



PMJ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Неврология

MAIN TOPIC
NEUROLOGY



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

Калюжин Олег Витальевич, 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 Израилович, 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

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

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

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

Федоскова Татьяна Германовна, д.м.н., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

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

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

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГЧМУ 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

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.4, № 9, 2020

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

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

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 285496

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 несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

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

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,378

Дата выхода в свет

24.11.2020

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Влияние инсульт-ассоциированной пневмонии на исход острого каротидного ишемического инсульта
Д.Т. Чипова, Л.В. Сантимова, А.Ч. Жемухов 539

Хроническая цереброваскулярная болезнь: роль венозных расстройств и возможности патогенетической коррекции
И.А. Шукин, М.С. Фидлер, И.А. Кольцов 544

Монотерапия препаратами вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у взрослых
А.Б. Кожокару, А.С. Орлова, В.И. Шмырев,
Е.С. Акарачкова, Д.И. Лебедева 552

ОБЗОРЫ

Синдром горящего рта. Трудности диагностического поиска
Е.В. Пархоменко, К.В. Лунев, Е.А. Сорокина 560

Тригеминальный трофический синдром
В.В. Белопасов 566

Когнитивные нарушения у пациентов с хроническим болевым синдромом
Е.В. Екушева 573

Когнитивные нарушения у больных с фибрилляцией предсердий
Е.В. Митяева, П.П. Камчатнов 578

Коррекция постинсультных когнитивных и двигательных нарушений
А.В. Чугунов, Л.И. Пышкина, З.Х. Осмаева 584

Тревожный пациент на приеме у невролога
Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина 590

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Изолированный тромбоз мелких глубоких вен головного мозга
Т.В. Матвеева, М.М. Ибатуллин, Р.Т. Гайфутдинов,
А.Ю. Казанцев, А.Р. Алтынбаев, Г.А. Фасахова,
С.И. Сафиуллина 595

Лечение мигрени во время беременности
Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова, Н.В. Наприенко 601

Применение нейротропных витаминов при лечении пациентов с различными поражениями периферической нервной системы
А.В. Чугунов, К.А. Казаков, А.Ю. Казаков 606

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. Voyno-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

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

Natal'ya B. Gubergrits, Professor, Multidisciplinary clinic In-to-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

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

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. Nenashva, 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

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

Tat'yana G. Fedoskova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Immunology, Moscow, 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. Vizel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Vertkin, 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

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. Sverzhvsky 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

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

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.4, № 9, 2020

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

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

Vladimir V. Rochev

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena A. Shintyapina

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 № 285496

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.
Full or partial reprinting of materials without the written
permission of the editorial office is not allowed.

Open price

Date of issue:

November 24, 2020

Contents

ORIGINAL RESEARCH

**Impact of stroke-associated pneumonia
on the outcome of acute ischemic stroke
in internal carotid artery system**
D.T. Chipova, L.V. Santikova, A.Ch. Zhemukhov 539

**Chronic cerebrovascular disease:
the role of venous disorders
and the possibility of pathogenetic correction**
I.A. Schukin, M.S. Fidler, I.A. Koltsov 544

**Monotherapy with valproic acid
for newly diagnosed epilepsy in adults**
*A.B. Kozhokaru, A.S. Orlova, V.I. Shmyrev,
E.S. Akarachkova, D.I. Lebedeva* 552

REVIEW ARTICLES

**Burning mouth syndrome.
Difficulties in diagnosis**
E.V. Parkhomenko, K.V. Lunev, E.A. Sorokina 560

Trigeminal trophic syndrome
V.V. Belopasov 566

**Cognitive impairment in patients
with chronic pain syndrome**
E.V. Ekusheva 573

**Cognitive impairment in patients
with atrial fibrillation**
E.V. Mityaeva, P.R. Kamchatnov 578

**Correction of post-stroke cognitive
and motor disorders**
A.V. Chugunov, L.I. Pyshkina, Z.Kh. Osmayeva 584

**Patient with anxiety
at a neurologist's appointment**
L.S. Chutko, S.Yu. Surushkina 590

CLINICAL PRACTICE

Isolated deep cerebral venous thrombosis
*T.V. Matveeva, M.M. Ibatullin, R.T. Gaifutdinov,
A.Yu. Kazantsev, A.R. Altynbaie, G.A. Fasakhova,
S.I. Safiullina* 595

Treatment of migraines during pregnancy
N.V. Latysheva, E.G. Filatova, N.V. Naprienko 601

**Neurotropic vitamins use in the patient
management with various lesions
of the peripheral nervous system**
A.V. Chugunov, K.A. Kazakov, A.Yu. Kazakov 606

Глубокоуважаемые коллеги!

Мы рады предложить вашему вниманию тематический выпуск журнала, посвященный проблемам патогенеза, диагностики и лечения заболеваний периферической и центральной нервной системы. Современная неврология — динамично развивающаяся область медицины, решение многих проблем нейронаук возможно только при взаимодействии специалистов в области фундаментальной медицины, клиницистов различного профиля, фармакологов.

Ряд представленных публикаций посвящен проблемам цереброваскулярной патологии. В частности, рассматриваются вопросы патогенеза ишемического инсульта, в т. ч. сопровождающегося в остром периоде воспалительными заболеваниями (Чипова Д.Т. и соавт.). Особенности ранних и отдаленных исходов такого рода заболеваний представляют практический и научный интерес. Несомненно, внимание читателя привлечет подробное, хорошо иллюстрированное описание клинического наблюдения острого тромбоза глубоких вен головного мозга — патологии редкой и с трудом диагностируемой (Матвеева Т.В. и соавт.).

Логичным продолжением обсуждения нарушений церебрального венозного кровообращения является оригинальный материал, в котором идет речь о терапии пациентов с венозной энцефалопатией (Щукин И.А. и соавт.). Вопросам восстановительного лечения пациента, перенесшего острый инсульт, посвящена статья, в которой анализируются возможности дифференцированной лекарственной терапии (Чугунов А.В. и соавт.). Отдельно рассматривается связь патологии сердца и хронических расстройств мозгового кровообращения, проявляющихся когнитивными нарушениями (Митяева Е.В. и соавт.).

Одним из наиболее частых проявлений неврологических заболеваний является болевой синдром. В настоящем номере представлены работы, посвященные редким, недостаточно освещенным в литературе клиническим синдромам лицевых болей, в т.ч. ассоциированных с локальными трофическими нарушениями (Пархоменко Е.В. и соавт., Белопасов В.В.). Уникальные клинические наблюдения, их анализ в свете имеющихся литературных данных интересны как молодым специалистам, так и опытным неврологам, для которых диагностика этих состояний также нередко сопряжена с определенными затруднениями.

Современная неврология располагает мощным арсеналом лекарственных препаратов для лечения пациентов с мигренью, однако выбор эффективной и безопасной терапии для беременной женщины, страдающей мигренью, является непростым. На страницах выпуска можно найти соответствующую информацию, исключительно важную для клинициста (Латышева Н.В. и соавт.).

Боль отражается на различных аспектах жизни пациента, поэтому интересна проблема связи боли с когнитивными функциями. С одной стороны, наличие стойкого болевого синдрома приводит к нарушению ряда когнитивных функций, с другой стороны, их снижение сопровождается изменением восприятия и обработки сенсорной информации. На страницах журнала можно найти ответ на вопрос о том, как подобрать лечение для такого пациента (Екушева Е.В.). Ценными представляются сведения о возможности применения нейротропных витаминов для терапии пациентов с заболеваниями периферической нервной системы (Чугунов А.В. и соавт.). Обсуждение клинической картины и вопросов лечения неврологического пациента невозможно без учета его эмоционального состояния. Сведения о диагностике тревожного расстройства в условиях реальной клинической практики представляют исключительную ценность для клинициста (Чутко Л.С. и соавт.). На примере изучения проблемы эпилепсии хорошо видны успехи, достигнутые за последние десятилетия в деле точной диагностики формы заболевания и выбора верного лечения. Использование современных диагностических методов облегчает выбор оптимальной терапии, эффективной и безопасной (Кожокару А.Б. и соавт.).

Мы выражаем надежду на то, что представленные материалы, основанные на глубоком анализе литературы и собственном опыте авторов — авторитетных специалистов в области неврологии и смежных дисциплин, вызовут интерес читателей, окажутся ценным подспорьем в клинической и научной работе.



С уважением,
главный редактор номера,
профессор кафедры неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
д.м.н. **П.Р. Камчатнов**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-539-543

Влияние инсульт-ассоциированной пневмонии на исход острого каротидного ишемического инсульта

Д.Т. Чипова¹, Л.В. Сантикова², А.Ч. Жемухов²¹ГБУЗ «ГКБ № 1», Нальчик, Россия²Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние инсульт-ассоциированной пневмонии (ИАП) на исход ишемического инсульта (ИИ) в системе внутренней сонной артерии.

Материал и методы: под наблюдением находились 87 пациентов с ИИ, из которых у 75 воспалительные бронхолегочные осложнения отсутствовали (1-я группа), а у 12 — развилась пневмония (2-я группа). Обследование проводилось в 1, 5 и 9-е сут после ИИ и через 6 мес. и 12 мес. после выписки из стационара. Исследовали выраженность неврологического дефицита (NIHSS, индекс Бартела), маркеры воспаления (лейкоцитарный состав периферической крови, С-реактивный белок (СРБ), СОЭ).

Результаты исследования: установлено, что наличие ИАП ассоциировано с повышением летальности в остром периоде ИИ (умерли 4 (33,1%) пациента в 1-й группе и 10 (13,3%) — во 2-й группе, $p < 0,05$), большей выраженностью неврологического дефицита ($63,3 \pm 5,3$ и $71,5 \pm 4,0$ балла по шкале NIHSS соответственно, $p < 0,05$) и ограничением способности к самообслуживанию (индекс Бартела $63,3 \pm 5,3$ и $71,5 \pm 4,0$ балла соответственно, $p < 0,05$) на момент окончания стационарного периода лечения. У пациентов 2-й группы на 5-е сут определялись признаки воспалительной реакции, причем значения индекса сдвига лейкоцитов крови, показатели СОЭ и СРБ достоверно ($p < 0,05$) отличались от исходных значений. При обследовании через 6 мес. и 12 мес. достоверные различия указанных показателей между группами отсутствовали. Установлена связь между вероятностью развития ИАП и наличием нарушений глотания ($r = 0,672$; $p < 0,05$), возрастом больных ($r = 0,572$; $p < 0,05$) и наличием сахарного диабета ($r = 0,522$; $p < 0,05$). Изученные лабораторные маркеры воспаления позволяют своевременно предположить развитие легочной патологии.

Заключение: своевременная диагностика и профилактика ИАП способны снизить риск наступления летального исхода, облегчить проведение реабилитационных мероприятий и улучшить ранние исходы ИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, атеротромботический инсульт, осложнения, острый период, маркеры воспаления, инсульт-ассоциированная пневмония, отдаленные исходы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чипова Д.Т., Сантикова Л.В., Жемухов А.Ч. Влияние инсульт-ассоциированной пневмонии на исход острого каротидного ишемического инсульта. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):539–543. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-539-543.

Impact of stroke-associated pneumonia on the outcome of acute ischemic stroke in internal carotid artery system

D.T. Chipova¹, L.V. Santikova², A.Ch. Zhemukhov²¹City Clinical Hospital No. 1, Nalchik, Russian Federation²Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the stroke-associated pneumonia (SAP) effect on the outcome of ischemic stroke (IS) in the internal carotid artery system.

Patients and Methods: 87 patients with IS underwent the follow-up study, of which 75 had no inflammatory bronchopulmonary complications (group 1), and 12 had pneumonia manifestation (group 2). The study was performed on days 1, 5, and 9 after IS, and 6 months and 12 months after discharge from the hospital. Neurological deficit severity (NIHSS, Barthel index) and inflammatory markers (peripheral blood leukocyte composition, C-reactive protein (CRP), ESR) were studied.

Results: it was found that the presence of SAP was associated with increased mortality during the acute IS period (4 (33.1%) patients died in group 1 and 10 (13.3%) — in group 2, $p < 0.05$), greater severity of neurological deficits (63.3 ± 5.3 and 71.5 ± 4.0 points on the NIHSS scale, respectively, $p < 0.05$) and incapacitation (Barthel index — 63.3 ± 5.3 and 71.5 ± 4.0 points, respectively, $p < 0.05$) at the end of the inpatient treatment period. In group 2, signs of an inflammatory response were detected on day 5, and the values of the white blood cell shift index, ESR and CRP significantly ($p < 0.05$) differed from the initial values. During examination at 6 months and 12 months, there were no significant differences in these indicators between the groups. An association was established between the probability of SAP occurrence and the presence of swallowing disorders ($r = 0.672$; $p < 0.05$), the age of patients ($r = 0.572$; $p < 0.05$) and the presence of diabetes mellitus ($r = 0.522$; $p < 0.05$). The studied laboratory inflammatory markers allow us to timely assume the occurrence of pulmonary pathology.

Conclusion: timely diagnosis and prevention of SAP can reduce the risk of fatal outcome, facilitate rehabilitation measures, and improve early IS outcomes.

KEYWORDS: ischemic stroke, cardioembolic stroke, atherothrombotic stroke, complications, acute period, inflammatory markers, stroke-associated pneumonia, long-term outcomes.

FOR CITATION: Chipova D.T., Santikova L.V., Zhemukhov A.Ch. Impact of stroke-associated pneumonia on the outcome of acute ischemic stroke in internal carotid artery system. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):539–543. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-539-543.

ВВЕДЕНИЕ

Мозговой инсульт на сегодняшний день является одной из наиболее частых причин стойкой утраты трудоспособности и летальности. В соответствии с опубликованными в 2020 г. данными о наиболее распространенных причинах ограничения трудоспособности по показателю DALY (англ.: disability-adjusted life year — годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности, т. е. бремя болезни) в перечне из 369 заболеваний на 5-м месте находится инсульт [1]. Несмотря на усилия, предпринимаемые обществом для сокращения бремени, связанного с инсультом, реализацию мер первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения и совершенствование методов восстановительного лечения, число пациентов и уровень материальных потерь во многих регионах не только не уменьшаются, а наоборот, увеличиваются. Так, согласно результатам исследования [1] за период с 1990 по 2009 г. по показателю DALY инсульт переместился с 5-го на 3-е место, притом что максимальный прирост наблюдался среди лиц трудоспособного возраста. В первую очередь указанная динамика касается государств с низким и умеренным уровнем дохода на душу населения и недостаточной эффективностью региональных систем оказания медицинской помощи [2]. Одной из наиболее частых форм острых нарушений мозгового кровообращения является ишемический инсульт (ИИ), который в европейских и североамериканских популяциях, а также в Российской Федерации встречается в 4–5 раз чаще геморрагического [3, 4].

Среди наиболее важных причин наступления летального исхода при ИИ следует отметить нарастающий отек и дислокацию головного мозга при обширном очаге поражения, тромбоэмболию легочной артерии, источником которой являются вены нижних конечностей и малого таза, острый коронарный синдром, а также воспалительные заболевания [5]. Среди широкого спектра воспалительных заболеваний, развивающихся в остром периоде ИИ, бронхолегочные инфекции являются наиболее частыми, особенно у пациентов, госпитализированных в изначально более тяжелом состоянии, с ранним угнетением сознания, нарушениями дыхания и глотания [6, 7]. Серьезную проблему представляют собой нарушения правил ведения пациента с ограниченными возможностями передвижения и самообслуживания, в особенности в домашних условиях, когда неправильное кормление (в частности, прием пищи в лежачем положении) и длительное пребывание в положении лежа с опущенным головным концом создают предпосылки для заброса содержимого ротовой полости в бронхиальное дерево и возникновения аспирационной пневмонии [8]. Ряд указанных причин бронхолегочных осложнений потенциально предупредимы, так как гигиенические мероприятия, в частности туалет ротовой полости, установка назогастрального зонда или гастростомы значительно снижают риск аспирации, а систематическое проведение лечебной (дыхательной) гимнастики снижает вероятность гипостатических явлений в легких [9]. Важными причинами пневмонии являются внутрибольничная инфекция, пребывание, особенно длительное, в условиях искусственной вентиляции легких.

Вместе с тем причины бронхолегочных осложнений у пациентов с ИИ не могут быть объяснены исключительно аспирацией или нарушением легочной вентиляции. На сегодняшний день важная роль в развитии пневмонии отводится нарушениям иммунитета (непосредственно связанным с поражением вещества головного мозга), системной

и локальной воспалительной реакции организма на возникновение очага некроза (в т. ч. реакции нейровоспаления) [10–12]. Существенную роль в модуляции клеточного ответа на ишемическое повреждение играет реакция окислительного стресса [13]. В настоящее время такого рода пневмонию, возникшую у пациента с острым инсультом на протяжении первых 7 сут от момента развития заболевания, предложено рассматривать как инсульт-ассоциированную пневмонию (ИАП) [14]. Авторами предложено выделять *подтвержденную* ИАП — при подтверждении клинических критериев характерной рентгенологической картиной и *вероятную* ИАП, при которой клиническая картина не подтверждается результатами даже повторных рентгенологических исследований. Также авторы отмечают относительно невысокую ценность исследования количества в периферической крови лейкоцитов, концентрации С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина.

Установлено, что развитие воспалительных осложнений у больного с ИИ ассоциировано с более высоким уровнем летальности, необходимостью более длительного пребывания на больничной койке, в т. ч. в отделении интенсивной терапии, повышением риска тромбозов различной локализации и повторного ИИ [9]. Развитие воспалительных осложнений также связано с высокими материальными затратами, включая стоимость лекарственных препаратов, лабораторно-инструментального обследования, более длительного пребывания в стационаре [15, 16]. Вместе с тем требует изучения влияние ИАП не только на течение острого периода ИИ, но и на ранние и отдаленные исходы заболевания.

Цель исследования: изучить влияние ИАП на исход ИИ в системе внутренней сонной артерии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективно-ретроспективное исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Под наблюдением находились 87 человек, госпитализированных в отделение для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с подтвержденным диагнозом острого ИИ.

Критерии включения в исследование: острый нелакунарный ИИ; госпитализация в 1-е сут от момента развития ИИ; наличие очага ИИ, подтвержденного результатами рентгеновской компьютерной томографии (КТ) головного мозга. **Критерии невключения в исследование:** геморрагический инсульт; лакунарный ИИ; ИИ в вертебрально-базиллярной системе; острое воспалительное/инфекционное заболевание, имевшее место до развития настоящего ИИ; системные заболевания с воспалительной реакцией; органические заболевания головного мозга (травматические, воспалительные, опухолевые).

Оценивали тяжесть неврологического дефицита (Шкала инсульта Национального института здоровья США, NIHSS), уровень бодрствования (Шкала комы Глазго) при госпитализации, выраженность инвалидизации при выписке из стационара (индекс Бартела). Диагноз «ИИ» устанавливали на основании клинической картины, КТ головного мозга, ультразвуковой доплерографии вне- и внутричерепных артерий. Клинический диагноз «пневмония» подтверждали лабораторно-инструментальным обследованием (формула крови, СОЭ, концентрация СРБ в крови, рентгенография легких). Также рассчитывали индекс сдвига лейкоцитов

крови (ИСЛК) по формуле: эозинофилы + нейтрофилы + базофилы / лимфоциты + моноциты. Ранее было показано, что повышение ИСЛК является надежным маркером воспаления (норма $1,96 \pm 0,56$) [17]. Обследование проводилось в 1, 5 и 9-е сут после ИИ, а также через 6 мес. и 12 мес. после выписки из стационара.

В 1-ю группу вошли 12 пациентов с ИАП (у 8 пациентов имела место подтвержденная ИАП и у 4 — вероятная ИАП), во 2-ю группу — 75 пациентов без воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. Клинико-демографическая характеристика больных обеих групп представлена в таблице 1.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием параметрических критериев (нормальность распределения определялась при помощи критерия Колмогорова — Смирнова) с помощью программы SPSS 20.0; для изучения связи между независимыми переменными (связь случаев развития ИАП с потенциальными факторами риска) использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно группы оказались сопоставимыми по основным демографическим показателям, выраженности неврологического дефицита и тяжести угнетения сознания по Шкале комы Глазго (табл. 2). Также не выявлено достоверных межгрупповых различий изучаемых лабораторных показателей. В 1-й группе 8 (66,7%) пациентов перенесли атеротромботический ИИ, 4 (33,3%) — кардиоэмболический, тогда как во 2-й группе 39 (52%) пациентов перенесли атеротромботический ИИ, 27 (36%) — кардиоэмболический и 9 (12%) — ИИ неуточненного патогенетического подтипа, т. е. в 1-й группе оказалось незначительно больше случаев атеротромботического ИИ ($p > 0,05$).

За время пребывания в стационаре умерли 4 (33,1%) пациента в 1-й группе и 10 (13,3%) — в 2-й группе ($p < 0,05$). Непосредственными причинами наступления летального исхода в обеих группах оказались нарастающий отек головного мозга, тромбоз вен таза и глубоких вен голени с тромбоемболией легочной артерии, острый инфаркт миокарда, в 1-й группе, наряду с отмеченным выше, — системная воспалительная реакция и полиорганная недостаточность. Внутривенная тромболитическая терапия чаще проводилась в 1-й группе (2 и 4 пациента соответственно), различия не носили достоверного характера.

На фоне проведенного лечения у выживших пациентов обеих групп наблюдалась положительная динамика: восстановление уровня бодрствования, уменьшение выраженности неврологического дефицита (по шкале NIHSS). При этом выраженность и темпы регресса неврологического дефицита в обеих группах носили различный характер (табл. 2). У пациентов 2-й группы начиная с 5-х сут наблюдалось уменьшений показателей по шкале NIHSS, которое достигало достоверных различий к окончанию стационарного периода лечения, при этом у пациентов 1-й группы динамика носила менее выраженный характер, в связи с чем регистрировались различия при обследовании на 9-е сут. Соответственно, значения индекса Бартела на 9-е сут у пациентов 1-й группы оказались ниже, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). В последующем, при обследовании через 6 мес. и 12 мес. между 1-й и 2-й группами отсутствовали различия в выраженности неврологического дефицита и способности к самообслуживанию.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Возраст, лет / Age, y.o.	64,7±10,4	69,9±12,7
Мужчины / Men	47 (64,0%)	8 (66,7%)
Летальность / Mortality	4 (33,1%)	10 (13,3%)*
Шкала комы Глазго, баллов Glasgow Coma Scale, score	12,7±3,4	12,7±4,2
Тромболитическая терапия Thrombolytic therapy	4 (5,3%)	2 (16,7%)
Продолжительность госпитализации, сут Duration of hospitalization, day	8,4±2,5	15,7±3,6*

* $p < 0,05$.

Установлена связь между вероятностью развития ИАП и наличием нарушений глотания ($r = 0,672$; $p < 0,05$), возрастом больных ($r = 0,572$; $p < 0,05$) и наличием сахарного диабета ($r = 0,522$; $p < 0,05$).

Показатели клеточного состава периферической крови, значения СОЭ и СРБ были незначительно повышены на 5-е сут (различия не носили достоверного характера по сравнению с исходным уровнем) и нормализовались в последующем. При этом в 1-е сут различия показателей между группами отсутствовали. У пациентов 2-й группы при исследовании на 5-е сут имели место признаки воспалительной реакции, причем значения ИСЛК, СОЭ и СРБ достоверно отличались от исходных. На 9-е сут на фоне проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии указанные показатели демонстрировали тенденцию к снижению, однако превышали исходный уровень и были выше, чем у пациентов 1-й группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день связь воспалительных осложнений острого ИИ, с одной стороны, и увеличение сроков пребывания в стационаре и внутрибольничной летальности — с другой, убедительно доказана [7, 14]. В особенности велико влияние воспалительных осложнений на летальность и смертность и функциональное состояние больного в первые 3–6 мес. после ИИ [18, 19]. Более сложной представляется связь между осложнениями острого ИИ, в т. ч. ИАП, и отдаленными исходами заболевания. В частности, ряд исследователей отмечают, что сама по себе ИАП ассоциирована с худшим функциональным исходом ИИ, более высокой ранней летальностью, но не оказывает влияния на отдаленные исходы заболевания [16]. Вероятно, помимо более тяжелого и длительного течения острого периода ИИ, на выраженность последующей инвалидизации оказывает влияние отсроченное начало реабилитационных мероприятий, проведение которых невозможно у пациента с острым воспалительным заболеванием. Вместе с тем влияние осложнений острого периода ИИ, в т. ч. ИАП, на течение цереброваскулярной патологии по мере регресса воспалительного заболевания уменьшается. Соответ-

Таблица 2. Динамика показателей в группах наблюдения (M±m)**Table 2.** Indicators trend in the follow-up groups (M±m)

Показатель Parameter		1-е сут Day 1	5-е сут Day 5	9-е сут Day 9	6 мес. 6 months	12 мес. 12 months
Шкала NIHSS, баллов NIHSS scale, score	1-я группа / Group 1	16,4±3,1	14,8±3,3	12,2±2,7	7,3±2,1**	6,5±1,9**
	2-я группа / Group 2	15,3±2,5	12,4±3,2	7,3±2,7*.*	5,7±2,1*.*	5,8±1,8
Индекс Бартела, баллов Barthel index, score	1-я группа / Group 1	-	-	63,3±5,3	77,8±4,1**	81,5±3,2**
	2-я группа / Group 2	-	-	71,5±4,0*	78,5±4,2**	82,4±3,9**
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л WBC count, ×10 ⁹ /L	1-я группа / Group 1	6,99±1,21	13,23±1,71	11,21±0,83	-	-
	2-я группа / Group 2	7,34±1,39	9,21±0,56*	7,56±0,38*	-	-
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	1-я группа / Group 1	64,7±5,3	77,3±5,2	79,6±5,8**	-	-
	2-я группа / Group 2	58,9±7,4	61,4±4,4*	53,8±7,2*	-	-
СОЭ, мм/ч ESR, mm/hour	1-я группа / Group 1	5,3±1,1	23,5±3,0**	13,4±5,3**	-	-
	2-я группа / Group 2	6,8±1,3	14,4±2,1*	7,0±1,9*	-	-
ИСЛК WBC shift index	1-я группа / Group 1	2,01±0,67	6,27±0,83**	7,17±0,73**	-	-
	2-я группа / Group 2	2,16±0,93	2,79±0,53*	2,43±0,63*	-	-
СРБ, мг/л CRP, mg/L	1-я группа / Group 1	1,7±0,4	8,9±0,9**	11,5±1,1	-	-
	2-я группа / Group 2	2,4±0,8	3,2±0,9*	3,1±0,7*	-	-

Примечание. Статистическая значимость различий при $p < 0,05$: * между группами, ** по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с 9-ми сут (для индекса Бартела).

Note. Statistical significance of differences at $p < 0.05$: * between groups, ** compared to the baseline level and compared to day 9 (Barthel index).

ственно, степень восстановления нарушенных функций, контроль риска повторных ИИ и иных сосудистых событий определяются другими факторами (локализация и объем первичного очага поражения, выраженность пареза, депрессивного расстройства, характер причины, которая привела к ИИ, и пр.).

Однако имеются свидетельства возможности отсроченного поражения мозгового вещества у пациентов, перенесших ИИ, осложненный воспалительными заболеваниями. Показано, что нарушение гематоэнцефалического барьера при остром ИИ обеспечивает возможность контакта нейроспецифических антигенов (белки нейронов и глии) с иммунокомпетентными клетками [20, 21]. Следствием этого является аутоиммунный процесс отсроченного поражения мозгового вещества, клинически способный проявляться нарастающими когнитивными расстройствами [22]. В частности, такой механизм рассматривается в качестве одной из возможных причин формирования постинсультной деменции [23]. В этой связи представляет интерес не только раннее выявление воспалительного заболевания, но и определение характера возбудителя, наличие которого связано с повышенным риском отсроченного поражения мозгового вещества.

Диагностика ИАП, учитывая не всегда четкую клиническую картину и отсутствие надежных клинико-лабораторных маркеров ранней диагностики, представляет собой серьезную проблему. Как вариант ее решения обсуждается возможность раннего превентивного назначения антибактериальной терапии пациентам с острым ИИ с высоким риском воспалительных осложнений [24, 25]. Учитывая многочисленные нежелательные побочные эффекты чрезмерно ши-

рокого применения антибиотиков, считаем более перспективным поиск ранних маркеров воспалительного процесса. В этой связи интерес вызывает оценка состава клеток белой крови в периферической крови в качестве надежного и недорогого диагностического теста [17]. Имеются данные об эффективности этого показателя как прогностического маркера исхода и ишемического, и геморрагического инсульта, что в определенной степени может отражать степень церебрального и внемозгового поражения [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие ИАП значительно осложняет течение острого периода ИИ, ассоциировано с более высокой летальностью и более выраженным неврологическим дефицитом на момент окончания стационарного периода лечения. Риск развития ИАП повышен у пациентов старшего возраста с нарушением глотания, страдающих сахарным диабетом. Вместе с тем в более позднем постинсультном периоде возможно достаточно полное восстановление нарушенных вследствие инсульта неврологических функций у пациентов, перенесших ИАП, при этом выраженность неврологического дефицита существенным образом не отличается от таковой у больных, не перенесших ИАП. Своевременная комплексная клиническая и лабораторно-инструментальная диагностика бронхолегочных осложнений способна обеспечить раннее выявление поражения нижних дыхательных путей, их своевременную профилактику, снижение риска развития пневмонии, проведение реабилитационных мероприятий в более полном объеме и тем самым улучшить ранние исходы ИИ.

Литература/References

1. Global Burden of Disease Study 2019 GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Lopez A., Adair T. Is the long-term decline in cardiovascular disease mortality in high-income countries over? Evidence from national vital statistics. *Int J Epidemiol*. 2019;48:1815–1823. DOI: 10.1093/ije/dyz143.
3. Tong X., Yang Q., Ritchey M. et al. The Burden of Cerebrovascular Disease in the United States. *Prev Chronic Dis*. 2019;16(4): e52. DOI: 10.5888/pcd16.180411.
4. Ключихина О.А., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. и др. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):5–12. DOI: 10.17116/jnevro20191190825.
5. [Klochihin O.A., Stakhovskaya L.V., Polunina E.A. et al. Epidemiology and prognosis of morbidity and mortality from stroke in different age groups according to the territorial population register. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):5–12 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20191190825.
6. Yafasova A., Fosbøl E.L., Christianse M.N. et al. Time trends in incidence, comorbidity, and mortality of ischemic stroke in Denmark, 1996–2016. *Neurology*. 2020;95(17): e2343–e2353. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010647.
7. Chamorro A., Meisel A., Planas A. et al. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:401–410. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.98.
8. Emsley H.C., Hopkins S.J. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol*. 2008;7:341–353. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70061-9.
9. Li J., Zhang P., Wu S. et al. Stroke-related complications in large hemisphere infarction: incidence and influence on unfavorable outcome. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419873264. DOI: 10.1177/1756286419873264.
10. Westendorp W., Vermeij J., Zock E. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet*. 2015;385:1619–1526. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62456-9.
11. Hoffmann S., Harms H., Ulm L. et al. Stroke-induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-associated pneumonia — The PREDICT study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(12):3671–3682. DOI: 10.1177/0271678X16671964.
12. Worthmann H., Trys A., Dirks M. et al. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflamm*. 2015;12:13. DOI: 10.1186/s12974-014-0231-2.
13. Евзельман М.А., Митяева Е.В., Лашхия Я.Б., Камчатнов П.Р. Острая церебральная ишемия и воспаление. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12):73–80. DOI: 10.17116/jnevro201911912273.
14. [Evezelman M.A., Mityaeva E.V., Lashkhiya Ya.B., Kamchatnov P.R. Acute cerebral ischemia and inflammation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(12):73–80 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911912273.
15. Соловьева Э.Ю., Чипова Д.Т. От концепции окислительного стресса к модуляции клеточной сигнализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8):105–111. DOI: 10.17116/jnevro201511581105-111.
16. [Solovieva E. Yu., Chipova D.T. From the conception of "oxidizing stress" to the conception of "cell signaling modulation". *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(8):105-111 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201511581105-111.
17. Smith C., Kishore A., Vail A. et al. Diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia Recommendations From the Pneumonia in Stroke Consensus Group. *Stroke*. 2015;46:2335–2340. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009617.
18. Katzan I., Dawson N., Thomas C. et al. The cost of pneumonia after acute stroke. *Neurology*. 2007;68:1938–1943. DOI: 10.1212/01.wnl.0000263187.08969.45.
19. Teh W.H., Smith C.J., Barlas R.S. et al. Impact of stroke-associated pneumonia on mortality, length of hospitalization, and functional outcome. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(4):293–300. DOI: 10.1111/ane.12956.
20. Евзельман М.А., Орлова А.Д., Лашхия Я.Б. и др. Прогностические маркеры исхода ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 12 (2):49–53. DOI: 10.17116/jneuro201811812249.
21. [Evezelman M.A., Orlova A.D., Lashkhiya Ya.B. et al. Prognostic markers of ischemic stroke outcome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;12(2):49–53 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jneuro201811812249.
22. Suda S., Aoki J., Shimoyama T. et al. Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality. *J Neurol*. 2018;265(2):370–375. DOI: 10.1007/s00415-017-8714-6.
23. Popović N., Stefanović-Budimkić M., Mitrović N. et al. The frequency of poststroke infections and their impact on early stroke outcome. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(4):424–429. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.003.
24. Ortega S.B., Noorbhai I., Poinette K. et al. Stroke induces a rapid adaptive autoimmune response to novel neuronal antigens. *Discov Med*. 2015;19:381–392.
25. Elkind M.S.V., Boehme A.K., Smith C.J. et al. Infection as a Stroke risk factor and determinant of outcome after stroke. *Stroke*. 2020;51(10):3156–3168. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030429.
26. Becker K.J., Zierath D., Kunze A. et al. The contribution of antibiotics, pneumonia and the immune response to stroke outcome. *J Neuroimmunol*. 2016;295–296:68–74. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.04.005.
27. Doyle K.P., Buckwalter M.S. Immunological mechanisms in poststroke dementia. *Curr Opin Neurol*. 2020;33:30–36. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000783.
28. Vargas M., Horcajada J., Obach V. et al. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials? *Stroke*. 2006;37(2):461–465. DOI: 10.1161/01.STR.0000199138.73365.b3.
29. Liu L., Xiong X., Zhang Q. et al. The Efficacy of prophylactic antibiotics on post-stroke infections: an updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:36656. DOI: 10.1038/srep36656.
30. Wan J., Wang X., Zhen Y. et al. The predictive role of the neutrophil-lymphocyte ratio in the prognosis of adult patients with stroke. *Neurosurg J*. 2020;6:22. DOI: 10.1186/s41016-020-00201-5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чипова Динара Туземовна — заведующая отделением общей неврологии ГБУЗ «ГКБ № 1»; 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Головки, д. 7; ORCID iD 0000-0002-1641-3681.

Сантикова Лиана Владимировна — аспирант кафедры неврологии, психиатрии и наркологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова; 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; ORCID iD 0000-0002-3361-6819.

Жемухов Аслан Черимович — аспирант кафедры неврологии, психиатрии и наркологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова; 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; ORCID iD 0000-0002-8877-9965.

Контактная информация: Чипова Динара Туземовна, e-mail: dinara.chipova@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 03.09.2020, поступила после рецензирования 17.09.2020, принята в печать 01.10.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Dinara T. Chipova — Head of the Department of General Neurology of City Clinical Hospital No. 1: 7, Golovko str., Nalchik, 360000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1641-3681.

Liana V. Santikova — post-graduate student of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; 173, Chernyshevskogo str., Nalchik, 360004, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3361-6819.

Aslan Ch. Zhemukhov — post-graduate student of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; 173, Chernyshevskogo str., Nalchik, 360004, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8877-9965.

Contact information: Dinara T. Chipova, e-mail: dinara.chipova@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 03.09.2020, revised 17.09.2020, accepted 01.10.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-544-551

Хроническая цереброваскулярная болезнь: роль венозных расстройств и возможности патогенетической коррекции

И.А. Шукин, М.С. Фидлер, И.А. Кольцов

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность вентропного препарата L-лизина эсцината в терапии цефалгического, атактического и астенического синдромов у пациентов с хронической ишемией головного мозга, обусловленной преимущественно венозными нарушениями.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга», имеющих признаки системной венозной недостаточности. Все пациенты случайным образом были разделены на две группы по 30 человек. Пациенты основной группы получали L-лизина эсцинат, контрольной группы — винпоцетин. Препараты вводили внутривенно капельно на протяжении 10 дней. Проводили динамическую оценку по модифицированной шкале оценки астении (MFI-20), 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) головной боли, субъективной шкале неврологических расстройств (СШНР) и шкале Тинетти. Также выполняли офтальмологическое обследование с оценкой состояния сосудов глазного дна и дуплексное сканирование сосудов (вен) головы.

Результаты исследования: показано, что на фоне терапии L-лизина эсцинатом отмечалось статистически более значимое уменьшение выраженности головной боли по ВАШ и улучшение устойчивости, измеряемой по шкале Тинетти, чем при лечении винпоцетином. Значимых различий по уровню астении (MFI-20), выраженности эмоциональных расстройств и оценке по СШНР не получено. Также в основной группе на фоне лечения достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось количество пациентов с расширением вен глазного дна, чего не было в контрольной группе. По данным дуплексного сканирования, скоростные показатели венозного кровотока по венам Розенталя и угловым венам глаза на фоне терапии L-лизина эсцинатом были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов, получавших винпоцетин.

Заключение: включение вазотропных препаратов, в частности вентотонического препарата L-лизина эсцината, в схему лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга представляется целесообразным, особенно при наличии признаков венозной недостаточности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системная венозная недостаточность, хроническая цереброваскулярная болезнь, венозная дисциркуляция, лимфатическая система, L-лизина эсцинат, винпоцетин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шукин И.А., Фидлер М.С., Кольцов И.А. Хроническая цереброваскулярная болезнь: роль венозных расстройств и возможности патогенетической коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):544–551. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-544-551.

Chronic cerebrovascular disease: the role of venous disorders and the possibility of pathogenetic correction

I.A. Schukin, M.S. Fidler, I.A. Koltsov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the efficacy and safety of the L-lysine escinate venotropic drug in the treatment of cephalgic, atactic and asthenic syndromes in patients with chronic cerebral ischemia, mainly caused by venous disorders.

Patients and Methods: the study involved 60 patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia with signs of chronic venous insufficiency. All patients were randomly divided into two groups consisting of 30 people. Patients in the main group received L-lysine escinate, and the control group received Vinpocetine. The drugs were administered by intravenous drip for 10 days. A dynamic assessment was performed using a modified subjective scale of asthenia evaluation (MFI-20), 100 mm long visual analogue scale (VAS) for headache, subjective neurological impairment scale (SNIS), and Tinetti test. An ophthalmic examination with an assessment of the fundus vessels and an ultrasound duplex scanning of head vessels (veins) were also conducted.

Results: it was shown that L-lysine escinate therapy showed a statistically more significant reduction in the severity of headache (according to VAS) and an improved stability measured by Tinetti test versus during Vinpocetine treatment. There were no significant differences in the level of asthenia (MFI-20), the severity of emotional disorders, and the SNIS score. Also, the number of patients with dilated fundus veins significantly decreased during treatment in the main group ($p < 0.05$), which was not the case in the control group. According to ultrasound duplex scanning data, the venous flow velocity through the veins of Rosenthal and angular veins during L-lysine escinate therapy was significantly higher ($p < 0.05$) than in patients receiving Vinpocetine.

Conclusion: the inclusion of vasotropic drugs (in particular, the L-lysine escinate venotonic drug) in the treatment regimen of patients with chronic brain ischemia seems appropriate, especially if there are signs of venous insufficiency.

KEYWORDS: systemic venous insufficiency, chronic cerebrovascular disease, venous dyscirculation, lymphatic system, L-lysine escinate, Vinpocetine.

FOR CITATION: Schukin I.A., Fidler M.S., Koltsov I.A. Chronic cerebrovascular disease: the role of venous disorders and the possibility of pathogenetic correction. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):544–551. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-544-551.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая цереброваскулярная болезнь (ХЦВБ) представляет собой довольно разнородную группу состояний, отличающихся патогенезом развития, клиническими проявлениями и динамикой течения. Среди основных этиотропных факторов развития ХЦВБ на первое место можно поставить артериальную гипертензию как основной фактор, повреждающий сосудистую стенку и приводящий к развитию так называемой болезни малых сосудов — патоморфологической основы развития ХЦВБ [1]. Однако не стоит забывать, что такие причины, как атеросклеротическое поражение артерий, гиперлипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца (в первую очередь мерцательная аритмия), поражение венозного русла, вносят свою немалую лепту в патофизиологию формирования ХЦВБ. Следует отметить, что все вышеперечисленные факторы первично приводят к поражению сосудов и больше всего страдают, как уже было указано выше, сосуды малого калибра, в первую очередь капилляры. Между тем мозговые капилляры, в отличие от периферических, являются структурно-функциональной частью гематоэнцефалического барьера, разрушение которого и создает предпосылки для проникновения в мозг иммунокомпетентных клеток, белков плазмы, эритроцитов, что, наряду с ишемией и микрокровоизлияниями, оказывает токсическое влияние на мозг, запуская вне- и внутриклеточные сигнальные пути, приводящие к нейродегенерации и демиелинизации, и, соответственно, к атрофии и лейкоареозу, выявляемым у пациентов с ХЦВБ при проведении нейровизуализации [2].

Большинство из вышеперечисленных патогенетических факторов хорошо изучены и описаны, хотя следует отметить, что, например, проблема микрокровоизлияний недостаточно освещена в отечественных публикациях наряду с таким важным патогенетическим звеном, как венозная дисциркуляция (ВД). В литературе нет единого мнения, какой термин наиболее точно характеризует патологию церебрального венозного русла. Используются такие понятия, как венозная энцефалопатия, венозная дисциркуляция, венозная недостаточность, затруднение церебрального венозного оттока и т. д. [3–7]. Кроме того, не всегда понятно, поражение венозных сосудов какого калибра имеется в виду в тех или иных публикациях. Еще одним важным вопросом является участие венозной системы мозга в функционировании глимфатической системы мозга (ГСМ), которая была открыта группой исследователей в 2012 г. и описана авторами

как «дренажная система, связывающая периваскулярные пространства с ликворопроводящими путями» [8]. Особенности функционирования данной системы к настоящему времени недостаточно выяснены, однако показано, что ГСМ играет важнейшую роль в элиминации продуктов церебрального метаболизма, в частности бета-амилоида и тау-олигомеров [8, 9]. Также установлено, что функционирует данная система в фазе медленного сна, т. е. клиренс элиминируемых метаболитов нарастает именно в эту фазу сна [10]. Выяснена также теснейшая функциональная взаимосвязь ГСМ и венозной системы мозга. По мнению J.J. Liff et al. [8], ГСМ функционирует следующим образом: на первом этапе цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) циркулирует из базальных цистерн в субарахноидальное пространство, омывая мозг, после чего поступает в периадериальное пространство, далее из периадериального пространства ЦСЖ по каналам, образуемым аквапорином-4 на астроцитарных ножках, поступает в межклеточное пространство, где смешивается с интерстициальной жидкостью и, соответственно, продуктами метаболизма мозга, и наконец, по перивенулярным пространствам направляется к более крупным венам и далее в венозное русло (рис. 1).

Таким образом, очевидно, что от нормального функционирования ГСМ и венозной системы зависит здоровый церебральный метаболизм, недаром ряд авторов считают именно нарушения со стороны дренажной системы ведущей причиной, например, болезни Альцгеймера [12].

Подходы к определению ВД у отечественных и зарубежных авторов отличаются. По мнению отечественных исследователей, хроническая церебральная венозная недостаточность — это патологическое состояние, связанное с нарушением венозного оттока из головного мозга, приводящее к снижению кровотока и перемежающемуся возвратному движению крови от внутричерепной яремной вены через поперечный синус и другие синусы в базальные и глубокие вены [6, 13]. В настоящее время выделяют следующие клинические формы ВД: цефалгическую, псевдотуморозную, неврозоподобную, микроочаговую (венозная энцефалопатия). Выделяют 3 стадии течения ВД: субклиническую, функциональные нарушения, энцефалопатию. В отечественных исследованиях отмечается, что ВД чаще встречается у женщин. Характер жалоб и клиническая картина заболевания весьма вариабельны и во многом зависят от выраженности нарушений венозного оттока и возмож-



Рис. 1. Функционирование глимфатической системы мозга (по [11])

Fig. 1. Glymphatic system functioning (according to [11])

ностей компенсации. Ведущей жалобой пациентов с ВД, как правило, выступает головная боль [3, 13]. В зарубежных публикациях встречается термин «хроническая цереброспинальная венозная недостаточность» (chronic cerebrospinal venous insufficiency). Однако данное состояние не рассматривается в рамках цереброваскулярной болезни, авторы указывают на роль венозной недостаточности как патогенетического звена рассеянного склероза [3, 14].

Лечение церебральной ВД представляет значимую медицинскую проблему, так как до сих пор не разработаны подходы, включая медикаментозные, которые показали бы свою эффективность у такой группы пациентов с позиций доказательной медицины. Более того, лекарственные препараты с потенциальным венотропным эффектом в основном имеют лишь пероральную лекарственную форму. На сегодняшний день единственным венотропным препаратом, вводимым парентерально, является эсцинсодержащий препарат, получаемый из плодов конского каштана, — L-лизина эсцинат. Он представляет собой комбинацию водорастворимой соли сапонина эсцина и аминокислоты L-лизина. Препарат улучшает эластичность вен, повышает тонус венозных сосудов, нормализует реологию крови, стимулирует антитромботическую активность сыворотки, улучшает микроциркуляцию, дозозависимо уменьшает сосудисто-тканевую проницаемость и проницаемость плазмолимфатического барьера, снижает активность лизосомальных ферментов и препятствует возникновению экссудативной реакции на простагландин, обладает умеренным диуретическим эффектом, благоприятно влияет на трофику тканей. Кроме основного фармакологического действия препарат обладает противовоспалительным действием и оказывает выраженный анальгезирующий эффект, особенно при болях травматического генеза. Препарат обуславливает также иммунокорригирующий эффект, ликвидирует стрессовую гипергликемию у пациентов с повреждением мозга и нормализует уровень углеводов крови, предотвращая тем самым развитие или устраняя явления ацидоза мозговой ткани и препятствуя дальнейшему церебральному повреждению [15, 16].

Учитывая вышеописанные особенности фармакодинамики L-лизина эсцината, представляется целесообразным его использование при ВД.

Целью исследования было оценить эффективность L-лизина эсцината в терапии цефалгического, атактического и астенического синдромов у пациентов с хронической ишемией головного мозга, обусловленной преимущественно венозными нарушениями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящая работа выполнена на базе неврологического отделения ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова. Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в наблюдательной программе.

В наблюдательной программе приняли участие 60 пациентов с достоверным диагнозом «хроническая ишемия головного мозга», выставленным в соответствии с диагностическими критериями, предложенными В.А. Парфеновым (2015) [17], и с признаками системной венозной недостаточности, а также клиническими признаками венозной энцефалопатии, включавшими: утренние головные боли, ощущение тяжести в голове, шум в голове, наличие венозной сети на лице.

Критериями включения в программу были: возраст от 55 до 80 лет; достоверный диагноз хронической ишемии головного мозга; признаки периферической и центральной венозной недостаточности; цефалгический синдром; астеническое состояние на момент включения в исследование в соответствии с диагностическими критериями; атактический синдром; стабильный клинический, неврологический или гемодинамический статус пациента в течение 28 дней на момент включения в исследование.

Критериями невключения в программу были: когнитивное расстройство (деменция), влияющее на возможность участия в программе (оценка по краткой шкале оценки психического статуса на момент включения менее 24 баллов); нежелание сотрудничать в рамках программы; тяжелая степень инвалидности (неспособность к самостоятельному передвижению, трудности в самообслуживании); неспособность выполнять любую из процедур программы (например, наличие грубой афазии вследствие ранее перенесенного инсульта); тяжелая депрессия/тревога (14 и более баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS), требующая консультации психиатра; выраженные нарушения функции почек или печени; тяжелая сердечная недостаточность; повышенная чувствительность к L-лизина эсцинату или винпоцетину, или их компонентам; прием любых других препаратов, способных влиять на головную боль, астению, атактические нарушения, за исключением используемых для терапии основного заболевания.

