

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕЙРО

# НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместители главного редактора  
н.м.н., доцент Н.Л. Зуйкова  
д.м.н., проф. Н.А. Тювина

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

## ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

Предпечатная подготовка:  
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

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

## EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editors-in-Chief  
N.L. Zuykova, PhD  
Prof. N.A. Tyuvina, MD

## EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)  
Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)  
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)  
Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)  
A.M. Burno, PhD (Moscow)  
D.S. Danilov, MD (Moscow)  
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)  
Prof. S.I. GavriloVA, MD (Moscow)  
Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)  
Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)  
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)  
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)  
A.G. Merkin, PhD (Moscow)  
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)  
Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)  
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)  
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)  
A.P. Rachin, MD (Smolensk)  
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)  
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)  
B.A. Volel, MD (Moscow)  
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)  
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)  
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

## FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г., перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):1–130.

Подписано в печать 17.02.2020.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

2020, том 12, № 2

**ЛЕКЦИИ**

<i>Кулеш А.А.</i> Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии .....	4
<i>Рачин С.А., Шаров М.Н., Зайцев А.В., Тынтерова А.М., Нувахова М.Б., Прокофьева Ю.С., Парсамян Р.Р., Максимова М.Ю., Рачин А.П.</i> Хроническая тазовая боль: от правильной диагностики к адекватной терапии .....	12

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ**

<i>Иващенко Д.В., Терещенко О.В., Темирбулатов И.И., Акмалова К.А., Гришина Е.А., Застрожин М.С., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сычев Д.А.</i> Фармакогенетика безопасности феназепам при синдроме отмены алкоголя: гаплотипический и комбинаторный анализ полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов .....	17
<i>Вишнякова А.Ю., Бердалин А.Б., Головин Д.А., Лелюк С.Э., Лелюк В.Г.</i> Эхографические особенности структуры атеросклеротических бляшек при каротидном ишемическом инсульте .....	23
<i>Чехонацкий А.А., Комлева Н.Е., Николенко В.Н., Чехонацкий В.А.</i> Показатели качества жизни в оценке результатов различных методов хирургического лечения шейной миелопатии .....	30
<i>Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э.</i> Сравнительная эффективность толперизона и мелоксикама при лечении острой неспецифической боли в шейном отделе позвоночника .....	37
<i>Плотникова Е.Ю., Золотухина В.Н., Исаков Л.К., Синькова М.Н., Синьков М.А.</i> Эффективность и безопасность различных нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в шее и спине .....	42
<i>Медведев В.Э., Кардашян Р.А., Фролова В.И., Бурно А.М., Некрасова С.В., Салынец И.В.</i> Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии .....	48
<i>Рожков Д.О., Зиновьева О.Е., Баринов А.Н., Вихлянцев И.М., Михайлова Г.З., Пеньков Н.В., Носовский А.М.</i> Миофасциальный болевой синдром у пациентов с хронической неспецифической болью в спине: диагностика и лечение .....	57

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

<i>Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиля А.М., Лиманова О.А.</i> Систематический анализ молекулярной патофизиологии тендовагинита: перспективность применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата .....	64
---	----

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

<i>Кулеш А.А., Огнерубов Д.В., Мехряков С.А., Меркулов Е.В., Сыромятникова Л.И., Терещенко А.С., Самко А.Н., Шестаков В.В., Каракулова Ю.В.</i> Инсульт, ассоциированный с открытым овальным окном: подходы к диагностике и возможности эндоваскулярной профилактики (клинические наблюдения и обзор литературы) .....	72
<i>Евзиков Г.Ю., Башлачев М.Г., Шашкова Е.В., Белозерских К.А., Гребенев Ф.В.</i> Нейрокожный меланоз в сочетании с кистой задней черепной ямки (комплекс Денди–Уокера) и интрадуральной арахноидальной кистой позвоночного канала .....	79
<i>Попова Т.Е., Таптахов А.А., Давыдова Т.К., Николаева Т.Я., Хабарова Ю.И., Варламова М.А., Оконешикова Л.Т.</i> Болезнь Крейтцфельда–Якоба в Республике Саха (Якутия) .....	86

