. Антиоксидантное действие усиливается при сочетании назначении ПКГМС и тиогаммы, ПКГМС с танаканом, ПКГМС с мексидолом. Это происходит вследствие разнонаправленного антиоксидантного действия, обеспечения гликолиза в нейронах и потенцирования 5НТ-активности. Использование в клинической практике сочетания ПКГМС с рибофлавином позволяет скорректировать энергетический дефицит (снижение выработки АТФ) и за счет антиоксидантного действия снизить вред, наносимый свободными радикалами кислорода. Происходит это вследствие прямого действия сигнальных молекул, повышающих функциональное состояние нейронов и глиальных клеток, и вследствие этого нервной системы в целом, благодаря чему антиоксидантный и прочие эффекты усиливаются.

Основные группы пациентов на амбулаторном приеме, применение у которых сочетаний ПКГМС с различными препаратами будет целесообразно и эффективно, следующие: пациенты пожилого и старческого возраста с когнитивными изменениями, пациенты с астенией и расстройствами внимания, пациенты с хронической ишемией мозга и постгипоксическими состояниями, пациенты с психастенией, а также астенией с диссомнией.

Пациентам пожилого и старческого возраста с легкими когнитивными изменениями целесообразно назначать комбинацию ПКГМС (10 мг) с глиатилином (600 мг) и цитофлавином (2 таблетки утром), пациентам с астенией и расстройствами внимания — ПКГМС (10 мг) и карницетин (6–12 капсул в сутки) с глиатилином 1200 мг/сут.

При хронической ишемии мозга можно применять комбинацию из ПКГМС (20 мг), цитофлавина (2 таблетки 2 р/сут) и глиатилина (600 мг 2 р/сут).

При психастении к ПКГМС (10 мг) можно добавлять комбинацию цитофлавина (2 таблетки 2 р/сут) и милдроната (1 г/сут). Астения с диссомнией может потребовать назначения ПКГМС (10 мг) с тиогаммой (600 мг/сут) и мексидолом (750 мг/сут).

Если говорить об инновациях в неврологической практике, то нужно указать на то, что ПКГМС увеличивают уровень факторов роста и позволяют увеличить время успешной реабилитации после инсульта, кроме того, они потенцируют действие

энергокорректоров. Для сохранения когнитивных функций терапию холинергическими препаратами следует обязательно дополнять ПКГМС. Важно помнить, что ПКГМС также потенцируют и действие антиоксидантов.

Из всего вышеизложенного становятся понятными действие препарата Ренобрейн® и его роль в клинической практике.

Показаниями к применению препарата Ренобрейн® (в составе комплексной терапии) являются:

- ◆ нарушения мозгового кровообращения;
- ◆ черепно-мозговая травма и ее последствия;
- ◆ энцефалопатии различного генеза;
- ◆ когнитивные нарушения;
- ◆ нейровоспаление (энцефалиты и энцефаломиелиты);
- ◆ эпилепсия;
- ◆ астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства).

У детей дополнительно список показаний (в составе комплексной терапии) включает в себя также:

- ◆ сниженную способность к обучению;
- ◆ задержку психомоторного и речевого развития;
- ◆ различные формы детского церебрального паралича.

Общая схема применения у взрослых и детей с массой тела более 20 кг: 10 мг препарата Ренобрейн® 1 р/сут в течение 10 дней внутримышечно. Повторный курс — через 3–6 месяцев при необходимости.

Применение нейропептидов в остром и восстановительном периодах церебральных инсультов (В.В. Голдобин). Церебральный инсульт — актуальная медицинская и социальная проблема. Он занимает 2-е место среди причин смертности по данным на 2019 г., 3-е место среди причин комбинированного показателя смертности и инвалидизации. С 1990 по 2019 г. абсолютное число случаев церебрального инсульта увеличилось на 70%. Заболеваемость и распространенность острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) выше в странах со средним и низким материальным достатком населения. Следует также отметить возросшее влияние повышенного индекса массы тела и абдоминального ожирения на развитие инсульта.



Острый период инсульта — мозговой катастрофы — сопровождается широким спектром патологических состояний и нарушений, включающих ионный дисбаланс, оксидативный стресс, острую эксайтоцитотоксичность, нейровоспаление и гибель нейронов (апоптоз). И именно в остром периоде ОНМК наиболее эффективно врачебное воздействие.