Все пациенты методом случайного отбора были разделены на две группы по 30 человек. Пациенты основной группы получали L-лизина эсцинат по 10 мл на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно, контрольной группы — винпоцетин по 2 мл на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно. Курс лечения в обеих группах составил 10 дней.

Ведущими клиническими синдромами в обеих группах были астенический (в соответствии с диагностическими критериями), цефалгический и атактический. Возраст пациентов варьировал от 55 до 80 лет (средний возраст $63,21 \pm 6,34$ года), статистически значимо по этому показателю группы не различались ($p=0,632$) — средний возраст пациентов основной группы составил $64,57 \pm 7,12$ года, контрольной группы — $62,83 \pm 8,06$ года. Мужчин в основной группе было 13, в контрольной — 16.

Все пациенты имели широкий набор сосудистых факторов риска. Пациенты с артериальной гипертензией 1–2-й степени принимали стандартный набор антигипертензивных препаратов в разных комбинациях: диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов и β -адреноблокаторы. В основной группе дислипидемия выявлена у 18 пациентов, сахарный диабет 2 типа — у 4, в контрольной группе — у 21 и 2 человек соответственно. У 11 пациентов основной группы и у 9 — контрольной в анамнезе отмечалось варикозное расширение вен нижних конечностей. Инфарктов и инсультов у пациентов до включения в программу не отмечалось.

Продолжительность наблюдательной программы составила 10 дней, что соответствовало продолжительности курса внутривенных инфузий.

Программой было предусмотрено 3 визита к врачу.

♦ *Визит скрининга (визит 1)*, в ходе которого проводилась оценка соответствия критериям включения/невключения, в т. ч. с использованием краткой шкалы пси-

хического статуса (MMSE) и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

♦ *Визит начала лечения (визит 2)* — как правило, проходил в один день с первым визитом, в отдельных случаях на следующий день. Он включал оценку по модифицированной шкале оценки астении (MFI-20), 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) головной боли (100 мм — максимально выраженная боль, 0 мм — отсутствие боли), субъективной шкале неврологических расстройств (СШНР; данная шкала состоит из десяти ВАШ, в каждой из которых 0 соответствует отсутствию симптомов, а 10 — максимально выраженной симптоматике; учитываются следующие клинические показатели: головокружение, неустойчивость, шум в ушах, тяжесть в голове, параметры памяти, внимания, утомляемость и качество сна) [12]. Также использовали шкалу Тинетти, которая включает в себя два блока для оценки общей устойчивости и походки. Суммарная оценка степени нарушений общей двигательной активности имеет следующую градацию: 0–20 — значительная степень, 21–33 — умеренная, 34–38 — легкая, 39–40 — норма. Кроме того, проводилось офтальмологическое обследование с определением застоя на глазном дне, сужения артерий, расширения вен, ступеванности дисков зрительных нервов — определяли только наличие или отсутствие признака. Дуплексное сканирование сосудов (вен) проводили в горизонтальном положении после 10 мин отдыха. Оценивали скорость кровотока по венам Розенталя, угловым венам глаза, луковичам внутренних яремных вен и по позвоночным венам.

Все обследования проводили до введения первой дозы препарата.

♦ *Визит окончания лечения (визит 3)* — назначался через 10 дней после визита 2 и включал обследование, аналогичное обследованию, проведенному на визитах 1 и 2.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием непараметрических методов при сравнении зависимых и независимых групп (корреляционный анализ Спирмена, t-тест для парных случаев и тест Вилкоксона). Для оценки равномерности распределения использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Для дихотомических переменных использовали анализ с применением таблиц 2×2 и критерия Мак-Немара. Учитывая преимущественную неравномерность распределения показателей, данные представляли в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me [Q25; Q75]). В отдельных случаях для большей репрезентативности использовали среднее и среднеквадратическое отклонение. Различия между показателями считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цефалгический синдром. На визите начала лечения в основной группе выраженность головной боли по ВАШ соответствовала среднему уровню (43 мм). На фоне терапии L-лизина эсцинатом ее интенсивность статистически значимо уменьшилась почти в 2 раза, составив 26,5 мм ($p=0,000$; рис. 2А). В контрольной группе на визите начала лечения показатель интенсивности головной боли был несколько меньше, 38 мм, однако статистически значимая разница между группами отсутствовала ($p=0,307$). На визите 3 интенсивность головной боли статистически незначимо снизилась ($p=0,909$; рис. 2В). При этом после окончания лечения выраженность головной боли в группе пациентов, получавших

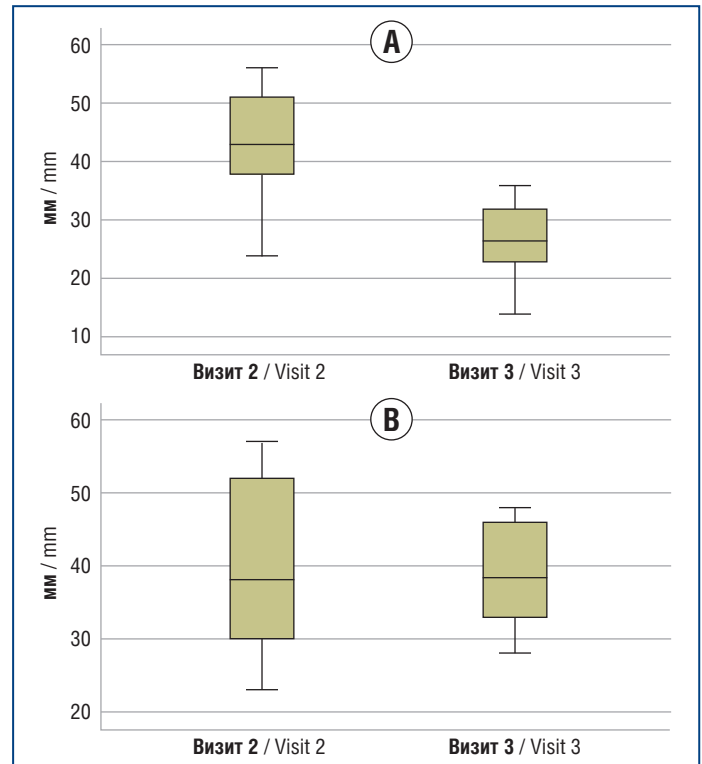


Рис. 2. Показатели интенсивности головной боли по ВАШ в основной (А) и контрольной (В) группах до и после лечения

Fig. 2. Headache intensity indicators by VAS in the main (A) and control (B) groups before and after treatment

L-лизина эсцинат, была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе ($p=0,0000$). При проведении корреляционного анализа на визите 3 выявлена высокодостоверная корреляция с низким уровнем головной боли в группе пациентов, получивших L-лизина эсцинат ($r=0,674$; $p=0,000$), чего не отмечалось в контрольной группе.

Неврологические жалобы. Как правило, пациенты с ХЦВБ предъявляют целый ряд жалоб, которые сложно стандартизировать, для этого нами была использована СШНР [12]. В основной группе пациентов на визите начала лечения оценка по СШНР (28 баллов) соответствовала умеренной интенсивности субъективных жалоб, на фоне терапии L-лизина эсцинатом отмечено умеренное уменьшение жалоб до 23,5 балла по СШНР ($p=0,035$; рис. 3А). В контрольной группе исходная оценка по СШНР составила 37 баллов, что недостоверно превышало показатель в основной группе ($p=0,72$). По результатам лечения винпоцетином также отмечено статистически значимое улучшение показателя по СШНР до 26,5 балла ($p=0,007$; рис. 3В) в отсутствие отличий от показателя в основной группе ($p=0,127$).

Оценка двигательной активности. Характерным симптомом цереброваскулярной патологии является нарушение ходьбы, вызванное разными причинами, включая вестибулярные нарушения, постуральную фобическую неустойчивость и нарушения центрального генеза. Нередко данные причины оказывают комбинационное влияние и выделить главную практическую невозможность. Тем не менее шкала Тинетти является удобным инструментом для оценки нарушений ходьбы вне зависимости от причины.

В группе пациентов, получавших L-лизина эсцинат, на визите начала лечения суммарная клиническая оценка была рав-

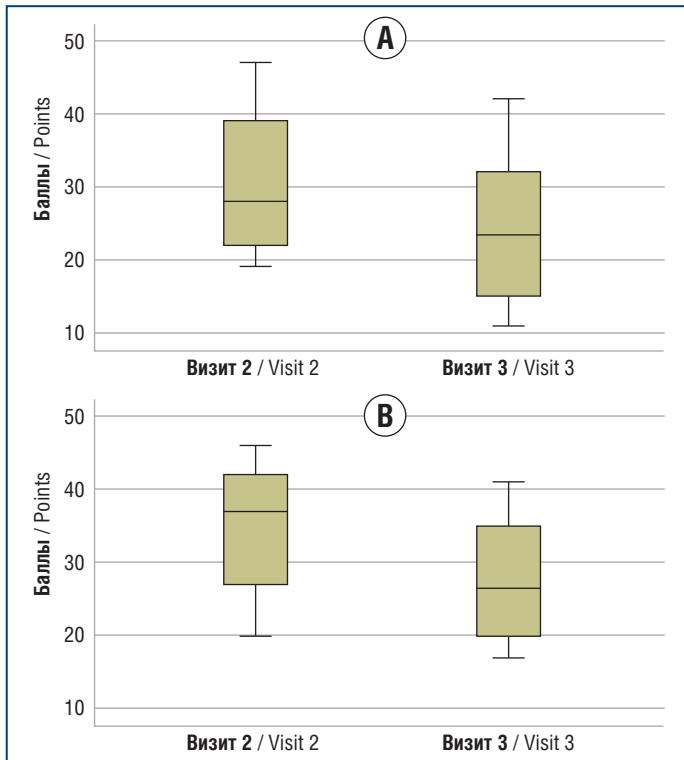


Рис. 3. Показатели по СШНР в основной (А) и контрольной (В) группах до и после лечения

Fig. 3. Indicators by SNIS in the main (A) and control (B) groups before and after treatment

на 25 баллов, что соответствовало умеренным нарушениям ходьбы. На фоне проведенной терапии отмечено статистически значимое улучшение ходьбы, медиана показателя при этом составила 36 баллов ($p=0,000$), указывая на легкие нарушения (рис. 4А). У пациентов контрольной группы исходная суммарная клиническая оценка составила 24 балла, на фоне лечения выросла до 31,5 балла ($p=0,000$; рис. 4В). Межгрупповой анализ выявил, что на визите скрининга группы статистически значимо не различались, а вот на фоне терапии у пациентов, получавших L-лизина эсцинат, нарушения общей двигательной активности стали достоверно менее выраженными ($p=0,000$). Также в основной группе на визите окончания лечения выявлялась отрицательная корреляционная связь с оценкой по шкале Тинетти, что указывало на более благоприятное влияние терапии ($r=-0,563$; $p=0,000$).

Оценка эмоциональных нарушений и астенических расстройств. У пациентов обеих групп на визите скрининга согласно оценке по шкале HADS — 5,5 (3,0; 6,5) и 6 (2,5; 7,0) баллов в основной и контрольной группах соответственно — депрессия отсутствовала. При этом тревога достигала субклинически выраженного уровня — в основной группе 9,5 (6,5; 10,0) балла, в контрольной — 9 (7,0; 10,5) баллов ($p>0,05$). После окончания терапии уровень депрессии в группах не изменился, а оценка выраженности тревоги указывала на ее отсутствие: в основной группе — 6 (4,0; 7,5) баллов, в контрольной — 5,5 (3,5; 7,0) балла ($p>0,05$).

Исходная оценка по модифицированной шкале астении MFI-20 на визите скрининга в обеих группах соответствовала выраженной астении (табл. 1).

После завершения курса лечения в основной группе медиана суммарной клинической оценки по шкале MFI-20 составила 49 (44,0; 56,0) баллов, а в контрольной — 50 (46,0; 54,0) при отсутствии статистически значимых раз-

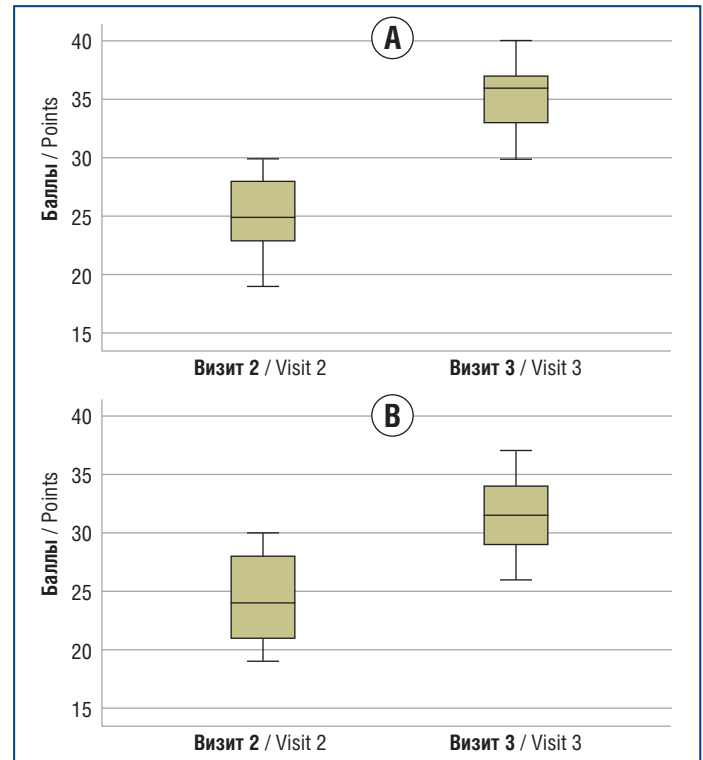


Рис. 4. Показатели по шкале Тинетти в основной (А) и контрольной (В) группах до и после лечения

Fig. 4. Indicators by Tinetti test in the main (A) and control (B) groups before and after treatment

Таблица 1. Результаты оценки (в баллах) пациентов основной и контрольной групп по MFI-20 до лечения

Table 1. Evaluation results (points) of patients in the main and control groups on the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) before treatment

Показатель Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
Общая астения General asthenia	15,0 (11,0; 17,0)	14,0 (11,0; 16,0)
Активность / Activity	14,0 (10,0; 17,0)	13,0 (11,0; 16,0)
Мотивация / Motivation	11,0 (8,0; 15,0)	11,0 (7,0; 14,0)
Физическая астения Physical asthenia	13,0 (10,0; 16,0)	13,0 (11,0; 14,0)
Психическая астения Mental asthenia	10,0 (10,0; 16,0)	12,0 (9,0; 16,0)
Суммарная оценка Total score	64 (57; 71)	66 (51; 74)

личий между группами ($p=0,564$). Отмечено статистически значимое уменьшение выраженности астенического синдрома на фоне лечения как L-лизина эсцинатом ($p=0,031$), так и винпоцетином ($p=0,038$).

Оценка офтальмологических показателей. Ни у одного пациента не было выявлено застойных явлений на глазном дне. У 2 пациентов основной группы и у 1 — контрольной наблюдалась ступеванность дисков зрительных нервов. Следует отметить, что у этих пациентов отмечалось довольно выраженное течение артериальной гипертензии, с часты-

ми кризами, высоким «рабочим» артериальным давлением и большим количеством принимаемых гипотензивных препаратов. Сужение сосудов артериального русла глазного дна выявлено у 24 пациентов основной группы и у 22 — контрольной. На фоне терапии в обеих группах отмечено незначительное уменьшение количества пациентов с указанным признаком, но статистически значимо группы не различались. В то же время выявленное до лечения расширение вен у 26 пациентов основной группы и 28 пациентов контрольной группы к концу лечения сохранилось у 12 ($p=0,000$) и 24 ($p=0,254$) пациентов соответственно, что свидетельствует о выраженном венозотоническом эффекте L-лизина эсцината.

Оценка ультразвуковых показателей венозного церебрального кровотока. Как правило, при оценке церебральной венозной гемодинамики определяются следующие показатели: скорость кровотока по тем или иным венам и их диаметры [15, 16].

На фоне лечения в обеих группах отмечено статистически значимое изменение скорости кровотока почти по всем исследуемым венам. Так, в основной группе пациентов, получавших терапию L-лизина эсцинатом, статистически значимо снизилась скорость кровотока по венам Розенталя, угловым венам глаза и позвоночным венам. Эти изменения свидетельствуют о перераспределении церебрального венозного кровотока, возможно, о включении каких-либо дополнительных путей оттока венозной крови (табл. 2). В контрольной группе также отмечено некоторое снижение скорости кровотока по венам Розенталя и позвоночным венам, менее выраженное, чем в основной группе. Скорость по луковицам яремных вен была достаточно высокой на обоих визитах и на фоне проведенной терапии никак не изменилась, что вполне объяснимо: как уже было отмечено выше, основной отток в горизонтальном положении осуществляется именно по яремным венам, кроме того, луковицы представляют собой сосуды достаточно большого диаметра, и это влияет на скорость кровотока. При проведении корреляционного анализа выявлено, что нормализация скорости кровотока по венам Розенталя и по угловым венам глаза была связана с группой пациентов, получавших L-лизина эсцинат ($r=-0,340$, $p=0,008$; $r=-0,552$, $p=0,000$ соответственно).

Следует отметить, что значимых нежелательных реакций в ходе настоящей работы не зарегистрировано: у 4 пациентов основной группы отмечалась локальная реакция в виде жжения и покраснения по ходу вены, в которую

проводилась инфузия; у 6 пациентов контрольной группы зафиксировано умеренное снижение артериального давления, не потребовавшее отмены терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование объективно показывает эффективность терапии венозотропными препаратами у пациентов с ХЦВБ. Очевидно, что не существует жестких диагностических критериев хронической церебральной венозной недостаточности. Те критерии включения в исследование, которые были использованы, носят отчасти субъективный характер. Однако полученные в ходе настоящей работы клинические и инструментальные данные, свидетельствующие об эффективности венозотропного препарата L-лизина эсцината, доказывают правильность выбора указанных критериев включения в программу. На фоне терапии L-лизина эсцинатом отмечено уменьшение головной боли — наиболее типичного признака заинтересованности венозного русла при хронической ишемии головного мозга, уменьшение количества субъективных жалоб, улучшение ходьбы, а также нормализация эмоционального статуса и снижение астенических расстройств. Кроме того, выявлено объективное улучшение состояния венозного русла глазного дна и изменение показателей венозного кровотока по данным дуплексного сканирования. Следует отметить, что винпоцетин также оказывал благоприятное влияние в плане уменьшения ряда симптомов, однако у L-лизина эсцината эффективность была существенно выше. Учитывая заметное влияние на показатели венозной макрогемодинамики, можно допустить, что данный препарат будет влиять и на сосуды микроциркуляторного русла, в т. ч. нормализуя сочетанную работу венозной и лимфатической систем. Однако данное предположение нуждается в проверке.

Ультразвуковое исследование церебрального кровотока применяется как стандартный высокоэффективный способ оценки состояния мозговой гемодинамики, однако в отличие от оценки артериального русла оценка венозного кровотока представляет определенные сложности, которые обусловлены целым рядом особенностей строения венозного русла и кровотока (венозный кровоток характеризуется большой вариабельностью скоростных показателей), а также зависимостью от положения тела в пространстве. Известно, что в горизонтальном положении отток 90% кро-

Таблица 2. Показатели скорости кровотока (в см/с) по мозговым венам в основной и контрольной группах
Table 2. Cerebral venous flow velocity (cm/s) in the main and control groups

Сосуд Vessel	Основная группа / Main group			Контрольная группа / Control group			$p^{\#}$
	Визит 2 / Visit 2	Визит 3 / Visit 3	p^*	Визит 2 / Visit 2	Визит 3 / Visit 3	p^*	
Вены Розенталя Veins of Rosenthal	20,50 (17,75; 23,25)	16,00 (14,00; 18,00)	0,000	18,50 (15,75; 21,00)	16,50 (14,75; 19,00)	0,041	0,009
Угловые вены глаза Angular veins	18,00 (16,00; 19,25)	15,00 (12,00; 17,00)	0,000	15,00 (13,00; 17,25)	14,00 (12,00; 17,00)	0,282	0,000
Луковицы яремных вен Bulbs of jugular veins	49,00 (44,75; 53,00)	50,00 (44,75; 57,00)	0,480	48,50 (44,00; 51,00)	49,50 (44,00; 56,00)	0,398	0,519
Позвоночные вены Vertebral veins	26,00 (23,00; 28,25)	24,50 (22,75; 26,00)	0,003	27,00 (24,00; 28,25)	24,00 (21,75; 27,00)	0,009	0,806

Примечание. С целью обеспечения репрезентативности данных результаты по правому и левому сосудистым бассейнам обчислены единым блоком. Статистическая значимость различий: p^* — между показателями на визитах 2 и 3, $p^{\#}$ — между группами на визите 3.

Note. For the purpose of data representativeness, the results for the right and left vascular pools were calculated as a single block. The statistical significance of the differences: p^* — between the indicators at visits 2 and 3, $p^{\#}$ — between the groups at visit 3.

ви происходит по яремным венам, а в вертикальном положении вследствие падения давления внутри яремных вен происходит их коллапс с полным или почти полным прекращением кровотока по ним [18, 19].

Результаты, полученные в ходе настоящей работы, во многом согласуются с ранее проведенными исследованиями. Так, по данным Е.И. Чукановой и соавт. [6], у пациентов, получавших L-лизина эсцинат, достоверное улучшение гемодинамики по венам Розенталя достигнуто уже к концу первого курса лечения (1-я нед.). Второй курс лечения привел к статистически значимому улучшению кровотока по всем исследуемым венам и синусам в сравнении с кровотоком у пациентов в группе контроля [6]. В работе Е.Н. Дьяконовой и соавт. [7] у пациентов с вегетативной дистонией и венозной церебральной дисциркуляцией оценивалось состояние церебральной гемодинамики с помощью комплексного ультразвукового исследования функционального состояния микроциркуляции путем проведения лазерной доплеровской флоуметрии до и через 10 дней после курса применения L-лизина эсцината. Авторы также выявили, что L-лизина эсцинат положительно влияет на венозный отток из полости черепа, значительно улучшает функционирование системы микроциркуляции.

Особенностью нашей работы можно считать использование в качестве препарата сравнения винпоцетина, который, по данным ряда исследователей, обладает определенным венотропным эффектом при лечении хронической цереброваскулярной патологии [4, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что L-лизина эсцинат достоверно уменьшает головную боль, купирует эмоциональные и астенические расстройства, улучшает показатели субъективной шкалы неврологических расстройств и двигательной активности. Препарат оказал выраженное влияние на состояние вен глазного дна, позволил нормализовать скорость кровотока в глубоких венах и в целом снизить явления венозного застоя в сосудах головного мозга.

Исследование показало, что венотонический препарат L-лизина эсцинат целесообразно назначать пациентам с хронической ишемией головного мозга, особенно если имеются признаки венозной недостаточности. Важным практическим аспектом при этом является быстрое наступление эффекта: уже через 10 дней терапии у пациентов отмечалось существенное клиническое улучшение. Кроме того, в ходе исследования не было зарегистрировано значимых нежелательных реакций, за исключением локальных, которые устраняются при уменьшении скорости введения препарата.

Литература

1. Шукин И.А., Лебедева А.В., Фидлер М.С. Хронические цереброваскулярные заболевания — патогенетическая коррекция. Медицинский совет. 2016;(8):68–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-8-68-75.
2. Schmidt R., Petrovic K., Ropele S. et al. Progression of Leukoaraiosis and Cognition. *Stroke*. 2007;38:2619–2625.
3. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Хроническая церебральная венозная недостаточность. Этиология, клиника, лечение. Поликлиника. 2018;1(1):23–27.
4. Белова Л.А., Машин В.В., Моисеев М.Ю., Белов Д.В. Нарушение мозгового венозного кровотока у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(4):29–34.

5. Белова Л.А., Никитин Ю.М., Машин В.В., Белов В.Г. Применение алгоритма комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга при гипертонической энцефалопатии. *SonoAce Ultrasound*. 2011;22:40–47.
6. Чуканова Е.И., Мамаева Х.И., Чуканова А.С. Лечение хронической церебральной венозной недостаточности: изучение влияния L-лизина эсцината. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(7):37–41.
7. Дьяконова Е.Н., Федин А.И., Макирова В.В., Горбунов В.Н. L-лизина эсцинат в лечении микроциркуляторных расстройств при нарушении интракраниального венозного оттока у пациентов с синдромом вегетативной дистонии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(9):42–50.
8. Pliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med*. 2012;4:147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
9. Pliff J.J., Chen M.J., Plog B.A. et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2014;34(49):16180–16193. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.
10. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–377. DOI: 10.1126/science.1241224.
11. Benveniste H., Liu X., Koundal S. et al. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology*. 2019;65(2):106–119. DOI: 10.1159/000490349.
12. Reeves B.C., Karimy J.K., Kundishora A.J. et al. Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends Mol Med*. 2020;26(3):285–295. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.11.008.
13. Бурцев Е.М., Сергиевский С.Б., Асратян С.А. Варианты церебральной артериальной и венозной ангиоархитектоники при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999;99(4):45–47.
14. Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E. et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):392–399. DOI: 10.1136/jnnp.2008.157164.
15. Усенко Л.В., Слива В.И., Криштафор А.А., Воротилицев С.М. Применение L-лизина эсцината при купировании локальных отеков в церебральной и спинальной нейрохирургии и реаниматологии. *Новости медицины и фармации*. 2002;3:7–8.
16. Парфенов В.А. Использование L-лизина эсцината при заболеваниях центральной нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(4):99–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-355.
17. Парфенов В.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Применение нафтидрофурила. *Медицинский совет*. 2015;(18):11–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-18-11-17.
18. Dawson E.A., Secher N.H., Dalsgaard M.K. et al. Standing up to the challenge of standing: a siphon does not support cerebral blood flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(4):R911–R914. DOI: 10.1152/ajpregu.00196.2004.
19. Zouaoui A., Hidden G. The cervical vertebral venous plexus, a drainage route for the brain. *Surg Radiol Anat*. 1989;11(1):79–80. DOI: 10.1007/BF02102252.
20. Парфенов В.А., Живолупов С.А., Захаров В.В. и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в неврологической практике (материалы «круглого стола»). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):139–145. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-139-145.

References

1. Schukin I.A., Lebedeva A.V., Fidler M.S. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic management. *Medical Council*. 2016;(8):68–75 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-8-68-75.
2. Schmidt R., Petrovic K., Ropele S. et al. Progression of Leukoaraiosis and Cognition. *Stroke*. 2007;38:2619–2625.
3. Chukanova E.I., Chukanova A.S., Mamaeva Kh.I. Chronic cerebral venous insufficiency. Etiology, clinic, treatment. *Polyclinic*. 2018;1(1):23–27 (in Russ.).
4. Belova L.A., Mashin V.V., Moiseev M.Yu., Belov D.V. Cerebral venous blood flow disorders in patients with arterial hypertension and chronic brain ischemia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(4):29–34 (in Russ.).
5. Belova L.A., Nikitin Yu.M., Mashin V.V., Belov V.G. Application of the algorithm for complex ultrasound examination of the vascular system of the brain in hypertensive encephalopathy. *SonoAce Ultrasound*. 2011;22:40–47 (in Russ.).

6. Chukanova E.I., Mamaeva Kh.I. Treatment of chronic cerebral venous insufficiency: a study on an effect of L-lysine aescinat. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016;116(7):37–41 (in Russ.).
7. The use of L-lysine aescinat in the treatment of microcirculatory disturbances in patients young and middle age with violation of the intracranial venous outflow. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016;116(9):42–50 (in Russ.). DOI: 10.17116/inevro20161169142–50.
8. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med.* 2012;4:147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
9. Iliff J.J., Chen M.J., Plog B.A. et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci.* 2014;34(49):16180–16193. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.
10. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373–377. DOI: 10.1126/science.1241224.
11. Benveniste H., Liu X., Koundal S. et al. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology.* 2019;65(2):106–119. DOI: 10.1159/000490349.
12. Reeves B.C., Karimy J.K., Kundishora A.J. et al. Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends Mol Med.* 2020;26(3):285–295. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.11.008.
13. Burtsev E.M., Sergievsky S.B., Asratyan S.A. Variants of cerebral arterial and venous angioarchitectonics in discirculatory encephalopathy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 1999;99(4):45–47 (in Russ.).
14. Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E. et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(4):392–399. DOI: 10.1136/jnnp.2008.157164.
15. Usenko L.V., Sliva V.I., Krishtafor A.A., Vorotilishchev S.M. The use of L-lysine aescinat in the relief of local edema in cerebral and spinal neurosurgery and resuscitation. *News of medicine and pharmacy.* 2002;3:7–8 (in Russ.).
16. Parfenov V.A. Use of L-lysine aescinate in central nervous system diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(4):99–104 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2011-355.
17. Parfyonov V.A. Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. Application of naftidrofuryl. *Medical Council.* 2015;(18):11–17 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2015-18-11-17.
18. Dawson E.A., Secher N.H., Dalsgaard M.K. et al. Standing up to the challenge of standing: a siphon does not support cerebral blood flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(4):R911–R914. DOI: 10.1152/ajpregu.00196.2004.
19. Zouaoui A., Hidden G. The cervical vertebral venous plexus, a drainage route for the brain. *Surg Radiol Anat.* 1989;11(1):79–80. DOI: 10.1007/BF02102252.
20. Parfenov V.A., Zhivolupov S.A., Zakharov V.V. et al. Chronic cerebrovascular diseases: use of vinpocetine in neurological practice (Round Table proceedings). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):139–145 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-139-145.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Щукин Иван Александрович — к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6308-9706.

Фидлер Михаил Сергеевич — ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6464-521X.

Кольцов Иван Александрович — ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9900-4073.

Контактная информация: Щукин Иван Александрович, e-mail: ivashchukin@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 07.08.2020, поступила после рецензирования 20.08.2020, принята в печать 31.08.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Ivan A. Shchukin — *Can. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6308-9706.

Mikhail S. Fiedler — Assistant Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6464-521X.

Ivan A. Koltsov — Assistant Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9900-4073.

Contact information: Ivan A. Shchukin, e-mail: ivashchukin@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 07.08.2020, revised 20.08.2020, accepted 31.08.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-552-559

Монотерапия препаратами вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у взрослых

А.Б. Кожокару^{1,3}, А.С. Орлова², В.И. Шмырев³, Е.С. Акарачкова⁴, Д.И. Лебедева⁵¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия³ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва, Россия⁴АНО «Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия⁵ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: вальпроевая кислота (ВК) является классическим, хорошо зарекомендовавшим себя препаратом для лечения эпилепсии, однако исследований по оценке ее эффективности и переносимости с учетом значений индекса эпилептиформной активности (ИЭА) при инициальной монотерапии проведено недостаточно.

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость монотерапии препаратами ВК у пациентов с впервые выявленной эпилепсией.

Материал и методы: в неконтролируемое исследование включено 63 пациента (в т. ч. 37 (58,7%) мужчин) с фокальной эпилепсией (ФЭ; 24 (38,1%)) и идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсией (ИГЭ; 39 (61,9%)) в возрасте старше 18 лет (средний возраст $31,49 \pm 12,29$ года). Всем пациентам при каждом визите (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес. терапии) проводили видеомониторинг электроэнцефалографии с оценкой ИЭА (суммарный, до сна, во время сна, во время фрагментарных пробуждений, после сна). Эффективность терапии оценивали, учитывая частоту приступов: отсутствие приступов (медикаментозная ремиссия), снижение их частоты более чем на 50% (респондеры), менее чем на 50% (недостаточный эффект), удержание на терапии, увеличение частоты приступов относительно исходной и/или появление нового типа приступов (агравация). Общая продолжительность исследования составила 12 мес.

Результаты исследования: суммарный ИЭА у пациентов с ИГЭ до начала лечения был в 2,7 раза выше, чем у пациентов с ФЭ (37,41 и 13,69 соответственно). Уже через 1 мес. после начала лечения он уменьшился до 4,08 и 2,56 при ИГЭ и ФЭ соответственно ($p < 0,001$) и продолжал снижаться в течение всего периода наблюдения. Удержание на монотерапии было достигнуто у 51 (81%) пациента, из них 15 (62,5%) с ФЭ и 36 (92,3%) с ИГЭ. Непереносимые нежелательные явления развились всего у 6 (9,8%) человек.

Заключение: ВК является эффективным препаратом для инициального лечения ФЭ и ИГЭ в монотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: идиопатическая эпилепсия, генетическая генерализованная эпилепсия, фокальная эпилепсия, индекс эпилептиформной активности, вальпроевая кислота, монотерапия, нежелательные явления.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кожокару А.Б., Орлова А.С., Шмырев В.И. и др. Монотерапия препаратами вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у взрослых. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):552–559. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-552-559.

Monotherapy with valproic acid for newly diagnosed epilepsy in adults

A.B. Kozhokaru^{1,3}, A.S. Orlova², V.I. Shmyrev³, E.S. Akarachkova⁴, D.I. Lebedeva⁵¹Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation²Sechenov University, Moscow, Russian Federation³Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation⁴International Society of Stress «Stress Under Control», Moscow, Russian Federation⁵Tumen State Medical University, Tumen, Russian Federation

ABSTRACT

Background: valproic acid (VA) is a classic, well-proven medication for the epilepsy treatment, but there have not been enough studies to evaluate its efficacy and tolerability in correlation with the epileptiform activity index (EAI) during initial monotherapy.

Aim: to evaluate the efficacy and tolerability of monotherapy with VA medications in patients with newly diagnosed epilepsy.

Patients and Methods: 63 patients (including 37 (58.7%) men) with focal epilepsy (FE; 24 (38.1%)) and idiopathic (genetic) generalized epilepsy (IGE; 39) over the age of 18 years (average age — 31.49 ± 12.29 years) were included in the single-arm study (61.9%). All patients at each visit (initially, after 1, 3, 6 and 12 months of therapy) had EEG-video monitoring with an evaluation of EAI (total; before sleep; during sleep; during fragmented awakenings; after sleep). Therapy efficacy was evaluated considering the frequency of seizures: no seizures (medically induced remission); reduced frequency by more than 50% (responders) / less than 50% (lack of effect); therapy retention; increased frequency of seizures relative to the basic level; emergence of a new seizure type (aggravation). Total duration of the study was 12 months.

Results: total EAI in patients with IGE before treatment was 2.7 times higher than in patients with FE (37.41 and 13.69, respectively). 1 month after the treatment initiation, it decreased to 4.08 and 2.56 in IGE and FE, respectively ($p < 0.001$), and continued to decrease during the entire follow-up period. Monotherapy retention was achieved in 51 (81%) patients, including 15 (62.5%) with FE and 36 (92.3%) with IGE. Intolerable adverse events developed in only 6 (9.8%) patients.

Conclusion: VA is an effective medicine for the initial treatment of FE and IGE in monotherapy.

KEYWORDS: idiopathic epilepsy, genetic generalized epilepsy, focal epilepsy, epileptiform activity index, valproic acid, monotherapy, adverse events.

FOR CITATION: Kozhokaru A.B., Orlova A.S., Shmyrev V.I. et al. Monotherapy with valproic acid for newly diagnosed epilepsy in adults. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(9):552–559. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-552-559.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия серьезно влияет на прямые и не прямые затраты в сфере здравоохранения [1], а также на качество жизни пациентов [2]. Клинические рекомендации по лечению эпилепсии предполагают назначение противоэpileптических препаратов (ПЭП) с целью предотвращения возникновения приступов [3, 4]. Правильный выбор ПЭП может обеспечить раннее облегчение симптомов, уменьшение или устранение побочных эффектов, улучшить прогноз и снизить финансовое бремя для пациентов. При впервые выявленной эпилепсии лечение рекомендуется начинать с монотерапии ПЭП, при неудовлетворительных результатах проводится замена на монотерапию другим ПЭП [4]. Назначение нескольких ПЭП обычно предполагается в случаях, когда несколько попыток монотерапии ПЭП не позволили достичь контроля над приступами. При применении современных ПЭП долгосрочного контроля удается достичь у 70% пациентов с эпилепсией [5]. При установлении точного диагноза эпилепсии пациентам требуется долгосрочная терапия ПЭП.

Вальпроевая кислота (ВК) (вальпроат, препараты ВК), обладающая широким спектром противоэpileптической активности, применяется для лечения практически всех типов эpileптических приступов и синдромов, хотя максимальную ценность препарат представляет для лечения идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) [6, 7]. Хотя ВК обладает сходной или чуть меньшей эффективностью, чем карбамазепин, в отношении фокальных приступов [8], проблемы с переносимостью препарата в некоторых случаях требуют выбора другого ПЭП для лечения фокальной эпилепсии (ФЭ), особенно у женщин [9, 10]. ВК рассматривают как препарат первой линии для лечения генерализованных эpileптических синдромов [11, 12], за исключением случаев, когда имеются специфические противопоказания. В ходе крупного рандомизированного клинического исследования, включавшего детей и взрослых с впервые выявленной генерализованной или неклассифицированной эпилепсией, показатель удержания на лечении (комбинированный показатель эффективности и переносимости) был значительно лучше при применении ВК, чем при использовании ламотриджина или топирамата [13].

В России препараты ВК применяются уже более 25 лет [7], однако исследований по оценке их эффективности и переносимости при впервые выявленной эпилепсии у взрослых проведено недостаточно. Кроме того, отсутствуют работы по оценке эффективности ВК с использованием количественной оценки активности головного мозга на основании данных электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость монотерапии препаратами ВК у пациентов с впервые выявленной эпилепсией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В неконтролируемое клиническое исследование было включено 63 пациента: с ФЭ — 24 (38,1%), с ИГЭ — 39 (61,9%). Среди обследованных было 37 (58,7%) мужчин и 26 (41,3%) женщин в возрасте от 18 до 78 лет (средний возраст $29,37 \pm 12,17$ года).

Критерии включения: 1) впервые выявленная ФЭ/ИГЭ; 2) подписанное информированное согласие на участие в исследовании, в котором, в частности, были описаны все риски, связанные с приемом ВК.

Критерии исключения: 1) неподтвержденный диагноз эпилепсии и неэpileптические приступы; 2) медикаментозная/спонтанная ремиссия (отсутствие эpileптических приступов); 3) идиопатические (генетические) возраст-зависимые формы ФЭ; 4) тяжелая соматическая патология, декомпенсация хронических заболеваний; 5) онкологические, в т. ч. нейроонкологические, заболевания; 6) беременность и лактация; 7) отказ от участия в исследовании.

Продолжительность исследования составила 12 мес., включая 5 контрольных визитов (табл. 1). Суточная доза ВК составляла $18,6 \pm 3,5$ мг/кг (от 11 до 28 мг/кг). Титрование проводилось по стандартной схеме (250 мг/нед.). Если возникала необходимость в смене терапии вследствие недостаточной эффективности или развивались непереносимые нежелательные явления (НЯ), то назначался дополнительный визит.

Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями Международной противоэpileптической лиги (ILAE, 2014, 2017), принимая во внимание тип приступов, критерии эpileптического синдрома, современное определение заболевания [14, 15].

Всем пациентам проводили клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. Оценку уровня ВК в крови до приема препарата и через 2–2,5 ч после приема утренней дозы проводили при титровании через 1 мес. терапии, или при смене схемы терапии в связи с ее неэффективностью, или при возникновении НЯ (референсные значения 50–100 мкг/мл).

При каждом посещении проводили видеомониторинг ЭЭГ (4–24 ч), по результатам которого оценивали:

- ♦ доминирующий ритм, показатели альфа-, бета-, тета- и дельта-активности, регионарное замедление в тета- и дельта-диапазоне (в период бодрствования);
- ♦ наличие/отсутствие фаз и стадий сна, физиологических паттернов сна (во время сна);
- ♦ фокальную, диффузную и генерализованную эpileптиформную активность с расчетом усредненного количественного ИЭА, наличие эpileптических приступов (фокальных и генерализованных) и их субклинических паттернов (в бодрствовании до сна, во время сна, после сна и во время фрагментарных пробуждений).

Таблица 1. Дизайн исследования**Table 1.** Study design

Исследование Study	Визит 1 (исходно) Visit 1 (basic)	Визит 2 (через 1 мес.) Visit 2 (after 1 month)	Визит 3 (через 3 мес.) Visit 3 (after 3 months)	Визит 4 (через 6 мес.) Visit 4 (after 6 months)	Визит 5 (через 12 мес.) Visit 5 (after 12 months)
Постановка диагноза, подписание информированного согласия Diagnosis, signing of informed consent	+	–	–	–	–
Клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи Complete blood count, biochemical blood test, clinical urine test	+	+	+	+	+
Фармакомониторинг Therapeutic drug monitoring	–	+	–	–	–
Видеомониторинг ЭЭГ EEG-video monitoring	+	+	+	+	+
Определение ИЭА EAI evaluation	+	+	+	+	+
Эффективность терапии Therapy efficacy	–	+	+	+	+
НЯ / АЕ	–	+	+	+	+

Примечание. ИЭА — индекс эпилептиформной активности, НЯ — нежелательные явления, ЭЭГ — электроэнцефалография.

Note. EAI — epileptiform activity index; AE — adverse event, EEG — electroencephalography.

НЯ оценивали по шкале «Оценка побочных эффектов при лечении ПЭП» (SIDAED) [16]. При возникновении переносимых НЯ (<20 баллов) корректировали дозу ВК либо дополнительно назначали лекарственные препараты (симптоматическую терапию). При развитии непереносимых НЯ (≥20 баллов) проводили замену препарата.

Эффективность терапии ВК оценивали по следующим критериям: медикаментозная ремиссия (отсутствие приступов); выраженный ответ (респондеры; снижение частоты приступов более чем на 50%); недостаточный эффект (снижение частоты приступов менее чем на 50%); удержание на терапии (комплексный показатель эффективности/переносимости); фармакодинамическая аггравация (увеличение частоты приступов относительно исходной и/или появление нового типа приступов).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения SPSS 23.0, Statistica 8.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения показателей оценивали по критерию Колмогорова — Смирнова. Данные представляли как $M \pm SD$ (M — средняя, SD — стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиану (25-й и 75-й процентиля) — при ненормальном. Значимость различий

количественных учетных признаков между группами оценивали с помощью критерия Манна — Уитни, качественных учетных признаков — с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона. При значении коэффициента корреляции $r \leq 0,19$ корреляцию расценивали как очень слабую, 0,2–0,49 — как слабую, 0,5–0,69 — среднюю, 0,7–0,89 — сильную, более 0,9 — очень сильную.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов с ИГЭ основным эпилептическим синдромом была ювенильная абсансная эпилепсия ($n=17$; 43,6%), а также эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами пробуждения ($n=14$; 35,9%). Реже отмечались ювенильная миоклоническая эпилепсия ($n=7$; 17,9%) и фотосенситивная эпилепсия ($n=1$; 2,6%). У большинства пациентов с ФЭ была выявлена лобная эпилепсия ($n=13$; 54,2%), реже — височная ($n=9$; 37,5%) и теменная ($n=2$; 8,3%).

У трети пациентов ($n=19$; 30,2%) приступы были единичные (1 раз в полгода) и у второй трети — частые (≤3 в месяц; $n=20$; 31,7%). Редкие (1 раз в 2–3 мес.) приступы отмечались в 15 (23,8%) и очень частые (>3 в месяц) — в 9 (14,3%) наблюдениях (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика пациентов**Table 2.** Characteristics of patients

Показатель Parameter	ФЭ FE	ИГЭ IGE	Всего Total
Возраст, лет / Age, y.o.	37,08±12,36	28,05±11,04*	31,49±12,29
Возраст дебюта, лет Age in the onset, y.o.	36,0±12,8	25,28±9,88*	29,37±12,17
Пол, м / Gender, m	16 (66,7%)	21 (53,8%)	37 (58,7%)
Пол, ж / Gender, w	8 (33,3%)	18 (46,2%)	26 (41,3%)
Частота приступов ($\chi^2=34,071$; $p<0,001$): Incidence of seizures ($\chi^2=34.071$; $p<0.001$):			
единичные / single	—	19 (48,7%)	19 (30,2%)
редкие / rare	2 (8,3%)	13 (33,3%)	15 (23,8%)
частые / common	14 (58,3%)	6 (15,4%)	20 (31,7%)
очень частые / very common	8 (33,4%)	1 (2,6%)	9 (14,3%)
Кратность приступов ($\chi^2=17,176$; $p=0,001$): Frequency of seizures ($\chi^2=17.176$; $p=0.001$):			
одиночные / single	10 (41,7%)	34 (87,2%)	44 (69,8%)
повторные (двукратные) repeated (double)	7 (29,2%)	2 (5,1%)	9 (14,3%)
серийные / multiple	6 (25,0%)	1 (2,6%)	7 (11,1%)
эпилептический статус epileptic status	1 (4,1%)	2 (5,1%)	3 (4,8%)

Примечание. * Статистически значимые различия между пациентами с ФЭ и ИГЭ при $p < 0,05$. * Оценку сопряженности качественных признаков (кратность и частота приступов) проводили при помощи таблиц сопряженности с вычислением критерия Пирсона χ^2 .

Note. * Statistically significant differences between patients with FE and IGE at $p < 0.05$. * The contingency of qualitative characters (incidence and frequency of seizures) was evaluated using contingency tables with the calculation of the Pearson's chi-squared test.

Таблица 3. ИЭА на фоне проводимой терапии
Table 3. EAI in the setting of conducted therapy

ИЭА / AI		Визит 1 / Visit 1	Визит 2 / Visit 2	Визит 3 / Visit 3	Визит 4 / Visit 4	Визит 5 / Visit 5
Суммарный / Total	ИГЭ / IGE	37,41 [16,8; 79,22] [#]	4,08 [1,67; 8,68] ^{**}	4,55 [0,74; 16,76] [#]	0,75 [0; 5,7] [#]	1,07 [0; 5,41]
	ФЭ / FE	13,69 [7,42; 58,37]	2,56 [1,58; 8,3] [*]	1,99 [1,34; 4,35]	2,14 [0,51; 4,93]	1,5 [0,46; 3,03]
До сна / Before sleep	ИГЭ / IGE	1,52 [0; 3,52] [#]	0 [0; 0] ^{**}	0 [0; 0] [#]	0 [0; 0] [#]	0 [0; 0]
	ФЭ / FE	2,66 [0,56; 6,38]	0 [0; 1,29] [*]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Во время сна / During sleep	ИГЭ / IGE	2,75 [1,41; 4,56]	1,22 [0,62; 1,85] [*]	1,21 [0; 1,86]	0,6 [0; 1,35]	0,44 [0; 1,14]
	ФЭ / FE	3,22 [1,59; 7,72]	2,0 [1,26; 2,61]	1,46 [0,99; 2,14]	1,46 [0; 2,11]	1,27 [0,32; 1,58]
После сна / After sleep	ИГЭ / IGE	11,25 [4,79; 18,25] [#]	1,63 [0; 5,03] [*]	1,11 [0; 5,61]	0 [0; 2,19]	0 [0; 1,48]
	ФЭ / FE	5,82 [0; 9,65]	0 [0; 4,17] [*]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]

Примечание. Статистическая значимость различий: * по сравнению с показателем до начала лечения, # между группами на соответствующих сроках наблюдения при $p < 0,05$.

Note. Statistical significance of differences: * compared to the indicator before treatment initiation, # between groups at the corresponding follow-up periods at $p < 0.05$.

Таблица 4. Коррекция терапии у обследованных пациентов
Table 4. Therapy correction in examined patient

Терапевтическая тактика Treatment tactics	Визит 2 / Visit 2		Визит 3 / Visit 3		Визит 4 / Visit 4		Визит 5 / Visit 5	
	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE
Смена препарата (монотерапия) Drug replacement (monotherapy)	2 (8,3%)	1 (2,6%)	—	—	3 (12,5%)	—	—	—
Снижение дозы основного препарата и/или добавление второго препарата Dose tapering of the main drug and/or addition of the second drug	2 (8,3%)	—	1 (4,2%)	1 (2,6%)	—	1 (2,6%)	1 (4,2%)	—
ВК (монотерапия) / VA (monotherapy)	20 (83,4%)	38 (97,4%)	19 (79,2%)	37 (94,9%)	16 (87,5%)	36 (92,3%)	15 (62,5%)	36 (92,3%)

При оценке кратности приступов было выявлено, что у большинства пациентов приступы были одиночные ($n=44$; 69,8%), реже встречались повторяющиеся (двукратные) ($n=9$; 14,3%), серийные ($n=7$; 11,1%) и эпилептический статус ($n=3$; 4,8%) (см. табл. 2).