**ОБЗОРЫ**

<i>Коберская Н.Н., Остроумова Т.М.</i> Доумеренное когнитивное снижение .....	92
<i>Тювина Н.А., Вербицкая М.С., Столярова А.Е.</i> Атипичная депрессия: критерии выделения, систематика, подходы к терапии .....	98
<i>Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г., Морозова В.Д.</i> История миансерина и миртазапина: изучение нейрохимической активности и определение положения в классификации антидепрессантов .....	104
<i>Каратеев А.Е.</i> Оценка популяционной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в рамках общеевропейской программы SOS: фокус на ацеклофенак .....	109
<i>Пизова Н.В.</i> «Маски» алкогольной полиневропатии .....	114
<i>Головачева В.А.</i> Роль цитиколина в лечении дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистых когнитивных нарушений .....	119
<i>Каратеев А.Е.</i> Эторикоксиб может использоваться при неспецифической боли в спине: новое показание для хорошо известного препарата .....	125

**LECTURE**

<i>Kulesh A.A.</i> Current approaches to diagnosing in intracerebral hemorrhage .....	4
<i>Rachin S.A., Sharov M.N., Zaitsev A.V., Tynterova A.M., Nuvakhova M.B., Prokofyeva Yu.S., Parsamyan R.R., Maksimova M.Yu., Rachin A.P.</i> Chronic pelvic pain: from correct diagnosis to adequate therapy .....	12

**ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS**

<i>Ivashchenko D.V., Tereshchenko O.V., Temirbulatov I.I., Akmalova K.A., Grishina E.A., Zastrozhin M.S., Savchenko L.M., Bryun E.A., Sychev D.A.</i> Pharmacogenetics of the safety of phenazepam in alcohol withdrawal syndrome: haplotype and combinatorial analyses of polymorphic variants in the pharmacokinetic factor genes .....	17
<i>Vishnyakova A.Yu., Berdalin A.B., Golovin D.A., Lelyuk S.E., Lelyuk V.G.</i> Echographic features of the structure of atherosclerotic plaques in carotid ischemic stroke .....	23
<i>Chekhonatsky A.A., Komleva N.E., Nikolenko V.N., Chekhonatsky V.A.</i> Quality of life indicators in assessing the results of various surgical treatment methods for cervical myelopathy .....	30
<i>Skorobogatykh K.V., Azimova Yu.E.</i> Efficacy of tolperisone versus meloxicam in the treatment of nonspecific acute neck pain .....	37
<i>Plotnikova E.Yu., Zolotukhina V.N., Isakov L.K., Sinkova M.N., Sinkov M.A.</i> Efficacy and safety of different nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute neck and back pain .....	42
<i>Medvedev V.E., Kardashyan R.A., Frolova V.I., Burno A.M., Nekrasova S.V., Salyntsev I.V.</i> Investigation of the efficiency of various antidepressant replacement regimens in the development of SSRI-induced apathy syndrome .....	48
<i>Rozhkov D.O., Zinovyeva O.E., Barinov A.N., Vikhlyantsev I.M., Mikhailova G.Z., Penkov N.V., Nosovsky A.M.</i> Myofascial pain syndrome in female patients with chronic nonspecific back pain: diagnosis and treatment .....	57

**EXPERIMENTAL STUDIES**

<i>Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lila A.M., Limanova O.A.</i> Systematic analysis of the molecular pathophysiology of tenosynovitis: promise for using chondroitin sulfate and glucosamine sulfate .....	64
---	----

**CLINICAL OBSERVATIONS**

<i>Kulesh A.A., Ognierubov D.V., Mekhryakov S.A., Merkulov E.V., Syromyatnikova L.I., Tereshchenko A.S., Samko A.N., Shestakov V.V., Karakulova Yu.V.</i> Patent foramen ovale-related stroke: diagnostic approaches and the possibility of endovascular prophylaxis (clinical cases and literature review) .....	72
<i>Evzikov G.Yu., Bashlachev M.G., Shashkova E.V., Belozerskikh K.A., Grebenev F.V.</i> Neurocutaneous melanosis concurrent with a posterior cranial fossa cyst (Dandy–Walker complex) and an intradural arachnoid cyst of the spinal canal .....	79
<i>Popova T.E., Tappakhov A.A., Davydova T.K., Nikolaeva T.Ya., Khabarova Yu.I., Varlamova M.A., Okoneshinova L.T.</i> Creutzfeldt–Jakob disease in the Republic of Sakha (Yakutia) .....	86