Целью этих вмешательств является восстановление функционирования нервной ткани. Анатомически это область вокруг очага ишемии, зеркальная зона в противоположном полушарии (зона диашиза) и отдаленные участки, функционально связанные с очагом повреждения. В остром периоде вначале проводится по показаниям реперфузионная терапия, эффективная только в период терапевтического окна, вслед за этим выполняется комплекс мер интенсивного лечения, которое включает в себя, разумеется, медикаментозную поддержку.

В дальнейшем, в раннем и позднем восстановительном периоде, помимо сугубо неврологической симптоматики, серьезное влияние на состояние начинают оказывать астенизация, апатия и депрессия, развивающиеся у большинства пациентов. С целью оказания оптимизированной помощи на всех этапах лечения применяются нейротропные, антиоксиданты и антигипоксанты, нейротрансмиттеры; все они имеют зарегистрированные показания для большого числа заболеваний и, что очень важно, требуют грамотного, обоснованного подбора — персонализированного подхода.

В этих условиях важную роль играют полипептиды коры головного мозга скота (ПКГМС). Наиболее активны пептиды, состоящие из 2–10 аминокислотных остатков. Они способны проникать через гематоэнцефалический барьер, клинически реализуют полимодальное действие, обладают высоким профилем безопасности. В качестве противопоказаний к применению можно упомянуть индивидуальную непереносимость препарата. Особенностью пептидов являются невозможность их передозировки и отсутствие нежелательных межлекарственных взаимодействий. Все перечисленное делает ПКГМС очень важной составляющей комплексного лечения ОНМК на всех его этапах.

Имеются полноценные экспериментальные данные по влиянию ПКГМС на выживаемость и ряд лабораторных показателей у лабораторных животных. В частности, на модели ишемического инсульта применение ПКГМС увеличивало выживаемость на 35–40%, было показано антигипоксическое действие за счет нормализации кровоснабжения. Оптимальная дозировка для достижения положительного эффекта у лабораторных животных составила 1 мл/кг веса. Также очень интересны данные о многоплановом влиянии ПКГМС на очаг экспериментальной ишемии: повышалась выживаемость нейронов коры, улучшались процессы восстановления функциональных связей между областями мозга, регенерация поврежденных волокон и активизировались процессы нейропластичности.

В клинических условиях применение ПКГМС в остром периоде полушарного инсульта с оценкой состояния — по общепринятым шкалам инсульта (NIHSS, шкала Рэнкина, индекс Бартел), проводимой исходно, на 3, 7, 11 и 28-е сутки, по данным МРТ головного мозга в динамике на 1, 3 и 28-е сутки, по результатам электроэнцефалографии на 1, 3, 7, 11, 28-е сутки — показало, что у получавших пептиды пациентов имели место более выраженная клиническая динамика, уменьшение прироста объема очага по данным МРТ и формирование глиозного рубца без ки-

стозного компонента. Со стороны функционального восстановления также следует отметить достоверные и убедительные результаты (см. рисунок).

Терапия неврологических заболеваний должна быть комплексной и многокомпонентной, состоять из подходов и препаратов, обладающих доказанными клиническими эффектами и способностью к лекарственной синергии. ПКГМС являются оптимальным средством для такого подхода.

Другие исследования эффективности применения ПКГМС в отдаленном периоде лечения пациентов с полушарным инсультом показали большую частоту полного восстановления, более успешную бытовую адаптацию, лучшую сохранность бытовых навыков и когнитивных функций. С точки зрения коррекции когнитивных нарушений у таких пациентов также отмечалось улучшение показателей мнестических функций (объем мгновенной памяти и непосредственной памяти).

У пациентов, получающих ПКГМС, можно ожидать в клинике проявление ноотропного действия с улучшением показателей когнитивных функций (памяти, концентрации и устойчивости внимания), а также нейропротективное и антиоксидантное действие. Тканеспецифическое действие проявляется регуляцией метаболизма нейронов, улучшением репаративных процессов, а антиастеническое — отсутствием психомоторного возбуждения и нарушений сна.

С учетом всех этих особенностей применение препарата Ренобрейн® оправдано и целесообразно на всех этапах лечения церебрального инсульта.

Ренобрейн® — первый полный аналог полипептидов коры головного мозга скота — представлен в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 10 мг № 10. Один флакон содержит действующее вещество — комплекс пептидных фракций (с молекулярной массой не более 10 000 Да) из коры головного мозга крупного рогатого скота 10 мг, вспомогательное вещество глицин 12 мг.