Индекс эпилептиформной активности. До начала лечения ИЭА был высоким у пациентов как с ФЭ, так и с ИГЭ. Суммарный ИЭА у пациентов с ИГЭ до начала лечения ВК был в 2,7 раза выше, чем у пациентов с ФЭ. Уже через 1 мес. после начала лечения он уменьшился в 9,2 и 5,3 раза при ИГЭ и ФЭ соответственно ($p < 0,01$) и продолжал снижаться в течение всего периода наблюдения. Такая же тенденция наблюдалась и при оценке ИЭА до, во время и после сна (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между величиной ИЭА до сна и возрастом пациентов ($r=0,347$; $p=0,005$), а также кратностью приступов ($r=0,252$; $p=0,046$). ИЭА во время сна также коррелировал с кратностью приступов ($r=0,310$; $p=0,013$). ИЭА во время фрагментарных пробуждений и после сна был взаимосвязан с эпилептическим синдромом ($r=-0,356$; $p=0,004$ и $r=-0,357$; $p=0,04$).

Изменения схемы терапии. На другой препарат было переведено 6 (9,5%) пациентов, дуотерапия была назначена 6 (9,5%) больным. В итоге на монотерапии ВК остался 51 (81%) пациент: 15 (62,5%) с ФЭ и 36 (92,3%) с ИГЭ (табл. 4).

Эффективность терапии. Как видно из представленных в таблице 5 данных, в целом ремиссия на фоне монотерапии ВК была достигнута в 61,6% наблюдений. Снижения частоты приступов на 50% и более удалось достичь у 19% пациентов.

Показатель удержания на терапии является производным от эффективности и переносимости ВК. Он включает пациентов в ремиссии и респондеров за минусом пациентов, у которых были выполнены отмена ВК и/или перевод на дуотерапию (табл. 6). Удержание на монотерапии констатировали у 51 (81%) пациента, из них 15 (62,5%) с ФЭ и 36 (92,3%) с ИГЭ.

Переносимость терапии. У 6 (9,5%) пациентов на визитах 2 и 3 на фоне лечения констатировали непереносимые НЯ, потребовавшие замены терапии (табл. 7). У 1 пациента с ФЭ непереносимые НЯ наблюдались на двух визитах (в обоих случаях проводилась замена препарата). Чаше НЯ развивались при ФЭ ($n=5$; 20,8%), реже — при ИГЭ ($n=1$; 2,6%). Среди НЯ были нарушения когнитивных функций, депрессии и поведенческие нарушения, реже возникали цефалгический синдром, диспепсические явления и аллергические реакции.

Фармакомониторинг ВК. При проведении фармакомониторинга выявлено, что у пациентов с ФЭ концентрация препарата до начала его приема и через 2 ч после приема составляла 73 (62,7; 79,0) мкг/мл и 80 (71,45; 87,5) мкг/мл соответственно, а у пациентов с ИГЭ — 69 (65,0; 78,0) мкг/мл и 79 (72,5; 86,5) мкг/мл соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Будучи представленными на рынке ПЭП с 1960-х гг., препараты ВК более чем за 60 лет экспериментальных исследований и клинического применения зарекомендовали себя как одни из наиболее эффективных ПЭП [17]. ВК действует не только на уровне синаптической щели,

Таблица 5. Эффективность терапии за 12-месячный период наблюдения**Table 5.** Therapy efficacy over a 12-month follow-up period

Терапия / Therapy	Отсутствие приступов No seizures		Снижение частоты на 50% и более (респондеры) Frequency reduction by 50% or more (responders)		Снижение частоты менее чем на 50% (недостаточный эффект) Frequency reduction of less than 50% (lack of effect)		Всего Total	
	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE
Монотерапия Monotherapy								
ВК / VA	8 (33,3%)	31 (79,5%)	7 (29,2%)	5 (12,8%)	—	—	15 (62,5%)	36 (92,3%)
Оскарбазепин / Oxcarbazepine	2 (8,3%)	—	—	—	1 (4,2%)	—	3 (12,5%)	—
Леветирацетам / Levetiracetam	2 (8,3%)	—	1 (4,2%)	—	—	—	3 (12,5%)	—
Дуотерапия Dual agent therapy								
ВК + окскарбазепин / VA + Oxcarbazepine	2 (8,3%)	1 (2,55%)	1 (4,2%)	—	—	—	3 (12,5%)	1 (2,55%)
ВК + леветирацетам / VA + Levetiracetam	—	1 (2,55%)	—	1 (2,55%)	—	—	—	2 (5,1%)
В целом по формам / Total by form	2 (8,3%)	2 (5,15%)	1 (4,2%)	1 (2,55%)	—	—	3 (12,5%)	3 (7,7%)
Общее количество / Total	4 (6,3%)		2 (3,2%)		—		6 (9,5%)	

но и за счет прямой и непрямой стимуляции конформационной адаптации нейронов. В частности, эффект ВК реализуется за счет модулирующего действия на глутаматергическую и ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, в сочетании с эпигенетическими механизмами, реализующимися путем прямого модулирующего действия на деацетилазы гистонов. Благодаря обширному терапевтическому потенциалу ВК ее препараты считаются препаратами выбора не только при эпилепсии с генерализованным началом, но также и при других типах эпилептических приступов, от фокальных до синдрома Леннокса — Гасто [17].

Наблюдавшаяся в ходе данного исследования частота достижения ремиссии без приступов (81%) была выше, чем в исследованиях других авторов [18–21], где данный показатель варьировал от 47 до 70%, и ниже, чем в исследовании B.J. Steinhoff et al. [22], — 83,3%. В исследовании К.Ю. Мухина [23] эффективность ВК составила 80%: 71% при симптоматической ФЭ, 86% при идиопатической и 90% при ИГЭ.

Таблица 6. Эффективность и удержание на терапии в группах наблюдения**Table 6.** Efficacy and therapy retention if follow-up groups

Показатель / Parameter	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	Всего / Total
Удержание на терапии ВК VA therapy retention	15 (62,5%)	36 (92,3%)	51 (81%)
ремиссия / remission	8 (33,3%)	31 (79,5%)	39 (61,9%)
снижение частоты приступов на 50% и более (респондеры) frequency reduction by 50% or more (responders)	7 (29,2%)	5 (12,8%)	12 (19,0%)
Пациенты, переведенные на другой препарат Patients whose drug therapy was replaced to another	3 (12,5%)	3 (7,7%)	6 (9,5%)
Назначение дуотерапии Purpose of dual agent therapy	4 (16,7%)	2 (5,1%)	6 (9,5%)

Таблица 7. Характеристика непереносимых НЯ**Table 7.** Characteristics of intolerant AE

№ пациента Patient No.	Форма эпилепсии Form of epilepsy	Доза ВК, мг/сут VA dose, mg/day	Визит, когда были зарегистрированы НЯ Visit at which AE was registered	SIDAED		
				общий балл total score	когнитивные функции cognitive functions	физические функции physical functions
1	ФЭ / FE	15	2	20	9	11
2	ФЭ / FE	21	2	21	12	9
3	ФЭ / FE	16	2	23	11	12
4	ФЭ / FE	26	3	24	12	12
5	ФЭ / FE	20	3	30	12	8
6	ИГЭ / IGE	28	3	17	8	9
7	ФЭ / FE	23	4	21	11	10

В настоящем исследовании удержание на монотерапии отмечалось у 81% пациентов, из них 62,5% с ФЭ и 92,3% с ИГЭ, что сопровождалось снижением суммарного ИЭА в 9,1 раза при ФЭ и в 35 раз при ИГЭ (с 30,35 [12,16; 65,09] до 1,33 [0; 4,83] на визитах 1 и 5 среди всех пациентов, включенных в исследование), что подтверждает эффективность применения вальпроатов.

Связанные с лечением НЯ сильно коррелируют с качеством жизни пациентов. Успех или недостаточная эффективность лечения преимущественно определяется профилем НЯ препарата, а наиболее важным показателем исхода является прекращение приема препарата вследствие непереносимых или фатальных побочных эффектов [24]. В настоящем исследовании непереносимые НЯ, потребовавшие смены препарата, развились у 6 (9,5%) пациентов. Полученные данные согласуются с результатами исследования П.Н. Власова и соавт. [25], в котором частота НЯ при приеме ВК составила 16%.

На начальном этапе ПЭП следует титровать до исходных целевых доз, что приводит к неустойчивой эффективной концентрации препарата в крови в период титрования [26]. ВК характеризуется непредсказуемой связью между дозой и концентрацией препарата в крови. Есть пациенты, у которых контроль над приступами достигается при более низких концентрациях. Таким образом, существует необходимость индивидуального подбора терапии с контролем концентрации препарата в крови [27]. При проведении фармакомониторинга (на визите 2) у пациентов как с ФЭ, так и с ИГЭ концентрация препарата через 2 ч после приема утренней дозы увеличивалась в 1,1 раза и не превышала референсных значений. Также не было выявлено корреляции между возникновением НЯ и дозой препарата. Развитие НЯ, вероятнее всего, связано с наличием индивидуальных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики.

К ограничениям настоящего исследования можно отнести небольшой объем выборки, который не позволил провести анализ результатов в зависимости от дозировки ВК, а также отсутствие контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, количественная оценка ЭЭГ у пациентов с впервые выявленной эпилепсией выявила высокий ИЭА до, во время, после сна, а также суммарный ИЭА. Препараты ВК — это ПЭП с наиболее широким спектром активности и хорошим терапевтическим эффектом в виде ремиссии по приступам (удержание на монотерапии составило 81%) для инициального лечения ФЭ и ИГЭ в монотерапии, на фоне приема которых наблюдаются значимое снижение ИЭА ($p < 0,001$) и незначительная частота НЯ (9,8%), преимущественно со стороны нервной системы и желудочно-кишечного тракта. С целью оптимизации подбора ПЭП рекомендовано проведение фармакомониторинга и оценки ИЭА.

Литература

- Allers K., Essue B.M., Hackett M.L. et al. The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol.* 2015;15:245. DOI: 10.1186/s12883-015-0494-y.
- Kobau R., Cui W., Kadima N. et al. Tracking psychosocial health in adults with epilepsy—estimates from the 2010 National Health Interview Survey. *Epilepsy Behav.* 2014;41:66–73. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.08.002.

- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006;47:1094–1120. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x.
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Бино; 2019.
- Brodie M.J., Barry S.J.E., Vamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012;78(20):1548–1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19.
- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs.* 2002;16:695–714. DOI: 10.2165/00023210-200216100-00004.
- Карлов В.А. Депакин: 25 лет в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(11):129–134. DOI: 10.17116/jnevro2017117111129-134.
- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54:551–563. DOI: 10.1111/epi.12074.
- Tomson T., Marson A., Boon P. et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia.* 2015;56:1006–1019. DOI: 10.1111/epi.13021.
- Власов П.Н. Алгоритмы применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(4):36–40. DOI: 10.17116/jnevro20151154136-40.
- Власов П.Н. Эпилепсия у взрослых: гендерные коморбидные расстройства, применение вальпроатов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;8(1):43–49. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.043-049.
- Власов П.Н. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):129–138. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-129-138.
- Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:1016–1026. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60461-9.
- Uijl S.G., Uiterwaal C.S., Aldenkamp A.P. et al. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure.* 2006;15(4):242–248. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.02.009.
- Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475–482. DOI: 10.1111/epi.12550.
- Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512–521. DOI: 10.1111/epi.13709.
- Romoli M., Mazzocchetti P., D'Alonzo R. et al. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidence. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(10):926–946. DOI: 10.2174/1570159X17666181227165722.
- Nicolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:75–79.
- Stephen L.J., Sills G.J., Leach J.P. et al. Sodium valproate versus lamotrigine: a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007;75(2–3):122–129. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2007.04.009.
- Coppola G., Auricchio G., Federico R. et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical seizures: an open-level, randomized, parallel-group study. *Epilepsia.* 2004;45:1049–53. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.40903.x.
- Trinka E., Marson A.G., van Paesschen W. et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1138–1147. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300376.
- Steinhoff B.J., Ueberall M.A., Seimes H. et al. The LAM-SAFE Study: Lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. *Seizure.* 2005;14:597–605. DOI: 10.1016/j.seizure.2005.09.011.

23. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Мухина Л.Н., Петрухин А.С. Сравнительная эффективность и переносимость топирамата, вальпроатов и карбамазепина в монотерапии эпилепсии у детей и молодых взрослых. *Русский журнал детской неврологии*. 2008;3(2):3–48.
24. Mohanraj R., Brodie M.J. Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*. 2003;12(7):413–443. DOI: 10.1016/S1059-1311(03)00047-5.
25. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В. и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; S1:11–20. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-11-20.
26. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
27. Ahmad M., Rahman A.F.A., Sapuan S. Factors associated with good seizure control in patients on valproic acid. *Eurasian J Med*. 2020;52(1):41–46. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2020.19039.

References

1. Allers K., Essue B.M., Hackett M.L. et al. The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol*. 2015;15:245. DOI: 10.1186/s12883-015-0494-y.
2. Kobau R., Cui W., Kadima N. et al. Tracking psychosocial health in adults with epilepsy—estimates from the 2010 National Health Interview Survey. *Epilepsy Behav* 2014;41:66–73. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.08.002.
3. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094–1120. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x.
4. Karlov V.A. *Epilepsy in children and adults, women and men: a guide for doctors*. M.: Binom; 2019 (in Russ.).
5. Brodie M.J., Barry S.J.E., Bamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548–1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19.
6. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16:695–714. DOI: 10.2165/00023210-200216100-00004.
7. Karlov V.A. Depakine: 25 years in Russia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):129–134 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2017117111129-134.
8. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551–563. DOI: 10.1111/epi.12074.
9. Tomson T., Marson A., Boon P. et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015;56:1006–1019. DOI: 10.1111/epi.13021.
10. Vlasov P.N. Algorithms of using valproic acid drugs in women. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(4):36–40 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151154136-40.
11. Vlasov P.N. Epilepsy at adults: gender comorbide disorders, application of valproates. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016;8(1):43–49 (in Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.043-049.
12. Vlasov P.N. Use of valproate and carbamazepine in the therapy of epilepsy (guidelines for the practitioner). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):129–138 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-129-138.
13. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1016–1026. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60461-9.
14. Uijl S.G., Uiterwaal C.S., Aldenkamp A.P. et al. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure*. 2006;15(4):242–248. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.02.009.
15. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. DOI: 10.1111/epi.12550.

16. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. DOI: 10.1111/epi.13709.
17. Romoli M., Mazzocchetti P., D'Alonzo R. et al. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(10):926–946. DOI: 10.2174/1570159X17666181227165722.
18. Nicolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:75–79.
19. Stephen L.J., Sills G.J., Leach J.P. et al. Sodium valproate versus lamotrigine; a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;75(2–3):122–129. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2007.04.009.
20. Coppola G., Auricchio G., Federico R. et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia*. 2004;45:1049–1053. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.40903.x.
21. Trinka E., Marson A.G., Van Paesschen W. et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:1138–1147. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300376.
22. Steinhoff B.J., Uberall M.A., Seimes H. et al. The LAM-SAFE Study: Lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. *Seizure*. 2005;14:597–605. DOI: 10.1016/j.seizure.2005.09.011.
23. Mukhin K.Yu., Tsyachina M.D., Mukhina L.N., Petrukhin A.S. Comparative efficacy and tolerability of topiramate, valproates and carbamazepine in monotherapy for epilepsy in children and younger adults. *Russian Journal of Child Neurology*. 2008;3(2):3–48 (in Russ.).
24. Mohanraj R., Brodie M.J. Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*. 2003;12(7):413–443. DOI: 10.1016/S1059-1311(03)00047-5.
25. Vlasov P.N., Orekhova N.V., Antonyuk M.V. et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; S1:11–20 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-11-20.
26. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
27. Ahmad M., Rahman A.F.A., Sapuan S. Factors associated with good seizure control in patients on valproic acid. *Eurasian J Med*. 2020;52(1):41–46. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2020.19039.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кожокару Анжела Борисовна — к.м.н., заведующая лабораторией клинической нейрофизиологии, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46; доцент кафедры неврологии, ФГБУ ДПО «ЦГМА». 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID iD 0000-0001-9306-1686.

Орлова Александра Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры патологии человека 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 0000-0001-9725-7491.

Шмырев Владимир Иванович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, ФГБУ ДПО «ЦГМА», 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID iD 0000-0002-6802-2789.

Акарачкова Елена Сергеевна — д.м.н., профессор, президент, АНО Международное общество «Стресс под контролем», 115573, Россия, г. Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40; ORCID iD 0000-0002-7629-3773.

Лебедева Джинна Ивановна — доцент кафедры медицинской профилактики и реабилитации института непрерывного профессионального развития, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54; ORCID iD 0000-0003-2478-9619.

Контактная информация: Кожокару Анжела Борисовна, e-mail: angela.neural@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 10.07.2020, поступила после рецензирования 24.07.2020, принята в печать 07.08.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Angela B. Kozhokaru — *Can. of Sci. (Med.)*, Head of the Laboratory of Clinical Neurophysiology, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency: 46, Zhivopisnaya str., Moscow 123182, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Neurology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation: 1A build., 19, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9306-1686.

Alexandra S. Orlova — *Can. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Human Pathology at the N.V. Sklifosovsky 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 0000-0001-9725-7491.

Vladimir I. Shmyrev — *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Neurology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation: 1A build., 19, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6802-2789.

Elena S. Akarachkova — *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor, Chairman, International Society “Stress Under Control”: 40, Musy Jalilya str., Moscow, 115573, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7629-3773.

Jinna I. Lebedeva — Associate Professor of the Department of Preventive & Rehabilitation Medicine at the Institute of Continuing Professional Education, Tumen State Medical University: 54, Odesskaya str., Tumen, 625023, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2478-9619.

Contact information: Angela B. Kozhokaru, e-mail: angela.neural@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 10.07.2020, revised 24.07.2020, accepted 07.08.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-560-565

Синдром горящего рта. Трудности диагностического поиска

Е.В. Пархоменко¹, К.В. Лунев¹, Е.А. Сорокина²¹ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о распространенности, классификации, диагностике и лечении синдрома горящего рта (СГР). Учитывая разнообразие этиологических факторов, особое внимание уделено дифференциальной диагностике идиопатического (первичного) и вторичного СГР. В обзоре рассматриваются местные и системные причины ощущения жжения языка, которые необходимо исключить при обследовании пациентов с жалобами, характерными для СГР. Представленная в статье информация позволяет врачам различных специальностей составлять индивидуальный план диагностических мероприятий для каждого пациента, учитывая коморбидный фон и анамнестические данные. Основной причиной трудностей в лечении СГР является сложный, не изученный до конца этиопатогенез. В связи с тем что наиболее вероятно многофакторная природа этого расстройства с участием местных, системных и психогенных причин, оптимальным в ведении пациентов с СГР представляется мультидисциплинарный подход с привлечением врачей различных специальностей (невролога, стоматолога, терапевта, психиатра).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром горящего рта, глоссодиния, дифференциальная диагностика, нейропатическая боль, лечение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пархоменко Е.В., Лунев К.В., Сорокина Е.А. Синдром горящего рта. Трудности диагностического поиска. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):560–565. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-560-565.

Burning mouth syndrome. Difficulties in diagnosis

E.V. Parkhomenko¹, K.V. Lunev¹, E.A. Sorokina²¹Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation²Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents data on the prevalence, classification, diagnosis, and treatment of burning mouth syndrome (BMS). Given the variety of etiological factors, special attention is paid to the differential diagnosis of idiopathic (primary) and secondary BMS. The article also examines topical and systemic causes of burning tongue, which should be excluded when examining patients with complaints specifically attributed to BMS. The information presented in the article allows physicians of various specialties to make an individual plan of diagnostic measures for each patient, taking into account the comorbid background and anamnestic data. The main cause of treatment difficulties in BMS is a complex, not fully investigated etiopathogenesis. Due to the fact that the multifactorial nature of this disorder is most likely to involve topical, systemic and psychogenic causes, a multidisciplinary method involving physicians of various specialties (neurologist, dentist, therapist, psychiatrist) is optimal in the patient management with BMS.

KEYWORDS: burning mouth syndrome, burning tongue, differential diagnosis, neuropathic pain, treatment.

FOR CITATION: Parkhomenko E.V., Lunev K.V., Sorokina E.A. Burning mouth syndrome. Difficulties in diagnosis. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):560–565. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-560-565.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром горящего рта (СГР) считается неоднозначной с точки зрения патогенеза и одной из труднокурабельных междисциплинарных патологий. СГР представлен клинической триадой симптомов: жжением языка, сухостью полости рта и изменением вкуса при отсутствии видимых повреждений слизистой оболочки ротовой полости. Пациенты описывают свои неприятные ощущения как жжение, покалывание, пощипывание, зуд, онемение, ползание мурашек. Примерно у половины больных жжение сочетается с болями в языке ломящего или давящего характера различной интенсивности. Симптомы обычно двусторонние и локализуются в передних 2/3 и на боковых поверхностях языка, на губах, деснах, внутренней поверхности щеки. Но наиболее частой локализацией жжения является кончик

языка. Более 70% больных испытывают нарушения вкуса, ощущение горького и/или металлического привкуса. До 2/3 пациентов предъявляют жалобы на сухость полости рта.

Пациент с вышеописанными жалобами может обратиться за консультацией к врачу любой специальности. Редкая постановка диагноза СГР обусловлена как низкой распространенностью, так и недостаточной осведомленностью врачей о данном синдроме. По данным международных исследований, диагностический поиск порой длится до 7 лет [1].

СГР определяется как хроническое расстройство, характеризующееся ощущением жжения и дизестезией в полости рта, повторяющимися ежедневно более двух часов в день на протяжении более чем трех месяцев и без каких-либо клинически выраженных поражений и по-

вреждающих причин [2]. В литературе встречаются и другие наименования СГР: глоссодиния, оральная дизестезия, глоссопироз, стоматопироз и стоматодиния.

СГР чаще встречается у пожилых людей (средний возраст начала заболевания — около 60 лет) и довольно редко у пациентов моложе 40 лет [3]. Распространенность СГР, по данным международных исследований, колеблется от 0,6% до 15% [4, 5]. Это расстройство диагностируют преимущественно у женщин в пери- и постменопаузальном периоде, соотношение женщин и мужчин составляет 7:1 [6].

Согласно третьему изданию Международной классификации головной боли (ICHD-3, 2018) СГР относится к 13-й главе «Краниальные невралгии и другие лицевые боли» (13.11 Burning mouth syndrome).

В ICHD-3 сформулированы диагностические критерии СГР [2]:

- A. Оральная боль, удовлетворяющая критериям В и С.
- B. Повторение ежедневно в течение 2 ч и более в день в течение трех и более месяцев.
- C. Боль имеет обе характеристики:
 - 1) ощущение жжения;
 - 2) ощущается поверхностно в слизистой оболочке полости рта.
- D. Слизистая оболочка полости рта не имеет повреждений или изменений, включая сенсорное тестирование.
- E. Не соответствует в большей степени другому диагнозу из ICHD-3.

Согласно Международной классификации оральной боли (ICOP Version 1.0 beta 2020) СГР относится к 6-й группе «Идиопатическая оральная боль», диагностические критерии практически идентичны критериям, указанным в ICHD-3, но выделяются два вида СГР в зависимости от наличия или отсутствия соматосенсорных изменений при соматосенсорном тестировании [7].

В ICHD-3 и ICOP Version 1.0 beta 2020 термин «СГР» применен для идиопатических случаев вне связи с какой-либо причиной. Так как многочисленные местные и системные заболевания, а также прием лекарственных препаратов могут вызывать сходные симптомы, достаточно логична формулировка «вторичный» или «симптоматический» СГР, но в данные классификации этот термин не включен [8]. Таким образом, точное определение места синдрома в структуре лицевых болей и использование диагностических критериев в клинической практике будет способствовать дальнейшему исследованию СГР и оказанию адекватной помощи пациентам.

Причины СГР

Определение этиологии этого расстройства затруднено, поскольку симптомы СГР могут быть вторичными или иметь идиопатическое происхождение. Триггеры развития патологического процесса могут варьировать от местных причин, например инфекционного, аллергического, онкологического поражения, до системных заболеваний, вовлекающих в патологический процесс слизистую полости рта [3].

Местные факторы

У пациентов с жалобами на ощущение жжения языка тщательный осмотр полости рта, языка уже позволяет предположить локальную причину данного симптома.

Местные факторы могут быть физическими, химическими или биологическими (некоторые грибы, бактерии, вирусы). Поражение слизистых оболочек полости рта грибами (*Candida albicans*), бактериями (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Fusobacterium*, *Staphylococcus aureus*), вирусами (*Herpes*) сопровождается жалобами на жжение языка [9]. Механизм развития СГР у пациентов с грибковой инфекцией, вероятно, связан с проявлениями атрофии, эритемы и изъязвления слизистой оболочки полости рта, которые могут быть причиной жгучей боли [10, 11].

«Географический» язык (доброкачественный мигрирующий глоссит) является хроническим рецидивирующим воспалительно-дистрофическим заболеванием слизистой оболочки языка, и до настоящего времени этиология данного состояния не известна. У большинства людей доброкачественный мигрирующий глоссит протекает бессимптомно и выявляется как случайная находка при осмотре, но часть пациентов предъявляют жалобы на дискомфорт, жжение языка [12]. По мнению V. Ching et al. [13], географический язык у мужчин может быть предиктором развития СГР.

Среди местных причин СГР необходимо исключить контактную аллергию на пищевые, косметические и стоматологические материалы. Аллергия на материалы зубных протезов может быть причиной аллергического глоссита и стоматита [14]. Сложность идентификации этих аллергенов препятствует своевременной диагностике СГР, связанного с контактным глосситом.

Несоответствие границ съемного протеза границам протезного ложа и, как следствие, постоянное травматическое воздействие на слизистые поверхности нередко являются причиной развития болевых ощущений и жжения в полости рта [15].

Причиной развития и поддержания СГР могут служить парафункциональные оральные привычки, приводящие к травматизации языка и слизистой полости рта. К ним относят: прикусывание мягких тканей — щек, губ, языка, сосание пальцев, прикусывание твердых предметов — карандашей, ручек и т. д. Схожий механизм развития СГР отмечается при миофасциальном синдроме жевательных мышц, бруксизме и патологии височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Примечательно, что вышеперечисленными двигательными реакциями проявляется тревожное расстройство. Хотя на сегодняшний день нет однозначного мнения о том, что парафункциональные привычки могут вызывать СГР, тем не менее на их наличие стоит обращать внимание при сборе анамнеза [16]. При осмотре могут выявляться стертые зубы, повреждения языка и/или слизистых. С диагностической целью могут быть выполнены пробы, выявляющие дисфункцию ВНЧС.

Гальваноз полости рта, связанный с различиями в электрохимическом потенциале разнородных металлов, используемых при протезировании, как причина СГР встречается в клинической практике и в настоящее время [17].

Общие причины

Менопауза

У женщин в постменопаузе отмечается самая высокая заболеваемость СГР [18]. Известно, что сухость глаз, рта и влагалища усиливается у женщин с возрастом и частота данных симптомов достигает 30% после 65 лет [19]. Сухость и жжение во рту встречаются у многих женщин

в период менопаузы как изматывающее дополнение к другим проявлениям климактерия (вазомоторным, психологическим, урогенитальным, сексуальным нарушениям, поздним нарушениям — метаболическим, сердечно-сосудистым, скелетно-мышечным). В настоящее время не описаны точные механизмы, связывающие гормональные изменения в период менопаузы у женщин с оральным дискомфортом. Сходство гистологического строения слизистой оболочки влагалища и полости рта, вероятно, одна из причин сочетания этих симптомов. Одним из проявлений сходства является наличие рецепторов к эстрогену в слизистой полости рта и в слюнных железах у женщин [20]. Предполагается, что состав слюны у женщин в менопаузе зависит от количества эстрогена [21, 22]. При этом применение заместительной гормональной терапии не позволяет адекватно контролировать симптомы орального дискомфорта [18].

ДЕФИЦИТ СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА И ВИТАМИНОВ

В ряде исследований указывается на возможный вклад в развитие СГР дефицита витаминов и минералов. Ретроспективный анализ результатов биохимических и лабораторных исследований у пациентов с данной патологией выявил, что наиболее распространенным отклонением является дефицит витаминов группы В, цинка, фолиевой кислоты, железа, витамина D [23].

Другие исследования указывают на статистически значимое снижение у пациентов с СГР уровней гемоглобина, сывороточного железа и витамина В₁₂, зачастую сопровождающееся высоким уровнем гомоцистеина в крови и наличием антител к париетальным клеткам желудка. Воздействие антител приводит к разрушению париетальных клеток, развитию гипохлоргидрии, снижению уровня внутреннего фактора, нарушению механизмов всасывания и дефициту витамина В₁₂, недостаточность которого характеризуется сочетанным повреждением нервной системы, ЖКТ и системы кроветворения [24]. Кроме того, пониженная желудочная секреция соляной кислоты у пациентов с патологией ЖКТ, возникающая на фоне приема антацидов, антагонистов H₂-рецепторов или ингибиторов протонной помпы, индуцирует развитие гипохлоргидрии и, как следствие, формирование анемии [25]. В настоящее время не существует однозначного мнения о роли особенностей питания, анемии и дефицита витаминов группы В в развитии СГР. Тем не менее сочетание СГР с дефицитом витаминов группы В в клинической практике делают необходимым проведение скрининговых тестов и уточнение данных анамнеза (строгая диета, вегетарианство), позволяющих исключить алиментарную недостаточность, анемию и состояния, приводящие к снижению поступления или метаболизма витаминов.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Частое сочетание СГР с сахарным диабетом, возможно, объясняется развитием оппортунистических инфекций в ротовой полости, гипофункцией слюнных желез, которые зачастую являются осложнениями сахарного диабета [26].

ГИПОТИРЕОЗ

Некоторые авторы сообщали о возможной этиопатогенетической связи между гипотиреозом и СГР, снижением вкусовой чувствительности и появлением горечи во рту. Было показано, что гормоны щито-

видной железы участвуют в созревании и специализации вкусовых рецепторов языка [27]. В связи с этим высказано предположение, что гипотиреоз влияет на грибовидные сосочки языка и приводит к нарушению вкуса и изменению соматосенсорной чувствительности тройничного нерва [28]. Z. Talattof et al. [29] обнаружили, что у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом показатели тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, свободного Т₃ связаны со степенью тяжести СГР. А уровень свободного Т₄ ассоциирован только с наличием СГР, но не с выраженностью его клинических проявлений [29].

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) может быть представлена не только пищеводными проявлениями (изжогой, отрыжкой, дисфагией, одиофагией, некардиальными болями в груди и по ходу пищевода), но и внепищеводной симптоматикой, в т. ч. и стоматологической (кариесом, дентальными эрозиями, халитозом, в редких случаях — афтозным стоматитом) [30]. По данным разных авторов, частота поражения полости рта при ГЭРБ варьирует от 5% до 69,4% [30, 31]. Диагностика стоматологических проявлений ГЭРБ может быть затруднена из-за незначительных клинических изменений на ранних стадиях заболевания, полиморфной клинической картины поражения и возможного действия других факторов, способных приводить к сходным поражениям тканей ротовой полости. Вероятными признаками СГР вследствие ГЭРБ являются локализация жжения преимущественно в области корня языка и возникновение жжения в ночное время, когда происходит рефлюкс содержимого желудка в полость рта.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Склеростомия и ощущение жжения языка — характерные клинические проявления у пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями. При болезни Шегрена и синдроме Шегрена при системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидном артрите, системной красной волчанке, системной склеродермии, аутоиммунных поражениях печени) задолго до установления диагноза у некоторых пациентов может наблюдаться сухость во рту с ощущением жжения языка или без такового [32, 33]. Следует отметить, что болезнь Шегрена развивается преимущественно у женщин в менопаузе [34]. Необходимо также учитывать, что пациенты с аутоиммунными заболеваниями, получающие кортикостероиды или иммунодепрессанты, могут страдать от кандидоза полости рта, который вызывает и СГР, и дисгевзию [35].

ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Жалобы на ощущение жжения языка могут появиться у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл, лизиноприл) [36] и другие лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему [37]. Жалобы на неприятное чувство ползания мурашек в ладонях, стопах, на лице, языке могут предъявлять пациенты, принимающие топирамат, ацетазоламид. Следует отметить, что некоторые лекарственные препараты, такие как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), нейролептики, антигистаминные, диуретики, β-адреноблокаторы, влияют на выработку

слюны и вызывают ксеростомию [38]. Сухость во рту иногда зависит от дозы лекарственного препарата и снижается при уменьшении дозы или отмене препарата.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Тревога, депрессия, ипохондрия и канцерофобия — наиболее распространенные психопатологические расстройства у пациентов с СГР, но их роль в патогенезе остается неясной [39]. Пациенты с СГР в течение длительного времени до постановки диагноза находятся в состоянии неопределенности относительно возможных причин их недуга, у большинства пациентов развивается чувство тревоги и катастрофизации [40]. Важным фактором, способствующим развитию канцерофобии, является возраст пациентов, так как дебютирует заболевание, как правило, после 60 лет. Именно в этот период увеличивается онкологическая настороженность.

Таким образом, алгоритм диагностического обследования пациента с СГР должен включать:

- ♦ сбор жалоб, анамнеза заболевания с подробным выяснением локализации, продолжительности, интенсивности факторов, усиливающих (прием острой, горячей пищи, разговор, стресс, усталость) и уменьшающих (прием пищи, жевание жевательной резинки, сосание леденцов) жжение; выявление бруксизма, парафункциональных оральных привычек, протезирования, сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов;
- ♦ осмотр полости рта, языка, пальпацию жевательных мышц и ВНЧС, оценку подвижности нижней челюсти, трехфаланговый тест;
- ♦ общий и биохимический анализы крови;
- ♦ определение уровня:
 - глюкозы натощак, гликированного гемоглобина;
 - сывороточного железа, ферритина;
 - витамина В₁₂;
 - ТТГ, Т₄;
 - антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, LE-клеток;
- ♦ микроскопическое/культуральное исследование соскоба с поверхности языка;
- ♦ консультацию специалистов и дополнительное обследование (УЗИ щитовидной железы, гастроэзофагогуденоскопию и др.) по показаниям.

На этапе дифференциальной диагностики СГР необходимо взаимодействие невролога, стоматолога, терапевта, гинеколога, ревматолога, психиатра. И только когда исключены возможные местные и системные причины для развития СГР, следует рассмотреть первичное (идиопатическое) происхождение данного расстройства.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СГР

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе идиопатического СГР, не до конца изучены. Предполагается, что он имеет мультифакторную природу. Доказательства нейропатического происхождения СГР и вовлечения различных уровней соматосенсорной системы получены в исследованиях с использованием мигательного рефлекса, количественного сенсорного тестирования, функциональной визуализации головного мозга [41]. Нейротрофические факторы и нейропротективные стероиды могут играть ключевую роль в механизмах, связанных с атрофией мелких нервных волокон. Денерва-

ция барабанной струны, иннервирующей грибовидные сосочки, приводит к альтернативной иннервации тройничным нервом, результатом которой являются дисгевзия и жгучая боль. Центральные механизмы СГР связаны с истощением нейропротективных стероидов, влияющих на болевую систему и настроение [42]. Одним из вероятных механизмов патогенеза являются изменения в дофаминергической системе. Известно, что нигростриарная система участвует в модуляции центральной боли [43]. У пациентов с СГР выявлено изменение соотношения D1/D2-дофаминовых рецепторов, что указывает на снижение уровня эндогенного дофамина [44]. Несмотря на вовлечение дофаминергической системы в патофизиологические механизмы боли и СГР, популяционное исследование J.Y. Kim [45] не выявило повышенной частоты болезни Паркинсона среди пациентов с СГР.

У пациентов со вторичным СГР снижение болевых ощущений в большинстве случаев обусловлено воздействием на первичную патологию, приведшую к развитию данного синдрома. Лечение же идиопатического СГР продолжает оставаться не только диагностической, но и терапевтической проблемой, как и ряд других заболеваний, сопровождающихся болью в лице и полости рта [46, 47].

На данный момент трудности подбора терапии у пациентов с первичным СГР обусловлены недостаточно изученным патогенезом и малым количеством информации о применении препаратов в терапии данного заболевания. Практически все используемые методики и препараты обеспечивают симптоматический эффект. Вместе с тем использование препаратов, в инструкции которых не указан СГР как показание к применению, требует особой ответственности и опыта лечащего врача [48].

По данным литературы, в лечении СГР показали эффективность: клоназепам, габапентин, амитриптилин, СИОЗС, тиоктовая кислота. Кроме того, важную роль играет комбинация лекарственных средств с психотерапевтическими методиками, в т. ч. когнитивно-поведенческой терапией [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром горящего рта представляет собой не до конца изученное состояние, характеризующееся сложным этиопатогенезом, полиморфной клинической картиной, динамично меняющейся на протяжении всей болезни и зависящей как от местных, системных и психогенных факторов, так и от коморбидного фона. Диагностика и терапия пациентов с СГР на практике представляет большие трудности даже для опытных клиницистов. Мультидисциплинарный подход в ведении этих больных с привлечением невролога, стоматолога, терапевта, психиатра и врачей других специальностей является наиболее приемлемым и позволяет выбрать оптимальную и наиболее эффективную терапию, что существенно повышает качество жизни у пациентов с таким непростым заболеванием.

Литература/References

1. Sarlani E., Balciunas B.A., Grace E.G. Orofacial pain-Part I: Assessment and management of musculoskeletal and neuropathic causes. AACN Clin Issues. 2005;16(3):333–346. DOI: 10.1097/00044067-200507000-00007.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.

3. Gurvits G.E., Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2013;19(5):665–672. DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.665.
4. Tammiala-Salonen T., Hiidenkari T., Parvinen T. Burning mouth in a Finnish adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21(2):67–71. DOI: 10.1111/j.1600-0528.1993.tb00723.x.
5. Lipton J.A., Ship J.A., Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc.* 1993;124(10):115–121. DOI: 10.14219/jada.archive.1993.0200.
6. Zakrzewska J.M., Forssell H., Glenny A.M. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD002779. DOI: 10.1002/14651858.CD002779.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(11):CD002779.
7. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalgia.* 2020;40(2):129–221. DOI: 10.1177/0333102419893823.
8. Van Deun L., de Witte M., Goessens T. et al. Facial Pain: A Comprehensive Review and Proposal for a Pragmatic Diagnostic Approach. *Eur Neurol.* 2020;83(1):5–16. DOI: 10.1159/000505727.
9. Thoppay J., Desai B. Oral burning: local and systemic connection for a patient-centric approach. *EPMA J.* 2019;10(1):1–11. DOI: 10.1007/s13167-018-0157-3.
10. Kurnatowska A.J. Search for correlation between symptoms and signs of changes in the oral mucosa and presence of fungi. *Mycoses.* 2001;44(9–10):379–382. DOI: 10.1046/j.1439-0507.2001.00681.x.
11. Freilich J.E., Kuten-Shorrer M., Treister N.S. et al. Burning mouth syndrome: a diagnostic challenge. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129(2):120–124. DOI: 10.1016/j.oooo.2019.09.015.
12. Ogueta C.L., Ramirez P.M., Jiménez O.C., Cifuentes M.M. Geographic tongue: what a dermatologist should know. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(5):341–346. DOI: 10.1016/j.adengl.2019.05.001.
13. Ching V., Grushka M., Darling M., Su N. Increased prevalence of geographic tongue in burning mouth complaints: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(4):444–448. DOI: 10.1016/j.oooo.2012.04.006.
14. Helton J., Storrs F. The burning mouth syndrome: lack of a role for contact urticaria and contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(2 Pt 1):201–215. DOI: 10.1016/S0190-9622(94)70146-6.
15. Silverman S. Jr. Mucosal lesions in older adults. *J Am Dent Assoc.* 2007;138 Suppl:41S–46S. DOI: 10.14219/jada.archive.2007.0362.
16. Sardella A., Lodi G., Demarosi F. et al. Causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: a case-control study. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(8):466–471. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2006.00438.x.
17. Brailo V., Vuëiaeviae-Boras V., Alajbeg I.Z. et al. Oral burning symptoms and burning mouth syndrome-significance of different variables in 150 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(3):E252–E255.
18. Kohorst J.J., Bruce A.J., Torgerson R.R. et al. A population-based study of the incidence of burning mouth syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(11):1545–1552. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.018.
19. Orellana M.F., Lagravère M.O., Boychuk D.G. et al. Prevalence of xerostomia in population-based samples: a systematic review. *J Public Health Dent.* 2006;66(2):152–158. DOI: 10.1111/j.1752-7325.2006.tb02572.x.
20. Meurman J.H., Tarkkila L., Tiitinen A. The menopause and oral health. *Maturitas.* 2009;63(1):56–62. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.02.009.
21. Dutt P., Chaudhary S., Kumar P. Oral health and menopause: a comprehensive review on current knowledge and associated dental management. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(3):320–323. DOI: 10.4103/2141-9248.117926.
22. Sevón L., Laine M.A., Karjalainen S. et al. Effect of age on flow-rate, protein and electrolyte composition of stimulated whole saliva in healthy, non-smoking women. *Open Dent J.* 2008;2:89–92. DOI: 10.2174/1874210600802010089.
23. Agha-Hosseini F., Mirzaii-Dizgah I., Moghaddam P.P., Akrad Z.T. Stimulated whole salivary flow rate and composition in menopausal women with oral dryness feeling. *Oral Dis.* 2007;13(3):320–323. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2006.01288.x. PMID: 17448216.
24. Chiang C.P., Wu Y.H., Wu Y.C. et al. Anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and serum gastric parietal cell antibody positivity in 884 patients with burning mouth syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(4):813–820. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.10.013.
25. Green R. Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood.* 2017;129(19):2603–2611. DOI: 10.1182/blood-2016-10-569186.
26. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387(10021):907–916. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
27. Femiano F., Gombos F., Esposito V. et al. Burning mouth syndrome (BMS): evaluation of thyroid and taste. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(1):E22–E25.
28. Uchiyama F., Fukuyama J., Kamei T. Defect of taste in a patient with hypothyroidism. *Rinsho Shinkeigaku.* 1992;32(5):547–549.
29. Talatof Z., Dabbaghmanesh M.H., Parvizi Y. et al. The Association between Burning Mouth Syndrome and Level of Thyroid Hormones in Hashimotos Thyroiditis in Public Hospitals in Shiraz. 2016. *J Dent (Shiraz).* 2019;20(1):42–47.
30. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2017;27(4):75–95. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
- [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2017;27(4):75–95 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
31. Malagelada J.R. Review article: supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19Suppl 1:43–48. DOI: 10.1111/j.0953-0673.2004.01836.x.
32. Kunin A., Polivka J.J., Moiseeva N., Golubnitschaja O. "Dry mouth" and "Flammer" syndromes-neglected risks in adolescents and new concepts by predictive, preventive and personalised approach. *EPMA J.* 2018;9(3):307–317. DOI: 10.1007/s13167-018-0145-7.
33. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Шегрена. 2013. [Association of Rheumatologists of Russia. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Sjogren's disease. 2013 (in Russ.)].
34. Baer A.N., Walitt B. Update on Sjögren syndrome and other causes of sicca in older adults. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(3):419–436. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.03.002.
35. Bhattacharyya S., Helfgott S.M. Neurologic complications of systemic lupus erythematosus, sjögren syndrome, and rheumatoid arthritis. *Semin Neurol.* 2014;34(4):425–436. DOI: 10.1055/s-0034-1390391.
36. Triantos D., Kanakis P. Stomatodynia (burning mouth) as a complication of enalapril therapy. *Oral Dis.* 2004;10(4):244–245. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2004.01002.x.
37. Salort-Llorca C., Mínguez-Serra M.P., Silvestre F.J. Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(3):E167–E170.
38. Porter S.R., Scully C., Hegarty A.M. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(1):28–46. DOI: 10.1016/j.tripleo.2003.07.010.
39. Kim M.J., Kho H.S. Understanding of Burning Mouth Syndrome Based on Psychological Aspects. *Chin J Dent Res.* 2018;21(1):9–19.
40. Sikora M., Verzak Ž., Matijević M. et al. Anxiety and Depression Scores in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Psychiatr Danub.* 2018;30(4):466–470. DOI: 10.24869/psyd.2018.466.
41. Kolkka-Palomaa M., Jääskeläinen S.K., Laine M.A. et al. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review. *Oral Dis.* 2015;21(8):937–948. DOI: 10.1111/odi.12345. DOI: 10.1111/odi.12345.
42. Imamura Y., Shinozaki T., Okada-Ogawa A. et al. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. *J Oral Rehabil.* 2019;46(6):574–587. DOI: 10.1111/joor.12795.
43. Jääskeläinen S.K., Rinne J.O., Forssell H. et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain — a fluorodopa-PET study. *Pain.* 2001;90(3):257–260. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00409-7.
44. Hagelberg N., Forssell H., Rinne J.O. et al. Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain.* 2003;101(1–2):149–154. DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00323-8.
45. Kim J.Y., Kim Y.S., Ko I., Kim D.K. Association Between Burning Mouth Syndrome and the Development of Depression, Anxiety, Dementia, and Parkinson Disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(6):561–569. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.0526.

46. Liu Y.F., Kim Y., Yoo T. et al. Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *Oral Dis.* 2018;24(3):325–334. DOI: 10.1111/odi.12660.
47. Екушева Е.В. Современные подходы к терапии хронической ежедневной головной боли. *Сибирское медицинское обозрение.* 2017;1(103):93–98. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-93-98. [Ekusheva E.V. Current approaches to therapy of chronic daily headache. *Siberian Medical Review.* 2017;(1):93–98 (in Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-93-98.
48. Tu T.T.H., Takenoshita M., Matsuoka H. et al. Current management strategies for the pain of elderly patients with burning mouth syndrome: a critical review. *Biopsychosoc Med.* 2019;13:1. DOI: 10.1186/s13030-019-0142-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пархоменко Екатерина Васильевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; 656038, Россия, г. Барнаул, просп. Ленина, д.40; ORCID iD 0000-0003-0489-9845.

Лунев Константин Валерьевич — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО, врач-невролог консультационно-диагностического центра ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; 656038, Россия, г. Барнаул, просп. Ленина, д.40; ORCID iD 0000-0002-1875-3890.

Сорокина Екатерина Александровна — врач-невролог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 656024, Россия, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, д.1; ORCID iD 0000-0001-9495-9500.

Контактная информация: Пархоменко Екатерина Васильевна, e-mail: parekva@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 21.09.2020, поступила после рецензирования 05.10.2020, принята в печать 19.10.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Ekaterina V. Parkhomenko — *Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery with an Institute of Continuing Professional Education course, Altai State Medical University: 40, Lenina prospect, Barnaul, 656038, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0489-9845.*

Konstantin V. Lunev — *postgraduate student of the Department of Neurology and Neurosurgery with an Institute of Continuing Professional Education course, neurologist, Altai State Medical University: 40, Lenina prospect, Barnaul, 656038, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1875-3890.*

Ekaterina A. Sorokina — *neurologist, Regional Clinical Hospital: 1, Lyapidevskogo str., Barnaul, 656024, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9495-9500.*

Contact information: Ekaterina V. Parkhomenko, e-mail: parekva@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 21.09.2020, revised 05.10.2020, accepted 19.10.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-566-572

Тригеминальный трофический синдром

В.В. Белопасов

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

РЕЗЮМЕ

Тригеминальный трофический синдром (ТТС) относится к редким нозологическим формам патологии лица. В статье на основе данных литературы и 11 собственных наблюдений рассмотрены вопросы патогенеза, диагностики и лечения кожных ощущений, язвенных и других косметических дефектов, возникающих после поражения периферических ветвей, гассерова узла, корешка, верхнего чувствительного ядра тройничного нерва в дорсолатеральной части верхнего отдела варолиевого моста ствола мозга. Подробно описаны клинические проявления заболевания: очаги поражения, локализация, динамика течения, особенности психического статуса пациентов. Представлен подробный перечень патологических состояний, с которыми следует дифференцировать ТТС: злокачественные эпителиомы кожи, микозы, очаговая фиброзирующая алопеция, лепра, сифилис, сахарный диабет, токсикомания, психосоматические расстройства, соматопсихозы, аутоагрессия, синдром Мюнхгаузена, дермальные проявления патологии соединительной ткани (склеродермия, височный артериит, гранулематоз Вегенера), внутренних органов, центральной и периферической нервной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кожные язвы, нейротрофические нарушения, тройничный нерв, тригеминальный трофический синдром, деафферентация, ятрогенные осложнения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Белопасов В.В. Тригеминальный трофический синдром. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):566–572. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-566-572.