**REVIEWS**

<i>Koberskaya N.N., Ostroumova T.M.</i> Near-moderate cognitive decline .....	92
<i>Tyuvina N.A., Verbitskaya M.S., Stolyarova A.E.</i> Atypical depression: selection criteria, systematics, approaches to therapy .....	98
<i>Danilov D.S., Tyulpin Yu.G., Morozova V.D.</i> The history of mianserin and mirtazapine: study of their neurochemical activity and determination of their position in the classification of antidepressants .....	104
<i>Karateev A.E.</i> Evaluation of the population safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the framework of the Pan-European SOS program: focus on aceclofenac .....	109
<i>Pizova N.V.</i> «Masks» of alcoholic polyneuropathy .....	114
<i>Golovacheva V.A.</i> The role of citicoline in the treatment of dycirculatory encephalopathy and vascular cognitive impairment .....	119
<i>Karateev A.E.</i> Etoricoxib can be used for nonspecific back pain: a new indication of the well-known drug .....	125

# Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии

Кулеш А.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»  
Минздрава России, Пермь  
Россия, 614107, Пермь, ул. Ким, 2

*Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) — столь же этиологически гетерогенный вариант инсульта, как и инфаркт мозга. Наиболее частые причины заболевания — гипертензионная и церебральная амилоидная микроангиопатия, прием оральных антикоагулянтов (ОАК) и их сочетание, а также артериовенозные мальформации, имеющие наибольшую значимость у молодых пациентов. Классификация ВМК, согласно SMASH-U или H-ATOMIC, требует проведения структурированного диагностического поиска, включающего анализ клинической картины, а также нейровизуализационных и ангиографических данных. Хотя компьютерная томография головного мозга остается базовым методом диагностики ВМК, большинству пациентов требуется выполнение магнитно-резонансной томографии головного мозга с обязательной оценкой ишемических и геморрагических маркеров церебральной болезни мелких сосудов. Данное обследование необходимо не только для верификации причины ВМК и выбора соответствующего метода лечения, но и для определения риска рецидива кровоизлияния.*

*В статье рассматриваются эпидемиология, этиологическая характеристика ВМК и подходы к его классификации. Охарактеризованы наиболее значимые причины заболевания, такие как гипертензионная и церебральная амилоидная ангиопатия, структурные аномалии сосудов и прием ОАК. Представлена диагностика ВМК, в том числе клиничко-нейровизуализационный диагностический алгоритм.*

**Ключевые слова:** внутримозговое кровоизлияние; гипертензионное внутримозговое кровоизлияние; церебральная амилоидная ангиопатия; оральные антикоагулянты; диагностика.

**Контакты:** Алексей Александрович Кулеш; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**Для ссылки:** Кулеш АА. Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11

## Current approaches to diagnosing in intracerebral hemorrhage

Kulesh A.A.

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm  
2, Kim St., Perm 614107, Russia

*Intracerebral hemorrhage (ICH) is the same etiologically heterogeneous variant of stroke as cerebral infarction. The most common causes of the disease are hypertensive and cerebral amyloid microangiopathy, the use of oral anticoagulants (OACs) and their combination, and arteriovenous malformations, which are of the greatest importance for young patients. The SMASH-U or H-ATOMIC classification of ICH requires a structured diagnostic search that includes an analysis of the clinical presentations of the disease and neuroimaging and angiographic findings. Although brain computed tomography remains a basic diagnostic technique for ICH, most patients need brain magnetic resonance imaging, by mandatorily assessing the ischemic and hemorrhagic markers of cerebral small vessel diseases. This examination is necessary not only to verify the cause of ICH and to select the appropriate method of its treatment, but also to determine the risk of recurrent hemorrhage. The article considers the epidemiology and etiological characteristics of ICH and approaches to its classification. It characterizes the most significant causes of the disease, such as hypertensive and cerebral amyloid angiopathy, vessel structural abnormalities, and the use of OACs. The diagnosis of ICH and its clinical neuroimaging diagnostic algorithm are presented.*

**Keywords:** intracerebral hemorrhage; hypertensive intracerebral hemorrhage; cerebral amyloid angiopathy; oral anticoagulants; diagnosis.