Важно отметить, что препарат (по МНН) входит в клинические рекомендации Минздрава России «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» (2021 г.).

Согласно этим рекомендациям Ренобрейн® назначается пациентам среднего и пожилого возраста при ишемическом инсульте в каротидном бассейне с тяжестью неврологического дефицита <20 баллов по NIHSS двумя курсами по 20 мг/сут (10 мг + 10 мг) утром и днем с последующим повторным курсом через 10 дней: 10-10-10.

Таким образом, из всего представленного материала становится очевидно, что пептидные препараты, в частности ПКГМС, весьма эффективны в неврологической практике, причем как в амбулаторном, так и в стационарном звеньях. Особенностью пептидных препаратов является невозможность передозировки, что обеспечивает их безопасность. Кроме того, препарат Ренобрейн® применяется при широ-

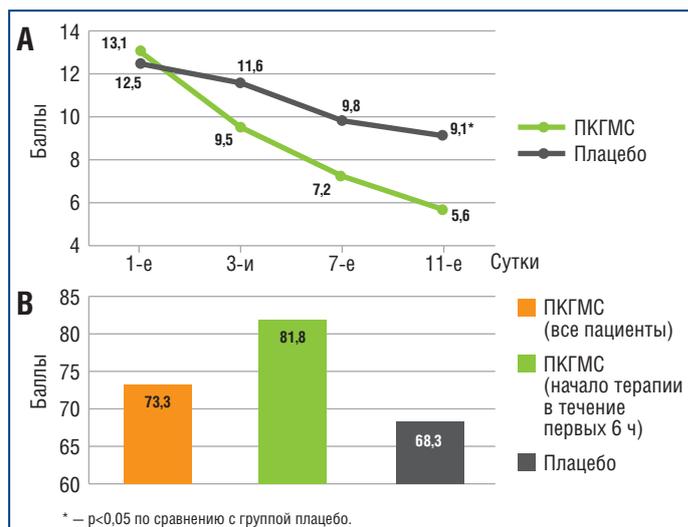


Рисунок. Результаты применения ПКГМС у пациентов с полушарным инсультом (по данным Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. и др. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;22:32–38).

А — динамика по шкале NIHSS, В — функциональная активность по индексу Бартел на 28-е сутки от начала развития инсульта

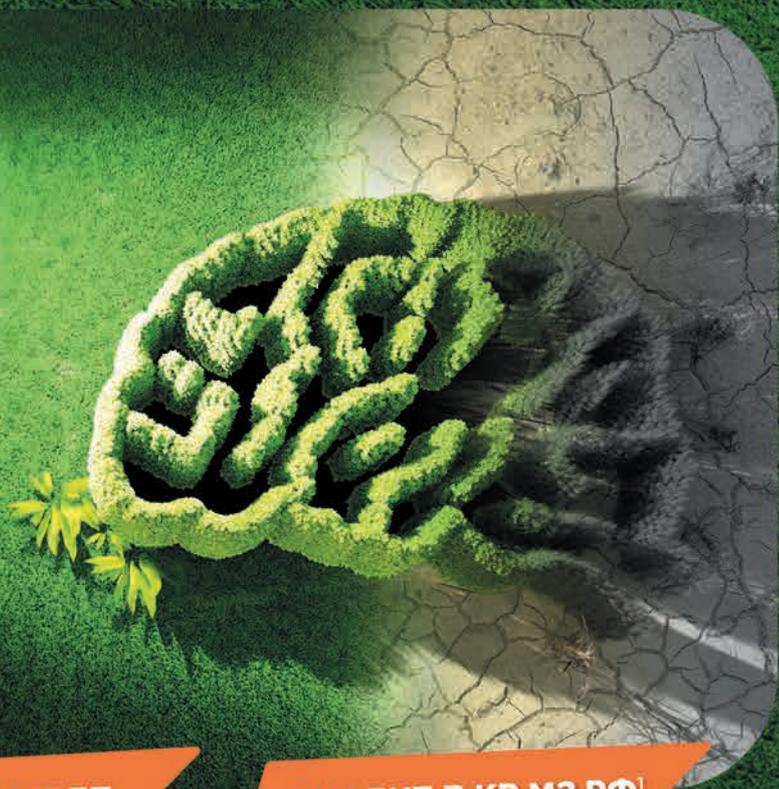
ком спектре неврологических показаний, в частности в амбулаторном звене при хроническом нарушении мозгового кровообращения, при энцефалопатии различного генеза, когнитивных нарушениях, эпилепсии, астенических состояниях в составе комплексной терапии. У детей список показаний дополнительно включает сниженную способность к обучению, задержку психомоторного и речевого развития, а также различные формы детского церебрального паралича. При оказании стационарной помощи препарат эффективен в составе комплексной терапии острых нарушений мозгового кровообращения, при черепно-мозговой травме, невровоспалении. Несомненным плюсом является то, что Ренобрейн® повышает доступность терапии для российских пациентов в области неврологии. ▲