Trigeminal trophic syndrome

V.V. Belopasov

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

ABSTRACT

Trigeminal trophic syndrome is a rare nosological pathology form of the face. Based on the literature data and 11 own observations, the article discusses the pathogenesis, diagnosis and treatment of skin sensations, ulcerative and other cosmetic defects that occur after injury of the peripheral branches, Gasser's node, root, and the upper sensitive trigeminal nerve nucleus in the dorsolateral part of the pons Varolii upper section in the brain stem. The clinical disease manifestations are described in detail with the characteristics of the lesions, their localization, course dynamics, and mental status patterns of patients. The article presents a detailed list of pathological conditions with which trigeminal trophic syndrome should be differentiated (malignant epithelioma, mycoses, focal fibrosing alopecia, leprosy, syphilis, diabetes mellitus, cutaneous manifestations in diseases of internal organs and connective tissue (scleroderma, temporal arteritis, Wegener's granulomatosis), central and peripheral nervous system, substance abuse, psychosomatic disorders, somatopsychosis, autoaggression, Munchausen syndrome, etc.).

KEYWORDS: skin ulcers, neurotrophic disorders, trigeminal trophic syndrome, deafferentation, iatrogenic complications.

FOR CITATION: Belopasov V.V. Trigeminal trophic syndrome. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):566–572. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-566-572.

ВВЕДЕНИЕ

Наличие трофического влияния нервов на ткани первыми обнаружили Ф. Мажанди в 1824 г. и С. Самуэль в 1860 г. [1, 2]. На модели нейротрофического язвенного кератита при перерезке первой ветви тройничного нерва и раздражении гассерова узла были получены «доказательства» существования специальных трофических нервов, обеспечивающих «меру питания ... клеток». В следующем столетии на основании глубокого анализа литературы, предшествующих многочисленных экспериментальных и клинических исследований, в том числе личных, А.Д. Сперанский [3] пришел к выводу, что нарушения трофики могут быть обусловлены не только травмой, заболеванием периферических нервов, но и поражением чувствительных и вегетативных ганглиев, спинного и головного мозга. Термин «нейродистрофия» получил всеобщее признание,

но до настоящего времени убедительных данных о нахождении в органах и тканях человека и животных специализированных трофических нейронов, нервных волокон и исполнительных клеток не получено. Вместе с тем хорошо известно, что нейротрофические нарушения чаще всего развиваются при вовлечении в патологический процесс срединного, большеберцового и тройничного нервов, особенностью строения которых является наличие в стволе не только чувствительных, но и вегетативных волокон. При перерезке нервов и их денервации наступает сенсорный и вегетативный «штиль», доминируют симптомы выпадения — гипестезия, анестезия, атрофия тканей, ангидроз, остеолит, мутиляция, трофические язвы. Такая последовательность прогрессирования дистрофического процесса присуща пациентам с сахарным диабетом, лепрой, менингомиелорадикулостомией, наследственными язвенно-мутили-

рующими невропатиями [4]. Трофические нарушения при этих заболеваниях локализованы обычно в подошвенной поверхности стоп (передняя треть, пятки), редко — в пальцах рук, при тяжелых спинальных дисграфиях дополнительно — в пояснично-крестцовой области, при тригеминальной частичной или полной денервации — в области лица и скальпа черепа.

Тригеминальный трофический синдром (ТТС; синдром Валленберга — Ловемана; англ.: trigeminal trophic syndrome, trophic trigeminal neuralgia, trigeminal neurotrophic ulceration; trigeminal neuropathy with nasal ulceration) — это комплекс нарушений, развивающихся при поражении периферических ветвей, гассерова узла, корешка тройничного нерва, верхнешейных сегментов спинного мозга, чувствительных нейронов в дорсолатеральной части верхнего отдела варолиева моста (*nucleus pontinus nervi trigemini*) ствола мозга или при утрате связи этих структур с церебральными структурами, обеспечивающими функционирование тригеминальной системы [5–8]. Даже среди узких специалистов (неврологов, дерматовенерологов, онкологов, лепрологов, отоларингологов, пластических хирургов) ТТС малоизвестен. В зарубежных изданиях опубликовано более 200 работ [9], отражающих различные аспекты этой редкой патологии, в нашей стране описаны немногочисленные наблюдения трофических ятрогенных осложнений, возникших, главным образом, после инвазивных форм лечения тригеминальной невралгии [10]. Однако это не означает, что проблеме нейроdistрофий не уделялось должного внимания. Значительный вклад в диагностику и лечение вегетативных и трофических заболеваний лица внес корифей отечественной неврологии профессор В.А. Карлов [11].

Клиническая картина и особенности течения ТТС

Обнаруживаемые при осмотре дефекты кожи обычно унилатеральные (в 57% случаев с правой стороны), но при длительном (хроническом), прогрессирующем или рецидивирующем течении могут возникать и на другой половине лица [12]. Возможны множественные изъязвления [13]. Излюбленная локализация (3/4 случаев) — зоны кожной иннервации 2-й (*n. infraorbitalis — rr. nasales externi, interni, palpebrales inferiores*, до 80%), реже — 1-й (*n. ophthalmicus — rr. supratrochlearis, supraorbitalis*), 3-й ветви (*n. mandibularis — rr. buccalis, temporales superficiales*) или всех ветвей тройничного нерва с одной или двух сторон [14, 15]. На рисунке 1 представлена схема расположения трофических язв, согласно имеющимся в нашем распоряжении зарубежным и отечественным публикациям, а также 11 собственным наблюдениям.

Как правило, парестезии, боль и трофические нарушения развиваются преимущественно в области носа, средней части лица (79%), в параназальной области (кончик носа всегда интактен), крайне редко — по средней линии [16, 17], но исходной точкой могут стать щека (28%), верхняя губа, роговица глаза (18%), верхнее и нижнее веко, кожа лба, а также периокулярной и височной области, скальп, ухо, слизистые оболочки полости рта, небо, язык, шея [18, 19]. Наряду с сенсорными нарушениями, снижением или отсутствием роговичного, мигательного, нижнечелюстного рефлексов довольно часто выявляются вегетативные симптомы (гиперемия кожи, отеки, гипер-



Рис. 1. Схема локализации язв при ТТС

Fig. 1. Ulcer localization scheme in TTS

пигментация, ангидроз) [10, 17]. Тщательно собранный анамнез, длительное наблюдение за больным позволяют проследить характерную для этой патологии динамику клинических проявлений.

Локальные кожные сенсации, сенестопатии в виде плохо дифференцированных ощущений изменения поверхности кожи, онемения, зуда, алгий при отсутствии объективных признаков ее повреждения начинают беспокоить пациента задолго до обращения к врачу. В зависимости от этиологии, первичной локализации и предшествующего оперативного лечения тригеминальной невралгии описательная характеристика приступообразных, постоянных или стимулозависимых интенсивных (до 8–10 баллов по визуально-аналоговой шкале) сенсорных ощущений будет соответствовать периферической или центральной невропатической боли [20–22]. Указанные феномены на протяжении длительного времени, задолго до появления трофических язв становятся основными клиническими проявлениями ТТС. Параллельно развивается ограниченная ипохондрия, является ощущение чуждости конкретной области лица. Желание избавиться от эпи- и интрадермальных дисестезий формирует негативные поведенческие реакции. Потребность в санации не поддающегося медицинской коррекции субъективного дерматита, как правило, реализуется через рефлекторно возникающее, приносящее облегчение воздействие: сначала почесывание, потирание, затем самоповреждение кожных покровов лица (*skin-picking disorder*) [23, 24]. В результате возникают экскориации (расчесы), кровоподтеки, пузыри, корочковые (крустозные) элементы, нежные рубчики, зоны депигментации и гиперпигментации. В последующие месяцы и годы аутодеструктивные действия в виде удаления на лице участков кожи приводят к образованию различной глубины дефектов и хронических язв. В отличие от эндогенных психодерматологических расстройств в данных случаях в поведении больного сохраняется критическое отношение к своим манипуляциям, бредовая оценка кожных симптомов отсутствует. Одержимость, с которой больной старается избавиться от косметических дефектов, относится к признакам обсессивно-компульсивного расстройства — дерматилломании и не является эндогенным психозом. Аутоагрессивное поведение встречается при многих дерматозах, сопровождающихся пруритогенным или невропатическим зудом [25–27]. Обнаруженные при неврологическом ос-



Рис. 2. Лепроматозный тип лепры. Отсутствие бровей и ресниц; справа — трофическая кератопатия, в средних отделах лица — деформация спинки и крыльев носа; слева — трофическая язва

Fig. 2. Lepromatous form of leprosy. Loss of eyebrows, eyelashes, trophic keratopathy on the right, mid-face — nasal dorsum and alar deformity, trophic ulcer on the left

мотре нарушения чувствительности в виде болевой, температурной, тактильной гипестезии/анестезии по «островковому», невритическому и сегментарному типу в совокупности с данными нейрофизиологического исследования, нейровизуализации, дерматоскопии и кожной биопсии говорят о нейрогенном характере трофических нарушений [28].

Локализация. Трофические язвы в области крыльев носа имеют серповидную (в виде полумесяца), треугольную, Y-образную, полигональную или кратерообразную форму, покрыты корочками, геморрагическим, некротическим налетом; образованный при деструкции дефект тканей окаймлен грануляциями, выглядит, как ниша или арка (язва «призрак оперы») [29]. Причинами изменения формы носа (его кончик обычно интактен) являются неспецифическое воспаление, некроз, самоотторжение (мутиляция) хрящевой и костной ткани. Возможно повреждение других тканей лица — подкожной клетчатки, мышц, костей верхней челюсти, а после ее травматизации (например, после экстракции зуба) могут возникнуть локальные переломы, спонтанный остеолит. Грубые изменения в виде проваленного носа (рис. 2), «зловещей усмешки», «содранной» кожи шеи, лба, скальпа, рубцовой деформации век (cicatricial eyelid paralysis), орбитального целлюлита, проптоза [30, 31] становятся значимыми факторами фрустрации, развития тревожно-фобического симптомокомплекса, коморбидных перманентных и пароксизмальных соматовегетативных нарушений, личностных девиаций, телесного дистресса и существенного снижения качества жизни больного [32].

Эстетические и реконструктивные операции не всегда дают желаемый результат. В связи с возобновлением кожных ощущений и сохраняющейся склонностью к самоповреждению трофические нарушения рецидивируют [33].

Негативно влияют на качество жизни больного трофические язвы роговицы глаза, нейрогенный/нейропаралитический кератит, роговично-конъюнктивальный ксероз (трофическая кератопатия) [34, 35]. При этих нарушениях поражается преимущественно нижняя половина и центральная зона роговицы. Нарушение чувствительности, снижение или отсутствие мигательного, роговично-



Рис. 3. ТТС, буллезная форма

Fig. 3. TTS, bullous form

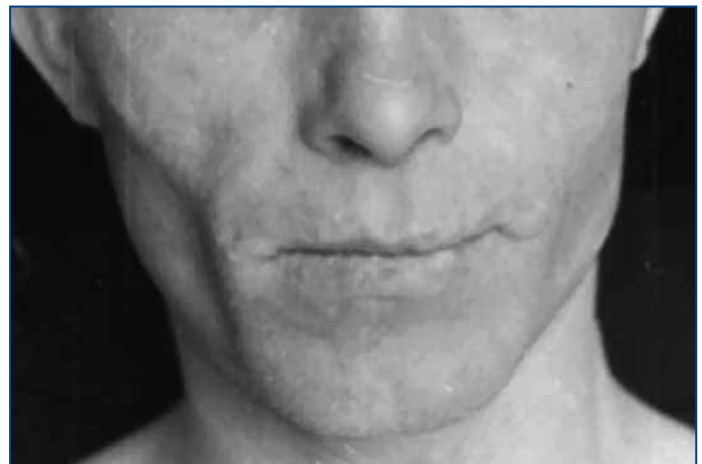


Рис. 4. Синдром Парри — Ромберга, локальная форма

Fig. 4. Parry-Romberg syndrome, topical form

го рефлекса, повреждение эпителиальной мембраны роговицы, конъюнктивы, снижение слезопродукции в связи с дисфункцией мейбомиевых желез, образование глубокой язвы роговицы, ее перфорация — все это становится причиной снижения зрения, образования бельма, развития синдрома «сухого» глаза [36, 37].

Безболезненные субэпидермальные буллы на лице как проявление некробиоза при повреждении гассерова узла, ветвей тройничного нерва возникают крайне редко (рис. 3). Изменения кожи могут проявляться в виде истончения, шелушения, потери тургора (упругости, эластичности), де- и гиперпигментации, гипо- и ангидроза, исчезновения пилomotorного, вазомоторного рефлексов, частичной или полной потери волосяного покрова. При распространении дистрофического процесса на подкожную клетчатку, мышцы, кости лица формируется синдром Парри — Ромберга (гемиатрофия лица) (рис. 4) [38].

Причины развития ТТС:

- 1) локальные травмы, реконструктивные операции, эстетическая коррекция лица, остеотомия, краниотомия, повреждения структур переднего отдела глазного яблока, гнойный средний отит с переходом на височную кость (синдром Градениго) [15, 39];
- 2) ятрогенные осложнения при лечении тригеминальной невралгии — вмешательстве на гассеровом узле, чувствительном корешке и периферических ветвях тройничного нерва (экстра- или интрадуральная ризотомия, термокоагуляция, радиочастотная

абляция, декомпрессия, химическая, высокочастотная, лазерная деструкция, микроваскулярная декомпрессия) [40];

- 3) болезнь Педжета, аномалии развития, сиригобульбия;
- 4) опухоли каротидного синуса, базальной локализации, задней черепной ямки, ствола мозга [8, 41];
- 5) нейроваскулярный конфликт, диссекция вертебральной артерии, инсульты ствола головного мозга, обусловленные нарушением кровообращения в передней нижней, нижней задней мозжечковых артериях (латеральный медулярный синдром, или синдром Валленберга — Захарченко) [10, 20, 42];
- 6) сахарный диабет, нейроинфекции (герпес, сифилис, лепра, туберкулез) [8];
- 7) идиопатическая форма изъязвления средней части лица, наследственная сенсорно-вегетативная невропатия V и VIII типа [43].

Предшествующие факторы, коморбидная патология: длительный стресс, тревога, депрессия, использование синтетической марихуаны, иммуносупрессивная и лучевая терапия, женский пол, возраст старше 60 лет (больные, перенесшие стволовой инсульт, хирургические вмешательства на периферических ветвях и чувствительном корешке тройничного нерва), психические, нейродегенеративные заболевания головного мозга (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция) [8, 9].

Динамика развития и течение. Характерные для ТТС симптомы могут возникнуть в младенческом, детском, молодом, чаще — пожилом и старческом возрасте, соотношение женщин и мужчин составляет 6:1 [9, 13, 39]. Трофические язвы образуются через несколько недель, месяцев, лет и десятилетий после развития кожных ощущений (зуда, парестезий, локализованных болевых ощущений). Симптоматическое лечение с применением противовоспалительных, гормональных, антимикробных, стимулирующих регенерацию тканей препаратов локального и системного действия неэффективно, достигнутый результат не удовлетворяет врача и больного. Восстановить целостность тканей, несмотря на принимаемые меры, удается крайне редко. В случае благоприятного исхода образовавшийся дефект замещается рубцом. При рецидиве и хронизации патологического процесса высок риск развития глубокого некроза, локальных деформаций, искажающих лицо больного [14, 30].

ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОЗА

Для постановки диагноза ТТС недостаточно выявления на коже лица трофических нарушений, так как под ними часто скрываются другие формы патологии. Необходим мультидисциплинарный подход с привлечением узких специалистов (дерматолога, оториноларинголога, патопсихолога), комплексной оценкой клинических, лабораторных, нейрофизиологических данных (стимуляционная электроэнцефалография), результатов дерматоскопии, кожной биопсии и лучевой диагностики (УЗИ, МРТ центральной, периферической нервной системы). Основными признаками ТТС являются: 1) подострое поступательное развитие кожных проявлений; 2) возникновение на ограниченном участке лица зуда, хронических, порой мучительных для больного парестезий и дизестезий (ощущение ползания мурашек, щекотания, покалывания, жжения); 3) эрозии или локальные изъязвления кожи, отсюда альтернативный диагноз «тригеминальная невропатия с изъязвлением» [12].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В первую очередь необходимо исключить наличие у больного злокачественных эпителиом кожи (базально-клеточной, сквамозно-клеточной карциномы), лучевых язв кожи лица, артефактного дерматита, очаговой лобной фиброзирующей алопеции, бластомикоза, мукормикоза, гранулематозной риносклеромы, язвенной дискоидной красной волчанки, туберкулезной (вульгарной) волчанки, лепры, третичного сифилиса, а также других кожных заболеваний (срединной гранулемы Стюарта, лейшманиоза, гангренозной пиодермии и т. д.) — патологий, имеющих сходные с ТТС клинические проявления [8, 39]. Развивающиеся на коже средней части лица, слизистой носа и полости рта язвы могут быть признаком некротизирующего височного ангиита Хортона — Магата — Брауна, локальным симптомом системного ANCA-ассоциированного васкулита — гранулематоза Вегенера, диагностика которого облегчается при обнаружении воспалительного процесса в верхних дыхательных путях, легких или почках и выявлении в сыворотке крови методом ELISA (специфичность 95–99%) антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), протеиназе 3-PR3 (cANCA) и миелопероксидазе (pANCA) [44].

Телесные сенсации (зуд, алгии, тактильные иллюзии, козестезии, эпидермальные и интрадермальные дизестезии), не связанные с кожными заболеваниями, наблюдаются при гиповитаминозах, сахарном диабете, гипотиреозе, анемии, печеночной, почечной и сердечной недостаточности, этаноловой, кокаиновой, метамфетаминовой интоксикации, синдроме беспокойных ног Экбома, моно- и полиневропатиях, рассеянном склерозе, фуникулярном миелозе, сириггомиелии и других формах поражения ЦНС [45]. Аналогичные проявления могут быть у больных с невротическими стрессовыми расстройствами (аффективные эксориации), соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы, амплифицированным зудом, синдромом телесного дистресса (истерия, синдром Брике), ограниченной и мультифокальной синестопихондрией, дерматозойным (зоопатическим) бредом [46]. Причиной развития линейных расчесов, эксориаций, плохо заживающих поверхностных и глубоких язвенных дефектов, независимо от нозологии, могут также стать ощущение телесного неблагополучия, чуждости возникших сенсаций, желание устранить их путем кратковременного или постоянного физического воздействия, переходящего в регулярную самодеструкцию или аутоагрессивное поведение (патомимию) [47]. При кожной форме синдрома Мюнхгаузена повреждения (factitious/self-inflicted lesions) наносятся с внутренней убежденностью, умышленно, при отсутствии внешних мотиваций (извлечения выгоды, получения инвалидности и льгот) и эндогенного психического расстройства, с целью имитировать травму, заболевание, привлечь к своей личности внимание окружающих и медперсонала, а при симуляционном дерматите самоповреждение совершается с корыстной целью [47]. При этом болевая, тактильная гипалестезия/анестезия отсутствует, результаты нейровизуализации, компьютерной термосенсометрии, стимуляционной электромиографии, биопсии кожных ветвей тройничного нерва отрицательны, повреждения локализируются у наружного угла глаза, в центральной части щеки, височной, скуловой, заушной области, на боковой поверхности шеи.

ЛЕЧЕНИЕ

Помимо наружных противовоспалительных, нейротропных препаратов, витаминов, топических иммуносупрессантов, средств, стимулирующих метаболизм и регенерацию тканей, улучшающих микроциркуляцию, используют аутологичную трансплантацию культивированных эпидермальных клеток [15, 33], вакуумную реэпителизацию, бадротерапию [8], симпатэктомию [17], кибернож [48], методы активации сенсорных нервов и рецепторного аппарата (прессуру, чрескожную электростимуляцию) [9, 12, 17]. Для повышения комплаентности и изменения восприятия кожных ощущений, для редукции психопатологических нарушений и аутоагрессии важное значение имеют образовательные программы, индивидуально ориентированная психотерапия, психофармакологическая коррекция [26, 32]. Купирование центральной нейропатической боли, тригеминальных болевых пароксизмов, мучительных дизестезий достигается применением капсаицина, такролимуса, карбамазепина, окскарбазепина, габапентина, прегабалина, амитриптилина, внутривенным введением диазепам, мидозалама, кетамина [8, 12, 49]. Традиционные (хлорпромазин, галоперидол, пимозид) и атипичные (рисперидон, сульпирид, клозапин, оланзапин, кветиапин) нейролептики, антиконвульсанты, некоторые анксиолитики (алпразолам, клоназепам, феназепам), антидепрессанты (кломипрамин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, дулоксетин) применяются при лечении коэнезестезий, нейрогенного и психогенного зуда, обсессивно-компульсивного расстройства, коморбидных аффективных состояний, ограниченной кожной сенсоипохондрии, патомимии, однако даже при сбалансированной и длительной терапии добиться стойкого улучшения удается не всегда [46]. Не предотвращают самоиндуцированного развития трофических язв на лице и успешно проведенные реконструктивно-пластические и эстетические операции по устранению деформаций и кожных дефектов [31, 33, 50]. Оптимальным решением в этих случаях является длительное ношение специальных носовых протезов, окклюзионных масок или повязок, защищающих лицо от самоповреждения [12], обеспечивающих эпителизацию и рубцевание аутодеструктивного артефакта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тригеминальный трофический синдром — редкое хроническое заболевание, связанное с поражением I, II ветвей тройничного нерва, его корешка, гассерова узла, центральной нервной системы. Диагностика данной патологии требует исключения других заболеваний, имеющих сходные с ТТС клинические проявления, для этого используются современные методы исследования поражений кожи, нервной системы, психосоматических расстройств. Результаты медикаментозного, физиотерапевтического, психотерапевтического и хирургического лечения свидетельствуют о возможности регресса кожных ощущений, трофических нарушений, существенного улучшения социального функционирования и качества жизни больных.

Литература

1. Бекаури Н.В. Материалы к учению о трофической функции нервной системы: дис. ... канд. биол. наук. М. — Ленинград; 1941.
2. Григорьева Т.А. О причине трофических расстройств в лишенных чувствительности участках организма. Доклады АН СССР (новая серия). 1951;78(2):387–390.

3. Сперанский А.Д. Нервная трофика в теории и практике медицины. М.: ВИЭМ; 1936.
4. Белопасов В.В. Лепра. В кн.: Хронические нейроинфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
5. Wallenberg A. Klinische Beiträge zur Diagnostik acuter Herderkrankungen des Verlangten Marks und der Bruke. Dtsch Z Nervenheilkd. 1901;19:227–231.
6. Loveman A.B. An unusual dermatosis following section of the fifth cranial nerve. Arch Dermatol Syph. 1933;28:369–375.
7. Fischer A.A., Adelson D.M., Garcia C. Cervical trophic syndrome: a distinct clinical entity? Cutis. 2014;93(6):E6–E7.
8. Bradburn K.H., Elston D., Murphey A.W., Patel K.G. Trigeminal Trophic Syndrome — A Unique Clinical Presentation of a Rare Condition. Ear Nose Throat J. 2019;98(10):606–608. DOI: 10.1177/0145561319850818.
9. Khan A.U., Khachemoune A. Trigeminal trophic syndrome: an updated review. Int J Dermatol. 2019;58(5):530–537. DOI: 10.1111/ijd.14098.
10. Грачев Ю.В. Тригеминальные прозопагии (патогенез, семиотика, методы диагностики, лечение): дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
11. Карлов В.А. Неврология лица. М.: Медицина; 1991.
12. Kentley J., Marshall C., Gkini M.-A. et al. Atypical Trigeminal Trophic Syndrome: An Unusual Cause of Facial Ulceration. Acta Derm. Venereol. 2017;97:971–972. DOI: 10.2340/0001-5555-2675.
13. Rashid R.M., Khachemoune A. Trigeminal trophic syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(6):725–731. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02250.x.
14. Golden E., Robertson C.E., Moosy J.J. et al. Trigeminal trophic syndrome: A rare cause of chronic facial pain and skin ulcers. Cephalalgia. 2015;35(7):636–636. DOI: 10.1177/0333102-41-4547140.
15. Di Luca A., Ralli M., Hemied S. et al. An atypical case of trigeminal trophic syndrome: A legal medicine perspective in medical responsibility. SAGE Open Med Case Rep. 2017;5:2050313X17723548. DOI: 10.1177/2050313X17723548.
16. Setyadi H.G., Cohen P.R., Schulze K.E. et al. Trigeminal trophic syndrome. South Med J. 2007;100(1):43–48. DOI: 10.1097/01.smj.0000253020.74133.7e.
17. Morales-Raya C., García-González E., Maroñas-Jiménez L. Trigeminal trophic syndrome: An unusual cause of nasal ulceration. Acta Otorinolaringol. Esp. 2017;68(3):188–189. DOI: 10.1016/j.otorri.2016.02.009.
18. Farahani R.M., Marsee D.K., Baden L.R. et al. Trigeminal trophic syndrome with features of oral CMV disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;106(3):e15–e18. DOI: 10.1016/j.tripleo.2008.05.002.
19. Palanisamy A., Rajappavu S.D., Kothandapany S. Trigeminal trophic syndrome. An Bras Dermatol. 2017;92(4):593–594. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20175484.
20. Pedicelli C., Paradisi A., Fazio M. et al. Trigeminal neurotrophic ulceration in Wallenberg's syndrome. Int J Dermatol. 2009;48(4):443–445. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2009.03920.x.
21. Dolohanty L.B., Richardson S.J., Herrmann D.N. et al. Trigeminal trophic syndrome with histopathologic correlation. Cutis. 2015;95(3):E22–E25.
22. Bove D., Lupoli A., Caccavale S. et al. Dermatological and immunological conditions due to nerve lesions. Funct Neurol. 2013;28(2):83–91. DOI: 10.11138/FNeur/2013.28.2.083.
23. Kumar P., Thomas J. Trigeminal Trophic Syndrome. Ind J Dermatol. 2014;59(1):75–76. DOI: 10.4103/0019-5154.123506.
24. Gupta M.A., Vujcic B., Gupta A.K. Dissociation and conversion symptoms in dermatology. Clin Dermatol. 2017;35(3):267–272. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.01.003.
25. Львов А.Н. Дерматозы, коморбидные с психическими расстройствами: классификация, клиника, терапия и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2006.
26. Дороженко И.Ю. Нозогенные расстройства при кожных заболеваниях. В кн.: Лекции по психосоматике. Под ред. А.Б. Смулевича. М.: Медицинское информационное агентство; 2014.
27. Shumway N.K., Cole E., Fernandez K.H. Neurocutaneous disease: Neurocutaneous dysesthesias. J Am Acad Dermatol. 2016;74(2):215–228. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.059.
28. Uchiyama A., Motegi S.I., Fujiwara C. et al. Trigeminal trophic syndrome: Analysis of the number of peripheral nerve fibres and blood vessels in the lesional skin. Australas J. Dermatol. 2018;59(1):59–61. DOI: 10.1111/ajd.12647.

29. Gan E.Y., Tey H.L. The 'Phantom of the Opera' ulcer. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(5):581–822. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04222.x.

30. McVeigh K.A., Adams M., Harrad R., Ford R. Periocular manifestations of trigeminal trophic syndrome: A case series and literature review. *Orbit.* 2018;37(1):32–35. DOI: 10.1080/01676830.2017.1353117.

31. Zotti F., Capocasale G., Lonardi F. et al. Trigeminal trophic syndrome: Strange evolution of maxillofacial surgery. *EXCLI J.* 2019;18:931–935. DOI: 10.17179/excli2019-1846.

32. Смулевич А.Б., Романова Д.В., Львов А.Н. и др. Дерматозойный бред и ассоциированные расстройства. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.

33. Bhatti A.F., Soggiu D., Orlando A. Trigeminal trophic syndrome: diagnosis and management difficulties. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(1):1e–3e. DOI: 10.1097/01.prs.0000293759.03.833.88.

34. Nemet A.Y., Sterenberg I., Rosenman Y. Full thickness eyelid defect in a trigeminal trophic syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(10):1438–1439. DOI: 10.1001/archoph.12.5.10.1438.

35. Wu M.Y., Liu R.F., Chang Y.Y. Image Gallery: Trigeminal trophic syndrome: nonhealing facial ulcer with corneal ulceration. *Br J Dermatol.* 2019;181(1): e2. DOI: 10.1111/bjd.17785.

36. Табашникова Т.В., Серова Н.К., Шиманский В.Н. Лечение трофической кератопатии и коррекция лагофтальма у нейрохирургических больных. *Офтальмологические ведомости.* 2013;6(3):9–13. DOI: 10.17816/OV201339-15

37. Dua H.S., Said D.G., Messmer E.M. et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:107–131. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003.

38. Nair M., Ajila V., Hegde S. et al. Clinical and radiographic features of parry-romberg syndrome. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2017;51(3):45–49. DOI: 10.17096/jiufd.72612.

39. Sadeghi P., Papay F.A., Vidimos A.T. Trigeminal trophic syndrome-report of four cases and review of the literature. *Dermatol Surg.* 2004;30(5):807–812. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2004.30220.x.

40. Щедренок В.В., Топольская Н.В., Захматова Т.В. и др. Лицевая и головная боль. Клинико-лучевая диагностика и хирургическое лечение. СПб.: Изд-во Ленинградского областного института развития образования, 2013.

41. Fernández-Bernáldez A., Rodríguez-Jiménez P., Herrero-Moyano M., Sánchez-Pérez J. Trigeminal Trophic Syndrome Secondary to Meningioma Recurrence. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(2):171–173. DOI: 10.1016/j.ad.2018.08.013.

42. Carr P., Martin S., Young J., Chiota-McCollum N. Trigeminal trophic syndrome: A possible dermatologic manifestation of stroke deficits. *Neurol Clin Pract.* 2020;10(4): e27–e29. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000711.

43. Elhennawy K., Reda S., Finke C. et al. Oral manifestations, dental management, and a rare homozygous mutation of the PRDM12 gene in a boy with hereditary sensory and autonomic neuropathy type VIII: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):233. DOI: 10.1186/s13256-017-1387-z.

44. Otsuka T., Iwata H., Kosumi H. et al. Refractory oral ulcers in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol.* 2019;46(10): e377–e378. DOI: 10.1111/1346-81-38.14897.

45. Hachisuka J., Chiang M.C., Ross S.E. Itch and neuropathic itch. *Pain.* 2018;159(3):603–609. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001141.

46. Sousa Filho D., Kanomata E.Y., Feldman R.J., Maluf Neto A. Munchausen syndrome and Munchausen syndrome by proxy: a narrative review. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(4):516–521. DOI: 10.1590/S1679-45082017MD3746.

47. Смулевич А.Б., Львов А.Н., Иванов О.Л. Патомимии: психопатология аутоагрессии в дерматологической практике. М.: Медицинское информационное агентство; 2012.

48. Sallabanda K., Sallabanda M., Barrientos H.D. et al. Trigeminal Trophic Syndrome Secondary to Refractory Trigeminal Neuralgia Treated with CyberKnife® Radiosurgery. *Cureus.* 2020;12(4):e7670. DOI: 10.7759/cureus.7670.

49. Matsuda K.M., Tanaka-Mizutsugu H., Kishi Y., Hino H., Kagami S. A case of trigeminal trophic syndrome responding to mirogabalin. *Eur J Dermatol.* 2020. DOI: 10.1684/ejd.2020.3746. Online ahead of print.

50. Hufschmidt K., Fernandez J., Balaguer T. et al. Traitement de l'ulcération neurotrophique après alcoolisation du ganglion de Gasser dans l'atteinte du nerf trijumeau: cas clinique et revue de la littérature. *Ann Chir Plast Esthet.* 2017;62(1):79–86. DOI: 10.1016/j.anplas.2016.03.004.

References

1. Bekauri N.V. Materials for the doctrine of the trophic function of the nervous system: dis. ... Cand. biol. sci. M. — Leningrad; 1941 (in Russ.).
2. Grigorieva T.A. About the cause of trophic disorders in sensitive areas of the body. Reports of the USSR Academy of Sciences (new series). 1951;78(2):387–390 (in Russ.).
3. Speransky A.D. Nervous trophism in the theory and practice of medicine. M.: VIEM; 1936 (in Russ.).
4. Belopasov V.V. Leprosy. In the book: Chronic neuroinfections. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
5. Wallenberg A. Klinische Beiträge zur Diagnostik acuter Herderkrankungen des Verlangten Marks und der Bruke. *Dtsch Z Nervenheilkd.* 1901;19:227–231.
6. Loveman A.B. An unusual dermatosis following section of the fifth cranial nerve. *Arch Dermatol Syph.* 1933;28:369–375.
7. Fischer A.A., Adelson D.M., Garcia C. Cervical trophic syndrome: a distinct clinical entity? *Cutis.* 2014;93(6):E6–E7.
8. Bradburn K.H., Elston D., Murphey A.W., Patel K.G. Trigeminal Trophic Syndrome — A Unique Clinical Presentation of a Rare Condition. *Ear Nose Throat J.* 2019;98(10):606–608. DOI: 10.1177/0145561319850818.
9. Khan A.U., Khachemoune A. Trigeminal trophic syndrome: an updated review. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):530–537. DOI: 10.1111/ijd.14098.
10. Grachev Yu.V. Trigeminal prosopalgia (pathogenesis, semiotics, diagnostic methods, treatment): dis. ... Dr. med. sci. M.; 1996 (in Russ.).
11. Karlov V.A. Facial neurology. M.: Medicine; 1991 (in Russ.).
12. Kentley J., Marshall C., Gkini M.-A. et al. Atypical Trigeminal Trophic Syndrome: An Unusual Cause of Facial Ulceration. *Acta Derm. Venereol.* 2017;97:971–972. DOI: 10.2340/0001-5555-2675.
13. Rashid R.M., Khachemoune A. Trigeminal trophic syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(6):725–731. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02250.x.
14. Golden E., Robertson C.E., Moosy J.J. et al. Trigeminal trophic syndrome: A rare cause of chronic facial pain and skin ulcers. *Cephalalgia.* 2015;35(7):636–636. DOI: 10.1177/0333102-41-4547140.
15. Di Luca A., Ralli M., Hemied S. et al. An atypical case of trigeminal trophic syndrome: A legal medicine perspective in medical responsibility. *SAGE Open Med Case Rep.* 2017;5:2050313X17723548. DOI: 10.1177/2050313X17723548.
16. Setyadi H.G., Cohen P.R., Schulze K.E. et al. Trigeminal trophic syndrome. *South Med J.* 2007;100(1):43–48. DOI: 10.1097/01.smj.0000253020.74133.7e.
17. Morales-Raya C., García-González E., Maroñas-Jiménez L. Trigeminal trophic syndrome: An unusual cause of nasal ulceration. *Acta Otorinolaringol. Esp.* 2017;68(3):188–189. DOI: 10.1016/j.otorri.2016.02.009.
18. Farahani R.M., Marsee D.K., Baden L.R. et al. Trigeminal trophic syndrome with features of oral CMV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(3):e15–e18. DOI: 10.1016/j.tripleo.2008.05.002.
19. Palanisamy A., Rajappavu S.D., Kothandapany S. Trigeminal trophic syndrome. *Am Bras Dermatol.* 2017;92(4):593–594. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20175484.
20. Pedicelli C., Paradisi A., Fazio M. et al. Trigeminal neurotrophic ulceration in Wallenberg's syndrome. *Int J Dermatol.* 2009;48(4):443–445. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2009.03920.x.
21. Dolohanty L.B., Richardson S.J., Herrmann D.N. et al. Trigeminal trophic syndrome with histopathologic correlation. *Cutis.* 2015;95(3):E22–E25.
22. Bove D., Lupoli A., Caccavale S. et al. Dermatological and immunological conditions due to nerve lesions. *Funct Neurol.* 2013;28(2):83–91. DOI: 10.11138/FNeur/2013.28.2.083.
23. Kumar P., Thomas J. Trigeminal Trophic Syndrome. *Ind J Dermatol.* 2014;59(1):75–76. DOI: 10.4103/0019-5154.123506.
24. Gupta M.A., Vujcic B., Gupta A.K. Dissociation and conversion symptoms in dermatology. *Clin Dermatol.* 2017;35(3):267–272. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.01.003.
25. Lvov A.N. Dermatoses comorbid with mental disorders: classification, clinic, therapy and prevention: dis. ... Dr. med. sci. M.; 2006 (in Russ.).
26. Dorozhenok I.Yu. Nosogenic disorders in skin diseases. In: Lectures on psychosomatics. A.B. Smulevich, ed. M.: Medical Information Agency; 2014 (in Russ.).
27. Shumway N.K., Cole E., Fernandez K.H. Neurocutaneous disease: Neurocutaneous dysesthesias. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):215–228. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.059.

28. Uchiyama A., Motegi S.I., Fujiwara C. et al. Trigeminal trophic syndrome: Analysis of the number of peripheral nerve fibres and blood vessels in the lesional skin. *Australas J. Dermatol.* 2018;59(1):59–61. DOI: 10.1111/ajd.12647.
29. Gan E.Y., Tey H.L. The 'Phantom of the Opera' ulcer. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(5):581–822. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04222.x.
30. McVeigh K.A., Adams M., Harrad R., Ford R. Periocular manifestations of trigeminal trophic syndrome: A case series and literature review. *Orbit.* 2018;37(1):32–35. DOI: 10.1080/01676830.2017.1353117.
31. Zotti F., Capocasale G., Lonardi F. et al. Trigeminal trophic syndrome: Strange evolution of maxillofacial surgery. *EXCLI J.* 2019;18:931–935. DOI: 10.17179/excli2019-1846.
32. Smulevich A.B., Romanova D.V., Lvov A.N. and other Dermatozoal delusions and associated disorders. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).
33. Bhatti A.F., Soggiu D., Orlando A. Trigeminal trophic syndrome: diagnosis and management difficulties. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(1):1e–3e. DOI: 10.1097/01.prs.0000293759.03.833.88.
34. Nemet A.Y., Sterenberg I., Rosenman Y. Full thickness eyelid defect in a trigeminal trophic syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(10):1438–1439. DOI: 10.1001/archophth.125.10.1438.
35. Wu M.Y., Liu R.F., Chang Y.Y. Image Gallery: Trigeminal trophic syndrome: nonhealing facial ulcer with corneal ulceration. *Br J Dermatol.* 2019;181(1): e2. DOI: 10.1111/bjd.17785.
36. Tabashnikova T.V., Serova N.K., Shimanskiy V.N. Trophic keratopathy treatment and lagophthalmos correction in neurosurgical patients. *Ophthalmology journal.* 2013;6(3):9–15 (in Russ.). DOI: 10.17816/OV201339-15
37. Dua H.S., Said D.G., Messmer E.M. et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:107–131. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003.
38. Nair M., Ajila V., Hegde S. et al. Clinical and radiographic features of parry-romberg syndrome. *J Istanb Univ Fac Dent.* 2017;51(3):45–49. DOI: 10.17096/jiufd.72612.
39. Sadeghi P., Papay F.A., Vidimos A.T. Trigeminal trophic syndrome-report of four cases and review of the literature. *Dermatol Surg.* 2004;30(5):807–812. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2004.30220.x.
40. Shchedrenok V.V., Topolskaya N.V., Zakhmatova T.V. and others. Facial and headache. Clinical and radiation diagnostics and surgical treatment. SPb.: Publishing house of the Leningrad Regional Institute of Education Development, 2013 (in Russ.).
41. Fernández-Bernáldez A., Rodríguez-Jiménez P., Herrero-Moyano M., Sánchez-Pérez J. Trigeminal Trophic Syndrome Secondary to Meningioma Recurrence. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(2):171–173. DOI: 10.1016/j.ad.2018.08.013.
42. Carr P., Martin S., Young J., Chiota-McCollum N. Trigeminal trophic syndrome: A possible dermatologic manifestation of stroke deficits. *Neurol Clin Pract.* 2020;10(4): e27–e29. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000711.
43. Elhennawy K., Reda S., Finke C. et al. Oral manifestations, dental management, and a rare homozygous mutation of the PRDM12 gene in a boy with hereditary sensory and autonomic neuropathy type VIII: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):233. DOI: 10.1186/s13256-017-1387-z.
44. Otsuka T., Iwata H., Kosumi H. et al. Refractory oral ulcers in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol.* 2019;46(10): e377–e378. DOI: 10.1111/1346-81-38.14897.
45. Hachisuka J., Chiang M.C., Ross S.E. Itch and neuropathic itch. *Pain.* 2018;159(3):603–609. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001141.
46. Sousa Filho D., Kanomata E.Y., Feldman R.J., Maluf Neto A. Munchausen syndrome and Munchausen syndrome by proxy: a narrative review. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(4):516–521. DOI: 10.1590/S1679-45082017MD3746.
47. Smulevich A.B., Lvov A.N., Ivanov O.L. Pathomimies: the psychopathology of autoaggression in dermatological practice. M.: Medical Information Agency; 2012 (in Russ.).
48. Sallabanda K., Sallabanda M., Barrientos H.D. et al. Trigeminal Trophic Syndrome Secondary to Refractory Trigeminal Neuralgia Treated with CyberKnife® Radiosurgery. *Cureus.* 2020;12(4):e7670. DOI: 10.7759/cureus.7670.
49. Matsuda K.M., Tanaka-Mizutsugu H., Kishi Y., Hino H., Kagami S. A case of trigeminal trophic syndrome responding to mirogabalin. *Eur J Dermatol.* 2020. DOI: 10.1684/ejd.2020.3746. Online ahead of print.
50. Hufschmidt K., Fernandez J., Balaguer T. et al. Traitement de l'ulcération neurotrophique après alcoolisation du ganglion de Gasser dans l'atteinte du nerf trijumeau: cas clinique et revue de la littérature. *Ann Chir Plast Esthet.* 2017;62(1):79–86. DOI:10.1016/j.anplas.2016.03.004.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Белопасов Владимир Викторович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.

Контактная информация: Белопасов Владимир Викторович, e-mail: belopasov@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 06.10.2020, поступила после рецензирования 20.10.2020, принята в печать 03.11.2020.

ABOUT THE AUTHOR:

Vladimir V. Belopasov — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery with Postgraduate Education course, Astrakhan State Medical University: 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation.

Contact information: Vladimir V. Belopasov, e-mail: belopasov@yandex.ru. **Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 06.10.2020, revised 20.10.2020, accepted 03.11.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577

Когнитивные нарушения у пациентов с хроническим болевым синдромом

Е.В. Екушева

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Когнитивные нарушения и болевой синдром являются частыми расстройствами в общей популяции и одними из наиболее актуальных и значимых проблем современной медицины, с которыми сталкиваются врачи разных специальностей в клинической практике как в стационаре, так и на амбулаторном приеме. В статье обсуждаются современные представления о взаимосвязи и патогенетических механизмах формирования когнитивных нарушений у пациентов с хронической болью. Рассматриваются наиболее оптимальные стратегии при ведении этих больных, включающие фармакологическую терапию препаратами с доказанной эффективностью и различные направления немедикаментозного воздействия. Представлено описание клинического наблюдения пациента с мышечно-тоническим и миофасциальным болевыми синдромами (6–7 баллов по ВАШ) и синдромом легких когнитивных нарушений, затруднявших его профессиональную деятельность, поэтому требовавших терапевтической коррекции. Правильно подобранная терапия с включением обезболивающих препаратов и ноотропного препарата цитиколина обеспечила купирование боли в поясничной области, улучшение концентрации внимания и общего самочувствия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болевой синдром, хроническая боль, когнитивные нарушения, цитиколин, холин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Екушева Е.В. Когнитивные нарушения у пациентов с хроническим болевым синдромом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):573–577. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577.

Cognitive impairment in patients with chronic pain syndrome

E.V. Ekusheva

Academy of Postgraduate Education under Federal Research Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation
Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

ABSTRACT

Cognitive impairments and pain syndrome are frequent disorders in the general population and one of the most topical and significant issues of modern medicine faced by doctors of various specialties in clinical practice, both on inpatient and outpatient basis. The article discusses the current understanding of the association and pathogenetic mechanisms concerning cognitive impairment in patients with chronic pain. The most optimal strategies for these patients management are considered, including pharmacological therapy with medication of proven efficacy and various directions of non-drug exposure. The article describes a clinical case of a patient with muscle-tonic and myofascial pain syndromes (6–7 points on VAS scale) and a syndrome of mild cognitive impairment that hindered his professional activity and therefore required therapeutic correction. Correctly selected therapy with the inclusion of analgesics and the nootropic citicoline provided pain relief in the lumbar region, improved concentration and overall well-being.

KEYWORDS: pain syndrome, chronic pain, cognitive impairment, citicoline, choline.

FOR CITATION: Ekusheva E.V. Cognitive impairment in patients with chronic pain syndrome. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):573–577. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577.

ВВЕДЕНИЕ

Одними из наиболее частых неврологических расстройств, встречающихся в клинической практике врачей разных специальностей, являются нарушения высших мозговых (когнитивных, интеллектуальных) функций и болевой синдром. Боль — одна из ведущих причин всех обращений к врачу — до 40% случаев — в системе первичной медицинской помощи [1], при этом распространенность хронической боли в популяции достигает 40–49% [2, 3]. Хронический болевой синдром (ХБС) и когнитивные нару-

шения (КН) входят в число наиболее недооцененных проблем современного здравоохранения, а в связи с выраженной нетрудоспособностью, дезадаптацией и значительным снижением качества жизни у таких пациентов приобретают важное медико-социальное значение, причем в последние годы в экономически развитых странах наблюдается неуклонный рост представленности этих патологических состояний, сопровождающих разнообразные заболевания, в частности онкологические, ревматологические и сердечно-сосудистые [4, 5].

Болевой синдром и когнитивные функции

Наличие острого и, особенно, рецидивирующего ХБС существенно влияет на когнитивные функции человека, что подтверждается данными нейropsychологического тестирования [6–8]. Пациенты с ХБС различного генеза, в т. ч. без неврологических нарушений в анамнезе, часто предъявляют жалобы на КН, вызывающие затруднения в профессиональной и бытовой сферах деятельности, особенно у лиц старшего возраста [9–11]. Хроническая боль часто связана с разнообразными КН как базовых (внимания, скорости обработки информации, когнитивного торможения, сдерживающего контроля, оперативной и долговременной памяти, когнитивной гибкости), так и более сложных исполнительных функций (планирования, способности рассуждать и принимать решения), требующих одновременного осуществления нескольких когнитивных процессов, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, в т. ч. систематический анализ 25 работ и метаанализ 22 исследований [6, 7, 12–16]. В частности, у 20% пациентов с ХБС возникают нейropsychологические проблемы, оказывающие существенное влияние на их способность выполнять работу, требующую повышенного внимания, а при генерализованной и невропатической боли у трети пациентов наблюдаются КН [6], причем их распространенность увеличивается с возрастом [17].

ХБС и КН вызывают эмоциональный дистресс, нередко сопровождаются тревожными и депрессивными нарушениями [18–20], усугубляющимися по мере хронизации болевого синдрома и прогрессирования имеющихся аффективных расстройств, что приводит к значительному снижению качества жизни, дальнейшей инвалидизации и утрате трудоспособности. Систематический анализ 28 исследований в базах данных Pub Med, Embase и Web of Science [21] продемонстрировал у больных с ХБС дезадаптивные когнитивные и эмоциональные нарушения, связанные, согласно данным функциональной нейровизуализации, с изменениями в схожих церебральных областях. При этом катастрофизация боли обусловлена патологией церебральных зон, участвующих в обработке и эмоциональном восприятии боли, и дисфункцией антиноцицептивных систем [21].