**Contact:** Aleksey Aleksandrovich Kulesh; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**For reference:** Kulesh AA. Current approaches to diagnosing in intracerebral hemorrhage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11

Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) занимает 10–20% в структуре инсульта, и его частота варьируется в зависимости от популяции [1]. ВМК представляет собой наиболее частый вид внутричерепного кровоизлияния и ежегодно развивается у 2 млн человек в мире, при этом более трети пациентов умирают в течение первого месяца и 54% — в ближайший год. Лишь 12–39% пациентов достигают долгосрочной функциональной независимости. В отличие от ишемического инсульта, при котором актив-

но применяются методы реперфузионной терапии, позволяющие не только добиться лучшего функционального исхода, но и, при использовании механической тромбэкстракции, снизить летальность [1, 2], при ВМК не существует эффективного лечения. Функциональные исходы ВМК за последние десятилетия также не улучшились [3], геморрагический инсульт остается важной причиной постинсультных когнитивных нарушений [4]. Как и ишемический инсульт, ВМК этиологически гетерогенно, это определяет



вариабельность его ближайшего и отдаленного исходов и требует тщательного диагностического поиска. Наконец, развитие ВМК в определенном смысле стигматизирует пациента в глазах врача, что зачастую приводит к избыточной осторожности при назначении антитромботической профилактики и повышению риска ишемических событий.

#### Этиология и подходы к классифицированию

Ключевыми факторами риска ВМК служат: пожилой возраст, мужской пол, артериальная гипертензия (АГ), алкоголизм, высокое потребление соли при дефиците овощей и фруктов, а также некоторые генетические причины. Исследование INTERSTROKE показало, что модифицируемые факторы (АГ, курение, соотношение окружностей талии и бедра, злоупотребление алкоголем) определяют 88% дополнительного популяционного риска ВМК [5]. Указанные причины, особенно АГ, приводят к повреждению артериол по механизму артериолосклероза, липогигалиноза и фибриноидного некроза с окклюзией сосуда и/или формированием микроаневризм. Среди других факторов риска ВМК обсуждается роль сниженной концентрации липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [1]. У пациентов моложе 50 лет особое значение приобретают такие факторы риска, как употребление наркотиков (амфетамин, метамфетамин, кокаин, героин и др.), беременность и послеродовый период [6].

Около 80% в этиологической структуре ВМК приходится на гипертензионное и связанное с церебральной амилоидной ангиопатией (ЦАА) первичное ВМК. Кроме того, ВМК развивается вторично на фоне структурных аномалий артерий (аневризмы, артериовенозные мальформации – АВМ, каверномы и дуральные артериовенозные фистулы – АВФ), других сосудистых заболеваний головного мозга (тромбоз венозных синусов, синдром облитерации церебральной вазоконстрикции, микотические аневризмы при инфекционном эндокардите, геморрагическая трансформация инфаркта мозга, васкулит), гипокоагуляции, а также опухолей (метастаза) головного мозга (см. таблицу) [2, 7].

В первую очередь ВМК должно быть классифицировано анатомически, например на долевое/недолевое и супратенториальное/инфратенториальное, что возможно с использованием шкалы CHARTS. В клинической практике удобно применение этиологической классификации ВМК SMASH-U (structural vascular lesions – S, medication – M, amyloid angiopathy – A, systemic disease – S, hypertension – H, or undetermined – U) [8]. Более детальный подход к установлению причины ВМК отражен в классификации H-ATOMIC (Hypertension, cerebral Amyloid angiopathy, Tumour, Oral anti-coagulants, vascular Malformation, Infrequent causes and Cryptogenic), в которой каждая из семи категорий представлена тремя степенями значимости – возможная, вероятная и достоверная [9].