Рекомендуемая литература

- Lau J.L., Dunn M.K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg Med Chem.* 2018;26(10):2700–2707. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.06.052.
- Войтенков В.Б., Михалева И.И. Дельта-сон индуцирующий пептид: прошлое, настоящее, будущее. Екатеринбург: ВУМАН; 2019.
- Силина Е.В., Афанасьев В.В., Зимин И.А. Нейропротекторы и ноотропные препараты в лечении цереброваскулярных заболеваний. М.; 2018.
- Erak M., Bellmann-Sickert K., Els-Heindl S., Beck-Sickinger A.G. Peptide chemistry toolbox — Transforming natural peptides into peptide therapeutics. *Bioorg Med Chem.* 2018;26(10):2759–2765. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.01.012.
- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- Guzik A., Bushnell C. *Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. Continuum (Minneapolis, Minn).* 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416.
- Ковальчук В.В., Лалаян Т.В., Смолко Д.Г. Функциональное состояние пациентов после инсульта: возможности современных подходов к терапии. Эффективная фармакотерапия. 2013;15:8–12.
- Екушева Е.В., Вендрова М.И., Данилов А.Б., Вейн А.М. Вклад правого и левого полушарий головного мозга в полиморфизм и гетерогенность пирамидного синдрома. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;104(3):8–12.
- Ekusheva E.V., Danilov A.B., Vein A.M. Hemiparesis syndrome: clinical-pathophysiological analysis. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002;102(11):18.
- Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых, 2021.

Ренобрейн®

Полипептид для активации
и защиты нейронов



НОВИНКА 2022

ЖНВЛП

ВХОДИТ В КР МЗ РФ¹



ПОВЫШАЕТ

выживаемость нейронов
и активирует их
метаболизм²



ЗАЩИЩАЕТ

нейроны от поражения
различными факторами²



УВЕЛИЧИВАЕТ

доступность
терапии³

**SAMSON
85 MED**

¹ Входит в клинические рекомендации МЗ РФ «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых», 2021 г.

² В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Ренобрейн® SM

³ В соответствии с зарегистрированной ценой ЖНВЛП

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
ООО «Самсон-Мед», Россия, 196158, г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 13, тел. 8-800-1000-554, <https://samsonmed.ru>

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль экспансивной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: postmaster@doctormedia.ru.



XIII Междисциплинарный Международный Конгресс

MANAGE PAIN

УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ!

Глубокоуважаемые Коллеги!

Мы рады пригласить Вас на XIII Междисциплинарный Международный Конгресс «Manage Pain» (Управляй Болью!), который состоится **04-06 Ноября 2022 в очном формате в Москве, в Азимут Сити Отель Олимпик Москва** по адресу: Олимпийский проспект, 18/1.

Мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация, которую можно пройти на официальном сайте проекта WWW.MANAGEPAIN.RU



Напоминаем Вам, что мероприятие бесплатное, необходима предварительная регистрация:
<https://managepain.ru/congress/registration/>

В Конгрессе примут участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты по проблеме боли. Трёхдневная конференция будет включать в себя пленарные сессии, сателлитные симпозиумы, мастер-классы и клинические разборы. По мимо этого, все три дня будет проходить масштабная фармакологическая выставка.

Предстоящий конгресс будет междисциплинарным, приглашаются неврологи, терапевты, врачи семейной медицины, психологи, психиатры, анестезиологи, хирурги, нутрициологи, урологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением болевых синдромов.

Желаем всем участникам успешной работы и интересного общения!

**С уважением,
Сопредседатель Организационного Комитета
Руководитель Программного Комитета Конгресса**