Структурно-функциональные нарушения при ХБС и КН

Результаты различных клинических и экспериментальных исследований ХБС и КН демонстрируют изменения как в структурах, относящихся к системам контроля боли, так и в областях мозга, ответственных за реализацию ключевых когнитивных функций. Кроме того, нейрональные системы головного мозга, участвующие в реализации когнитивных процессов и болевых ощущений, неразрывно связаны между собой, оказывая реципрокное модулирующее взаимовлияние. С другой стороны, анатомические и функциональные перестройки в нейрональных системах головного мозга могут быть обусловлены не столько самим феноменом боли, сколько изменением когнитивного функционирования как составного элемента ХБС.

Показано, что у пациентов с ХБС наблюдаются отклонения при выполнении нейropsychологических тестов, оценивающих память, внимание, скорость и исполнительские функции, при этом выявляются структурные изменения в церебральных областях, регулирующих когнитивную и эмоциональную модуляцию боли: дорсолатеральной

и медиальной префронтальной коре, передней поясной извилине и островке [22]. Методы функциональной нейровизуализации обнаруживают у пациентов с ХБС в спине и другими вариантами болевого синдрома относительное уменьшение объема серого вещества мозга, особенно заметное в дорсолатеральных отделах префронтальной коры, по сравнению с здоровыми лицами сопоставимого возраста [23, 24], а также патологические процессы в белом веществе [25]. Это сопровождается процессами эксцитотоксичности, реализуемыми посредством ГАМК-ергических и глутаматергических механизмов, и изменениями в опиоид- и дофаминергических системах [25]. Исследования с использованием магнитно-резонансной спектроскопии на пациентах с фибромиалгией и хронической болью в спине демонстрируют увеличение уровня глутамата и/или уменьшение уровня нейронального маркера N-ацетиласпартата в лобных отделах коры, что, вероятно, обусловлено нарушением чувствительности рецепторов или повышением эндогенного высвобождения данных нейротрансмиттеров [22, 26]. Указанные нейрхимические изменения лежат в основе нарушения процессов когнитивной модуляции боли [27], что также иллюстрирует пример, когда при отвлечении внимания пациента могут существенно уменьшиться его болевые ощущения [28].

Среди возможных механизмов возникновения КН, связанных с хронической болью, обсуждаются процессы дезадаптивной пластичности, общие нейрхимические (в ГАМК, глутамат, 5-НТ и нейромедиаторных системах) и нейробиологические ресурсы и нейромедиаторный дисбаланс (рис. 1). Эти данные позволяют расширить представления о механизмах формирования полиморфной клинической симптоматики у пациентов с этими клиническими составляющими.

Тактика ведения пациентов с ХБС и КН

Лечение пациентов с ХБС и КН по возможности должно быть направлено на этиопатогенетические механизмы заболевания, лежащие в основе их развития. Однако на практике это не всегда представляется возможным. В связи с этим основными принципами терапии являются: уменьшение выраженности нарушений, профилактика и предупреждение дальнейшего прогрессирования и, таким образом, улучшение качества жизни этой категории больных. Следует отметить, что при благополучном течении или эффективной терапии ХБС возможны нейроморфологические изменения в виде восстановления объема серого вещества в церебральных областях, страдающих при КН (префронтальная кора, передняя поясная извилина), что продемонстрировано у пациентов с головной болью, остеоартритом и болью в спине [29]. Вместе с тем в клинической практике успешная терапия ХБС не всегда достижима, и порой на подбор эффективного и хорошо переносимого препарата уходит не один месяц.

Анализ 24 обсервационных клинических исследований [30] показал, что успешное лечение ХБС, особенно при его длительном течении, не приводит к полной нормализации функции рабочей памяти (процессов запоминания и извлечения информации) и долгосрочной памяти (процессов воспоминания), что предполагает обязательное воздействие на когнитивную сферу у этих пациентов. Важно учитывать, что наличие КН снижает комплаентность пациентов с ХБС, утяжеляя течение заболевания и негативно влияя

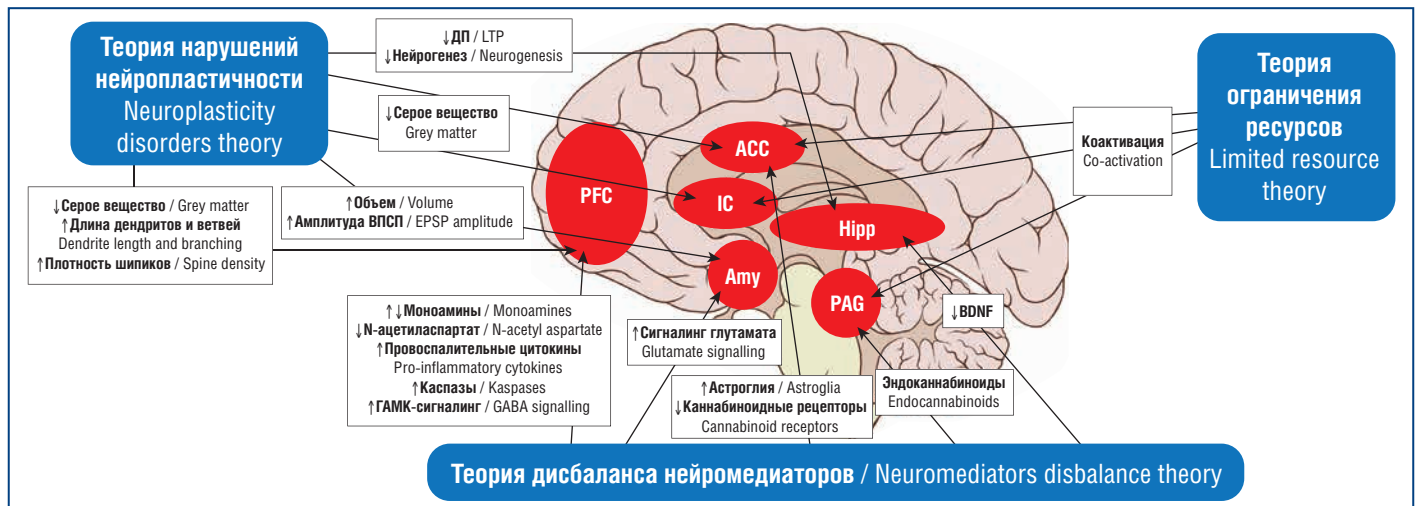


Рис. 1. Возможные механизмы возникновения КН, связанных с хронической болью [22 с изм.]

PFC — префронтальная кора, ACC — передняя поясная кора, IC — островковая кора, Amy — амигдала, Hipp — гиппокамп, PAG — центральное серое вещество, ДП — длительная потенцияция, ВПСР — возбуждающий постсинаптический потенциал, BDNF — мозговой нейротрофический фактор

Fig. 1. Possible mechanisms of cognitive impairment associated with chronic pain [22 as amended]

PFC — prefrontal cortex, ACC — anterior cingulate cortex, IC — insular cortex, Amy — amygdala, Hipp — hippocampus, PAG — periaqueductal grey, LTP — long-term potentiation, EPSP — excitatory post-synaptic potential, BDNF — brain-derived neurotrophic factor

на весь и без того непростой и длительный терапевтический процесс. Все это обуславливает необходимость обязательной коррекции КН у пациентов независимо от выраженности болевого синдрома и проводимой противоболевой терапии.

В настоящее время наиболее эффективным в терапии больных с КН считается комплексный подход, включающий немедикаментозные методы и фармакологические препараты с доказанной эффективностью, среди которых следует отдавать предпочтение средствам с мультимодальным действием, имеющим различные точки приложения и доказанный профиль безопасности. Одним из таких лекарственных средств является цитиколин, применяемый в клинической практике более чем в 70 странах мира.

Цитиколин был идентифицирован в 1955 г., а год спустя синтезирован американским биохимиком Е.Р. Kennedy с коллегами и с тех пор продолжает активно исследоваться как перспективное лекарственное средство для терапии разнообразных неврологических нарушений [31]. Являясь эндогенным нуклеозидом и предшественником основных компонентов клеточной мембраны, цитиколин обладает широким спектром действия: способствует восстановлению поврежденных мембран клеток; участвуя в синтезе фосфатидилхолина и фосфолипидов, нормализует процессы энергообразования в митохондриях; препятствует избыточному образованию свободных радикалов и процессам апоптоза [32]. Цитиколин представляет собой естественный метаболит биохимических процессов и оказывает непосредственное влияние на многие нейромедиаторные системы. В частности, являясь предшественником холина, участвует в синтезе ацетилхолина, повышает уровни норадреналина (в коре и гипоталамусе), серотонина (в коре, полосатом теле и гиппокампе) и дофамина (в полосатом теле), последний играет важную роль в обеспечении познавательной деятельности и интегративных процессах переключения между когнитивными задачами [33, 34]. Показано, что увеличение активности норадренергической системы способствует поддержанию состояния активного бодрствования и лучшему запоминанию эмоционально

окрашенных событий [35, 36]. В экспериментальных исследованиях обнаружено, что входящие в состав цитиколина холин и цитидин стимулируют в нейронах головного мозга крыс секрецию нормального белка — предшественника амилоида [37, 38]. При этом они препятствуют отложению β -амилоида в церебральных структурах и повышают усвоение клетками глутамата посредством перераспределения основного транспортера глутамата EAAT2, что закономерно приводит к улучшению когнитивного функционирования [38].

В современной клинической практике широко применяются отечественные лекарственные средства, содержащие цитиколин и обладающие терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату. Одним из них является препарат Энцетрон-СОЛОфарм (ООО «Гротекс»), выпускаемый в виде раствора для приема внутрь в ампулах Политивст по 10 мл № 5 и № 10, которые обеспечивают удобство приема. Энцетрон-СОЛОфарм характеризуется высокой биодоступностью и почти полностью абсорбируется при пероральном приеме. Такая форма препарата позволяет более широко использовать его для лечения пациентов амбулаторного звена.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 57 лет, обратился с жалобами на недавно возникшие после командировки интенсивные боли в поясничном отделе позвоночника, оцениваемые по ВАШ в 6–7 баллов, которые усиливаются при ходьбе и несколько уменьшаются после отдыха в положении лежа. При активном расспросе выяснилось, что последние 2 года пациента беспокоят повышенная утомляемость, рассеянность, забывчивость и замедленность в процессе рабочей и повседневной деятельности.

Пациент работает аудитором по ненормированному графику и вынужден часто летать в другие города. С профессиональной нагрузкой справляется, однако стал путать последовательность действий во время командировок, что привело к необходимости составлять письменный подробный рабочий план, хотя раньше все держал в памяти. В последний год отметил, что стало сложнее справляться

с повышенной интеллектуальной нагрузкой на протяжении длительного периода времени, например при длительной проверке крупного предприятия или составлении подробного отчета. Указанные проявления возникли исподволь, держатся приблизительно на одном и том же уровне в течение последних полутора лет. Год назад проходил диспансеризацию в клинике, где после обследования была назначена терапия сосудистыми и ноотропными средствами, через 1 мес. приема которых отметил положительный, но кратковременный эффект. Из анамнеза известно, что последние 10 лет пациент курит, 4 года назад был поставлен диагноз «ожирение, гиперлипидемия», рекомендованные препараты из группы статинов принимает не регулярно, но старается соблюдать диету, похудел на 8 кг.

Клинико-неврологический осмотр: правильно ориентирован в месте и времени. Сколиоз, напряжение длинных мышц спины, при пальпации — напряжение и болезненность паравертебральных мышц в поясничном отделе позвоночника, несколько больше справа. Движения в поясничном отделе позвоночника ограничены во всех направлениях из-за боли. Рефлекторных, чувствительных, координаторных и тазовых нарушений нет, симптом Ласега слабо положительный справа. Нейропсихологическое тестирование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса, теста рисования часов, батареи лобной дисфункции выполнил удовлетворительно. Нарушений интеллекта, мышления, праксиса, гнозиса нет. МРТ головного мозга (1,5 Тл): небольшое расширение субарахноидальных пространств, более выраженное в теменно-височных областях. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (1,5 Тл): протрузии межпозвоночных дисков L3–L4, L4–L5, L5–S1, спондилоартроз на всех уровнях. Биохимический анализ крови: повышение показателей холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности. Иные исследования (коагулограмма, гормоны щитовидной железы, клинический анализ крови и мочи, серологические обследования) значимой патологии не выявили.

Таким образом, у пациента отмечены: неспецифическая боль внизу спины, обусловленная мышечно-тоническим и миофасциальным болевыми синдромами, ожирение, гиперлипидемия, синдром легких когнитивных нарушений. Были сделаны назначения: соблюдение рекомендаций по оптимизации образа жизни (диета, прекращение курения, по возможности привычная двигательная активность); регулярный прием препаратов из группы статинов; ибупрофен или ацеклофенак в форме с замедленным высвобождением вместе с толперизоном на ночь в течение 2 нед.; цитиколин (Энцетрон-СОЛОфарм) 500 мг (5 мл) 2 р/сут перорально во время еды или между приемами пищи. Показана повторная консультация через 1 мес. для оценки эффективности проводимой терапии, ее возможной коррекции и определения дальнейшей тактики ведения.

При повторной консультации через 1 мес. у пациента отмечался отчетливый клинический эффект в виде прекращения боли в поясничной области (уже через 8 дней терапии), улучшения концентрации внимания и общего самочувствия. Пациент стал реже и менее подробно составлять рабочий план, легче справляется с длительной и интенсивной интеллектуальной нагрузкой. В целом чувствует себя бодрее и меньше утомляется, несмотря на насыщенный рабочий график. Пациенту было рекомендовано: продолжать соблюдение рекомендаций по оптимизации об-

раза жизни с обязательной умеренной физической нагрузкой, регулярно принимать препараты из группы статинов и продолжать пероральный прием Энцетрона-СОЛОфарм 1000 мг (10 мл) 2 р/сут в течение 2 мес. С учетом улучшения когнитивных функций и общего самочувствия на фоне приема Энцетрона-СОЛОфарм и его хорошей переносимости показаны повторные курсы применения препарата по аналогичной схеме 1–2 раза в год наряду с нефармакологическими методами лечения и рекомендациями по оптимизации образа жизни.

Таким образом, пациент с болевым синдромом требует внимательной клинической оценки для выявления иных, сопутствующих патологических состояний, в частности КН. В представленном клиническом наблюдении пациент предъявлял в первую очередь жалобы на боль, вместе с тем отмечал затруднения в профессиональной деятельности, которые были обусловлены нарушением когнитивных функций и требовали терапевтической коррекции. Следует отметить, что у пациентов с болевым синдромом чаще наблюдаются легкие КН, объективизировать которые можно с помощью более чувствительных нейропсихологических тестов (тест Струпа, 12 слов, тест на литеральные и категориальные ассоциации и др.), не всегда используемых в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональные нейродинамические нарушения, отражающие процессы дезадаптивной пластичности и лежащие в основе формирования и поддержания когнитивных расстройств и болевого синдрома, могут быть устранены при своевременно начатом лечении адекватной продолжительности с использованием патогенетически обоснованных лекарственных средств в соответствующих дозах.

Благодарность

Автор и редакция благодарят ООО «Гротекс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Acknowledgment

The author and Editorial Board are grateful to LLC Grotex for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература/References

- Gureje O., Simon G.E., Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain*. 2001;92:195–200. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00483-8.
- Crombie I.K. Epidemiology of persistent pain. *Proceedings of the 8-th World Congress on Pain: progress in pain research and management*. Vol. 8. T.S. Jensen et al., eds. Seattle: IASP Press; 1997:53–61.
- Blyth F.M., March L.M., Brnabic A.J. et al. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain*. 2001;89(2–3):127–134. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00355-9.
- Worldwide palliative care alliance (WPCA); World Health Organization 2015 (Electronic resource). URL: http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf. (access date: 03.09.2020).
- Björk M., Sand T. Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack. *Cephalalgia*. 2008;28(9):960–968. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01638.x.
- Landrø N.I., Fors E.A., Våpenstad L.L. et al. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain*. 2013;154(7):972–977. DOI: 10.1016/j.pain.2013.01.013.

7. Eccleston C. Chronic pain and attention: a cognitive approach. *Br J Clin Psychol.* 1994;33(Pt 4):535–547. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1994.tb01150.x.
8. Weiner D.K., Rudy T.E., Morrow L. et al. The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. *Pain Med.* 2006;7(1):60–70. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2006.00091.x.
9. Morone N.E., Abebe K.Z., Morrow L.A., Weiner D.K. Pain and decreased cognitive function negatively impact physical functioning in older adults with knee osteoarthritis. *Pain Med.* 2014;15(9):1481–1487. DOI: 10.1111/pme.12483.
10. Van Dijk G.M., Veenhof C., Lankhorst G.J., Dekker J. Limitations in activities in patients with osteoarthritis of the hip or knee: the relationship with body functions, comorbidity and cognitive functioning. *Disabil Rehabil.* 2009;31(20):1685–1691. DOI: 10.1080/09638280902736809.
11. Schepker C.A., Leveille S.G., Pedersen M.M. et al. Effect of pain and mild cognitive impairment on mobility. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(1):138–143. DOI: 10.1111/jgs.13869.
12. Brown S.C., Glass J.M., Park D.C. The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain.* 2002;96(3):279–284. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00457-2.
13. Berryman C., Stanton T.R., Bowering K.J. et al. Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2013;154(8):1181–1196. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.002.
14. Veldhuijzen D.S., Kenemans J.L., van Wijck A.J.M. et al. Processing capacity in chronic pain patients: a visual event-related potentials study. *Pain.* 2006;121(1–2):60–68. DOI: 10.1016/j.pain.2005.12.004.
15. Park D.C., Glass J.M., Minear M. et al. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2125–2133. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1.
16. Schiltenswolf M., Akbar M., Hug A. et al. Evidence of specific cognitive deficits in patients with chronic low back pain under long-term substitution treatment of opioids. *Pain Physician.* 2014;17(1):9–20. PMID: 24452649.
17. Povedano M., Gascón J., Gálvez R. et al. Cognitive function impairment in patients with neuropathic pain under standard conditions of care. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33(1):78–89. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.07.012.
18. Hart R.P., Wade J.B., Martelli M.F. Cognitive impairment in patient with chronic pain: significance of stress. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7:116–126. DOI: 10.1007/s11916-003-0021-5.
19. McCracken L.M., Iverson G.L. Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21(5):392–396. DOI: 10.1016/S0885-3924(01)00267-6.
20. Severeijns R., Vlaeyen J.W., van den Hout M.A. et al. Pain catastrophizing predicts pain intensity, disability, and psychological distress independent of the level of physical impairment. *Clin J Pain.* 2001;17:165–172. DOI: 10.1097/00002508-200106000-00009.
21. Malfliet A., Coppieters I., Wilgen P.V. et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain.* 2017;21(5):769–786. DOI: 10.1002/ejp.1003.
22. Moriarty O., McGuire B.E., Finn D.P. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol.* 2011;93(3):385–404. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002.
23. Apkarian A.V., Sosa Y., Sonty S. et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci.* 2004;24(46):10410–10415. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2541-04.2004.
24. Valet M., Gndel H., Sprenger T. et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study. *Psychosomatic Medicine.* 2009;71(1):49–56. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318181e02.
25. Lebel C., Gee M., Camicioli R. et al. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage.* 2012;60(1):340–352. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.094.
26. Grachev I.D., Fredrickson B.E., Apkarian A.V. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain.* 2000;89(1):7–18. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00340-7.
27. Bushnell M.C., Ceko M., Low L.A. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(7):502–511. DOI: 10.1038/nrn3516.
28. Ford G.K., Moriarty O., McGuire B.E., Finn D.P. Investigating the effects of distracting stimuli on nociceptive behaviour and associated alterations in brain monoamines in rats. *Eur J Pain.* 2008;12(8):970–979. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.01.002.
29. Rodriguez-Raecke R., Niemeier A., Ihle K. et al. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci.* 2009;29(44):13746–13750. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3687-09.2009.
30. Mazza S., Frot M., Rey A.E. A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;87(Pt B):183–192. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.006.
31. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs.* 2014;28(3):185–193. DOI: 10.1007/s40263-014-0144-8.
32. Secades J.J., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(8):1984–1996. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010.
33. Yuliani S., Widyarini S., Mustofa, Partadiredja G. Turmeric extract inhibits apoptosis of hippocampal neurons of trimethyltin-exposed rats. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(3):142–148. DOI: 10.4149/BLL_2017_028.
34. Marston K.J., Brown B.M., Rainey-Smith S.R., Peiffer J.J. Resistance exercise-induced responses in physiological factors linked with cognitive health. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(1):39–64. DOI: 10.3233/JAD-181079.
35. Bruce S.E., Werner K.B., Preston B.F., Baker L.M. Improvements in concentration, working memory and sustained attention following consumption of a natural citicoline-caffeine beverage. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65:1003–1007. DOI: 10.3109/09637486.2014.940286.
36. Екушева Е.В. Сенсомоторная интеграция при поражении центральной нервной системы: клинические и патогенетические аспекты: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2016. [Ekusheva E.V. Sensorimotor integration in central nervous system damage: clinical and pathogenetic aspects: thesis. M.; 2016].
37. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016;63(3):1–73.
38. Ye J., Lin H., Mu J. et al. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(6):931–939. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2010.00603.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Екушева Евгения Викторовна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; ведущий научный сотрудник ФГАУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Контактная информация: Екушева Евгения Викторовна, e-mail: ekushevaev@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 06.10.2020, поступила после рецензирования 20.10.2020, принята в печать 03.11.2020.

ABOUT THE AUTHOR:

Evgeniya V. Ekusheva — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous System Diseases, Academy of Postgraduate Education under Federal Research Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency: 91, Volokolamskoye highway, Moscow, 125371, Russian Federation; Leading Researcher, Belgorod National Research University: 85, Pobedy street, Belgorod, 308015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Contact information: Evgeniya V. Ekusheva, e-mail: ekushevaev@mail.ru. **Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 06.10.2020, revised 20.10.2020, accepted 03.11.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-578-583

Когнитивные нарушения у больных с фибрилляцией предсердий

Е.В. Митяева¹, П.Р. Камчатнов²¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел, Россия²ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой важную медико-социальную проблему вследствие широкой распространенности в популяции и высокого риска эмболических осложнений с тяжелыми последствиями. Установлена связь между ФП и повышенным риском развития когнитивных нарушений (КН). Частой причиной КН является перенесенный кардиоэмболический инсульт вследствие ФП, однако существуют и иные механизмы их развития. В обзоре рассмотрена роль болезни малых сосудов и асимптомных инфарктов головного мозга в формировании КН у пациентов с ФП. Приводятся данные о роли ФП в развитии нейродегенеративного процесса с накоплением в ткани головного мозга амилоида и тау-протеина. Отмечено повышение риска развития болезни Альцгеймера у пациентов с ФП, хотя причинно-следственная связь этих состояний требует уточнения. Проанализированы современные данные о роли нейровоспаления и генетической предрасположенности в развитии КН при ФП. На основании представленных сведений о механизмах развития КН у пациентов с ФП и коморбидными состояниями делается вывод о патогенетической гетерогенности нарушений высших мозговых функций. Высказывается предположение о том, что с учетом известных механизмов развития КН можно выбрать оптимальную патогенетическую терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, когнитивные нарушения, деменция, болезнь Альцгеймера, кардиоэмболия, болезнь малых сосудов, нейродегенерация, амилоид, тау-протеин, патогенез.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Митяева Е.В., Камчатнов П.Р. Когнитивные нарушения у больных с фибрилляцией предсердий. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):578–583. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-578-583.

Cognitive impairment in patients with atrial fibrillation

E.V. Mityaeva¹, P.R. Kamchatnov²¹Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russian Federation²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is an important medical and social problem due to its wide prevalence in the population and high risk of embolic complications leading to severe consequences. The article describes an association established between AF and an increased risk of cognitive impairment (CI). Cardioembolic stroke due to AF is a common cause of CI, however, there are other mechanisms for CI development. The article also examines the role of small vessel disease and asymptomatic cerebral infarction in the formation of CI in patients with AF. Adding that, it provides data on the AF role in the development of neurodegenerative process with the accumulation of amyloid and tau protein in the brain tissue. There is an increased risk of Alzheimer's disease in patients with AF, although the causal relationship of these conditions requires clarification. Modern data concerning the role of neuroinflammation and genetic predisposition in the development of CI in AF were analyzed. The conclusion is made about the pathogenetic heterogeneity of higher cerebral functions disorders on the basis of the presented data on the CI pathogenetic mechanism in patients with AF and comorbid conditions. It was suggested that the optimal pathogenetic therapy can be chosen taking into account the known CI pathogenetic mechanisms.

KEYWORDS: atrial fibrillation, cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, cardioembolic stroke, small vessel disease, neurodegeneration, amyloid, tau protein, pathogenesis.

FOR CITATION: Mityaeva E.V., Kamchatnov P.R. Cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):578–583. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-578-583.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой важную медико-социальную проблему вследствие широкой распространенности в популяции и высокого риска эмболических осложнений с тяжелыми последствиями [1]. Общее число больных с ФП достигает 35 млн, риск ее развития увеличивается с возрастом: у пациентов моложе 50 лет он составляет 0,5 на 1000 человеко-лет, а в возрасте старше 70 лет — уже 9,7 на 1000 человеко-лет [2]. В последние

десятилетия имеет место тенденция к увеличению распространенности и заболеваемости ФП, вероятно, она сохранится и в ближайшем будущем [3].

Сложную диагностическую проблему представляют собой асимптомные формы ФП без типичной клинической картины, в первую очередь синкопальные состояния. Такие случаи можно диагностировать исключительно с помощью мониторинга ЭКГ. При этом частота выявления ФП (пароксизмальной формы) увеличивается

при регистрации ЭКГ в течение суток и более. В этой связи частота выявления ФП и сведения о ее реальной распространенности в значительной степени зависят от применяемой методологии обследования, специфичности и чувствительности методов диагностики и длительности ЭКГ-мониторинга.

Результаты шведского наблюдательного исследования STROKESTOP (7173 пациента в возрасте 75–76 лет без ФП) показали, что регистрация ЭКГ на протяжении 3 мес. позволила выявить ФП у 3% респондентов [4]. В другое исследование (ASSERT), проведенное с применением имплантируемых регистраторов ЭКГ, были включены 2580 больных с артериальной гипертензией старше 65 лет без ФП [5]. В ходе исследования ФП диагностировалась на основании выявления эпизодов предсердного ритма частотой более 190 в минуту на протяжении не менее 6 мин. Оказалось, что асимптомная ФП имела место у 10% включенных в исследование, а еще через 2,5 года наблюдения асимптомная ФП была выявлена уже у 35%, при этом симптомная ФП на протяжении периода исследования развилась у 16% пациентов.

Связь ФП и когнитивных нарушений

Накопленные на сегодняшний день сведения дают основания полагать, что ФП является значимым независимым фактором риска развития когнитивных нарушений (КН) и деменции [6]. Так, КН выявляются более чем у 40% больных с ФП (в 3 раза чаще, чем у сверстников с нормальным сердечным ритмом) [7]. При этом не всегда наблюдается связь КН с перенесенными эпизодами острой церебральной ишемии. Как показали результаты ряда популяционных исследований (ARICS, Whitehall II), ФП представляет собой фактор риска развития и дальнейшего прогрессирования КН у лиц среднего возраста [8]. При этом результаты других исследований обнаружили такую связь только у пациентов старше 70 лет [9]. Еще менее очевидной представляется роль ФП в качестве фактора риска развития КН у пожилых пациентов с полиморбидностью, в частности, связь между КН и ФП не всегда обнаруживается у пациентов старше 75 лет [10].

Сложный характер связи ФП и КН продемонстрировали результаты Кунгсхольмского (Швеция) проспективного исследования (2685 пациентов с изначально сохранными когнитивными функциями были обследованы в 2003–2004 гг. и 2010–2013 гг.) [11]. На момент включения в исследование ФП имела у 243 (9,1%) пациентов, у 279 (11,4%) она возникла в последующем, при этом деменция развилась у 399 (14,9%) пациентов. Наличие ФП оказалось связано с более быстрым снижением когнитивных функций, причем у пациентов с ФП был значительно повышен риск развития сосудистой и смешанной (но не альцгеймеровской) деменции всех типов. Важным итогом было установление того факта, что эффективная медикаментозная профилактика осложнений ФП на 60% снижала риск развития деменции, изменяя тем самым связь нарушений сердечного ритма и КН.

Таким образом, связь между ФП и вероятностью развития КН носит сложный характер, при этом риск формирования КН определяется влиянием целого ряда факторов (коморбидные заболевания, особенности лечения и его эффективность и пр.). Важным представляется и тот факт, что выявляется ФП намного позже истинного ее дебюта [1],

в связи с чем роль ФП в качестве фактора риска развития КН не принималась во внимание в значительном числе исследований.

Связь ФП, КН и острых цереброваскулярных заболеваний

Механизмы развития КН у больных с ФП разнообразны, и, вероятно, не могут быть сведены исключительно к перенесенному кардиоэмболическому ишемическому инсульту (ИИ) как причине постинсультной деменции, как это показано в серии ранних исследований [12]. Метаанализ результатов 7 исследований продемонстрировал, что наличие ФП в 2 раза повышает риск развития деменции у пациентов, перенесших ИИ [6].

Вместе тем развитие КН не может быть следствием исключительно перенесенного ИИ у пациентов с ФП. Показано, что риск развития КН также повышен у больных с ФП без острого ИИ в анамнезе. Результаты масштабного проспективного исследования Intermountain Heart Collaborative Study (37 025 пациентов) с анализом ряда переменных (возраст, пол, коморбидность, перенесенный ИИ и пр.) показали, что у пациентов с ФП достоверно повышен риск деменции (относительный риск (ОР) 1,4–2,3) и додементных КН (ОР 1,7–3,3) [9]. Интересно, что риск КН был повышен независимо от ИИ в анамнезе.

Результаты современных исследований свидетельствуют, что одним из следствий ФП являются как обширные кардиоэмболические инфаркты головного мозга, так и мелкоочаговые поражения мозгового вещества, которые могут рассматриваться как проявления болезни малых сосудов (БМС). Изучению этой проблемы было посвящено проспективное мультицентровое наблюдательное исследование CROMIS-2 (Clinical Relevance of Microbleeds in Stroke 2), в которое были включены 1102 больных с ФП, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ИИ, из которых у 271 (24,6%) ранее уже были диагностированы КН [13]. Наличие характерных для БМС нейровизуализационных паттернов, в т.ч. гиперинтенсивности перивентрикулярного (отношение шансов (ОШ) 1,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–1,63; $p < 0,0001$) и глубокого белого вещества (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,05–1,51; $p = 0,011$), лакунарных инфарктов, в т.ч. недавних (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,03–1,05; $p = 0,034$), и атрофии медиальных отделов височной доли (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,34–1,95; $p < 0,0001$), было ассоциировано с предшествующими КН. Как и следовало ожидать, зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни (оценивалась по шкале Ренкина) через 24 мес. оказалась существенно выше у больных с предшествующими КН (ОШ, 2,43; 95% ДИ 1,42–4,20; $p = 0,001$). Интересно, что у пациентов с предшествующими КН отсутствовало нарастание частоты выявления и выраженности расширения периваскулярных пространств, корковой атрофии, накопления в коре больших полушарий гемосидерина. Несмотря на то что в данном исследовании не рассматривалась возможность наличия у пациента церебральной амилоидной ангиопатии и дифференциальная диагностика не проводилась, важным оказалось выявление нейровизуализационных маркеров БМС у пациентов с ФП, а также связи указанных изменений с явлениями нейродегенерации (атрофия височных долей).

Продолжение указанного исследования (CROMIS 2) было посвящено изучению влияния предшествующей БМС

на восстановление когнитивных функций после перенесенного кардиоэмболического ИИ [14]. Оказалось, что у пациентов с более выраженными КН через 12 мес. имели место более высокие значения индекса церебральной амилоидной ангиопатии (ОШ 4,09; 95% ДИ 1,36–12,33; $p=0,012$), чаще встречались церебральные микрокровоизлияния (ОШ 10,86; 95% ДИ 1,22–96,34; $p=0,03$) и расширение периваскулярных пространств (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,06–3,15; $p=0,03$), отмечался более высокий суммарный показатель выраженности БМС (ОШ 2,91; 95% ДИ 1,23–6,88; $p=0,015$). Само по себе наличие микрокровоизлияний при церебральной амилоидной ангиопатии не является противопоказанием к применению большинства антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, однако риск кровотечений может значительно нарастать при наличии у пациента с ФП нескольких факторов риска геморрагических осложнений, в частности неадекватно корригируемой артериальной гипертензии. В этой связи интерес вызывают сведения о том, что расширение периваскулярных пространств является фактором риска внутричерепных кровоизлияний у пациентов, получающих оральные антикоагулянты [15].

В целом связь нейровизуализационных признаков БМС с развитием КН у пациентов с ФП неодинакова. В частности, имеются сведения о том, что ключевую роль в этой связи играют церебральные микрокровоизлияния [16]. Указанная связь была выявлена при наблюдении за азиатской популяцией, однако и в европейской популяции на основании долгосрочного наблюдения за репрезентативной группой пожилых респондентов было продемонстрировано, что развитие КН и деменции в последующем связано исключительно с наличием микрокровоизлияний в теменных и лобных долях [17].

ХРОНИЧЕСКИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФП

Важным фактором риска формирования КН у больных с ФП является снижение мозгового кровотока вследствие нарушения насосной функции сердца, вызывающее хроническую гипоксемию и инициацию патологического ишемического каскада. Это подтверждено итогами масштабного исследования (2291 пациент, из них у 117 имелась постоянная, а у 78 — пароксизмальная ФП) [18]. При постоянной форме ФП мозговой кровоток оказался значительно ниже, чем у респондентов с нормальным ритмом сердца, а также у респондентов с пароксизмальной ФП. Установлено, что у пациентов с ФП, как и у больных с деменцией, наблюдается снижение кровотока в теменно-височно-теменных отделах мозга [19].

Острая церебральная ишемия может быть связана не только с расстройствами сердечного ритма, но и нередко наблюдающимися у больных с ФП колебаниями артериального давления, в частности с его снижением. Наблюдение за группой из 187 больных с ФП (у 2/3 имелась сердечная недостаточность) показало, что наличие ФП и снижение сердечного выброса тесно связаны с формированием КН (по результатам нейропсихологического тестирования) [20].

Нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения прогрессируют в условиях не только стойкой артериальной гипертензии, но и при стенозирующем поражении магистральных артерий головы [21]. В данной ситуации, об-

условленной, в частности, утратой компенсаторных возможностей сосудистой системы, наблюдается прямая зависимость между снижением минутного объема на фоне ФП и риском развития КН.

Определенную роль в снижении минутного объема играет частота сердечных сокращений при ФП. Так, при наблюдении за 358 пациентами с КН на протяжении 10 лет было показано, что максимальная вариабельность сердечного ритма (более 90 в минуту) в отличие от низкой вариабельности (50–90 в минуту) существенно повышает риск прогрессирования КН [22].

Возможными причинами поражения мозгового вещества с возникновением множественных лакунарных очагов являются мелкие кардиогенные эмболии и эпизоды резкого снижения сердечного выброса и, соответственно, минутного объема во время пароксизмов ФП [23]. Накопление с течением времени таких очагов может приводить к значительному уменьшению объема головного мозга и формированию КН.

АСИМПТОМНЫЕ ИНФАРКТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Интерес вызывает связь асимптомных (молчаливых, или тихих) инфарктов головного мозга и отсроченного формирования КН, установленная в ряде отечественных и зарубежных исследований [24]. Согласно данным масштабного проспективного исследования Swiss-AF, в котором 1390 больным без ИИ в анамнезе проводилось серийное МРТ, у 15% имелись обширные асимптомные инфаркты корковой/подкорковой локализации, а у 18% — малые инфаркты вне коры больших полушарий [25]. Метаанализ и систематический обзор 17 исследований показал, что асимптомные инфаркты перенесли 40% и 22% больных с ФП (по данным МРТ и рентгеновской КТ соответственно) [26]. Наличие ФП повышало вероятность выявления асимптомных очагов у больных без ИИ в анамнезе более чем вдвое (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,81–3,80). В целом у больных с ФП имеется не менее одного из асимптомных очагов перенесенных инфарктов мозга [27]. Наиболее значимой причиной асимптомных инфарктов у больных с ФП являются фрагменты пристеночных скоплений атеротромботических масс, а также микроэмболии из ушка левого предсердия.

Именно наличие асимптомных инфарктов у больных с ФП представляет собой наиболее важный прогностический признак формирования КН. Так, результаты 10-летнего наблюдения за 935 изначально здоровыми респондентами показали, что впервые выявленная ФП была связана с развитием КН у пациентов с асимптомными инфарктами, при этом прогностическую значимость имело само наличие очагов, а не их количество [27]. При этом само по себе наличие ФП оказалось не связанным с развитием КН у пациентов без асимптомных инфарктов. Роль асимптомных инфарктов в качестве самостоятельного фактора риска развития КН у пациентов с ФП становится еще более убедительной при увеличении срока наблюдения. Так, результаты 9-летнего популяционного исследования (анализ данных аутопсии) показали тесную связь развития деменции с наличием малых инфарктов (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,10–1,65), но не с самой ФП [10].

Обсуждается вопрос о том, представляет ли собой ФП непосредственную причину асимптомных инфарктов мозга или является лишь маркером тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы, повышающего риск развития КН [28].

Имеются основания полагать, что у части пациентов с ФП и ИИ, и асимптомный инфаркт относятся к неуточненному патогенетическому подтипу, т. е. не всегда связаны с кардиоэмболическим синдромом [29].

Связь ФП и КН с воспалением

Широко обсуждается связь воспаления (нейровоспаления) и развития ФП и КН [30]. Повышение концентрации в крови маркеров воспаления (интерлейкин-6, фибриноген, С-реактивный белок) ассоциировано с инициацией и персистенцией ФП [30]. С другой стороны, показана связь риска развития деменции и процессов сосудистого воспаления: например, повышение в крови концентрации С-реактивного белка и интерлейкина-6 ассоциировано с повышением риска возникновения всех типов деменции [31]. Результаты проспективного исследования (1016 респондентов, срок наблюдения 7 лет) показали, что увеличение продукции мононуклеарами фактора некроза опухоли α достоверно повышает риск развития деменции [32]. Такая зависимость характерна в первую очередь для сосудистой деменции и деменции смешанного типа (в развитии которых важны оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция) и в меньшей степени — для болезни Альцгеймера (БА) [33].

Атрофия головного мозга у пациентов с ФП

Результатом влияния совокупности факторов у пациентов с ФП является атрофия мозгового вещества. Так, в популяционном исследовании было продемонстрировано уменьшение мозгового вещества как в целом, так и в отдельных отделах мозга (по результатам полуколичественной оценки изображения МРТ) [34, 35]. В свою очередь, результаты Фремингемского исследования показали, что поражение вещества головного мозга при ФП имеет избирательный характер и в первую очередь страдают его лобные отделы [36]. Также было установлено, что атрофическому процессу у больных с ФП подвержен и гиппокамп [37]. Эти данные вызывают интерес, так как именно уменьшение объема гиппокампа представляет собой один из ключевых нейровизуализационных маркеров БА [38]. Заметим: авторы указанных исследований выявили именно атрофическую природу изменений мозга, не связанную с его очаговым поражением, а это значит, что уменьшение объема мозгового вещества носит дегенеративный характер и не обусловлено перенесенными ИИ.

Одним из потенциальных факторов риска развития атрофических процессов в головном мозге и снижения когнитивных функций может оказаться ограничение физических нагрузок, характерное для пациентов с ФП, связанное с расстройством ритма сердца и сопутствующими заболеваниями. Вместе с тем неоспоримым фактом является связь ограниченных физических нагрузок с риском развития КН [39]. Вероятно, гиподинамия, будучи фактором риска развития нейродегенеративной и сосудистой деменции, может играть определенную роль и в формировании КН у пациентов с ФП.

Вопрос об этиологической принадлежности КН у больных с ФП представляет значительный интерес. Закономерно, что наличие ФП связано с развитием сосудистой и смешанной деменции, но не БА [11]. На существование связи ФП с развитием КН и их трансформацией в сосудистую де-

менцию указывают результаты ряда исследований [9, 40]. Вместе с тем установлена связь между ФП и риском развития деменции вследствие БА [41, 42]. С учетом того, что у части пациентов свой вклад в формирование деменции вносят как цереброваскулярные расстройства, так и нейродегенеративный процесс, вполне обоснованным можно считать утверждение о смешанном характере КН у пациентов с ФП [43]. Также вполне вероятно формирование КН у лиц с генетической предрасположенностью, при этом на разных этапах заболевания роль сосудистых и дегенеративных механизмов может меняться.

Не исключено, что у части пациентов пожилого возраста, в головном мозге которых уже начался процесс отложения β -амилоида, нейродегенеративный процесс не достигает той степени, которая проявляется при КН [43]. Возникающее на этом фоне дополнительное поражение вещества мозга, обусловленное кардиоэмболическим ИИ, БМС и/или другими причинами, является решающим фактором, приводящим к клиническим проявлениям КН [44]. Предположение о смешанном характере КН косвенно подтверждается 6-кратным повышением риска развития деменции у носителей генотипа *APOE* $\epsilon 4$ с ФП по сравнению с носителями нормального генотипа [11].

С другой стороны, очаговое/многоочаговое поражение мозга, обусловленное ФП в сочетании с другими цереброваскулярными расстройствами, на протяжении определенного периода времени не проявляется в виде КН. Для клинической реализации КН необходимы дополнительные факторы риска, в т. ч. генетическая детерминированность. О возможной связи ФП и носительства аллеля *APOE* $\epsilon 4$ с повышенным риском более раннего развития КН и более быстрого их прогрессирования свидетельствуют результаты ряда исследований [45]. Последующий риск развития КН при этом повышен не только у больных, перенесших обширный ИИ в системе каротидных артерий со стойким неврологическим дефицитом, но и у пациентов, перенесших ТИА в системе внутренних сонных артерий. Патогенетическая роль обратимой ишемии головного мозга в развитии отсроченного его поражения позволяет предположить ее связь с отсроченной нейродегенерацией. Определенную роль могут играть особенности реагирования головного мозга на снижение системного артериального давления и гипоперфузию во время приступов ФП. Предполагается, что развивающаяся в этих условиях очаговая или генерализованная обратимая церебральная ишемия включает механизмы накопления β -амилоида, тау-протеина или тау-протеиноподобных белков, которые, действуя синергично с процессом нейродегенерации, увеличивают темпы прогрессирования КН [43, 44]. Это предположение, с одной стороны, объясняет роль генетических мутаций в более высоком темпе прогрессирования КН, а с другой — обнадеживает, что адекватная антитромбоцитарная и противодементная терапия способна замедлить нарастание КН. В то же время было показано, что некоторые мутации этого гена замедляют прогрессирование КН, оказывая тем самым защитный эффект [46].

Разный риск развития КН у пациентов с ФП может быть обусловлен взаимодействием генов, ассоциированных с развитием ФП и нейродегенерации. В этой связи интерес представляют результаты исследования J. Rollo et al. [47] (112 пациентов с ФП и деменцией; группу сравнения, сформированную по принципу «случай — контроль», составили пациенты с ФП с сохранными когнитивными функциями), в котором изучалось состояние генов, мутации которых мо-

гут быть связаны с развитием деменции (*ApoE ε4*) и ФП (*PITX2* и *ZFH3*). Оказалось, что при ФП типична только ассоциация мутации гена *PITX2* и развития деменции, тогда как ассоциация других генотипов с деменцией отсутствовала. Полученные данные подтверждают предположение о полигенности риска развития КН у пациентов с ФП и свидетельствуют о необходимости поиска конкретных комбинаций мутантных аллелей и изучения их связи с влиянием средовых факторов.

Если роль перенесенных инфарктов мозга в развитии и прогрессировании сосудистой деменции не вызывает сомнений, то их связь с БА требует дальнейшего изучения [48]. Непростой задачей является разграничение КН, обусловленных перенесенным ИИ, и КН, возникших у пациента с БА после перенесенного ИИ, но не имеющих с ним причинно-следственной связи [49]. Отсюда вытекает серьезный практический вопрос о целесообразности применения противодемонических препаратов, в частности модуляторов высвобождения глутамата, у пациентов с КН и ФП [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о связи ФП и КН, которая может быть опосредована целым рядом факторов. КН у пациентов с ФП обусловлены не только кардиоэмболическим ИИ, но и многими другими патогенетическими механизмами, включая поражение артерий малого калибра, нейровоспаление, нейродегенерацию, генетическую предрасположенность. Учитывая многообразие патогенетических механизмов формирования КН у пациентов с ФП, можно выбрать оптимальный вид патогенетической терапии.

Литература/References

- Bai Y., Wang Y., Shantsila A., Lip G. The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke: A Systematic Review of the Clinical Epidemiology of Atrial Fibrillation in Asia. *Chest*. 2017;152(4):810–820. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.048.
- Williams B.A., Chamberlain A.M., Blankenship J. et al. Trends in Atrial Fibrillation Incidence Rates Within an Integrated Health Care Delivery System, 2006 to 2018. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8): e2014874. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.14874.
- Rodriguez C., Soliman E., Alonso A. et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol*. 2015;25(2):71–76.e1. DOI: 10.1016/j.annepidem.2014.11.024.
- Svennberg E., Engdahl J., Al-Khalili F. et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131:2176–2182. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343.
- Healey J., Alings M., Ha A. et al. Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients. *Circulation*. 2017;136:1276–1283. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028845.
- Kwok C., Loke Y., Hale R. et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76:914–922. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38.
- Puccio D., Novo G., Baiamonte V. et al. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? *Minerva Cardioangiologica*. 2009;57(2):143–150.
- Singh-Manoux A., Fayosse A., Sabia S. et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 2017;38:2612–2618. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx208.
- Bunch T., May H., Bair T. et al. Atrial fibrillation patients treated with long-term warfarin anticoagulation have higher rates of all dementia types compared with patients receiving long-term warfarin for other indications. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7):34–40. DOI: 10.1161/JAHA.116.003932.

- Rastas S., Verkoniemi A., Polvikoski A. Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older. *Stroke*. 2007;38:1454–1460. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.477299.
- Ding M., Fratiglioni L., Johnell K. et al. Atrial fibrillation and use of antithrombotic medications in older people: a population-based study. *Int J Cardiol*. 2017;249:173–178. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.012.
- Вербичкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А. и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42.
- [Verbitskaya S.V., Parfenov V.A., Reshetnikov V.A. et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37–42 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42.
- Banerjee G., Chan E., Ambler G. et al. Effect of small-vessel disease on cognitive trajectory after atrial fibrillation-related ischaemic stroke or TIA. *J Neurol*. 2019;266(5):1250–1259. DOI: 10.1007/s00415-019-09256-6.
- Banerjee G., Chan E., Ambler G. et al. Cognitive impairment before atrial fibrillation-related ischemic events: neuroimaging and prognostic associations. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(1):e014537. DOI: 10.1161/JAHA.119.014537.
- Best J.G., Barbato C., Ambler G. et al. Association of enlarged perivascular spaces and anticoagulant-related intracranial hemorrhage. *Neurology*. 2020;95(16):e2192–e2199. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010788.
- Song T., Kim J., Lee H. et al. The frequency of cerebral microbleeds increases with CHADS scores in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2013;20:502–508. DOI: 10.1111/ene.12003.
- Enciu A., Constantinescu S., Popescu L. et al. Neurobiology of vascular dementia. *J Aging Res*. 2011;2011:401604. DOI: 10.4061/2011/401604.
- Gardarsdottir M., Sigurdsson S., Aspelund T. et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2018;20(8):1252–1258. DOI: 10.1093/europace/eux220.
- Hashimoto H., Nakanishi R., Mizumura S. et al. Prognostic value of ^{99m}Tc-ECD brain perfusion SPECT in patients with atrial fibrillation and dementia. *EJNMMI Res*. 2020;10(1):3. DOI: 10.1186/s13550-019-0589-3.
- Alosco M., Spitznagel M., Sweet L. et al. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:178–186. DOI: 10.1111/pace.12543.
- Пышкина Л.И., Абиева А.Р., Камчатнов П.Р. и др. Течение цереброваскулярной патологии у больных со стенозирующим поражением сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;9(2):24–29. DOI: 10.17116/jneuro20181180928.
- [Pyshkina L.I., Abieva A.R., Kamchatnov P.R. et al. The course of cerebrovascular pathology in patients with carotid artery stenosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;9(2):24–29 (in Russ.). DOI: 10.17116/jneuro20181180928.
- Cacciatore F., Testa G., Langellotto A. et al. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34:143–148. DOI: 10.1159/000342195.
- Jefferson A.L., Liu D., Gupta D.K. et al. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults. *Neurology*. 2017;89:2327–2334. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004707.
- Жетишев Р.Р., Михайлова Н.А., Камчатнов П.Р., Иващенко Р.А. Клиническое значение асимптомных инфарктов при цереброваскулярных заболеваниях и их связь с когнитивными нарушениями. *Неврологический вестник*. 2014;44:2:8–12. DOI: 10.17816/nb13832.
- [Zhetishev R.R., Mikhailova N.A., Kamchatnov P.R., Ivashchenko R.A. Clinical significance of asymptomatic heart attacks in cerebrovascular diseases and their relationship with cognitive disorders. *Neurological Bulletin*. 2014;44:2:8–12 (in Russ.). DOI: 10.17816/nb13832.
- Conen D., Rodondi N., Müller A. et al. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):56–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.039.
- Vermeer S., Prins N., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215–1222. DOI: 10.1056/NEJMoa022066.
- Sugioka K., Takagi M., Sakamoto S. et al. Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J*. 2015;169:783–790. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.03.016.