**Этиологическая структура.** Согласно результатам исследования SMASH-U (n=1013, средний возраст 68 лет), 55% ВМК связаны с гипертензионной (35%) или амилоидной (20%) ангиопатией, 25% – со структурными аномалиями сосудов, системными заболеваниями и приемом оральных антикоагулянтов (ОАК), при этом каждое 5-е ВМК осталось криптогенным [8].

По данным анализа когорты исследования H-ATOMIC

(n=439, средний возраст 71 год), наиболее частой достоверной причиной ВМК служила АГ (70,5%), на сосудистые мальформации (АВМ и каверномы) и редкие причины (аневризмы, церебральный венозный тромбоз, внутривенный тромбоз, васкулит, синдром обратимой церебральной вазоконстрикции и др.) приходилось по 11,4%. В целом достоверная причина определена лишь у 40,1% пациентов, у 45,5% больных имелось две и более причины ВМК разной степени значимости. Самые частые комбинации причин: возможная АГ и возможная/вероятная ЦАА, вероятная АГ и вероятный прием ОАК. АГ разной степени значимости обусловила развитие ВМК у 80,6% пациентов, ЦАА – у 30,9%, прием ОАК – у 16,6%, нечастые причины – у 11,8%, сосудистые мальформации – у 7,2%, опухоли – у 5,4%, криптогенное ВМК имелось у 1,6% [9]. Таким образом, наиболее сложно выявить причины ВМК, к примеру, у 80-летнего пациента с АГ, который принимает ОАК и поступил в стационар с долевой гематомой.

Этиология ВМК зависит от возраста: у больных моложе 35 лет наиболее часто наблюдается структурная причина кровоизлияния, тогда как у пациентов старше 35 лет ведущая роль принадлежит АГ [6]. У большинства пожилых пациентов с долевыми ВМК гипертензионная и амилоидная ангиопатия сочетаются [3].

#### Диагностический поиск

Авторы H-ATOMIC предлагают диагностический поиск, который в базовом варианте включает в себя компьютерную томографию (КТ) головного мозга, магнитно-резонансную томографию (МРТ, по возможности), общеклинический анализ крови, коагулограмму и ангиографию (КТ, МРТ или селективная ангиография) при подозрении на структурную аномалию, в частности при результате шкалы SIH (Secondary Intracerebral Hemorrhage) >2 баллов (высокий риск: наличие расширенных сосудов или кальцификатов по краю гематомы или гиператтенуация в области синусов/корковых вен, возраст моложе 45 лет, женский пол, отсутствие АГ и нарушения свертывания). Шкала DIAGRAM (возраст, локализация ВМК, КТ-признаки ЦБМС) также может быть использована для выявления пациентов с возможной макроструктурной причиной кровоизлияния [10].

КТ-ангиография считается идеальным скрининговым инструментом для исключения сосудистых аномалий, но может не идентифицировать около четверти структурных сосудистых причин ВМК. Поэтому проведение селективной ангиографии целесообразно при нормальном результате КТ-ангиографии у пациентов без признаков ЦБМС по данным МРТ (сливная гиперинтенсивность белого вещества – ГБВ – или лакунарные инфаркты) и АГ в анамнезе (прогнозируемая частота выявления макрососудистых причин – 22%) [10].

Расширенный диагностический алгоритм предполагает выполнение повторных ангиографий, МРТ головного мозга с возможностью оценки церебральных микрокровоизлияний (ЦМК) и коркового поверхностного сидероза (КПС; необходима МР-последовательность SWI), контрастным усилением и анализом сосудистой стенки, а также люмбальной пункции, биопсии и онкопоиска.

#### Гипертензионное ВМК

Диагноз достоверного гипертензионного ВМК устанавливается при наличии АГ по данным анамнеза или

## Дифференциальная диагностика основных причин ВМК

Клинические подсказки	Нейровизуализационные подсказки
Гипертоническая болезнь, высокое АД при поступлении в стационар	<b>Гипертензионное ВМК</b> Локализация в таламусе, базальных ядрах или стволе головного мозга; наличие других маркеров ЦБМС – глубоких лакун, ПВП, ЦМК и ГБВ
Транзиторные фокальные неврологические эпизоды, возраст ≥55 лет	<b>ЦАА-ассоциированное ВМК</b> Долевые гематомы и ЦМК, строго поверхностные мозжечковые ЦМК, КПС; САК и «пальцевые вдавления»; лакуны и расширение ПВП в полуовальном центре, градиент ГБВ
Мигрень с аурой или стереотипная аура	<b>АВМ</b> Распространение в другие отделы мозга, «пустоты потока» (flow voids), кальцификаты
Громоподобная головная боль, возраст >40 лет, боль в шее или ригидность, потеря сознания, физическая нагрузка в дебюте (Оттавское правило)	<b>Аневризма</b> Диспропорциональное распространение в субарахноидальное пространство
Наличие в анамнезе кровоизлияний той же локализации	<b>Кавернома (кавернозная мальформация)</b> Маленькие, гомогенные, сугубо паренхиматозные кровоизлияния
Пульсирующий тиннитус	<b>Дуральная АВФ</b> Субарахноидальное и субдуральное распространение, патологически расширенные корковые (пиальные) сосуды, отек
Головная боль в дебюте, пульсирующий тиннитус, беременность или послеродовой период, тромбозы глубоких вен и ТЭЛА в анамнезе, прием гормональных контрацептивов	<b>Тромбоз синусов</b> Близость ВМК к синусам/венам, выраженный по сравнению с гематомой отек
Громоподобная головная боль, женский пол, прием вазоактивных препаратов, триггеры (прием ванны/душа, маневр Вальсальвы, сексуальная активность, сильные эмоции), беременность, послеродовой период, нормальный или почти нормальный ликвор	<b>Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции</b> Асимметричные зоны отека мозга в теменных и затылочных долях; мультифокальная, многососудистая, сегментарная вазоконстрикция
Прием инъекционных наркотиков, лихорадка в дебюте, ВИЧ, наличие источника бактериальной инфекции, вегетации на клапанах	<b>Инфекционный эндокардит</b> Множественные инфаркты в разных бассейнах, ЦМК, мелкие аневризмы с неровным контуром
Часто фибрилляция предсердий без приема антикоагулянтов	<b>Геморрагическая трансформация инфаркта мозга</b> Значительные области ишемического инфаркта, прилегающие к ВМК, или диффузные острые инфаркты в других сосудистых бассейнах
Головная боль, системные проявления	<b>Васкулит</b> Мелкие инфаркты в разных сосудистых бассейнах, фокальные диффузные сужения артерий
Гематологические заболевания и коагулопатии, кровотечения в анамнезе, тяжелая печеночная недостаточность, кожный геморрагический синдром, анемия, тромбоцитопения, отклонения в коагулограмме	<b>Системные заболевания, сопровождающиеся гипокоагуляцией</b> Многофокусное ВМК
Прием антикоагулянтов или дезагрегантов, проведение системного тромболизиса, отклонения в коагулограмме	<b>Медикаментозная гипокоагуляция</b> Вовлечение мозжечка, долевая гематома (при приеме варфарина)
Экстрацеребральная опухоль в анамнезе, паранеопластический синдром; наличие симптомов, не объясняющихся ВМК	<b>Опухоль/метастаз</b> Выраженный перифокальный отек