28. Martin D., Bersohn M., Waldo A. et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J*. 2015;36:1660–1665. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv115.
29. Brambatti M., Connolly S., Gold M. et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129:2094–2099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825.
30. Conway D., Buggins P., Hughes E., Lip G. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2004;148:462–466. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.01.026.
31. De Luca S., Miller A., Sominsky L., Spencer S. Microglial regulation of satiety and cognition. *J Neuroendocrinol*. 2020;32(3):e12838. DOI: 10.1111/jne.12838.
32. Tan Z., Rastas Beiser A., Vasan R. et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology*. 2007;68:1902–1908. DOI: 10.1212/01.wnl.0000263217.36439.da.
33. Grammas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2011;8:26. DOI: 10.1186/1742-2094-8-26.
34. Gellersen H., Guo C., O'Callaghan C. et al. Cerebellar atrophy in neurodegeneration a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:780–788. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315607.
35. Stefansdottir H., Arnar D., Aspelund T. et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke*. 2013;44:1020–1025. DOI: 10.1161/STROKEAHA.12.679381.
36. Piers R., Nishtala A., Preis S. et al. Association between atrial fibrillation and volumetric magnetic resonance imaging brain measures: Framingham Offspring Study. *Heart Rhythm*. 2016;13:2020–2024. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.07.004.
37. Knecht S., Oelschläger C., Duning T. et al. Atrial fibrillation in strokefree patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008;29:2125–2132. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn341.
38. Dolek N., Saylisoy S., Ozbabalik D., Adapinar B. Comparison of hippocampal volume measured using magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease, vascular dementia, mild cognitive impairment and pseudodementia. *J Int Med Res*. 2012;40:717–725. DOI: 10.1177/147323001204000236.
39. Nyberg J., Åberg M., Schiöler L. et al. Cardiovascular and cognitive fitness at age 18 and risk of early-onset dementia. *Brain*. 2014;137(Pt 5):1514–1523. DOI: 10.1093/brain/awu041.
40. Sposato L.A., Ruiz Vargas E., Riccio P.M. et al. Milder Alzheimer's disease pathology in heart failure and atrial fibrillation. *Alzheimers Dement*. 2017;13:770–777. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.12.002.
41. Dublin S., Anderson M., Haneuse S. et al. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1369–1375. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03508.x.
42. Ettore E., Cicerchia M., De Benedetto G. et al. A possible role of atrial fibrillation as a risk factor for dementia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49:71–76. DOI: 10.1016/j.archger.2009.09.014.
43. Viswanathan A., Rocca W.A., Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009;72:368–374. DOI: 10.1212/01.wnl.0000341271.90478.8e.
44. Kalaria R.N., Ihara M. Dementia: vascular and neurodegenerative pathways — will they meet? *Nat Rev Neurol*. 2013;9:487–488. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.164.
45. Liu W., Wong A., Au L. et al. Influence of Amyloid- β on Cognitive Decline After Stroke/Transient Ischemic Attack: Three-Year Longitudinal Study. *Stroke*. 2015;46:3074. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010449.
46. Rusanen M., Kivipelto M., Levälähti E. et al. Heart diseases and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis*. 2014;42:183–191. DOI: 10.3233/JAD-132363.
47. Rollo J., Knight S., May H. et al. Incidence of dementia in relation to genetic variants at PITX2, ZFH3, and ApoE ϵ 4 in atrial fibrillation patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:171–177. DOI: 10.1111/pace.12537.
48. Sheng B., Cheng L., Law C.B. et al. Coexisting Cerebral Infarction in Alzheimer's Disease Is Associated with Fast Dementia Progression: Applying the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences Neuro. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(6):918–922. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01171.x.
49. Knopman D. Dementia and cerebrovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:223–230. DOI: 10.4065/81.2.223.
50. Courtney C., Farrell D., Gray R. et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): A randomised double-blind trial. *Lancet*. 2004;363:2105–2115. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16499-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Митяева Елена Васильевна — аспирант кафедры психиатрии и неврологии лечебного факультета медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева»; 302026, Россия, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95; ORCID iD 0000-0001-9964-7549.

Камчатнов Павел Рудольфович — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6747-3476.

Контактная информация: Камчатнов Павел Рудольфович, e-mail: pavkam7@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 18.09.2020, поступила после рецензирования 02.10.2020, принята в печать 16.10.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Mityaeva — postgraduate student of the Department of Psychiatry and Neurology of the Faculty of General Medicine, Orel State University named after I.S. Turgenev: 95, Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9964-7549.

Pavel R. Kamchatnov — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6747-3476.

Contact information: Pavel R. Kamchatnov, e-mail: pavkam7@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 18.09.2020, revised 02.10.2020, accepted 16.10.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-584-589

Коррекция постинсультных когнитивных и двигательных нарушений

А.В. Чугунов¹, Л.И. Пышкина¹, З.Х. Осмаева²¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», Грозный, Россия

РЕЗЮМЕ

Ишемический инсульт (ИИ) — одна из основных причин летальности и инвалидности в большинстве развитых стран. Инвалидизация вследствие ИИ обусловлена в первую очередь двигательными (парезы, атаксия), когнитивными и эмоциональными нарушениями. Постинсультная депрессия и деменция ассоциированы не только с низкой приверженностью пациентов проводимым реабилитационным мероприятиям и их низкой эффективностью, но и с повышенным риском повторных эпизодов острой церебральной и коронарной ишемии, смертностью от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Коррекция постинсультных нарушений — сложный процесс, его эффективность обеспечивается своевременным выявлением нарушений и ранним началом лечения, комплексным применением медикаментозных и немедикаментозных средств. В статье рассматриваются подходы к лечению пациентов, перенесших ИИ, с применением препарата холина альфосцерата. Анализируются результаты применения препарата как в остром, так и в отдаленном периоде ИИ. Отмечено улучшение двигательных, когнитивных и эмоциональных функций. Подчеркивается хорошая переносимость препарата и возможность его одновременного применения с другими лекарственными средствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический инсульт, постинсультная депрессия, постинсультные когнитивные нарушения, гемипарез, нейрометаболические препараты, холина альфосцерат, лечение, реабилитация.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чугунов А.В., Пышкина Л.И., Осмаева З.Х. Коррекция постинсультных когнитивных и двигательных нарушений. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):584–589. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-584-589.

Correction of post-stroke cognitive and motor disorders

A.V. Chugunov¹, L.I. Pyshkina¹, Z.Kh. Osmayeva²¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²Chechen State University, Grozny, Russian Federation

ABSTRACT

Ischemic stroke (IS) is one of the main causes of fatal income and disability in most developed countries. Disability due to IS is primarily caused by motor (paresis, ataxia), cognitive and emotional disorders. Post-stroke depression and dementia are associated not only with low compliance to rehabilitation measures and their low efficacy, but also with an increased risk of repeated episodes of acute brain and coronary ischemia, and mortality from cardiovascular diseases. Correction of post-stroke disorders is a complex process; its effectiveness is ensured by timely detection of disorders, early treatment onset, and combined use of medications and non-medications. The article discusses methods to the treatment of patients who have experienced IS, receiving choline alfoscerate. The results of drug administration in both acute and long-term IS were analyzed. Improvement of motor, cognitive and emotional functions was noted. Good tolerability of the drug and the possibility of its simultaneous use with other drugs were emphasized.

KEYWORDS: ischemic stroke, post-stroke depression, post-stroke cognitive impairment, hemiparesis, neurometabolic drugs, choline alfoscerate, treatment, rehabilitation.

FOR CITATION: Chugunov A.V., Pyshkina L.I., Osmayeva Z.Kh. Correction of post-stroke cognitive and motor disorders. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):584–589. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-584-589.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) остается одной из наиболее распространенных причин летальных исходов и является ведущей причиной стойкой инвалидности в подавляющем большинстве экономически развитых стран. Результаты опубликованного в 2020 г. анализа основных причин и исходов заболеваний, приводящих к нарушению трудоспособности, свидетельствуют о том, что на протяжении последних десятилетий наблюдается стойкая тенденция к увеличению числа больных [1]. В указанной работе

проанализированы эпидемиологические сведения по 369 широко распространенным и оказывающим наибольшее влияние на состояние здоровья населения заболеваниям, полученные из 204 государств и регионов.

В ряде регионов (в первую очередь это Евросоюз, Северная Америка, Япония) регистрируется положительная динамика, обусловленная эффективной организацией первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [2]. В то же время в большинстве стран с низким или средним дохо-

дом на душу населения наблюдается тенденция к увеличению числа случаев как первичного, так и повторного ИИ, а также других заболеваний сердечно-сосудистой системы [3].

ИИ КАК ФАКТОР РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Зачастую ИИ приводит к стойкой инвалидности и требует повседневного ухода, в первую очередь из-за двигательных (парезы, параличи, атаксия), а также когнитивных расстройств. Частым патологическим состоянием, возникающим как следствие ИИ, является постинсультная деменция. На сегодняшний день накоплен значительный фактический материал, свидетельствующий о том, что перенесенный ИИ выступает важным фактором риска возникновения когнитивных нарушений, затрудняющих адаптацию к повседневной самостоятельной жизни [4]. Также убедительно продемонстрировано, что вероятность развития деменции после ИИ значительно повышается с возрастом [5]. Установлено, что у каждого четвертого пациента, перенесшего ИИ, впоследствии развивается когнитивные нарушения вплоть до деменции [6]. Следует отметить, что когнитивные нарушения возникают как непосредственно после развития ИИ, так и отсроченно, нарастая с течением времени [7].

Когнитивные нарушения значительно влияют на качество и образ жизни пациента. Каждый третий из перенесших ИИ имеет когнитивные нарушения такой выраженности, при которой затруднено или полностью исключается проведение реабилитационных мероприятий, снижается приверженность медикаментозной и немедикаментозной терапии и, соответственно, сама возможность положительного результата реабилитационных мероприятий [8]. Постинсультные когнитивные нарушения выступают прогностическим фактором, ассоциированным со значительными ограничениями в повседневной жизни, высокой потребностью в постороннем уходе и в итоге — снижением различных показателей качества жизни больного [9]. Кроме того, наличие когнитивных нарушений, в особенности достигающих степени деменции, негативным образом отражается на семье и близких больного, вызывая необходимость оказывать постоянную помощь больному, ограничивая и затрудняя личную и профессиональную деятельность. Указанное состояние ассоциировано со значительными материальными расходами, в т. ч. связанными с вынужденным прекращением трудовой деятельности членов семьи в связи с необходимостью ухода и затратами на привлечение специального персонала по уходу за больным, приобретением лекарственных препаратов и пр.

Нередко постинсультные когнитивные нарушения развиваются наряду с постинсультной депрессией — серьезным нейropsychическим расстройством, которое наблюдается у значительного числа пациентов, перенесших ИИ. Считается, что депрессивные расстройства развиваются у 33% пациентов в постинсультном периоде [10]. Постинсультная депрессия ассоциирована с повышенным риском суицидальных попыток, вероятность которых особенно высока в первые два года после ИИ [11]. Риск развития постинсультной депрессии связан не столько с локализацией и объемом поражения мозгового вещества, сколько с социальными и демографи-

ческими факторами. В частности, он выше у пациентов, перенесших ИИ в молодом трудоспособном возрасте, у мужчин, а также у пациентов с грубым неврологическим дефицитом, вызванным ИИ [12].

Многочисленные исследования последних десятилетий позволили установить связь постинсультной депрессии с такими факторами риска, как предшествующие эмоциональные нарушения [13] и особенности перенесенного ИИ [14]. Постинсультная депрессия, в отличие от постинсультной деменции, чаще развивается у женщин. Интересно, что клинические проявления постинсультной депрессии неоднородны в различные периоды времени и различаются в зависимости от локализации очага поражения. В частности, ИИ в системе левой сонной артерии чаще сопровождается развитием депрессивного расстройства, чем инсульт, локализованный в правом полушарии или стволе мозга [15]. Вместе с тем результаты сходных по своему дизайну исследований позволили установить, что постинсультная депрессия чаще наблюдается при поражении правого полушария, однако не непосредственно после ИИ, а спустя полгода [16].

Наличие депрессивных расстройств, как и когнитивных нарушений, значительно осложняет восстановление после ИИ, ограничивает возможность и эффективность проведения реабилитационных мероприятий, снижает приверженность лечению. Следует также принять во внимание, что сама по себе депрессия является важным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, что, в свою очередь, значительно осложняет прогноз заболевания и повышает риск развития повторного ИИ и наступления смерти вследствие сердечно-сосудистых причин [17].

Имеются основания полагать, что своевременное выявление как когнитивных, так и депрессивных нарушений и раннее начало терапевтических мероприятий повышают вероятность относительно благоприятного течения заболевания [9, 18].

ЛЕЧЕНИЕ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ И ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Лечение когнитивных нарушений у пациента, перенесшего острый ИИ, представляет собой непростую клиническую задачу, так как зависит от предшествующего состояния когнитивных функций, осложняется стрессовым воздействием на пациента самого инсульта и госпитализации и, часто, неготовностью пациента принимать участие в исследовании. Также тщательного подхода требует выбор диагностического инструментария, который должен быть относительно простым в применении и интерпретации, обеспечивать воспроизводимость результатов [19]. Изучению проблемы выбора оптимальных диагностических процедур для выявления постинсультных когнитивных нарушений был посвящен систематический обзор серии из 22 публикаций, содержащих описание результатов исследований эффективности и валидности скрининговых тестов для выявления постинсультных когнитивных нарушений и депрессии [18]. Авторы обзора смогли установить, что оценке возможности применения мультидоменных инструментов посвящены лишь два исследования. При этом значительное число исследований было проведено с использованием специфических для оценки состояния одного из доменов когнитивных функций, об-

ладающих более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с такими стандартными скрининговыми инструментами, как Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоКА-тест) и Краткая шкала оценки психических функций (КШОПФ). Более пригодным в силу чувствительности, специфичности и относительной простоты применения оказался опросник Oxford Cognitive Screen, продемонстрировавший преимущества по сравнению с МоКА-тестом и КШОПФ. В целом проблема выбора из домен-специфического набора тестов и мультидоменных кратких опросников довольно сложная. Вместе с тем, принимая во внимание, что значительная часть пациентов, перенесших острый ИИ, находятся под наблюдением терапевтов и врачей общей практики, представляется целесообразным применение относительно простых в выполнении и интерпретации тестов [20].

Для лечения пациентов с цереброваскулярными и нейродегенеративными заболеваниями широко применяются препараты, повышающие обмен нейротрансмиттеров, в частности препараты, увеличивающие в головном мозге содержание ацетилхолина. С этой целью применяется препарат холина альфосцерат (Церетон®), являющийся предшественником ацетилхолина и источником фосфатидилхолина, важного компонента нейрональных клеточных мембран. Препарат активизирует ацетилхолинергическую нейротрансмиссию (в частности, за счет активизации функции рецепторного аппарата), повышает пластичность мембран нейронов, увеличивает церебральный кровоток, оптимизирует метаболизм центральной нервной системы. Клинически это проявляется улучшением умственной деятельности, концентрации внимания, способности запоминания и воспроизведения информации. В целом препарат улучшает познавательные и поведенческие реакции, устраняет эмоциональную неустойчивость, апатию.

В Российской Федерации были проведены исследования, посвященные изучению возможности применения Церетона® для лечения пациентов с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения и нейродегенеративными заболеваниями. Важно, что значительная часть указанных исследований проведена в амбулаторных условиях реальной клинической практики, что облегчает их интерпретацию и позволяет рассматривать назначение Церетона® для лечения больных вне стационара под наблюдением терапевта или врача общей практики.

В одном из первых исследований было изучено влияние Церетона® на восстановление двигательных и когнитивных функций при остром ИИ [21]. Под наблюдением находились пациенты с острым первичным каротидным ИИ, из которых пациенты основной группы с первого дня госпитализации вместе с базисной терапией получали Церетон® по 1000 мг внутривенно на протяжении 10 сут, а пациенты группы сравнения получали только базисную терапию. Группы были сопоставимы по основным демографическим показателям, исходной тяжести состояния, характеру базисной терапии. На фоне лечения в обеих группах имело место уменьшение показателей шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS), обусловленное восстановлением уровня бодрствования и уменьшением выраженности парезов конечностей. Указанная тенденция регистрировалась на 5-е и 7-е сут, на этот период различия не носили достоверного характера по сравнению с исходными. На 21-е сут

имело место достоверное уменьшение выраженности неврологического дефицита в основной группе и в группе сравнения (на 41,6%, $p < 0,05$, и 18,6%, $p < 0,05$, соответственно). Восстановление в основной группе было более выраженным, поэтому различия между группами к указанному периоду были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Также важно, что у пациентов основной группы имело место более полное и более быстрое восстановление когнитивных функций и снижение выраженности нарушений настроения, в связи с чем больные более охотно включались в логопедические занятия, лечебную гимнастику, другие восстановительные мероприятия, больше времени посвящали самостоятельным занятиям, что в итоге обеспечивало более выраженный положительный эффект проводимой терапии.

В ходе исследования проведен анализ показателя «затраты/эффективность», при этом стоимость снижения на 1 балл по шкале NIHSS составила для больных основной группы 2233,7±94,4 руб., а для группы сравнения — 3316,9±105,3 руб. ($p < 0,05$). При расчете стоимости прироста одного балла в индексе Бартела, характеризующем способность пациента к самообслуживанию, оказалось, что у больных основной группы стоимость составила 120,5±17,3 руб., а у больных группы сравнения — 179,2±34,2 руб. ($p < 0,05$). Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что применение Церетона® снижает стоимость восстановления неврологических функций, а также уменьшает стоимость увеличения независимости в повседневной жизни.

Оценка переносимости применения Церетона® и риска возникновения лекарственных взаимодействий показала, что у 5 (5,6%) пациентов основной группы в первые дни лечения наблюдалась умеренная преходящая тошнота, которая не потребовала полной отмены препарата или изменения режима его дозирования. Ни у одного из больных основной группы не было отмечено каких-либо признаков взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами.

Было изучено влияние Церетона® на состояние когнитивных функций у пациентов с хронической ишемией головного мозга [22]. В исследование были включены пациенты среднего возраста с мягкими когнитивными нарушениями, у которых на фоне применения Церетона® (200 мг 3 р/сут на протяжении 2 мес.) наблюдалось улучшение запоминания информации, счета, пространственного гнозиса. Различия носили достоверный характер по сравнению с исходным уровнем. Важно, что авторами не было отмечено случаев лекарственного взаимодействия (все пациенты получали базисную терапию, включая антиагреганты, антигипертензивные и нормогликемические препараты), также ни у одного из пациентов не замечено клинически значимых нежелательных явлений.

Было проведено исследование, в ходе которого оценивалось влияние Церетона® на состояние когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона [23]. Результаты исследования подтвердили достаточную эффективность препарата при амбулаторном лечении. Применение Церетона® сопровождалось улучшением ряда исполнительных функций и запоминания. Все включенные в исследование пациенты получали противопаркинсоническую терапию, при этом случаев лекарственного взаимодействия между холина альфосцератом и другими лекарственными средствами не отмечено.

Имеются убедительные свидетельства эффективности применения холина альфосцерата у пациентов в раннем и позднем восстановительном периоде ИИ [24–26]. Несмотря на то что рассматриваемые исследования различались по своему дизайну и клиническим особенностям больных (различный возраст, неодинаковое соотношение патогенетических подтипов ИИ, различная исходная выраженность двигательных и когнитивных нарушений и пр.), авторы оказались едиными в высокой оценке препарата. Все исследователи отметили более быстрое и полное восстановление моторных функций у пациентов с гемипарезом, а также более выраженное улучшение когнитивных функций по сравнению с группами сравнения. Отмечены хорошая переносимость лечения и отсутствие значимых нежелательных побочных эффектов.

Т.В. Буйлова и соавт. [27] показали эффективность Церетона® в позднем восстановительном и резидуальном периодах геморрагического инсульта. В исследовании были включены 40 больных, перенесших геморрагический инсульт (19 женщин, 21 мужчина, средний возраст 53,3±6,7 года). Все больные получали стандартное комплексное восстановительное лечение, включающее лечебную гимнастику, физио- и рефлексотерапию, по показаниям — занятия с психотерапевтом и логопедом. Методом простой рандомизации больные были разделены на 2 группы: основную группу — 20 пациентов (9 женщин, средний возраст 52,4±6,2 года), которые получали Церетон® по 1000 мг внутримышечно в течение 15 сут, и группу сравнения — 20 пациентов (10 мужчин, средний возраст 54,2±6,5 года), которые получали плацебо. Результаты обследования продемонстрировали улучшение со стороны когнитивных функций (опросник КШОПС, проба с запоминанием 10 слов), уменьшение выраженности пареза, а также восстановление координаторных функций по результатам стабилотрии. Различия между группами носили достоверный характер. Представляет интерес тот факт, что наряду с восстановлением когнитивных и двигательных функций у пациентов наблюдалось уменьшение выраженности депрессивных (по шкале Бека) и тревожных (по опроснику ситуационной тревожности Спилберга) расстройств. Авторы отметили хорошую переносимость препарата, отсутствие значимых нежелательных побочных эффектов, что позволило высказаться в пользу применения Церетона® в позднем восстановительном и резидуальном периодах инсульта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные свидетельствуют о высокой частоте таких осложнений острого ИИ, как постинсультная депрессия и деменция. Указанные состояния развиваются как вследствие очагового поражения головного мозга, так и в результате изменения социального статуса пациента. Предупреждение и коррекция этих нарушений возможны только при комплексном, мультидисциплинарном подходе, включающем широкий спектр немедикаментозных реабилитационных мероприятий и адекватное применение лекарственных препаратов, стимулирующих процессы нейропластичности, улучшения мозгового кровотока, восстановления содержания нейротрансмиттеров.

Препаратом, значительно повышающим эффективность постинсультной реабилитации, является холина

альфосцерат (Церетон®). В различные периоды инсульта препарат эффективно восстанавливает двигательные и когнитивные функции, уменьшает выраженность депрессивных и астенических нарушений. Наибольшей эффективностью можно добиться при длительном лечении на протяжении раннего и позднего восстановительного периода, а также при остаточных явлениях инсульта. Хорошая переносимость препарата, низкая частота побочных эффектов, отсутствие лекарственных взаимодействий обеспечивают его широкое применение в амбулаторной практике.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ЗАО «ФармФирма «Сотекс» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to “Sotex” Pharm Firm for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Backholer K., Peters S., Bots S. et al. Sex differences in the relationship between socioeconomic status and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71(6):550–557. DOI: 10.1136/jech-2016-207890.
3. Lopez A., Adair T. Is the long-term decline in cardiovascular-disease mortality in high-income countries over? Evidence from national vital statistics. *Int J Epidemiol*. 2019;48:1815–1823. DOI: 10.1093/ije/dyz143.
4. Jokinen H., Melkas S., Ylikoski R. et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol*. 2015;22:1288–1294. DOI: 10.1111/ene.12743.
5. Sachdev P., Lipnicki D., Crawford J. et al. Progression of cognitive impairment in stroke/TIA patients over 3 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1324–1330. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306776.
6. Mijajlovic M., Pavlovic A., Brainin M. et al. Post-stroke dementia: a comprehensive review. *BMC Med*. 2017;15(1):11. DOI: 10.1186/s12916-017-0779-7.
7. Levine D., Galecki A., Langa K. et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke. *JAMA*. 2015;1:41–51. DOI: 10.1001/jama.2015.6968.
8. Cumming T., Churilov L., Linden T., Bernhardt J. Montreal Cognitive Assessment and MiniMental State Examination are both valid cognitive tools in stroke. *Acta Neurol Scand*. 2013;128:122–129. DOI: 10.1111/ane.12084.
9. Terroni L., Matildas F., Conforto A. et al. Association among depression, cognitive impairment and executive dysfunction after stroke. *Dement Neuropsychol*. 2012;6(3):152–157. DOI: 10.1590/S1980-57642012DN06030007.
10. Eriksson M., Norrving B., Asplund K. Poststroke suicide attempts and completed suicides. *Neurology*. 2015;84:1732–1738. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001514.
11. Pompili M., Venturini P., Lamis D. et al. Suicide in stroke survivors: epidemiology and prevention. *Drugs Aging*. 2015;32(1):21–29. DOI: 10.1007/s40266-014-0233-x.
12. Mikami K., Sudo T., Orihashi Y. et al. Effective tools to predict depression in acute and subacute phase of ischemic stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2020 Oct 22. Online ahead of print. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.20040076.
13. Demnitz N., Anatürk M., Allan C. et al. Association of trajectories of depressive symptoms with vascular risk, cognitive function and adverse brain outcomes: The Whitehall II MRI sub-study. *J Psychiatr Res*. 2020;131:85–93. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.09.005.
14. De Man-van Ginkel J.M., Hafsteinsdottir T.B., Lindeman L. et al. In-hospital risk prediction for post-stroke depression: development and validation of the Post-stroke Depression Prediction Scale. *Stroke*. 2013;44(9):2441–2445. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000304.

15. Jiang X., Lin Y., Li Y. Correlative study on risk factors of depression among acute stroke patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(9):1315–1323. PMID: 24867509.
16. Filipka K., Wiśniewski A., Biercewicz M., Ślusarz R. Are depression and dementia a common problem for stroke older adults? a review of chosen epidemiological studies. *Psychiatr Q.* 2020;91(3):807–817. DOI: 10.1007/s11126-020-09734-5.
17. Hackett M.L., Pickles K. Frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke.* 2014;9(8):1017–1025. DOI: 10.1111/ij.s.12357.
18. Sun N., Li Q.J., Lev D.M. et al. A survey on 465 patients with post-stroke depression in China. *Arch Psychiatr Nurs.* 2014;28(6):368–371. DOI: 10.1016/j.apnu.2014.08.007.
19. Kosgallana A., Cordato D., Chan D., Yong J. Use of cognitive screening tools to detect cognitive impairment after an ischaemic stroke: a systematic review. *SN Comprehensive Clinical Medicine.* 2019;1:255–262. DOI: 10.1007/s42399-018-0035-2.
20. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ; 2012.
21. Камчатнов П.Р., Абусева Б.А., Евзельман М.А. и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(3):10–14.
22. Батышева Т.Н., Камчатнов П.Р., Бойко А.Н. и др. Применение церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. *Трудный пациент.* 2009;4–5:42–47.
23. Левин О.С., Батукаева Л.А., Аникина М.А., Юнищенко Н.А. Эффективность и безопасность холина альфосцерата (церетона) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109(11):42–46.
24. Barbaggio S.G., Giordano M. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;717:253–269.
25. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev.* 2001;122(16):2041–2055. DOI: 10.1016/s0047-6374 (01) 00312-8.
26. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В. и др. Опыт амбулаторного применения препарата церепро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007;107(10):34–40.
27. Буйлова Т.В., Глотова М.Е., Халак М.Е., Вашкевич В.В. Опыт применения Церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109(2);5:58–62.
8. Cumming T., Churilov L., Linden T., Bernhardt J. Montreal Cognitive Assessment and MiniMental State Examination are both valid cognitive tools in stroke. *Acta Neurol Scand.* 2013;128:122–129. DOI: 10.1111/ane.12084.
9. Terroni L., Matildas F., Conforto A. et al. Association among depression, cognitive impairment and executive dysfunction after stroke. *Dement Neuropsychol.* 2012;6(3):152–157. DOI: 10.1590/S1980-57642012DN06030007.
10. Eriksson M., Norrving B., Asplund K. Poststroke suicide attempts and completed suicides. *Neurology.* 2015;84:1732–1738. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001514.
11. Pompili M., Venturini P., Lamis D. et al. Suicide in stroke survivors: epidemiology and prevention. *Drugs Aging.* 2015;32(1):21–29. DOI: 10.1007/s40266-014-0233-x.
12. Mikami K., Sudo T., Orihashi Y. et al. Effective tools to predict depression in acute and subacute phase of ischemic stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2020 Oct 22. Online ahead of print. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.20040076.
13. Demnitz N., Anatürk M., Allan C. et al. Association of trajectories of depressive symptoms with vascular risk, cognitive function and adverse brain outcomes: The Whitehall II MRI sub-study. *J Psychiatr Res.* 2020;131:85–93. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.09.005.
14. De Man-van Ginkel J.M., Hafsteinsdottir T.B., Lindeman L. et al. In-hospital risk prediction for post-stroke depression: development and validation of the Post-stroke Depression Prediction Scale. *Stroke.* 2013;44(9):2441–2445. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000304.
15. Jiang X., Lin Y., Li Y. Correlative study on risk factors of depression among acute stroke patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(9):1315–1323. PMID: 24867509.
16. Filipka K., Wiśniewski A., Biercewicz M., Ślusarz R. Are depression and dementia a common problem for stroke older adults? a review of chosen epidemiological studies. *Psychiatr Q.* 2020;91(3):807–817. DOI: 10.1007/s11126-020-09734-5.
17. Hackett M.L., Pickles K. Frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke.* 2014;9(8):1017–1025. DOI: 10.1111/ij.s.12357.
18. Sun N., Li Q.J., Lev D.M. et al. A survey on 465 patients with post-stroke depression in China. *Arch Psychiatr Nurs.* 2014;28(6):368–371. DOI: 10.1016/j.apnu.2014.08.007.
19. Kosgallana A., Cordato D., Chan D., Yong J. Use of cognitive screening tools to detect cognitive impairment after an ischaemic stroke: a systematic review. *SN Comprehensive Clinical Medicine.* 2019;1:255–262. DOI: 10.1007/s42399-018-0035-2.
20. Gusev E.I., Bogolepova A.N. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases. М.: Medpress-inform; 2012 (in Russ.).
21. Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Eyselman M.A. et al. The effectiveness of cereton in acute ischemic stroke (study the SUN). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(3):10–14 (in Russ.).
22. Batsysheva T.N., Kamchatnov P.R., Boyko A.N. et al. The use of cereton in patients with mild cognitive disorders of vascular origin. *Difficult patient.* 2009;4–5:42–47 (in Russ.).
23. Levin O.S., Batukaeva L.A., Anikina M.A., Yunishchenko N.A. Efficacy and safety of choline alfoscerate (ceretone) in patients with Parkinson's disease with cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2009;109(11):42–46 (in Russ.).
24. Barbaggio S.G., Giordano M. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;717:253–269.
25. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev.* 2001;122(16):2041–2055. DOI: 10.1016/s0047-6374 (01) 00312-8.
26. Boyko A.N., Batsysheva T.T., Bagir L.V. et al. Experience of outpatient use of the drug Cerepro in ischemic stroke in the early recovery period. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2007;107(10):34–40 (in Russ.).
27. Buylova T.V., Glotova M.E., Halak M.E., Vashkevich V.V. Experience of using Tsereton in the rehabilitation of patients with hemorrhagic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2009;109(2);5:58–62 (in Russ.).

References

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30925-9.
2. Backholer K., Peters S., Bots S. et al. Sex differences in the relationship between socioeconomic status and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2017;71(6):550–557. DOI: 10.1136/jech-2016-207890.
3. Lopez A., Adair T. Is the long-term decline in cardiovascular-disease mortality in high-income countries over? Evidence from national vital statistics. *Int J Epidemiol.* 2019;48:1815–1823. DOI: 10.1093/ije/dyz143.
4. Jokinen H., Melkas S., Ylikoski R. et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol.* 2015;22:1288–1294. DOI: 10.1111/ene.12743.
5. Sachdev P., Lipnicki D., Crawford J. et al. Progression of cognitive impairment in stroke/TIA patients over 3 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:1324–1330. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306776.
6. Mijajlovic M., Pavlovic A., Brainin M. et al. Post-stroke dementia: a comprehensive review. *BMC Med.* 2017;15(1):11. DOI: 10.1186/s12916-017-0779-7.
7. Levine D., Galecki A., Langa K. et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke. *JAMA.* 2015;1:41–51. DOI: 10.1001/jama.2015.6968.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чугунов Александр Вильмирович — к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 116991, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4506-8095.

Пышкина Людмила Ильинична — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 116991, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0268-0735.

Осмаева Зарета Хамзатовна — ассистент кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»; 364093, Россия, г. Грозный, ул. А. Шерипова, д. 32; ORCID iD 0000-0002-0889-4227.

Контактная информация: Чугунов Александр Вильмирович, e-mail: warmtree@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 05.10.2020, поступила после рецензирования 19.10.2020, принята в печать 02.11.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander V. Chugunov — *Cand. of Sci. (Med.)*, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4506-8095.

Ludmila I. Pyshkina — *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0268-0735.

Zareta Kh. Osmayeva — Assistant Professor of the Department of Neurology and Psychiatry of the Medical Institute, Chechen State University; 32, A. Sheripova str., Grozny, 364093, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0889-4227.

Contact information: Alexander V. Chugunov, e-mail: warmtree@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 05.10.2020, revised 19.10.2020, accepted 02.11.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-590-594

Тревожный пациент на приеме у невролога

Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина

ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор научных публикаций, посвященных изучению проблемы тревожных расстройств. Авторами изложены современные взгляды на этиологию и основные механизмы патогенеза нормальной и патологической тревоги. Приведено описание наиболее характерных психических и соматических симптомов генерализованного тревожного расстройства. Выделены симптомы, наиболее часто являющиеся соматическим проявлением неосознаваемой патологической тревоги. Особое внимание уделено наиболее частому соматическому симптому генерализованных тревожных расстройств — головной боли, наибольшую долю в структуре которой составляют головные боли напряжения. Рассмотрены современные подходы к фармакологической терапии этих расстройств и лекарственные средства, оптимально влияющие на основные клинические проявления заболевания. Приведено описание методик рациональной и когнитивно-поведенческой психотерапии, применяемых в лечении тревожных расстройств. Отмечены особенности общения врача с тревожным пациентом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генерализованное тревожное расстройство, соматические симптомы тревоги, головные боли напряжения, головокружение, небензодиазепиновые транквилизаторы, аминифенилмасляная кислота.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Тревожный пациент на приеме у невролога. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):590–594. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-590-594.

Patient with anxiety at a neurologist's appointment

L.S. Chutko, S.Yu. Surushkina

Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents a review of scientific publications devoted to the study of the problem of anxiety disorders. The authors present modern views on the etiology and main pathogenesis mechanisms of normal and pathological anxiety. The article describes the most characteristic mental and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. It also highlights the symptoms that are commonly a somatic manifestation of unconscious pathological anxiety. Special attention is paid to the most frequent somatic symptom of generalized anxiety disorders — headache, the largest share in the structure of which is tension headache. Modern methods for the pharmacological treatment and drugs that optimally affect the main clinical manifestations of the disease are considered. The methods of rational and cognitive behavioral therapy used in the treatment of anxiety disorders are also described. Adding that, the article notes the features of communication between a doctor and a patient with anxiety.

KEYWORDS: generalized anxiety disorder, somatic symptoms of anxiety, tension headache, dizziness, non-benzodiazepine sedative hypnotics, aminophenylbutyric acid.

FOR CITATION: Chutko L.S., Surushkina S.Yu. Patient with anxiety at a neurologist's appointment. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):590–594. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-590-594.

ВВЕДЕНИЕ

Тревожные расстройства привлекают к себе внимание различных специалистов, прежде всего психотерапевтов, психиатров, клинических психологов. Однако пациенты с данной патологией зачастую обращаются именно к неврологам с жалобами соматического характера. Ведущим симптомом тревожных расстройств является патологическая тревога. Под тревогой понимают субъективно неприятное эмоциональное состояние: чувство неопределенности, ожидание плохих событий, трудноопределимые предчувствия.

Тревожные расстройства встречаются весьма часто. По данным литературы, примерно каждый третий житель развитых стран (33,7%) в течение жизни страдает от тревожных расстройств; при этом показано, что у женщин данная патология встречается в 1,5 раза чаще, чем у мужчин [1]. А. Нажеби et al. [2] нашли признаки тревожных расстройств у 12% мужчин и 19% женщин.

ТРЕВОГА НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ

Необходимо различать нормальную и патологическую тревогу. Нормальная (адаптационная) тревога бывает следствием эмоционального дискомфорта, обусловленного неопределенностью перспектив. Ее появление объясняется угрожающей ситуацией. Такая тревога обычно непродолжительна и носит умеренный характер, не препятствуя продуктивной деятельности человека.

Если интенсивность тревоги чрезмерна по отношению к вызвавшей ее ситуации или вовсе не обусловлена внешними факторами, ее рассматривают как патологическую. Р. Либ и Г.-У. Витхен [3] описали основные признаки патологической тревоги: 1) тревожная реакция и избегающее поведение переживаются как необоснованные, неадекватно сильные и слишком часто возникающие; 2) человек начинает избегать ситуаций, вызывающих тревогу, и теряет контроль над тревогой; 3) тревожные реакции возникают

последовательно и продолжаются дольше обычного; 4) переживаемая тревога ведет к снижению качества жизни.

ПАТОГЕНЕЗ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Развитие тревожных расстройств происходит при взаимодействии биологических, психологических и средовых факторов. Патогенез тревожных расстройств наиболее часто рассматривается в рамках учения о неврозах. Психоаналитическая концепция неврозов опирается на постулат психогенного происхождения неврозов, конкретные симптомы которых в символической форме выражают суть интрапсихического конфликта — следствия реально существовавших в ранней истории человека проблем. К. Хорни разработала концепцию базисной тревоги — чувства тревоги, незащитности ребенка, рождающееся из состояния изоляции и беспомощности в потенциально враждебном ему мире [4]. Здоровое стремление к самоактуализации замещается всепоглощающим стремлением к безопасности.

Представители гуманистической психологии находили основу неврозов в экзистенциальной фрустрации (вакууме). Так, согласно В. Франклу тревога появляется тогда, когда человек утрачивает «смысл жизни» и блокируется его стремление искать конкретный смысл в личном существовании [5].

Нейробиологическими субстратами тревожных расстройств являются дисфункции гиппокампа и миндалина. А. Etkin и T.D. Wager [6] свидетельствуют о том, что пациенты с тревожными расстройствами демонстрируют патологическое перевозбуждение в миндалевидном теле и инсуле. В дальнейшем А. Etkin и А. Schatzberg [7] показали роль снижения активации передней поясной извилины в генезе тревоги. Дефицит эмоциональной регуляции не позволяет преодолеть «нормальные» страхи или привыкнуть к ним. Дисгабитация (отсутствие привыкания) страхов обуславливает возвращение преодоленного страха. По мнению J. Li et al. [8], ведущим механизмом возникновения тревожных расстройств является нарушение нисходящего контроля эмоций со стороны префронтальной коры.

Говоря о природе возникновения тревожных расстройств, кроме вышеописанных теорий следует упомянуть работы, в которых доказан наследственный характер данной патологии [9, 10].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРЕВОГИ

В настоящее время в рамках МКБ-10 выделяют тревожно-фобические расстройства (ТФР) (F40.0) и генерализованное тревожное расстройство (ГТР) (F41.1). Согласно МКБ-10 ТФР — группа расстройств, при которых тревога вызывается исключительно или преимущественно определенными ситуациями или объектами (внешними по отношению к субъекту), в настоящее время не являющимися опасными. В результате эти ситуации обычно избегаются или переносятся с чувством страха. При ГТР тревога носит генерализованный и стойкий характер, но не ограничивается какими-либо определенными средовыми обстоятельствами. Наиболее частыми при данной патологии являются жалобы на чувство постоянной нервозности, дрожь, мышечное напряжение, потливость, сердцебиение, головокружение и дискомфорт в эпигастральной области. Отличительная черта пациентов с ГТР — абсолютная неспособность переносить неопределенность. Из всех возможных вариантов разви-

тия событий они заранее предполагают наиболее неблагоприятный, хотя в принципе и возможный [11]. Сильно выраженное, длительное и слабо поддающееся контролю беспокойство по поводу самых разных ситуаций — вот типичное описание феноменологии ГТР, в котором центральным является слово «беспокойство» — хроническое неконтролируемое беспокойство, ставшее визитной карточкой этого вида тревожного расстройства [12].

При обследовании пациента с ГТР рекомендуется выяснить длительность и частоту тревожного состояния:

- 1) чувствовал ли он большую часть времени за последние 4 нед. беспокойство, напряжение или тревогу;
- 2) часто ли у него бывают ощущение напряженности, раздражительность и нарушения сна?

Хотя бы один утвердительный ответ на эти вопросы дает основание заподозрить ГТР [13].

Среди внешних признаков у пациента с ГТР обычно можно отметить беспокойные движения, суетливость, привычку что-нибудь тереть руками, тремор пальцев, нахмуренные брови, напряженное лицо, глубокие вздохи или учащенное дыхание, бледность лица, частые глотательные движения [11].

Пациенты с ГТР на приеме у врача реже предъявляют жалобы психологического характера (на тревогу и т. п.), гораздо чаще причиной обращения становятся соматические жалобы. Так, согласно наблюдениям Н. Wittchen et al. [14] клинические проявления ГТР часто маскируются соматическими симптомами (48%), болью (35%), расстройством сна (33%), депрессивной симптоматикой (16%).

Проведенные нами ранее исследования показали, что наиболее частым соматическим симптомом у пациентов с ГТР являются головные боли, они наблюдаются у 86,5% пациентов. При этом головная боль напряжения (ГБН) отмечалась у 62,9% пациентов, мигрень — у 34,4%, в 28,5% случаев имели место цервикокраниалгии (боли с локализацией в шейной и затылочной областях, иррадиирующие в теменную область, возникающие в вынужденных статических положениях головы и шеи и усиливающиеся при движении). Необходимо отметить, что у 23,9% пациентов регистрировалось сразу несколько видов головной боли [15].

Кроме этого, проведенные нами исследования показали, что 44,7% пациентов с ГТР предъявляли жалобы на головокружение. Головокружение носило несистемный характер и выражалось субъективным ощущением нарушения равновесия без ощущения вращения, сопровождалось страхом падения, хотя реальных падений не отмечалось. Проявления вегетативной дисфункции (по критериям А.М. Вейна) отмечались почти у всех пациентов с ГТР (94,1%). Также очень частыми были жалобы на различные нарушения сна, их предъявляли 80,6% пациентов [15].

В свою очередь, при головных болях часто отмечаются коморбидные тревожные расстройства. Так, в рамках европейского исследования Eurolight было показано, что тревожные расстройства регистрируются у 19% пациентов с мигренью и 12% пациентов с ГБН [16]. Т.-J. Song et al. [17] выявили значительное повышение уровня тревоги у больных с ГБН, особенно при хронической форме заболевания. В этой связи необходимо отметить, что мышечное напряжение служит одним из ключевых проявлений ГТР, выступая в качестве фактора риска болезненного спазма — одного из важных звеньев патогенеза боли [18]. По данным литературы, тревожные расстройства отмечаются у 28% пациентов, страдающих от головокружения [19].

ОБЩЕНИЕ С ТРЕВОЖНЫМ ПАЦИЕНТОМ

Врач должен уметь разглядеть разные «лики» тревожности, поскольку тревожность часто проявляется не напрямую, а «перевоплощаясь».

Одна из наиболее частых маскировок тревожности — переименование. «Я раздражен, я в напряжении, у меня слабость, я боюсь, мне грустно, я постоянно просыпаюсь по ночам, я не чувствую себя самим собой» — пациенты используют десятки слов и выражений для обозначения состояния тревожности [20].

Другим видом маскировки тревожности является многословность. Очень важно позволить пациенту выговориться и выразить свою тревогу, потому что беспокойный пациент мало что слышит, до него не доходят увещания врача [20].

Иногда тревожность вызывает у пациента скрытую враждебность к врачу, он с иронией критикует тех врачей, которых посещал прежде. Особенно характерно такое поведение для высокопоставленных и обеспеченных пациентов. Сознывая свой высокий социальный статус, они стремятся «сохранить лицо» и не рассказывают до конца свои переживания, сомнения и страхи, опасаясь выглядеть слабыми или даже симулянтами [21].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Ведущую роль в терапии тревожных расстройств играют транквилизаторы (анксиолитики). В эту группу входят психофармакологические средства, уменьшающие проявления тревоги, эмоциональную напряженность, страхи.

Ранее в лечении тревожных расстройств наиболее часто использовались транквилизаторы бензодиазепиновой группы. К побочным эффектам бензодиазепинов относятся: седативный эффект; антероградная амнезия (больные частично или полностью забывают то, что произошло в ближайшее после приема препарата время); абстинентный синдром, обусловленный физической зависимостью и проявляющийся в виде тревоги, страха, тахикардии, гиперактузии, артериальной гипертензии, нарушений сна. Отмена бензодиазепинов может вызвать синдром рикошета — возобновление или даже усиление прежней симптоматики.

В лечении тревожных расстройств возможно эффективное использование небензодиазепиновых транквилизаторов. К ним относятся различные по химической структуре лекарственные препараты, которые также оказывают анксиолитическое действие, но не вызывают миорелаксации, мнестических расстройств и синдрома зависимости. К небензодиазепиновым транквилизаторам относится и Анвифен® (аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид), который характеризуется высокой абсорбцией, хорошо проникает во все ткани организма и через гематоэнцефалический барьер. Сходство по химическому строению с нейромедиатором γ -аминомасляной кислотой обеспечивает Анвифену® высокую эффективность и хорошую переносимость. Его применение позволяет уменьшить не только тревогу, но и сопутствующие вегетативные симптомы. Действуя как транквилизатор, Анвифен® оказывает и активирующий эффект. При курсовом приеме Анвифена® повышается физическая и умственная работоспособность, уменьшаются проявления астенического синдрома. Немаловажно, что применение препарата не приводит к возникновению таких побочных эффектов, как седация или возбуждение. Препарат выпускается в виде капсул (50 и 250 мг), что повышает его

профиль безопасности, особенно в отношении желудочно-кишечного тракта. Препарат не кумулируется и через 3 ч начинает выводиться почками, при этом концентрация в ткани мозга не снижается и обнаруживается еще в течение 6 ч.

С.Н. Дума и соавт. [22] отметили, что применение Анвифена® позволяет снизить уровень тревожности и показатели вегетативных нарушений у пациентов с ГБН. О.Р. Есин и соавт. [23] показали, что Анвифен® в дозе 250 мг 3 р/сут в течение трехнедельного курса положительно влияет на клинические проявления ГБН. После повторного курса лечения в течение 3 нед. отмечена дальнейшая положительная динамика симптомов. Препарат положительно влияет на все сопутствующие ГБН стресс-индуцированные симптомы (инсомнию, тревожность, депрессию, выраженную сенситивность). Авторы отмечают высокую эффективность Анвифена® при эпизодической ГБН, а при хронической ГБН рекомендуют сочетание Анвифена® и антидепрессантов.

В другом исследовании О.Р. Есин и соавт. [24] показали достоверное снижение уровня тревожности у пациентов с персистирующим постурально-перцептивным головокружением после шестинедельного лечения Анвифеном®. Кроме этого, авторами отмечено улучшение качества сна на фоне лечения. О.В. Котова и М.В. Замерград [25] свидетельствуют об эффективности данного препарата в лечении головокружения и тревожных расстройств у лиц пожилого возраста.

Важнейшую роль в лечении тревожных расстройств играет психотерапия. Так, рациональная психотерапия при тревожных расстройствах основывается на разъяснении больному доброкачественности имеющихся у него симптомов. Техника лечения основана на проведении бесед, во время которых врач разъясняет обратимый характер имеющихся у больного нарушений, призывает изменить отношение к волнующим его событиям окружающей обстановки, перестать фиксировать свое внимание на имеющихся у него патологических симптомах. Врачу необходимо четко, доступно и обоснованно изложить пациенту суть его заболевания.

Наиболее часто в лечении тревожных расстройств используются методики поведенческого (когнитивно-поведенческого) направления психотерапии. Поведенческая психотерапия сводится к выявлению у пациента иррациональных установок, затем к пересмотру их и после этого к формированию и закреплению гибких рациональных установок. Психотерапевт помогает пациенту дифференцировать события, которые могут и не могут быть изменены. При этом цель лечения — не поощрять избегание события и не изменять его, а помочь пациенту осознать систему оценочных представлений, затрудняющих разрешение конфликта [26].

Когнитивная психотерапия, предложенная А. Беком, исходит из того, что восприятие объекта или события опосредуется мышлением, и только осознав это опосредующее звено, можно понять реакцию человека, прежде всего ее эмоциональные и поведенческие аспекты. Психологические нарушения, предшествующие этапу возникновения расстройств, связаны с аберрацией мышления. Под аберрацией мышления А. Бек понимал нарушения на когнитивной стадии переработки информации, которые искажают видение ситуации. Искаженные когниции являются причиной ложных представлений и самосигналов и, следовательно, неадекватных эмоциональных реакций. Поэтому целью метода является исправление неадекватных когниций [27].

Для лечения тревожных расстройств используются и другие методики поведенческой терапии. Метод систематической десенсибилизации, разработанный J. Wolpe [28],

состоит в том, что у человека, находящегося в состоянии релаксации, вызываются представления о ситуациях, провоцирующих тревогу. Затем с помощью углубления релаксации пациент снижает степень тревоги. Вначале пациент осваивает прогрессирующую мышечную релаксацию, после чего составляется иерархия ситуаций, вызывающих тревогу, и проводится тренировка с представлением этих ситуаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известный психолог Р. Мэй писал: «Тревожности нельзя избежать, но ее можно уменьшить» [29]. Научиться управлять тревожностью — значит снизить ее до нормального уровня, а затем использовать эту нормальную тревожность как стимул для усиления осведомленности, внимания и вкуса к жизни. В клинической практике тревожные расстройства зачастую скрываются под маской соматической симптоматики. Основная задача невролога — выявить тревожные расстройства и оказать помощь с применением современных методов лечения.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ЗАО «ФармФирма «Сотекс» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to “Sotex” Pharm Firm” for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17(3):327–335. PMID: 26487813.
2. Hajebi A., Motevalian S.A., Rahimi-Movaghar A. et al. Major anxiety disorders in Iran: prevalence, sociodemographic correlates and service utilization. *BMC Psychiatry.* 2018;18:261. DOI: 10.1186/s12888-018-1828-2.
3. Либ Р., Витхен Г.У. Тревожные расстройства. Клиническая психология. Под ред. М. Перре и У. Бауманна. СПб.: Питер; 2003.
4. Horney K. *New ways in psychoanalysis.* W.W. Norton & Co; 1939.
5. Франкл В. Теория и терапия неврозов. Человек в поисках смысла. М.: Прогресс; 1990.
6. Etkin A., Wager T.D. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry.* 2007;164(10):1476–1488. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07030504.
7. Etkin A., Schatzberg A.F. Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. *Am J Psychiatry.* 2011;168(9):968–978. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10091290.
8. Li J., Xia Y., Cheng X. et al. Fear of uncertainty makes you more anxious? Effect of intolerance of uncertainty on college students' social anxiety: a moderated mediation model. *Front Psychol.* 2020;11:565107. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.565107.
9. Gottschalk M., Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):159–168.
10. Meier S., Deckert J. Genetics of anxiety disorders. *Current psychiatry reports.* 2019;21(3):16. DOI: 10.1007/s11920-019-1002-7.
11. Старостина Е.Г. Тревога и тревожные расстройства в практике кардиолога. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(3):111–120.
12. Холмогорова А.Б. Интегративная психотерапия расстройств аффективного спектра. М.: Медпрактика-М; 2011.
13. Ballenger J.C., Davidson J.R.T., Lecrubier Y. et al. A Proposed Algorithm for Improved Recognition and Treatment of the Depression/Anxiety Spectrum in Primary Care. *J Clin Psychiatry.* 2001;3(2):44–52. DOI: 10.4088/pcc.v03n0201.
14. Wittchen H. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety.* 2002;16(4):162–171. DOI: 10.1002/da.10065.

15. Чутко Л.С., Рожкова А.В., Сидоренко В.А. Генерализованное тревожное расстройство: психосоматические аспекты и подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(1):40–44.
16. Lampl C., Thomas H., Tassorelli C. et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. J Headache Pain. 2016;17:59. DOI: 10.1186/s10194-016-0649-2.
17. Song T.J., Cho S., Kim W. et al. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. PLoS One. 2016;11(10): e0165316. DOI: 10.1371/journal.pone.0165316.
18. Janzen K., Peters-Watral B. Treating co-occurring chronic low back pain & generalized anxiety disorder. Nurse Pract. 2016;41(1):12–18. DOI: 10.1097/01.NPR.0000476349.19256.77.
19. Wiltink J., Tschan R., Michal M. et al. Dizziness: anxiety, health care utilization and health behavior-results from a representative German community survey. J Psychosom Res. 2009;66(5):417–424. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2008.09.012.
20. Кочюнас Р. Основы психологического консультирования. М.: Академический проект; 1999.
21. Соловьева С.Л. Ресурсы личности. Медицинская психология в России. 2010;2. (Электронный ресурс). URL: http://www.medpsy.ru/mpj/archiv_global/2010_2_3/nomer/nomer02.php (дата обращения: 20.09.2020).
22. Дума С.Н. Роль коррекции психовегетативного синдрома в лечении пациентов с головной болью напряжения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(2):68–70. DOI: 10.17116/jnevro20151152168-70.
23. Есин О.Р., Хайруллин И.Х., Есин Р.Г. и др. Головная боль напряжения: эффективность ГАМКергического препарата Анвифен®. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):58–61. DOI: 10.17116/jnevro20161162158-61.
24. Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Мухаметова Э.Р. и др. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(4):28–33. DOI: 10.17116/jnevro20171174128-33.
25. Котова О.В., Замерград М.В. Головокружение и тревожные расстройства у лиц пожилого возраста. Терапевтический архив. 2016;88(9):131–134. DOI: 10.17116/terarkh2016889131-134.
26. Эллис А., Драйден У. Практика рационально-эмоциональной поведенческой терапии. СПб.: Речь; 2002.
27. Бек А., Фримен А. Когнитивная психотерапия расстройств личности. СПб.: Питер; 2019.
28. Wolpe J. The practice of behavior therapy. 2nd ed. Pergamon. 1973.
29. Мэй Р. Смысл тревоги. М.: Класс; 2001.

References

1. Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. Dialogues Clin Neurosci. 2015;17(3):327–335. PMID: 26487813.
2. Hajeji A., Motevalian S.A., Rahimi-Movaghar A. et al. Major anxiety disorders in Iran: prevalence, sociodemographic correlates and service utilization. BMC Psychiatry. 2018;18:261. DOI: 10.1186/s12888-018-1828-2.
3. Lib R., Vitkhen G.U. Anxiety disorders. Clinical psychology. M. Perre, U. Baumanna, eds. SPb.: Piter; 2003 (in Russ.).
4. Horney K. New ways in psychoanalysis. W.W. Norton & Co; 1939.
5. Frankl V. Theory and therapy of neuroses. A man in search of meaning. M.: Progress; 1990 (in Russ.).
6. Etkin A., Wager T.D. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. Am J Psychiatry. 2007;164(10):1476–1488. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07030504.
7. Etkin A., Schatzberg A.F. Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. Am J Psychiatry. 2011;168(9):968–978. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10091290.
8. Li J., Xia Y., Cheng X. et al. Fear of uncertainty makes you more anxious? Effect of intolerance of uncertainty on college students' social anxiety: a moderated mediation model. Front Psychol. 2020;11:565107. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.565107.
9. Gottschalk M., Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. Dialogues Clin Neurosci. 2017;19(2):159–168.
10. Meier S., Deckert J. Genetics of anxiety disorders. current psychiatry reports. 2019;21(3):16. DOI: 10.1007/s11920-019-1002-7.
11. Starostina E.G. Anxiety and anxiety disorders in cardiology practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(3):111–120 (in Russ.).
12. Kholmogorova A.B. Integrative psychotherapy for affective spectrum disorders. M.: Medpraktika-M; 2011 (in Russ.).
13. Ballenger J.C., Davidson J.R.T., Lecrubier Y. et al. A Proposed Algorithm for Improved Recognition and Treatment of the Depression/Anxiety Spectrum in Primary Care. J Clin Psychiatry. 2001;3(2):44–52. DOI: 10.4088/pcc.v03n0201.
14. Wittchen H. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. Depress Anxiety. 2002;16(4):162–171. DOI: 10.1002/da.10065.
15. Chutko L.S., Rozhkova A.V., Sidorenko V.A. et al. Generalized anxiety disorder: psychosomatic aspects and treatment approaches. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012;112(1):40–44 (in Russ.).
16. Lampl C., Thomas H., Tassorelli C. et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. J Headache Pain. 2016;17:59. DOI: 10.1186/s10194-016-0649-2.

17. Song T.J., Cho S., Kim W. et al. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. PLoS One. 2016;11(10):e0165316. DOI: 10.1371/journal.pone.0165316.
18. Janzen K., Peters-Watral B. Treating co-occurring chronic low back pain & generalized anxiety disorder. Nurse Pract. 2016;41(1):12–18. DOI: 10.1097/01.NPR.0000476349.19256.77.
19. Wiltink J., Tschan R., Michal M. et al. Dizziness: anxiety, health care utilization and health behavior-results from a representative German community survey. J Psychosom Res. 2009;66(5):417–424. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2008.09.012.
20. Kochyunas R. The basics of psychological counseling. M.: Akademicheskii proekt; 1999 (in Russ.).
21. Solovieva S.L. Personality resources. Medical psychology in Russia. 2010; 2. (Electronic resource). URL: http://www.medpsy.ru/mpj/archiv_global/2010_2_3/nomer/nomer02.php (access date: 20.09.2020).
22. Duma S.N. A role of treatment of autonomic syndrome in patients with tension-type headache. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015;115(2):68–70 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151152168-70.
23. Esin O.R., Khairullin I. Kh., Esin R.G. et al. Tension type headache: GABA-ergic drug anifen efficacy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016;116(2):58–61 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20161162158-61.
24. Esin R.G., Khairullin I. Kh., Mukhametova E.R. et al. Persistent postural-perceptual dizziness. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017;117(4):28–33 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20171174128-33.
25. Kotova O.V., Zamergrad M.V. Dizziness and anxiety disorders in the elderly. Therapeutic archive. 2016;88(9):131–134 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2016889131-134.
26. Ellis A., Draidon U. Practicing rational-emotional behavioral therapy. SPb.: Rech; 2002 (in Russ.).
27. Beck A., Freeman A. Cognitive Therapy of personality disorders. SPb.: Piter; 2019 (in Russ.).
28. Wolpe J. The practice of behavior therapy. 2nd ed. Pergamon. 1973.
29. Mehi R. Meaning of alarm. M.: Klass; 2001 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чутко Леонид Семенович — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией коррекции психического развития и адаптации, руководитель Центра поведенческой неврологии ИМЧ РАН; 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; ORCID iD 0000-0002-1065-9859.

Сурушкина Светлана Юрьевна — к.м.н., врач-невролог, научный сотрудник ИМЧ РАН; 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; ORCID iD 0000-0001-9510-7182.

Контактная информация: Чутко Леонид Семенович, e-mail: chutko5@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.09.2020, поступила после рецензирования 02.10.2020, принята в печать 16.10.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Leonid S. Chutko — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Mental Development and Adaptation, Head of the Center for Behavioral Neurology, Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences: 9, Akademika Pavlova, Saint Petersburg, 197376, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1065-9859.

Svetlana Yu. Surushkina — Cand. of Sci. (Med.), neurologist, Research Officer, Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences: 9, Akademika Pavlova, Saint Petersburg, 197376, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9510-7182.

Contact information: Leonid S. Chutko, e-mail: chutko5@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 18.09.2020, revised 02.10.2020, accepted 16.10.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-595-600

Изолированный тромбоз мелких глубоких вен головного мозга

Т.В. Матвеева¹, М.М. Ибатуллин¹, Р.Т. Гайфутдинов¹, А.Ю. Казанцев¹, А.Р. Алтынбаев²,
Г.А. Фасахова², С.И. Сафиуллина³

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

²ГУАЗ «ЦГКБ № 18», Казань, Россия

³ООО «МЦ Айболит на Курской», Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Тромбоз глубоких вен (ГВ) головного мозга является редкой и трудно диагностируемой причиной остро нарушения мозгового кровообращения. В большинстве публикаций описываются неизолированные тромбозы ГВ головного мозга, чаще вен Галена и Розенталя. В статье представлено клиническое наблюдение крайне редкого изолированного тромбоза мелких ГВ головного мозга у пациентки в возрасте 31 года с отягощенным акушерским анамнезом и тромбофилией. Заболевание дебютировало нарастающей гипертензионной головной болью, застойными изменениями на глазном дне, мозжечковой и пирамидной симптоматикой. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга был выявлен паттерн многоочагового поражения головного мозга, что послужило причиной постановки первоначального диагноза «рассеянный склероз». Пациентка получала пульс-терапию. Дифференциальный диагноз проводился с системными заболеваниями соединительной ткани. Регресс головных болей, изменений глазного дна, данные нейровизуализации в динамике, результаты гематологического обследования позволили выставить диагноз «тромбоз мелких глубоких вен головного мозга». На фоне терапии антикоагулянтами отмечалась положительная динамика — значительно регрессировали очаги, по данным МРТ, пациентка забеременела, родила здорового ребенка. В статье описаны особенности МРТ-изображений тромбоза ГВ головного мозга, которые могут быть использованы для диагностики данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоз глубоких вен головного мозга, венозный инсульт, тромбофилия, коагулопатия, бесплодие, головная боль, рассеянный склероз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Матвеева Т.В., Ибатуллин М.М., Гайфутдинов Р.Т. и др. Изолированный тромбоз мелких глубоких вен головного мозга. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):595–600. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-595-600.

Isolated deep cerebral venous thrombosis

T.V. Matveeva¹, M.M. Ibatullin¹, R.T. Gaifutdinov¹, A.Yu. Kazantsev¹, A.R. Altynbaev²,
G.A. Fasakhova², S.I. Safiullina³

¹Kazan State Medical University, Russian Federation

²Central City Clinical Hospital No. 18, Kazan, Russian Federation

³Medical Center «Aibolit» on Kurskaya LLC, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Deep cerebral venous thrombosis is a rare pathology and hard to diagnose cause of the acute cerebrovascular diseases. Commonly, the veins of Galen and Rosenthal affected by the non-isolated deep cerebral venous thrombosis are described in most of the publications. The article presents a clinical case of an extremely rare isolated deep cerebral venous thrombosis in a female patient aged 31 years with a burdened obstetric history and thrombophilia. The disease onset started with increasing hypertension headache, congestive changes in the fundus, cerebellar and pyramidal signs. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain revealed a pattern of a multi-focal brain lesion. Thus, the primary diagnosis of «multiple sclerosis» was established, so the patient received pulse therapy. Differential diagnosis was conducted with systemic connective tissue diseases. Regression of headaches, of changes in the fundus, dynamic neuroimaging data, and the results of hematology test made it possible to diagnose «deep cerebral venous thrombosis». During the anticoagulant therapy, there was a positive dynamics: the foci significantly regressed according to MRI data, the patient became pregnant and delivered a healthy child. The article describes the characteristics of MRI images on deep cerebral venous thrombosis, which can be used to diagnose this pathology.

KEYWORDS: deep cerebral venous thrombosis, cerebral venous sinus thrombosis, thrombophilia, coagulopathy, infertility, headache, multiple sclerosis.

FOR CITATION: Matveeva T.V., Ibatullin M.M., Gaifutdinov R.T. et al. Isolated deep cerebral venous thrombosis. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):595–600. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-595-600.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбозы мозговых вен и венозных синусов у взрослых встречаются с частотой 5 случаев на 1 млн в год [1], смертность варьирует от 5% до 30%, благоприятный про-

гноз при ранней диагностике и своевременно начатом лечении венозного тромбоза имеет место у 80–90% больных [2]. Венозный тромбоз является причиной инсульта в 0,5–1% случаев [1, 3]. Церебральные венозные инсульты чаще

относятся к ишемическим или смешанным (красный инфаркт), реже — геморрагическим (кровоизлияние в ишемизированную ткань, разрыв сосуда) [4, 5]. Клиническая картина инсульта зависит от размеров тромба, проходимость вены и локализации тромбированной вены, развитости системы коллатералей, заболевания, приведшего к тромбозу. Особенности венозного инсульта, по данным нейровизуализации, являются [4–10]:

- ♦ наличие при закупорке даже небольшой вены выраженного перифокального отека;
- ♦ развитие вазогенного отека до развития цитотоксического;
- ♦ ранняя геморрагическая трансформация;
- ♦ вовлечение в процесс нескольких вен, нередко близко расположенных, с образованием множественных очагов;
- ♦ формирование двусторонних, часто симметрично расположенных и не совпадающих с зоной васкуляризации артерий очагов ишемии (типичный признак нарушения венозного кровообращения).

Перифокальный отек при закупорке вены объясняется особенностью строения стенки венозного сосуда, через которую жидкая часть крови свободно перемещается в периваскулярное пространство, вызывая констрикцию сосудов, питающих область стаза, и создавая условия для ишемизации ткани и для развития масс-эффекта. Отек является фактором, располагающим к кровоизлиянию [5, 7].

Сведения о частоте тромбозов глубоких вен (ГВ) мозга практически отсутствуют. T. Pfefferkorn et al., используя накопленные за десятилетие данные двух ведущих клиник Мюнхена и Парижа, проанализировав 32 наблюдения тромбозов ГВ [9], установили, что доля изолированных тромбозов ГВ (внутренние вены, вена Галена, базальная вена Розенталя, прямой синус) составляет 28% от всех тромбозов ГВ. Остальные случаи отнесены авторами к неизолированным тромбозам ГВ, при которых одновременно тромбируются кортикальные вены, поперечный, сагиттальный и/или другие синусы [9]. Описания тромбозов мелких ГВ в полушариях головного мозга в доступной нам литературе не встретилось.

Диагностика тромбоза ГВ мозга из-за многообразия клинических проявлений чрезвычайно трудна даже при наличии данных нейровизуализации [1, 11]. В большинстве публикаций информация о тромбозах ГВ головного мозга ограничивается описанием тяжелой дисфункции дизэнцефальной области с угнетением сознания, глазодвигательных нарушений и зрачковых реакций [12, 13]. Прогноз, как правило, неблагоприятный, особенно при несвоевременной диагностике [13, 14]. Диагноз тромбоза ГВ, по данным литературы [9], ставится в сроки от 1 до 76 дней, при изолированных тромбозах средние сроки постановки диагноза составляют $19,1 \pm 23,0$ дня, при неизолированном тромбозе — $6,3 \pm 6,5$ дня. Наиболее частыми причинами тромбоза ГВ являются нарушения коагуляции (в 41% случаев), прием оральных контрацептивов (28%), послеродовой период (25%) [9]. Дифференциальный диагноз приходится проводить с большим числом нозологических единиц, в т. ч. с психическими заболеваниями, опухолями головного мозга, рассеянным склерозом [14].

Приводим описание клинического наблюдения молодой пациентки, иллюстрирующего сложность диагностики изолированного тромбоза мелких вен головного мозга.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка У., 31 год, заболела в июне 2017 г., когда возникли диффузные, распирающие, труднопереносимые головные боли, не купируемые анальгетиками, усиливающиеся при малейшем движении головой. Головная боль сопровождалась тошнотой, рвотой. В течение недели боль нарастала: больная перестала заниматься повседневными обычными делами, постоянно лежала, продуктивный контакт был ограничен. Повышения температуры или других признаков инфекционного заболевания не наблюдалось. К концу недели стало беспокоить двоение при взгляде на любые расстояния. Движения глазных яблок сопровождались болью. Появились шаткость при ходьбе, неустойчивость, дрожание в руках. Утратила возможность передвигаться без поддержки. Проконсультирована окулистом, который обнаружил выраженные застойные явления на глазном дне и рекомендовал проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с последующей консультацией невролога. На МРТ головного мозга выявлен «конгломерат» множественных очагов в правой и, меньших размеров, на симметричном участке в левой лобно-теменной области (рис. 1, А).

Пациентку в экстренном порядке госпитализировали в неврологическое отделение по месту жительства с подозрением на инсульт. Проводился дифференциальный диагноз между очагами ишемии и демиелинизации.

В неврологическом статусе при поступлении описаны равномерное оживление глубоких рефлексов, мозжечковая походка, выполнение координаторных проб с интенцией, неустойчивость при пробе Ромберга. К сожалению, в выписке из истории болезни не отражено наличие головной боли, нет описания общего статуса пациентки. Выставлен диагноз «рассеянный склероз (РС)». Получала терапию глюкокортикостероидами, на фоне которой регрессировали головные боли, застойные явления на глазном дне; продолжали беспокоить общая слабость, дрожание в кистях. На МРТ головного мозга, проведенной через 2 мес. после первого обследования, констатировали появление новых очагов, увеличение площади поражения; очаги, напоминающие «пальцы Дюсона», накопление контрастного вещества некоторыми очагами (рис. 1, В–D). Для исключения системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) больная прошла обследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипинам IgG, IgM, С3- и С4-компоненты комплемента, ANCA, анти-нуклеарный фактор — все параметры в пределах нормы, на основании чего СЗСТ исключены. Пациентка была обследована в одной из клиник г. Москвы, диагноз РС подтвержден. Там же проведена МРТ спинного мозга — патологии не обнаружено.

Примерно через год после дебюта заболевания пациентка была направлена на кафедру неврологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России для уточнения диагноза. Дополнительно к анамнезу: в детстве часто болела ОРВИ, страдает хроническим гастритом с обострениями. *Акушерский анамнез*: первые две беременности у пациентки закончились выкидышами. Третья беременность в 20-летнем возрасте протекала с угрозой выкидыша, родила здорового мальчика. Далее (в течение 10 лет) забеременеть не могла, обследовалась по поводу беспло-

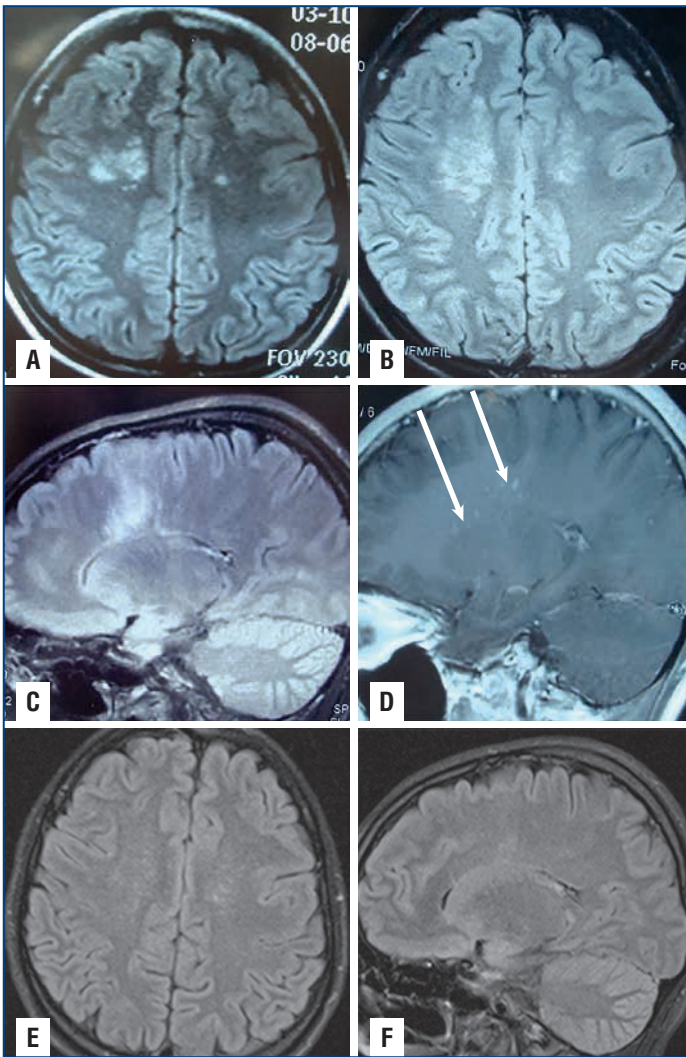


Рис. 1. Данные МРТ пациентки У.: А — T2 FLAIR, очаги при проведении первого МРТ (июнь 2017 г.); В — T2 FLAIR, увеличение очагов в правом и левом полушариях при проведении МРТ в динамике (август 2017 г.); С — T2 FLAIR в сагиттальном срезе, очаги, напоминающие «пальцы Доусона» (август 2017 г.); D — T1-взвешенные изображения с контрастным усилением, накопление контрастного вещества некоторыми очагами (показано стрелками) (август 2017 г.); E, F — T2 FLAIR, регресс очагов на фоне лечения в динамике (декабрь 2018 г.)

Fig. 1. Female patient's MRI data: A — T2 FLAIR, foci during the first MRI (June 2017), B — T2 FLAIR, foci enlargement in the right and left hemisphere during dynamic MRI (August 2017), C — T2 FLAIR in the sagittal slice, foci resembling "Dawson's fingers" (August 2017), D — contrast-enhanced T1-weighted images, accumulation of contrast agent by some foci (arrows) (August 2017), E, F — T2 FLAIR, regression of foci during the treatment with follow-up (December 2018)

дия. За год до дебюта заболевания неоднократно проводилось экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), получала интенсивную гормональную терапию, однако беременность так и не наступила, происходила гибель эмбриона на 3–4-е сут. Обследована генетиком, патологии не выявлено. Проводились гистероскопия, лапароскопия. Диагностирован эндометриоз тазовой брюшины, проведена коагуляция.

На момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на дрожание в руках. Активна, эмоционально лабильна, эйфорична, многоречива, задает много, часто бессмыс-

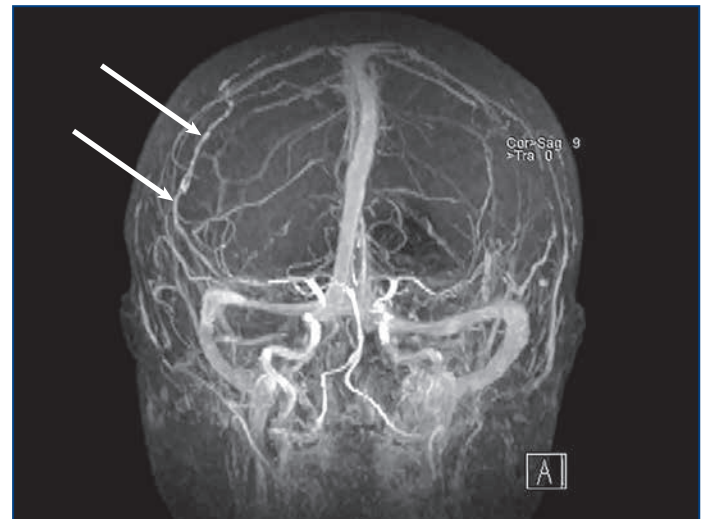


Рис. 2. Коллатеральный венозный отток в правом полушарии (показано стрелками) по данным МР-веносинусографии

Fig. 2. Collateral venous outflow in the right hemisphere (arrows) according to MRI of venous sinuses

ленных, вопросов. Двигательные и чувствительные нарушения отсутствуют, в повседневной жизни ничем себя не ограничивает. Рефлексы обычной живости с неудовлетворительным преобладанием слева. Интенционный тремор при выполнении пальценосовой пробы, более выраженный слева, дисдиадохокinesis слева. Диффузная мышечная гипотония в конечностях, больше слева. Умеренный постуральный тремор пальцев правой кисти и менее выраженный — левой, уменьшающийся при приближении к цели. Пациентка госпитализирована для проведения дополнительных исследований.

Стандартное лабораторно-инструментальное обследование пациентки (биохимический анализ крови, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование сосудов шеи) патологии не выявило. Осмотр офтальмолога: состояние глазного дна — диск бледно-розовый, границы четкие, калибр сосудов не изменен. МР-веносинусография и КТ-ангиография с венозной фазой: крупные вены и синусы не изменены, за исключением умеренного расширения корковых вен среднего и дистального сегмента справа (на уровне верхней анастомотической вены Тролярда) (рис. 2), что может служить признаком формирования коллатерального оттока.

Проведен консилиум с обсуждением клинко-нейровизуализационных и параклинических данных: на серии МР-томограмм головного мозга в паравентрикулярной области лобных долей, больше справа, определяются облаковидные конгломераты гидрофильно измененной мозговой ткани с мелкими очагами, напоминающими просяное зерно, и с полосчатыми вкраплениями, идентичными тромбозу мелких вен. Признаков масс-эффекта нет. Отдельные очаги накапливают контраст. Характеристика очагов, клинко-anamнестические данные и результаты обследований позволяют предположить у больной тромбоз мелких венозных сосудов (венул) глубоких отделов мозга. Рекомендована консультация гематолога.

Гематологическое обследование. Тромбодинамика: скоростные параметры смещены в область гиперкоагуляции. Тромбиновое время, содержание фибриногена, ан-

титромбина-III, пламиногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, Д-димера, гомоцистеина, антител к кардиолипину и гликопротеидам — в норме. XIII зависимый фактор — 3 мин (норма — 5–13 мин), протеин С — 63,4% (норма — 70–140%), S-протеин — 50,2% (норма — 60–130%). Проведено генетическое обследование на наследственные тромбофилии (табл. 1).

Заключение гематолога. Тромбофилия сочетанного генеза — патологическая гетерозигота V фактора с дефицитом протеинов С и S. Крайне высокий риск рецидива тромботического осложнения. Носительство генетических протромботических полиморфизмов — гомозигота PAI 1, ITG2, гетерозигота ITGB3 и фактора XIII. Отягощенный акушерский анамнез (невынашивание, неудачи ЭКО). Гиперкоагуляционный синдром.

Гипертензионный характер головной боли в дебюте заболевания, застойные явления на глазном дне с их регрессом, данные нейровизуализации и результаты гематологического обследования позволили выставить диагноз: «Двусторонний изолированный тромбоз мелких ГВ головного мозга с органической микросимптоматикой (дрожательным гиперкинезом в руках, умеренным двусторонним мозжечковым синдромом, более выраженным слева). Тромбофилия сочетанного генеза, гиперкоагуляционный синдром с высоким риском повторных тромбозов».

По согласованию с гематологом назначен варфарин с коррекцией дозы в соответствии с цифрами международного нормализованного соотношения. На контрольной МРТ отмечается значительный регресс очагов (рис. 1, Е, F). На фоне антикоагулянтной терапии пациентка смогла забеременеть и родить здорового ребенка. Рецидивов заболевания в течение 2 лет наблюдения не было, сохранялся описанный выше неврологический дефицит.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первым диагнозом у пациентки был РС. В пользу данного диагноза свидетельствовали: многоочаговый характер поражения, проявляющийся сочетанием неодинаково выраженной в правых и левых конечностях мозжечковой симптоматики с пирамидной; психоэмоциональные особенности больной; относительное сходство МРТ-изображений с таковыми при РС («пальцы Доусона», накопление контраста некоторыми очагами, появление новых очагов на повторных МРТ); эффективность терапии кортикостероидами. Не характерным для РС было развитие самого патологического процесса — с нарастающих по степени выраженности диффузных головных болей, совпадение усиления головной боли с изменением поведения больной, проявившимся безынициативностью и утратой продуктивного контакта и физической активности, двоения и выраженного застоя на глазном дне. Для РС не типична также стабильность неврологической симптоматики. Не характерен для РС имеющийся у больной тремор: он выявлялся в позе с вытянутыми руками, был асимметричным, уменьшался при приближении к цели и оценен нами как подкорковый постуральный. Оценка тремора затруднялась наложением на него мозжечковой симптоматики. В пользу приведенной нами оценки этиологии тремора свидетельствовало преобладание его в правой руке, в то время как мозжечковая симптоматика была более отчетливой слева. Против диагноза РС свидетельствовали также и результаты МРТ: расположение очагов в сим-

Таблица 1. Результаты генетического обследования пациентки на тромбофилии

Table 1. Results of genetic examination for thrombophilia in the female patient

Генетический дефект Genetic defect	Интерпретация Interpretation
Гомозигота 4G/4G в гене SERPINE1 (PAI-1): -675 5G/4G 4G/4G homozygote in the SERPINE1 gene (PAI-1): -675 5G/4G	Мутация гена SERPINE1 вызывает дефект ингибиторов активации пламиногена, что препятствует физиологическому растворению тромбов SERPINE1 gene mutation causes a defect in plasminogen activator inhibitors, which prevents the physiological dissolution of blood clots
T/T мутантная гомозигота в гене ITGA2 (интегрин альфа-2): 807 C>T (Phe Phe) T/T mutant homozygote in the ITGA2 gene (integrin alpha-2): 807 C>T (Phe Phe)	Увеличение адгезии тромбоцитов Platelets adhesion increase
T/C гетерозиготное носительство в гене ITGB3 T/C heterozygous carrier of the ITGB3 gene	Повышение агрегации тромбоцитов Platelet aggregation increase
G/T гетерозиготное носительство в гене F13:G>T(Va134 Leu) G/T heterozygous carrier in the F13 gene: G>T (Va134 Leu)	Повышение активности фибриназы, что дает плотный сгусток фибрина и обуславливает склонность к тромбозам Increased fibrinase activity, which gives a dense clot of fibrin and causes a tendency to thrombosis

метричных участках, малые размеры очагов — «с просяное зерно» (у больных РС очаги, как правило, равны или превышают 3 мм), наличие конгломератов очагов. Очаги при РС располагаются преимущественно перивентрикулярно, в нашем наблюдении они были локализованы в лобно-теменных долях. Наконец, для очагов РС не свойственно окружение их тенью. На томограммах большой очаги как бы «погружены в прозрачную ткань», которую мы обозначили как облаковидную. Таким образом, нетипичность для РС клинической картины заболевания и данных нейровизуализации исключала у нашей больной диагноз РС.

Особенность неврологической симптоматики заключалась в малой выраженности, двусторонности и идентичности симптомов, их асимметричности, наличии у пациентки эмоциональной расторможенности. Это может быть объяснено двусторонним асимметричным поражением проекционных путей головного мозга: фронтонтинного, направляющегося к собственным ядрам моста и через переключение к мозжечку (понтocerebellарный путь); кортикостриарного; таламокортикального пути от передних ядер таламуса. Данное предположение подтверждается отсутствием выраженного очагового неврологического дефицита и сочетанием приведенных симптомов. Подобные нарушения описаны при поражении переднего бедра внутренней капсулы, через который проходит путь от таламуса к префронтальной коре и фронтонтинный путь [15].

МРТ-картина изменений в головном мозге у нашей пациентки напоминала таковую при синдроме CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) — хро-

ническом периваскулярном лимфоцитарном воспалении с поражением моста и мозжечка, реагирующем на терапию глюкокортикостероидами. Очаги на МРТ у больных с CLIPPERS описываются как «перец, смешанный с солью». Возникновение их связывают с поражением мелких артериальных сосудов. При этом поражении сосудов при CLIPPERS характеризуется периваскулярной, преимущественно Т-лимфоцитарной (CD4 и CD8) с макрофагами, инфильтрацией без признаков отека окружающей ткани [16]. Идентичность очагов при CLIPPERS с очагами нашей больной позволяет расценивать их как сосудистые. Наличие перифокального отека свидетельствует о вовлечении в процесс мелких вен. Подтверждением сказанного является формирование венозных коллатералей (см. рис. 2), локализация очагов в обоих полушариях головного мозга, симметричность их расположения, клиническая картина и, наконец, сама причина заболевания — тромбофилия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности клинических проявлений, течения заболевания и данных нейровизуализации, констатация у больной тромбофилии с высоким риском тромбообразования, а также отсутствие тромбоза венозных синусов головного мозга позволили нам остановиться на вышеприведенном диагнозе и выделить опорные моменты для диагностики изолированного тромбоза мелких ГВ головного мозга:

- ♦ наличие клинических признаков, характерных для венозного тромбоза (нарастающих гипертензионных головных болей, застойных сосков зрительных нервов);
- ♦ симметричное расположение очагов; расширение коллатеральных вен; небольшие («с просыпанное зерно») очаги, окруженные перифокальным отеком, объединенные в конгломерат, по данным нейровизуализации;
- ♦ интактность венозных синусов и ГВ мозга, по данным нейровизуализации, не исключает возможность тромбоза мелких ГВ.

Обнаружение у пациентки патологии свертывающей системы крови, явившейся причиной случившегося, делает необходимым при венозных инсультах у молодых лиц консультации гематолога с проведением соответствующих исследований. Наиболее информативным методом диагностики изолированного тромбоза ГВ мозга является МРТ головного мозга. Отсутствие информации в литературе об изолированном тромбозе мелких вен головного мозга требует накопления клинического опыта.

Литература

1. Kim J., Martinez C., Sirotkin I. Cerebral Venous Thrombosis. Fed Pract. 2017;34(7):33–37. PMID: 30766287.
2. Ferro J.M., Canhao P., Stam J. et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35:664–670. DOI: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26.
3. Behrouzi R., Punter M. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. Clin Med. 2018;18(1):75–79. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-1-75.
4. Матвеева Т.В. Неврология. Клинические лекции. Казань: Медицинская книга; 2014.
5. Машин В.В., Белова Л.А., Моисеев М.Ю., Прошин А.Н. Сравнительное клиничко-нейровизуализационное исследование венозных и артериальных инсультов. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015;4:24–31.

6. Макотрова Т.А., Сотников А.С., Левин О.С. Венозный инфаркт мозга вследствие тромбоза поперечного синуса с синдромом изолированной алексии. Неврологический журнал. 2013;4:29–34. DOI: 10.18821/1560-9545-2013-18-4-29-34.
7. Семенов С.Е., Коваленко А.В., Хромов А.А. и др. Критерии диагностики негеморрагического венозного инсульта методами рентгеновской мультиспиральной компьютерной (МСКТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012;1:43–53.
8. Chung S.W., Hwang S.N., Min B.K. et al. Unilateral Thrombosis of a Deep Cerebral Vein Associated with Transient Unilateral Thalamic Edema. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg. 2014;14(3):233–236. DOI: 10.7461/jcen.2012.14.3.141.
9. Pfefferkorn T., Crassard I., Linn J. et al. Clinical features, course and outcome in deep cerebral venous system thrombosis: an analysis of 32 cases. J Neurol. 2009;256:1839–1845. DOI: 10.1007/s00415-009-5206-3.
10. Zheng H., Xu W., Chen Y. et al. A rare case of deep cerebral venous thrombosis secondary to traumatic epidural hematoma Case report. Medicine (Baltimore). 2018;97(36):e11587. DOI: 10.1097/MD.00000000000011587.
11. Bousser M.G., Ferro J.M. Cerebral venous thrombosis: An update. Lancet Neurol. 2007;6:162–170. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70029-7.
12. Narra R., Kamaraju S.K., Pasupaleti B., Juluri N. Case of Cerebral Venous Thrombosis with Unusual Venous Infarcts. J Clin Diag Res. 2015;9(4):TD08–10. DOI: 10.7860/JCDR/2015/12264.5848.
13. Van der Bergh W., van der Schaaf I., van Gijn J. The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis. Neurology. 2005;65:192–196. DOI: 10.1212/01.wnl.0000179677.84785.63.
14. Luo Y., Tian X., Wang X. Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis: A Review. Front Aging Neurosci. 2018;10:2. DOI:10.3389/fnagi.2018.00002.
15. Бразис П., Мэтью Дж., Биллер Х. Топическая диагностика в клинической неврологии. М.: МЕДпресс-информ; 2009.
16. Шмидт Т.Е., Пронин И.Н., Казанцев К.Ю. и др. CLIPPERS-синдром. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):76–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-76-82.

References

1. Kim J., Martinez C., Sirotkin I. Cerebral Venous Thrombosis. Fed Pract. 2017;34(7):33–37.
2. Ferro J.M., Canhao P., Stam J. et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35:664–670. DOI: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26.
3. Behrouzi R., Punter M. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. Clin Med. 2018;18(1):75–79. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-1-75.
4. Matveeva T.V. Neurology. Clinical lecture. Kazan: Meditsinskaya kniga; 2014 (in Russ.).
5. Mashin V.V., Belova L.A., Moiseev M.Yu., Proshin A.N. A comparative clinical and neuroimaging study of venous and arterial strokes. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2015;4:24–31 (in Russ.).
6. Makotrova T.A., Sotnikov A.S., Levin O.S. Venous infarct due to transverse sinus thrombosis with clinical manifestation of isolated alexia syndrome. The Neurological Journal. 2013;18(4):29–34 (in Russ.). DOI: 10.18821/1560-9545-2013-18-4-29-34.
7. Semenov S.E., Kovalenko A.V., Khromov A.A. et al. Diagnostic criteria for non-hemorrhagic venous stroke by X-ray multispiral (MSCT) and magnetic resonance imaging (MRI) imaging. Complex issues of cardiovascular diseases. 2012;1:43–53 (in Russ.).
8. Chung S.W., Hwang S.N., Min B.K. et al. Unilateral Thrombosis of a Deep Cerebral Vein Associated with Transient Unilateral Thalamic Edema. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg. 2014;14(3):233–236. DOI: 10.7461/jcen.2012.14.3.141.
9. Pfefferkorn T., Crassard I., Linn J. et al. Clinical features, course and outcome in deep cerebral venous system thrombosis: an analysis of 32 cases. J Neurol. 2009;256:1839–1845. DOI: 10.1007/s00415-009-5206-3.
10. Zheng H., Xu W., Chen Y. et al. A rare case of deep cerebral venous thrombosis secondary to traumatic epidural hematoma Case report. Medicine (Baltimore). 2018;97(36):e11587.36. DOI: 10.1097/MD.00000000000011587.

11. Bousser M.G., Ferro J.M. Cerebral venous thrombosis: An update. *Lancet Neurol.* 2007;6:162–170. DOI: 10.1016/S1474-4422 (07) 70029-7.
12. Narra R., Kamaraju S.K., Pasupaleti B., Juluri N. Case of Cerebral Venous Thrombosis with Unusual Venous Infarcts. *J Clin Diag Res.* 2015;9(4):TD08–10. DOI: 10.7860/JCDR/2015/12264.5848.
13. Van der Bergh W., van der Schaaf I., van Gijn J. The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis. *Neurology.* 2005;65:192–196. DOI: 10.1212/01.wnl.0000179677.84785.63.
14. Luo Y., Tian X., Wang X. Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis: A Review. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:2. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00002.
15. Brazis P., Madward J., Biller H. Topical diagnosis in clinical neurology. М.: MEDpress-inform. 2009 (in Russ.).
16. Schmidt T.E., Pronin I.N., Kazantsev K.Yu. et al. CLIPPERS Syndrome. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2018;10(2):76–82 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-76-82.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Матвеева Татьяна Всеволодовна — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

Ибатуллин Мурат Масгутович — д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК ППС ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

Гайфутдинов Рустем Талгатович — к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-5591-7148.

Казанцев Александр Юрьевич — невролог, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-9800-9940.

Алтынбаев Артур Радикович — невролог ГУАЗ «ЦГКБ № 18»; 420101, Россия, г. Казань, ул. Х. Мавлютова, д. 2.

Фасахова Гульназ Ануровна — к.м.н., невролог ГУАЗ «ЦГКБ № 18»; 420101, Россия, г. Казань, ул. Х. Мавлютова, д. 2.

Сафиуллина Светлана Ильдаровна — к.м.н., гематолог ООО «МЦ Айболит на Курской»; 420081, Россия, г. Казань, ул. Курская, д. 8а.

Контактная информация: Казанцев Александр Юрьевич, e-mail: engine90@bk.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 25.01.2020, поступила после рецензирования 07.02.2020, принята в печать 21.02.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Tatiana V. Matveeva — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Kazan State Medical University; 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russian Federation.

Murat M. Ibatullin — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, Faculty of Continuing Education and Professional Development, Kazan State Medical University; 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russian Federation.

Rustem T. Gaifutdinov — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Kazan State Medical University; 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5591-7148.

Alexandr Yu. Kazantsev — neurologist, Assistant Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Kazan State Medical University; 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9800-9940.

Artur R. Altynbaev — neurologist, Central City Clinical Hospital No. 18: 2, Kh. Mavlyutova, Kazan, 420101, Russian Federation.

Gulnaz A. Fasakhova — Cand. of Sci. (Med.), neurologist, Central City Clinical Hospital No. 18: 2, Kh. Mavlyutova, Kazan, 420101, Russian Federation.

Svetlana I. Safiullina — Cand. of Sci. (Med.), hematologist, Medical Center «Aibolit» on Kurskaya LLC: 8A, Kurskaya str., Kazan, 420081, Russian Federation.

Contact information: Alexander Yu. Kazantsev, e-mail: engine90@bk.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 25.01.2020, revised 07.02.2020, accepted 21.02.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-601-605

Лечение мигрени во время беременности

Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова, Н.В. Наприенко

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

РЕЗЮМЕ

Каждая четвертая женщина в репродуктивном возрасте страдает мигренью с разной частотой приступов. Лечение мигрени в период беременности представляет собой сложную проблему для врачей и пациенток. Сегодня более 70% женщин принимают рецептурные и безрецептурные препараты во время беременности. При этом информация о безопасности приема беременными таких препаратов часто отсутствует. Именно поэтому врачи и пациентки используют те или иные лекарственные препараты без заранее разработанной и согласованной стратегии контроля мигрени, принимая решение зачастую уже в начале очередного приступа. В статье представлена подробная информация об особенностях течения, а также правилах управления мигренью в период беременности. Приведены рекомендации по разработке оптимальной стратегии купирования приступов и профилактической терапии. Следование таким рекомендациям позволит пациенткам адекватно подготовиться к беременности, избежать приема небезопасных препаратов, сохраняя при этом оптимальный контроль над частотой и длительностью приступов мигрени в этот ответственный период.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мигрень, беременность, купирование приступов, профилактическое лечение, суматриптан, нейростимуляция.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Наприенко Н.В. Лечение мигрени во время беременности. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):601–605. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-601-605.

Treatment of migraines during pregnancy

N.V. Latysheva, E.G. Filatova, N.V. Naprienko

Sechenov University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

One in four women of reproductive age suffers from migraines with varying incidence of episodes. Treatment of migraines during pregnancy is a complex problem for doctors and patients. Nowadays, more than 70% of pregnant women receive prescription and over-the-counter medications during pregnancy. At the same time, information about the safety of taking such drugs by pregnant women is commonly not available. That is why doctors and patients use certain medications without a premeditated and coordinated tactics for controlling migraines, commonly making a decision at the beginning of the next episode. The article provides detailed information about the course patterns, as well as the rules for managing migraines during pregnancy. The article also describes the recommendations for developing an optimal tactics for relieving seizures and preventive therapy. Following these recommendations will allow patients to adequately prepare for pregnancy, avoid taking unsafe medications, while maintaining optimal control over the incidence and duration of migraine episodes during this critical period.

KEYWORDS: migraine, pregnancy, seizure prevention, preventive treatment, sumatriptan, neurostimulation.

FOR CITATION: Latysheva N.V., Filatova E.G., Naprienko N.V. Treatment of migraines during pregnancy. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):601–605. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-601-605.

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень — широко распространенная первичная форма головной боли (ГБ), которая проявляется в виде повторяющихся приступов, часто сопровождающихся тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией. Распространенность мигрени, по разным оценкам, составляет от 2,6% до 21,7%, а средний показатель находится на уровне 14,7% [1]. В России распространенность мигрени достигает 20,8%, что приблизительно составляет более 30 млн человек [2].

Распространенность мигрени у женщин более чем в 2 раза превышает этот показатель у мужчин, а наибольшая распространенность мигрени внутри женской популяции приходится на репродуктивный возраст [3].

По этой причине вопросы тактики ведения пациенток с мигренью во время беременности имеют высокую актуальность. Вопросы планирования беременности, а также правила приема препаратов для обезболивания и подходы к профилактическому лечению мигрени во время беременности обсуждаются очень часто.

ТЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

У 50–70% женщин в период беременности наступает улучшение течения мигрени без ауры [4]. Приступы мигрени становятся мягкими, крайне редкими, а у большинства пациенток в этой группе мигрень полностью исчезает. Улучшение наступает после I триместра, на-

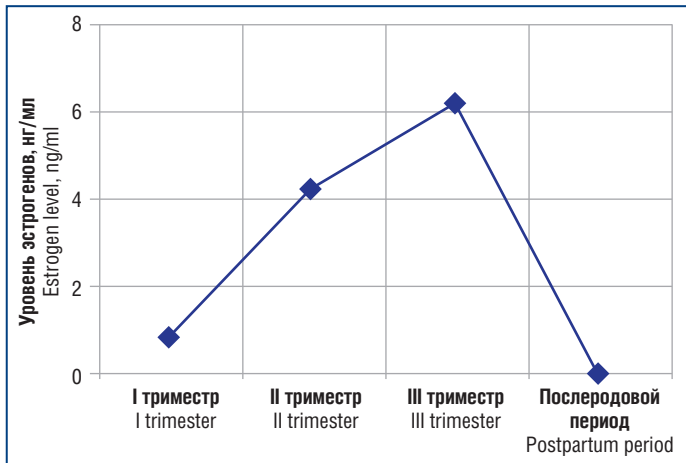


Рис. 1. Колебания уровня эстрогенов в период беременности

Fig. 1. Fluctuation of estrogen levels during pregnancy

чина с 12–14-й нед. беременности. Это связано с тем, что к началу II триместра уровень эстрогенов стабилизируется и начинает расти, а его колебания прекращаются (рис. 1). Мигрень с аурой во время беременности прекращается реже, приблизительно у 40% пациенток.

В то же время при сохранении ГБ в этот период необходимо провести дифференциальную диагностику и определить форму ГБ. Тревожными симптомами в период беременности являются:

- ♦ появление новой, необычной ГБ;
- ♦ резкое учащение приступов мигрени;
- ♦ присоединение новых, необычных симптомов ГБ, включая нарушение зрения, чувствительности, афазию, парезы конечностей;
- ♦ появление мигренозной ауры у пациенток с предшествующей мигренью без ауры;
- ♦ повышение артериального давления во время ГБ;
- ♦ судороги.

Наличие активной мигрени в период беременности не влияет на течение самой беременности и развитие плода, однако повышает риск преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии. Более того, сохранение активной мигрени, особенно мигрени с аурой, в период беременности повышает риск острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в 15–17 раз [5]. Распространенность ОНМК во время беременности и в раннем послеродовом периоде составляет 34,2 случая на 100 000 родов [5].

КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПОВ

Подбор лекарственной терапии для пациенток с мигренью в период беременности вызывает значительные сложности. Тяжесть мигрени может быть особенно высокой на протяжении I триместра. Развернутые некупированные приступы мигрени зачастую сопровождаются тошнотой, рвотой и приводят к ненужным страданиям и обезвоживанию, особенно у пациенток, страдающих ранним токсикозом. Несмотря на стремление избегать приема лекарственных препаратов (особенно на ранних сроках беременности) для минимизации риска нарушений развития плода, многие пациентки с ГБ начинают бесконтрольно принимать анальгетики. Поэто-

му важность предварительного консультирования и обучения пациенток правильному контролю ГБ невозможно переоценить.

Небеременным женщинам рекомендуется принимать лекарства для купирования приступов мигрени как можно раньше, не позднее 1 ч после начала приступа. Такой подход позволяет ускорить облегчение и полностью прекратить приступ мигрени в короткие сроки. Беременность является единственным периодом в жизни женщины, когда этой рекомендацией можно временно пренебречь. Пациенткам, стремящимся минимизировать употребление лекарственных препаратов, можно рекомендовать ступенчатый подход, когда лечение приступов легкой и средней тяжести начинают с нелекарственных методик.

Если пациентка принимает решение не использовать анальгетики, приоритетной становится борьба с тошнотой, чтобы избежать обезвоживания. Пациенткам следует избегать сильных запахов и пить больше жидкости, например соки, разведенные водой в пропорции 1:1. Чувство тошноты также можно уменьшить, съедая легкоусвояемую пищу, например сухое печенье, яблочное пюре, бананы, рис, макароны. Также можно использовать метоклопрамид или ондансетрон [6].

Большую роль в нелекарственных подходах к лечению мигрени играют методы нейростимуляции. Единственный зарегистрированный в России прибор для неинвазивной чрескожной стимуляции надглазничного нерва — Cefaly (Цефали®) — специально разработан для лечения мигрени и может стать хорошей альтернативой лекарствам для купирования приступов мигрени. Использование прибора Cefaly в самом начале приступа позволяет снизить интенсивность ГБ и в ряде случаев полностью купировать приступ. Так, интенсивность мигренозной боли снижается на 4,3 балла через 1 ч [7]. Cefaly может также использоваться совместно с обезболивающими препаратами для повышения их эффективности.

Несмотря на то что в целом парацетамол менее эффективен для купирования острого приступа мигрени, чем ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), его безопасность в период беременности выше [6]. Кофеин, обладающий способностью усиливать анальгетический эффект, является важным дополнением к обезболивающим препаратам. Добавление 100 мг кофеина к анальгетику усиливает его эффект в 1,5 раза.

Безопасность применения НПВС неоднозначна [6]. Назначение НПВС в I триместре может быть связано с повышением риска прерывания беременности и развития врожденных аномалий. Прием НПВС и аспирина в III триместре может привести к преждевременному закрытию *ductus arteriosus*. По этим причинам использование НПВС должно быть ограничено II триместром. Особенно важно прекратить их прием после 32-й нед. Прием аспирина в высоких дозах также может повышать риск кровотечения.

Триптаны являются наиболее эффективными анальгетиками для купирования приступов мигрени. Безопасность использования триптанов во время беременности оценивается по регистрам беременности, где для суматриптана, например, на данный момент накоплен огромный объем данных. Несмотря на указанное в официальной инструкции по применению суматриптана запрещение его использования во время беременности, не получено данных о повышении риска врожденных мальформаций при его приеме бе-

ременными [8]. Пациенткам, которые принимали триптаны на ранних сроках беременности (не зная о своей беременности), необходимо сообщать, что вероятность негативного воздействия этого препарата на плод крайне мала. Женщинам, у которых наблюдаются тяжелые приступы мигрени, приводящие к серьезному нарушению трудоспособности, вызывающие рвоту, можно рекомендовать использование триптанов в период беременности. На сегодняшний день эта информация не включена в официальные рекомендации по лечению мигрени, однако безопасность суматриптана подтверждается анализом огромного числа наблюдений и рекомендациями экспертов.

При этом следует иметь в виду, что безопасность триптанов неодинакова. Суматриптан, как наиболее гидрофильный из триптанов, с трудом проникает через плацентарный барьер, в то время как остальные триптаны (в т. ч. элетриптан) липофильны.

Преднизолон можно использовать только в качестве средства «скорой помощи» в случае развития длительного и тяжелого приступа мигрени [9]. Использование преднизолона предпочтительно по сравнению с дексаметазоном, так как последний лучше проникает через плаценту. В качестве средства «скорой помощи» для купирования тяжелых приступов могут применяться блокады затылочного нерва с лидокаином, бипувакаином и/или кортикостероидом.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лечащий врач должен своевременно выявлять группу пациенток, у которых профилактическое лечение мигрени будет наиболее успешным. В то время как у большинства беременных по окончании I триместра начинается ремиссия мигрени, у других к 10–12-й нед. частые приступы могут сохраняться, что будет свидетельствовать с большой вероятностью о сохранении ГБ на протяжении всей беременности. Отказ от лечения таких пациенток может привести к нарушению питания, обезвоживанию, развитию аффективных расстройств и значительному снижению качества жизни.

Профилактическое лечение мигрени необходимо в случаях:

- ♦ высокой частоты приступов (более 3 дней в неделю);
- ♦ наличия тяжелых или длительных приступов;
- ♦ значительного нарушения трудоспособности;
- ♦ обезвоживания и недостаточного питания;
- ♦ плохого ответа на анальгетики.

Актуальную частоту ГБ и эффективность используемых анальгетиков необходимо отслеживать по дневнику ГБ. Для пациенток, которым требуется профилактическое лечение, необходимо подобрать оптимальное сочетание медикаментозных и немедикаментозных подходов.

Существует целый ряд немедикаментозных методик, которые позволяют эффективно управлять ГБ в период беременности и являются важным дополнением к фармакологическим методам, при их сочетании снижается объем употребляемых в период беременности и лактации лекарственных препаратов. Во время беременности можно применять методики релаксации, когнитивно-поведенческой терапии и биологической обратной связи.

Большую роль в профилактическом лечении мигрени в период беременности также играет тригеминальная нейростимуляция. Регулярное использование Cefaly ежеднев-

но в течение 20 мин, предпочтительно вечером, приводит к урежению приступов мигренозной ГБ в 2 раза у 38% пациенток с эпизодической мигренью и 35% пациенток с хронической мигренью [10, 11]. Высокая безопасность этого метода (вероятность нежелательных явлений составляет 2–3%) позволяет без опасений использовать его в период беременности. Важно также, что прибор Cefaly обладает мягким седативным действием [12] и не запрещен к использованию во время беременности.

Информация о безопасности лекарственных препаратов собирается в ходе клинических исследований их применения в лечении других заболеваний, включая расстройства настроения, сердечно-сосудистые заболевания и эпилепсию. Безопасность большинства лекарственных препаратов в период беременности напрямую не оценивалась, однако накопленные данные позволили присвоить этим препаратам определенную категорию безопасности. Кроме того, выбор лекарственных препаратов для лечения мигрени у беременных может основываться на дополнительной информации о безопасности целого ряда препаратов, которые применяются при беременности для лечения артериальной гипертензии, депрессии и эпилепсии.

В случае необходимости назначения лекарственной терапии для урежения приступов мигрени рекомендовано начинать с применения β-адреноблокаторов. Благодаря широкому использованию в лечении артериальной гипертензии в период беременности пропранолол (анаприлин) считается препаратом первого выбора для профилактической терапии мигрени [13]. В то же время прием β-адреноблокаторов сопряжен с риском гипогликемии, гипотензии, брадикардии и дыхательных нарушений у новорожденного. Препарат также должен использоваться с осторожностью у пациенток с бронхиальной астмой, склонностью к артериальной гипотензии и брадикардии. При отсутствии пропранолола или наличии противопоказаний к нему может использоваться метопролол. Дозу β-адреноблокаторов рекомендуется постепенно снижать на протяжении последних недель беременности (начиная с 36-й нед.) и отменить как минимум за 2–3 дня до родов.

При использовании блокаторов кальциевых каналов не было продемонстрировано негативного воздействия на развитие плода, однако недостаточный объем данных и низкая эффективность верапамила не позволяют рекомендовать его к широкому применению для профилактического лечения мигрени во время беременности [13].

Лизиноприл проявляет тератогенный эффект при применении в II и III триместрах, от него необходимо отказаться. Кандесартан, обладающий сходным с лизиноприлом механизмом действия, также не должен использоваться для лечения мигрени у беременных женщин [14].

Несмотря на высокую эффективность противоэпилептических препаратов в лечении мигрени, их применение в период беременности запрещено. Препараты вальпроевой кислоты абсолютно противопоказаны в период зачатия и беременности вследствие тератогенного эффекта (нарушают развитие нервной трубки плода) и нарушения свертываемости крови у матери и плода. Кроме того, накоплены данные о возможном тератогенном воздействии (развитие гипоспадии, расщелин губы и неба) топирамата [14].

Габапентин обладает низкой эффективностью при профилактическом лечении мигрени, безопасность его

Таблица 1. Рекомендации по профилактическому лечению мигрени в период беременности**Table 1.** Recommendations for preventive treatment of migraines during pregnancy

Использовать в случае, если преимущества превышают риск Use if the benefits exceed the risk
Предпочтительно / Preferably
Пропранонол / Propranolol Метопролол / Metoprolol Амитриптилин / Amitriptyline
Нежелательно / Not advisable
Венлафаксин / Venlafaxine Габалентин — низкая эффективность / Gabapentin — low efficacy Ламотриджин — низкая эффективность / Lamotrigine — low efficacy Верапамил — низкая эффективность / Verapamil — low efficacy Ботулотоксин типа А — запрещен в соответствии с инструкцией по применению / Botulinum toxin type A — prohibited in accordance with the instructions for use
Избегать использования во время беременности Avoid use during pregnancy
Атенолол / Atenolol Вальпроат натрия / Sodium valproate Топирамат / Topiramate Кандесартан / Candesartan

применения в период беременности мало изучена. Его прием необходимо прекратить в III триместре вследствие возможного влияния на развитие костной ткани [6].

Трициклические антидепрессанты обладают высокой эффективностью в профилактическом лечении мигрени. Амитриптилин относительно безопасен в этот период и является препаратом второго выбора для профилактического лечения мигрени [6, 13, 15].

Использование ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксина в III триместре в 3 раза повышает риск развития поведенческого синдрома новорожденных. Симптомы при этом обычно имеют умеренную выраженность.

Безопасность препаратов ботулотоксина типа А для лечения мигрени во время беременности не изучена. В то же время накоплены данные об отсутствии тератогенного и эмбриотоксического действия ботулотоксина типа А у беременных женщин, которые сообщили о применении препарата по различным показаниям [16]. В то же время применение ботулотоксина для профилактического лечения мигрени во время беременности не рекомендовано.

Новые препараты для профилактического лечения мигрени — антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду — эренумаб и фреманезумаб не исследовались для применения у беременных женщин и не рекомендованы им для лечения мигрени.

В дополнение к вышеуказанным препаратам, разрешенным при беременности, можно назвать различные витамины и минералы. В частности, есть данные о пользе магния для профилактического лечения мигрени во время беременности [13, 15]. Пиридоксин (витамин В₆) в дозе 80 мг/сут отдельно или в комбинации с другими препаратами в дозе 25 мг/сут, например с фолиевой кислотой, может оказывать мягкое профилактическое действие при мигрени.

В таблице 1 суммированы данные о безопасности основных групп препаратов, используемых для профилактического лечения мигрени в период беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время хорошо изучены медикаментозные и немедикаментозные подходы к купированию приступов мигрени во время беременности. Своевременное и правильное консультирование пациенток на этапе планирования беременности позволит избежать большого числа сложностей в управлении приступами и снизить риск существенного нарушения трудоспособности и влияния мигрени на повседневную активность. У большого числа пациенток мигрень сохраняется на всем протяжении беременности. В случае наличия частых приступов таким пациенткам необходимо предложить эффективную и безопасную профилактическую терапию.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ЗАО «ФармФирма «Сотекс» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to “Sotex” Pharm Firm” for the assistance in technical edition of this publication.

Литература/References

1. Yeh W.Z., Blizzard L., Taylor B.V. What is the actual prevalence of migraine? *Brain Behav.* 2018;8(6):e00950. DOI: 10.1002/brb3.950.
2. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur J Neurol.* 2014;21(5):758–765. DOI: 10.1111/ene.12380.
3. Табеева Г.Р. Менструальная мигрень. *РМЖ.* 2008;16(4):195–199. [Tabeeva G.R. Menstrual migraine. *RMJ.* 2008;16(4):195–199 (in Russ.).]
4. Goadsby P.J., Goldberg J., Silberstein S.D. Migraine in pregnancy. *BMJ.* 2008;336(7659):1502–1504. DOI: 10.1136/bmj.39559.675891.AD.
5. Bushnell C.D., Jamison M., James A.H. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *BMJ.* 2009;338:b664. DOI: 10.1136/bmj.b664.
6. Calhoun A.H. Migraine treatment in pregnancy and lactation. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(11):46. DOI: 10.1007/s11916-017-0646-4.
7. Chou D.E., Shnayderman Yugrakh M., Winegarner D. et al. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia.* 2019;39(1):3–14. DOI: 10.1177/0333102418811573.
8. Spielmann K., Kayser A., Beck E. et al. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia.* 2018;38(6):1081–1092. DOI: 10.1177/0333102417724152.
9. Evers S., Afra J., Frese A. et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009;16(9):968–981. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
10. Schoenen J., Vandersmissen B., Jeanette S. et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2013;80(8):697–704. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182825055.
11. Di Fiore P., Bussone G., Galli A. et al. Transcutaneous supraorbital neurostimulation for the prevention of chronic migraine: a prospective, open-label preliminary trial. *Neurol Sci.* 2017;38(Suppl 1):201–206. DOI: 10.1007/s10072-017-2916-7.
12. Riederer F., Penning S., Schoenen J. Transcutaneous supraorbital nerve stimulation (T-SNS) with the Cefaly® device for migraine prevention: a review of the available data. *Pain Ther.* 2015;4(2):135–147. DOI: 10.1007/s40122-015-0039-5.

13. Wells R.E., Turner D.P., Lee M. et al. Managing migraine during pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):40. DOI: 10.1007/s11910-016-0634-9.
14. Parikh S.K., Delbono M.V., Silberstein S.D. Managing migraine in pregnancy and breastfeeding. *Prog Brain Res.* 2020;255:275–309. DOI: 10.1016/bs.pbr.2020.07.011.
15. Afridi S.K. Migraine: navigating the hormonal minefield. *Pract Neurol.* 2020;20(2):115–121. DOI: 10.1136/practneurol-2019-002332.
16. Li W., Tang M. Application of botulinum toxin in pregnancy and its impact on female reproductive health. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(1):83–91. DOI: 10.1080/14740338.2020.1707803.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Латышева Нина Владимировна — к.м.н., доцент кафедры 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 0000-0001-9600-5540.

Филатова Елена Глебовна — д.м.н., профессор, доцент кафедры 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 0000-0001-9978-4180.

Наприенко Маргарита Валентиновна — д.м.н., профессор кафедры интегративной медицины 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 0000-0003-4204-2279.

Контактная информация: Латышева Нина Владимировна, e-mail: ninalat@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 28.08.2020, поступила после рецензирования 11.09.2020, принята в печать 25.09.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Nina V. Latysheva — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Nervous System Diseases, Sechenov University: 8, bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9600-5540.

Elena G. Filatova — *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor, Associate Professor of the Department of Nervous System Diseases, Sechenov University: 8, bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9978-4180.

Margarita V. Naprienko — *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor of the Department of Integrative Medicine, Sechenov University: 8, bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4204-2279.

Contact information: Nina V. Latysheva, e-mail: ninalat@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 28.08.2020, revised 11.09.2020, accepted 25.09.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-606-611

Применение нейротропных витаминов при лечении пациентов с различными поражениями периферической нервной системы

А.В. Чугунов, К.А. Казаков, А.Ю. Казаков

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Заболевания периферической нервной системы (ПНС), при которых нарушается обмен нейротропных витаминов (тиамина, пиридоксина, цианокобаламина) в организме, часто становятся причиной стойкой инвалидизации. Заболевания ПНС требуют длительного лечения, ассоциированного с возникновением побочных эффектов. В статье рассмотрены вопросы применения нейротропных витаминов для лечения пациентов с различными формами поражения ПНС. Приведены данные экспериментальных и клинических исследований, систематизированных обзоров и метаанализов, посвященных результатам лечения пациентов с поли- и мононейропатиями, травматическим поражением периферических нервов, дорсалгией, туннельными синдромами с использованием витаминов группы В. Показано, что применение комплекса витаминов группы В по своей эффективности превосходит применение плацебо, а также применение витаминов по отдельности. Клиническое улучшение (уменьшение выраженности неврологического дефицита, купирование болевого синдрома) у большинства пациентов сопровождается нормализацией показателей электронейромиографии, снижением потребности в противоболевых препаратах при дорсалгии, сокращением длительности лечения, уменьшением частоты побочных эффектов. Отмечена хорошая переносимость нейротропных витаминов, в частности редкое развитие нежелательных явлений при их применении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, метилкобаламин, нейропатия, травма нерва, полинейропатия, дорсалгия, лечение, побочные эффекты, клиническое исследование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чугунов А.В., Казаков К.А., Казаков А.Ю. Применение нейротропных витаминов при лечении пациентов с различными поражениями периферической нервной системы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):606–611. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-606-611.

Neurotropic vitamins use in the patient management with various lesions of the peripheral nervous system

A.V. Chugunov, K.A. Kazakov, A.Yu. Kazakov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Peripheral nervous system (PNS) disorders are a common cause of total permanent disability, which can be caused by disorders in the metabolism of neurotropic vitamins (thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin). Treatment of PNS disorders commonly requires long-term treatment associated with the occurrence of side effects. The article discusses the use of neurotropic vitamins for patient management with various forms of PNS disorders. Data concerning experimental and clinical studies, systematic reviews and meta-analyses on the results of patient treatment with poly- and mononeuropathies, peripheral nerve injury, dorsalgia, tunnel syndromes using vitamins of group B are presented. It is shown that the use of a vitamin complex of group B is more effective than the use of placebo, as well as their use separately. In most patients, clinical improvement (reduction of the neurologic deficits severity, pain management) is accompanied by the recovery of electroneuromyography indices, reduction in the need of analgesic drugs in dorsalgia, decrease in the treatment duration, and decrease in the incidence of side effects. The use of neurotropic vitamins has been noted for the good tolerability, in particular, there was a rare occurrence of adverse events during their use.

KEYWORDS: thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, methylcobalamin, neuropathy, nerve injury, polyneuropathy, dorsalgia, treatment, side effects, clinical study.

FOR CITATION: Chugunov A.V., Kazakov K.A., Kazakov A.Yu. Neurotropic vitamins use in the patient management with various lesions of the peripheral nervous system. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):606–611. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-606-611.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных и хорошо зарекомендовавших себя направлений лечения пациентов с поражениями периферической нервной системы (ПНС) является применение витаминов группы В — В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин). Указанные соединения принимают участие в широком спектре биохимических процессов в организме,

в частности в нервной системе, их присутствие в адекватных концентрациях необходимо для нормального функционирования нейронов и клеток глии, вследствие чего их относят к группе нейротропных витаминов.

Тиамин представляет собой необходимый компонент энергетического метаболизма трикарбоновых кислот, его присутствие обеспечивает синтез достаточного количества

АТФ в нейронах и клетках глии [1]. Вследствие того что тиамин обеспечивает фосфорилирование рапсина (белок, связанный с ацетилхолиновым рецептором), он обладает способностью повышать синаптический ионный ток [2]. Дефицит тиамина приводит к распространенному симметричному аксональному поражению вегетативных и чувствительных тонких (слабо миелинизированных) волокон [3]. Указанное состояние может наблюдаться при злоупотреблении алкоголем, нарушении поступления витамина в организм с пищей вследствие неадекватной диеты, затруднении всасывания тиамина в кишечнике и пр. [3, 4].

Пиридоксин присутствует в организме как в чистой форме, так и в виде пиридоксаля, пиридоксамина и их фосфатов, которые являются активными формами витамина. Пиридоксин представляет собой кофактор в многочисленных энзимных системах, в частности принимает участие в синтезе гема, утилизации аминокислот и в других биохимических реакциях. Детально изучена роль витамина В₆ в развитии гипергомоцистеинемии, имеются убедительные свидетельства эффективности его применения с целью предупреждения цереброваскулярных осложнений данного состояния [4].

Значительное уменьшение концентрации пиридоксина (различных его форм) и других нейротропных витаминов в плазме крови имеет место у пациентов с сахарным диабетом (СД). По этой причине, а также за счет эндотелиальной дисфункции, накопления конечных продуктов гликирования, активации процессов воспаления и иных повреждающих факторов у таких больных повышается риск повреждения ПНС [5].

Актуален вопрос о применении пиридоксина в комбинации с тиамином для коррекции метаболических нарушений у пациентов с СД [6]. Показано, что при назначении нейротропных витаминов у больных замедляется накопление в плазме крови конечных продуктов гликирования, при этом максимальный положительный протективный эффект имеет место у пациентов с ранними, наименее тяжелыми формами поражения органов-мишеней. Убедительно продемонстрирована роль дефицита пиридоксина в патогенезе большого числа токсических (в т. ч. лекарственных) полинейропатий и поражений ПНС другой этиологии [7, 8].

Цианокобаламин имеет исключительное значение для нормальной работы нейронов. Витамин В₁₂ в естественных условиях существует в разнообразных формах (цианокобаламин, метилкобаламин, аденозинкобаламин, гидроксикобаламин). Вместе с тем для того, чтобы выполнять свою важную роль в биохимических процессах, он трансформируется в активную форму — метил- или аденозинкобаламин [9]. Именно метилкобаламин обладает максимальной способностью, по сравнению с другими формами витамина В₁₂, проникать через мембраны в органеллы нейронов и активно включаться в биохимические реакции. Выполняя функции коэнзима, витамин В₁₂ участвует в синтезе метионина из гомоцистеина, активируя важные для организма процессы метилирования белков и ДНК [10].

Изучено влияние витамина В₁₂, применяемого как в монотерапии, так и в комплексе с другими нейротропными витаминами, на поврежденные нейроны ПНС. Так, в эксперименте на животных установлена способность цианокобаламина ускорять восстановление миелиновой оболочки нейронов, тем самым улучшая проводимость по нервным волокнам [11, 12]. Более длительное лечение ассоциировалось с более полной миелинизацией нервных волокон

и более полным восстановлением нарушенных функций, в частности нормализацией скорости проведения нервного импульса [13–15].

Экспериментальные исследования последних лет позволили расширить представление о механизмах восстановления эффекта витамина В₁₂ и установить, что способность витамина В₁₂ стимулировать репаративные процессы в ПНС обусловлена возникающей под его воздействием активацией синтеза трофических факторов нервной ткани [16].

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ ВИТАМИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ

На протяжении нескольких десятилетий нейротропные витамины применяются в составе комплексного лечения пациентов с болевыми синдромами, обусловленными, в частности, дегенеративными заболеваниями позвоночника.

Современным комплексным препаратом является Ларигама®, в 1 мл которого содержится 50 мг тиамина гидрохлорида, 50 мг пиридоксина гидрохлорида и 500 мкг цианокобаламина. Кроме того, в состав препарата входит 10 мг лидокаина, который уменьшает болевые ощущения и существенно не влияет на риск нежелательных побочных явлений. Ампула с препаратом содержит 2 мл раствора для внутримышечного введения. В соответствии с конкретной клинической ситуацией Ларигама® вводится внутримышечно по 2 мл в течение 5–10 дней, в дальнейшем возможен переход на пероральный прием нейротропных витаминов либо менее частое введение препарата (2–3 р/нед. в течение 2–3 нед.), курс лечения может быть при необходимости продолжен. В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент В., 54 года, находился под наблюдением на протяжении 2 мес. по поводу спондилогенной дорсопатии, корешкового синдрома L5–S1 слева, обусловленного латеральной грыжей межпозвоночного диска размером до 5,5 мм соответствующей локализации. Болен около 4 лет, обострения — 2 раза в год, размеры грыжи не меняются, от оперативного лечения отказывается. За время последнего обострения на протяжении 1,5 мес. получил два курса нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), при этом болевой синдром несколько уменьшился (с 7 до 5 баллов в покое и с 8 до 6 баллов при движении по визуально-аналоговой шкале, ВАШ). Пациенту рекомендованы: рефлексотерапия, локальное нанесение геля с НПВП, прием диклофенака и Ларигамы® внутримышечно по 2 мл в течение 10 дней ежедневно, при необходимости — прием анальгетиков. Через 2 дня имело место уменьшение интенсивности болевого синдрома (с 5 до 4 баллов в покое и с 7 до 5 баллов при движении по ВАШ), а еще через 2 дня пациент отметил значительное уменьшение интенсивности боли (до 3 баллов в покое и до 3 баллов при движении по ВАШ). Рекомендовано продолжить лечение и начать занятия лечебной гимнастикой.

В результате целой серии рандомизированных клинических исследований было продемонстрировано существенное усиление противоболевого эффекта НПВП, которые назначались одновременно с нейротропными

витаминами [17–20]. Благодаря такой комбинации сокращались сроки лечения, причем зависимости лечебного эффекта от типа применявшегося НПВП не установлено.

Многочисленные отчеты о рандомизированных исследованиях позволили выполнить систематический обзор и метаанализ полученных результатов и оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии пациентов с дорсопатиями, которые получали диклофенак (75–150 мг/сут) и комплексные препараты витаминов группы В, содержащие тиамин, пиридоксин и цианокобаламин в стандартных дозировках [21]. В обзоре рассмотрены результаты пяти рандомизированных клинических исследований с участием 1207 пациентов, половина из которых получали НПВП и нейротропные витамины (основная группа), тогда как пациенты из группы сравнения получали монотерапию только НПВП в сопоставимых дозировках. В основной группе наблюдалось достоверное сокращение сроков купирования болевого синдрома наполовину (отношение шансов 2,23; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,59–3,13; $p < 0,00001$). Число пациентов, которых было необходимо пролечить для достижения положительного эффекта, в основной группе составило 9 (95% ДИ 6–16; $p = 0,003$). Помимо высокой клинической эффективности, комбинированное лечение характеризовалось хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов. Так, количество случаев развития нежелательных явлений существенно не различалось в обеих группах (отношение рисков 0,90; 95% ДИ 0,37–2,17; $p = 0,81$). Следует отметить, что значительная часть пациентов основной группы досрочно прекратила лечение, снизив тем самым риск развития осложнений проводимой терапии. Результаты указанного метаанализа свидетельствуют о том, что комбинированное лечение пациентов с дорсалгией является эффективным и безопасным.

Согласно данным исследований, проведенных в Российской Федерации и за рубежом, одновременное применение НПВП и нейротропных витаминов позволяет не только сократить сроки проводимого по поводу дорсалгии лечения, но и уменьшить лекарственную нагрузку на организм, снизив тем самым риск развития осложнений. Кроме того, оказалось, что комбинированное лечение в ряде случаев улучшает прогноз заболевания, увеличивая продолжительность ремиссии [22]. Обоснованным также является применение нейротропных витаминов в комплексном лечении пациентов с вертеброгенными неврологическими осложнениями в том случае, если у пациента имеется неврологический дефицит, обусловленный компрессией спинальных корешков.

ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИНЕЙРОПАТИЯМИ

На сегодняшний день накоплен значительный опыт применения нейротропных витаминов у пациентов с полинейропатиями, развившимися на фоне СД, избыточного потребления алкоголя, при алиментарном авитаминозе. Особенно важно назначение витаминов группы В пациентам с СД, которые получают метформин. Данные литературы свидетельствуют о том, что у таких больных снижено содержание витаминов в организме, что повышает риск развития полинейропатии [23]. Коррекция дефи-

цита нейротропных витаминов способна замедлить прогрессирование патологического процесса, а у некоторых пациентов добиться его регресса [24].

Опубликованы результаты клинических исследований, которые продемонстрировали эффективность применения витаминов группы В для лечения пациентов с полинейропатией на фоне химической алкогольной интоксикации. В частности, показано, что положительный эффект наблюдается не только при возмещении дефицита тиамина у лиц, злоупотребляющих алкоголем, но и при применении комплекса нейротропных витаминов [25]. Это объясняется разнородностью патогенетических механизмов развития алкогольной полинейропатии, в развитии которой важную роль играют нарушения обмена не только тиамина, но и цианокобаламина и пиридоксина.

Имеются сведения об эффективности применения нейротропных витаминов у пациентов со сложным генезом полинейропатии. Так, в исследовании Е.А. Ковражкиной и соавт. [26] было продемонстрировано, что комплексная терапия пациентов с полинейропатией, развившейся на фоне сочетания СД и систематического приема алкоголя, приводила к восстановлению скорости проведения импульса по периферическим нервам (что отражало процессы ремиелинизации), а также клинически значимому регрессу двигательных и чувствительных нарушений.

Несомненный интерес представляет возможность применения нейротропных витаминов для лечения пациентов с полинейропатией (полинейромиопатией) критических состояний. Указанное состояние развивается у больных, длительное время находящихся в условиях реанимационного отделения, при дефиците витаминов в организме в случаях сниженного их поступления с пищей, нарушения синтеза микробиомом кишечника, повышенной утилизации при остром соматическом заболевании и пр. [27]. Результаты клинических исследований позволили установить, что устранение дефицита витаминов в этой ситуации положительным образом сказывается на состоянии сенсорных и моторных нервных волокон, приводит к значительному восстановлению их нарушенных функций [28].

ТРАВМАТИЧЕСКИЕ И КОМПРЕССИОННЫЕ МОНОНЕЙРОПАТИИ

Частым следствием скелетной травмы является поражение периферических нервов, обусловленное как непосредственным воздействием на нервные структуры травмирующей силы, так и компрессией периферических нервов костными отломками и локальным отеком. Изменения тканей в отдаленном периоде после перенесенной травмы могут приводить к развитию туннельных синдромов у пациентов, имеющих анатомические предпосылки к компрессии нервных стволов, а также факторы риска поражения ПНС (нарушения обмена веществ при СД, избыточное потребление алкоголя, недостаточное поступление в организм некоторых витаминов, в частности пиридоксина и тиамина, и пр.) [29].

Туннельные синдромы нередко являются следствием острой травмы кисти или плечевого сустава. Развитие туннельных нейропатий наблюдается при некоторых видах физических нагрузок, в частности у лиц, работа которых связана с ритмичными, многократно повторяющимися движениями, неудобным, нефизиологическим положением тела (например, работа с компьютерной мышью на не-

приспособленной рабочей поверхности). Сочетание ряда неблагоприятных факторов повышает риск развития компрессии нервного ствола. Результаты экспериментальных исследований, проведенных на различных животных моделях с изучением травматического поражения периферических нервов, продемонстрировали, что применение витаминов группы В оказывает значительный положительный эффект. Назначение цианокобаламина животным после перерезки седалищного нерва способствовало более быстрому его структурному и функциональному восстановлению, причем более выраженный эффект имел место при одновременном назначении других витаминов [30, 31].

Интересно, что в условиях эксперимента со сдавлением седалищного нерва крысы на протяжении первых 24 ч от момента травмы в ткани нерва наблюдалось снижение концентрации цианокобаламина [32]. Введение препарата животным с травмой нерва приводило к нормализации содержания витамина В₁₂ в ткани и уменьшению выраженности неврологического дефицита. Данное наблюдение выступает патофизиологическим объяснением целесообразности применения витаминов группы В при лечении травматических поражений периферических нервов.

При отсутствии показаний к оперативному вмешательству для лечения пациентов с травматическими нейропатиями в настоящее время рекомендована терапия, включающая ортезирование, локальное введение глюкокортикостероидов, физиотерапевтические мероприятия (фонофорез лекарственных препаратов, дозированная физическая нагрузка) [33]. В литературе широко обсуждаются вопросы комбинированного немедикаментозного (рефлексотерапия, лазеротерапия) и лекарственного (в т. ч. с применением витаминов группы В) лечения [34, 35].

Имеются результаты многочисленных исследований, подтверждающие эффективность применения комплексных препаратов витаминов группы В при лечении пациентов с мононейропатиями, в т. ч. с туннельными нейропатиями. Отмечено, что применение пиридоксина в дозе 200 мг/сут ассоциировано с достаточно быстрым и полным регрессом болевого синдрома и неврологического дефицита у пациента с синдромом карпального канала, развившимся на фоне избыточных физических нагрузок [36]. В метаанализе 14 исследований, посвященных оценке эффективности применения пиридоксина у пациентов с синдромом карпального канала, отмечено, что восемь исследований показали эффективность включения витаминов в комплексное лечение, тогда как в остальных шести исследованиях положительный результат отсутствовал или не имел достоверного характера [37]. Авторы также отмечают относительно невысокий методологический уровень анализируемых работ, что ограничивает убедительность результатов и говорит о необходимости дальнейших исследований. В целом исследования, посвященные изучению эффективности применения пиридоксина при синдроме запястного канала, свидетельствуют о том, что у значительного числа пациентов имеет место регресс болевого синдрома, который не всегда сопровождается позитивным изменением данных электронейрографии. Эти же исследования указывают также на дозозависимый характер эффекта [38].

Эффективность применения витаминов В в комплексном лечении пациентов с синдромом карпального канала была убедительно продемонстрирована в ходе открыто-

го мультицентрового исследования, в котором 48 пациентов получали комбинацию цианокобаламина и других метаболитических средств, а также обезболивающие препараты — НПВП [39]. Авторы отметили, что через 2 мес. лечения статистически значимо уменьшалась интенсивность болевого синдрома (с 17,3±5,9 балла до 10,3±6,1 балла по ВАШ, $p < 0,001$). При этом отмечено, что применение витаминного комплекса позволило отказаться от приема НПВП в 77,4% случаев.

Также положительный эффект комбинированной терапии, включающей применение цианокобаламина, имел место у пациентов с поражением периферических нервов вследствие острой травмы или сдавления при дегенеративных поражениях позвоночника [40]. Авторы отметили, что положительный эффект касался как купирования или существенного уменьшения выраженности болевого синдрома (ноцицептивного и нейропатического), так и увеличения степени функциональной независимости пациентов.

Согласно данным опубликованного недавно обзора публикаций, посвященных результатам лечения пациентов с травматическими поражениями периферических нервов, максимальный эффект от применения витаминов группы В выражался в купировании нейропатического болевого синдрома [41]. В относительно меньшей степени на проводимую терапию отвечают другие клинические проявления заболевания, в частности двигательные нарушения. По мнению авторов, для лечения пациентов с травмой периферического нерва целесообразно использовать комбинированную терапию с назначением препаратов, имеющих различные точки приложения.

В целом, как показали результаты метаанализа 15 рандомизированных клинических исследований (1707 пациентов с различными по этиологии периферическими нейропатиями, включая постгерпетические), и монотерапия метилкобаламином, и применение комбинированного лечения витаминами группы В более эффективны по сравнению с плацебо в отношении регресса болевого неврологического дефицита, при этом назначение комплекса нейротропных витаминов более эффективно, чем назначение только метилкобаламина, в отношении функционального восстановления и восстановления проводимости по периферическим нервам [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о роли нарушений обмена витаминов группы В в развитии заболеваний ПНС и дают основания считать, что введение в организм таких больных препаратов нейротропных витаминов способно оказать положительное влияние на морфологическое и функциональное состояние периферических нервов. Одновременно следует использовать и другие терапевтические возможности. Так, применение препаратов витаминов группы В в наряду с НПВП и миорелаксантами позволяет добиться более быстро и полного купирования боли у пациентов со скелетно-мышечными синдромами (цервикалгия, дорсалгия). Комбинированное лечение позволяет сократить сроки лечения, уменьшить дозы применяемых лекарственных препаратов и тем самым снижает лекарственную нагрузку на организм пациента.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Гротекс» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC Grotex for the assistance in technical edition of this publication.

Литература/References

1. Abdoulaye B. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. 2008;28(7):923–931. DOI: 10.1007/s10571-008-9297-7.
2. Aleshin V.A., Mkrtychyan G.V., Bunik V.I. Mechanisms of non-coenzyme action of thiamine. *Biochemistry (Mosc)*. 2019;84(8):829–850. DOI: 10.1134/S0006297919080017.
3. Shible A., Ramadurai D., Gergen D., Reynol M. Dry Beriberi due to thiamine deficiency associated with peripheral neuropathy and Wernicke's encephalopathy mimicking Guillain-Barré syndrome: A case report and review of the literature. *Am J Case Rep*. 2019;20:330–334. DOI: 10.12659/AJCR.914051.
4. Morava E. Guidelines on homocystinurias and methylation defects: a harmonized approach to diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2017;40(1):1–2. DOI: 10.1007/s10545-016-9998-x.
5. Nix W., Zirwes R., Bangert V. et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(1):157–165. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.09.058.
6. Cetin E., Civelek S., Andican G. et al. Plasma AGE-peptides and C-peptide in early-stage diabetic nephropathy patients on thiamine and pyridoxine therapy. *Minerva Med*. 2013;104(1):93–101. PMID: 23392542.
7. Van der Watt J.J., Harrison T., Benatar M., Heckmann J. Polyneuropathy, anti-tuberculous treatment and the role of pyridoxine in the HIV-AIDS era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(6):722–728. DOI: 10.5588/ijtld.10.0284.
8. Panjawatnan P., Charoenkwan P., Katanyuwong K., Choeprasert W. Vincristine-induced polyneuropathy in a child with stage I Wilms' tumour presenting with unilateral abducens nerve palsy. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014204524. DOI: 10.1136/bcr-2014-204524.
9. McDowell L.R. *Vitamins in Animal and Human Nutrition*. John Wiley&Sons; 2008.
10. Banerjeeand R., Ragsdale S. The many faces of vitamin B₁₂: catalysis by cobalamin-dependent enzymes. *Ann Rev Biochem*. 2003;72:209–247. DOI: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161828.
11. Sonobe M., Yasuda H., Hatanaka I. et al. Methylcobalamin improves nerve conduction in streptozotocin-diabetic rats without affecting sorbitol and myo-inositol contents of sciatic nerve. *Horm Metab Res*. 1988;20(11):717–718. DOI: 10.1055/s-2007-1010925.
12. Watanabe T., Kaji R., Oka N. et al. Ultrahigh dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci*. 1994;122(2):140–143. DOI: 10.1016/0022-510x(94)90290-9.
13. Okada K., Tanaka H., Temporin K. et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and aktactivities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Exp Neurol*. 2010;222(2):191–203. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.12.017.
14. Mizukami H., Ogasawara S., Yamagishi S. et al. Methylcobalamin effects on diabetic neuropathy and nerve protein kinase C in rats. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(4):442–540. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02430.x.
15. Jacobs A., Cheng D. Management of diabetic small fiber neuropathy with combination L-methylfolate, methylcobalamin, and pyridoxal 5'-phosphate. *Rev Neurol Dis*. 2011;8(1–2):39–47.
16. Sun Y., Lai M., Lu C. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwanica*. 2005;14(2):48–54.
17. Mibielli M., Geller M., Cohen J. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589–2599. DOI: 10.3111/13696990903246911.
18. Батышева Т.Т., Бойко А.Н., Камчатнов П.Р. и др. Результаты изучения эффективности применения комбинации препаратов артрозан и комбилипен у пациентов с острой болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;108(8):67–71. [Batysheva T.T., Boyko A.N., Kamchatnov P.R. et al. Results of the study of the effectiveness of the combination of drugs arthrozan and combilipen in patients with acute lower back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;108(8):67–71 (in Russ.)].
19. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Камчатнов П.Р. и др. Нейродикловит: возможность применения у пациентов с болью в спине. *Фарматека*. 2010;7(201):63–69. [Boiko A.N., Batysheva T.T., Kamchatnov P.R. et al. Neurodiclovitis: the possibility of using in patients with back pain. *Farmateka*. 2010;7(201):63–69 (in Russ.)].
20. Deng X.-T., Han Y., Liu W.-T., Song X.-J. B Vitamins potentiate acute morphine antinociception and attenuate the development of tolerance to chronic morphine in mice. *Pain Med*. 2017;18(10):1961–1974. DOI: 10.1093/pm/pnw358.
21. Calderon-Ospina C.-A., Nava-Mesa M.O., Ariza C. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(4):766–781. DOI: 10.1093/pm/pnw358.
22. Камчатнов П.Р. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):28–33. DOI: 10.17116/jnevro201611610128-33. [Kamchatnov P.R. Improving the effectiveness and safety of treatment of patients with lumbar pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(10):28–33 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201611610128-33.
23. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B. et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754–1761. DOI: 10.1210/jc.2015-3754.
24. Hansen C.S., Jensen J.S., Ridderstråle M. et al. Vitamin B₁₂ deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):202–208. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.08.025.
25. Koike H., Iijima M., Sugiura M. et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;54:19–29. DOI: 10.1002/ana.10550.
26. Ковражкина Е.А. Демиелинизирующие формы полинейропатий пациентов с сахарным диабетом и хронической алкогольной интоксикацией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;105(5):42–46. [Kovrazhkina E.A. Demyelinating forms of polyneuropathies in patients with diabetes mellitus and chronic alcohol intoxication. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;105(5):42–46 (in Russ.)].
27. Baek W., Kim Y., Kim J., Yoon B. Acute Crit Care. *Critical Illness Neuromyopathy Complicating Cardiac Surgery*. 2018;33(1):51–56. DOI: 10.4266/acc.2016.00255.
28. Koshy K., Zochodne D.W. Neuromuscular complications of critical illness. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:759–780. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00108-5.
29. Tseng C.H., Liao C.C., Kuo C. et al. Medical and non-medical correlates of carpal tunnel syndrome in a Taiwan cohort of one million. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):91–97. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03440.x.
30. Horasanli B., Hasturk A., Arikani M. et al. Comparative evaluation of the electrophysiological, functional and ultrastructural effects of alpha lipoic acid and cyanocobalamin administration in a rat model of sciatic nerve injury. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017;30(5):967–974. DOI: 10.3233/BMR-150386.
31. Hobbenaghi R., Javanbakht J., Hosseini E. et al. Neuropathological and neuroprotective features of vitamin B₁₂ on the dorsal spinal ganglion of rats after the experimental crush of sciatic nerve: an experimental study. *Diagn Pathol*. 2013;8:123–129. DOI: 10.1186/s13000-016-0578-z.
32. Altun I., Kurutaş E.B. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*. 2016;11(5):842–845. DOI: 10.4103/1673-5374.177150.
33. Genova A., Dix O., Saefan A. et al. carpal tunnel syndrome: a review of literature. *Cureus*. 2020;12(3): e7333. DOI: 10.7759/cureus.7333.
34. Choi G.-H., Wieland L.S., Lee H. Acupuncture and related interventions for the treatment of symptoms associated with carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD011215. DOI: 10.1002/14651858.CD011215.pub2.
35. Huang Z.F., Lin B.Q., Torsha T. Effect of Mannitol plus Vitamins B in the management of patients with piriformis syndrome. *Musculoskelet Rehabil*. 2019;32(2):329–337. DOI: 10.3233/BMR-170983.
36. Ryan-Harshman M., Aldoori W. Carpal tunnel syndrome and vitamin B6. *Can Fam Phys*. 2007;53(7):1161–1162.

37. Aufiero E., Stitik T., Foye P., Chen B. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review. *Nutr Rev.* 2004;62(3):96–104. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00030.x.
38. Goodyear-Smith F., Arroll B. What can family physicians offer patients with carpal tunnel syndrome other than surgery? A systematic review of nonsurgical management. *Ann Fam Med.* 2004;2:267–273. DOI: 10.1370/afm.21.
39. Negrão L., Nunes P. Portuguese Group for the Study of Peripheral Neuropathy. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag.* 2016;6(1):25–29. DOI: 10.2217/pmt.15.60.
40. Goldberg H., Mibielli M.F., Nunes C.P. et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J Pain Res.* 2017;10:397–404. DOI: 10.2147/JPR.S123045.
41. Mostacci D., Liguori R., Cicero A. Nutraceutical Approach to Peripheral Neuropathies: Evidence from Clinical Trials. *Curr Drug Metab.* 2018;19(5):460–468. DOI: 10.2174/1389200218666171031145419.
42. Sawangjit R., Thongphu S., Chaichompu W., Phumart P. Efficacy and Safety of Mecobalamin on Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Altern Complement Med.* 2020 Jul 21. Online ahead of print. DOI: 10.1089/acm.2020.0068.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чугунов Александр Вильмирович — к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4506-8095.

Казаков Кирилл Алексеевич — ассистент кафедры травматологии и ортопедии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1280-0422.

Казаков Алексей Юрьевич — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2367-545X. **Контактная информация:** Казаков Кирилл Алексеевич, e-mail: kirillkazakov_92@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 24.09.2020, поступила после рецензирования 08.10.2020, принята в печать 22.10.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander V. Chugunov — *Cand. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4506-8095.*

Kirill A. Kazakov — *Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str. Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1280-0422.*

Alexey Yu. Kazakov — *Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2367-545X.*

Contact information: Kirill A. Kazakov, e-mail: kirillkazakov_92@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 24.09.2020, revised 08.10.2020, accepted 22.10.2020.**

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) вывод/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.

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!