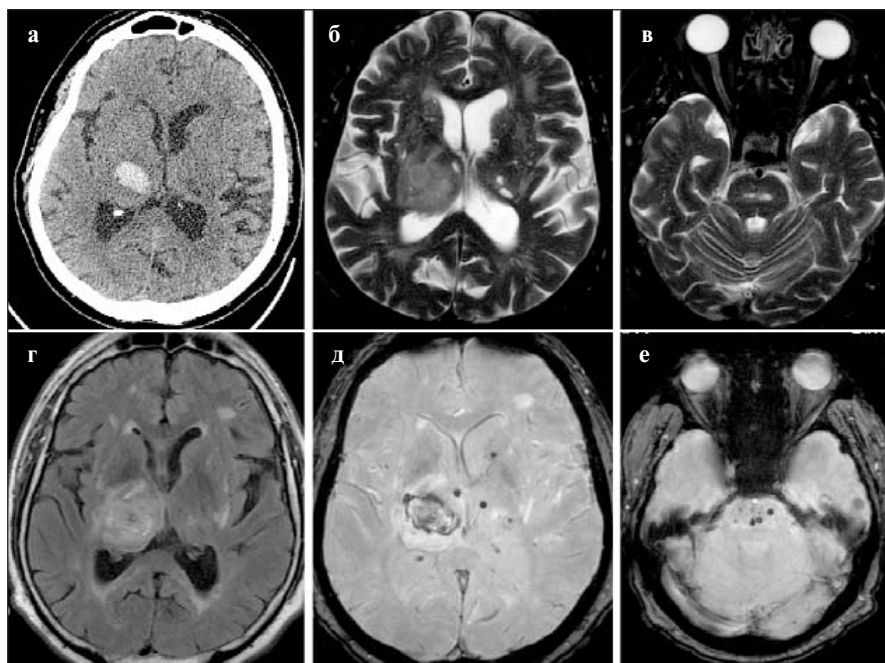
**Примечание.** АД – артериальное давление; ЦБМС – церебральная болезнь мелких сосудов; ПВП – периваскулярные пространства; САК – субарахноидальное кровоизлияние; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

объективным показателям (признаки увеличения левого желудочка, выявляемые при электрокардиографии или эхокардиографии) и глубинном расположении гематомы (таламус, скорлупа, бледный шар, хвостатое ядро, внутренняя капсула, глубокое белое вещество, изолированное внутримозжечковое кровоизлияние, мост) [9]. Также гипертензионная ангиопатия лежит в основе большинства случаев мозжечкового ВМК [11].

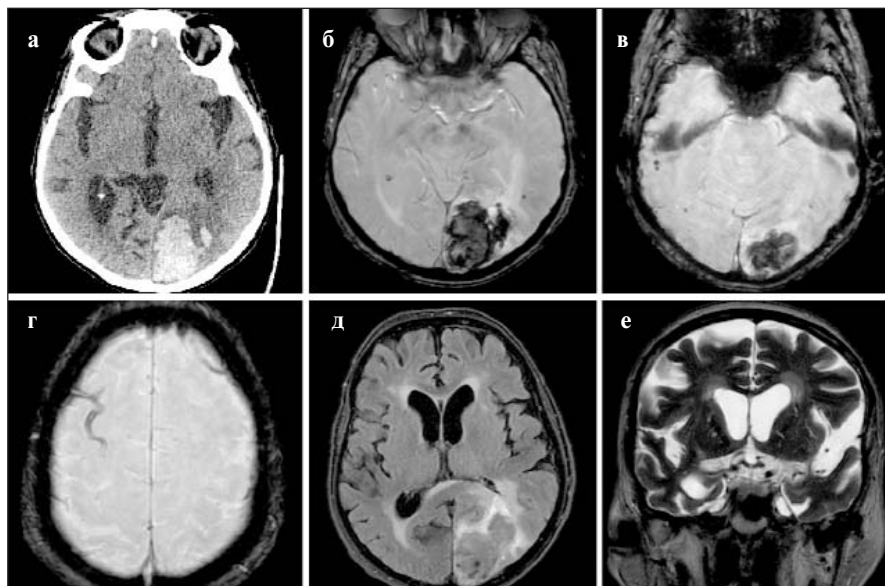
Диагноз подтверждается при наличии других МРТ-признаков спорадической ЦБМС, в частности глубинно расположенных лакун, расширенных ПВП и ЦМК [12–14] (рис. 1). Так, инцидентальные ЦМК после ВМК наблюдаются у 40–62% пациентов [15], мозжечковые ЦМК – у 44% [16] и смешанные (долевые и глубинные) – у 26% [17]. Наличие АГ без признаков ЦБМС не позволяет исключить другие причины ВМК, например мелкие глубинные АВМ, и требует продолжения диагностического поиска. Следует учитывать, что для пациентов с гипертензионным ВМК типично наиболее высокое (в среднем 167 мм рт. ст.) систолическое АД при поступлении в стационар и в последующие 3 сут по сравнению с таковым при других причинах инсульта [18]. Ранние стадии поражения головного мозга при АГ могут не сопровождаться макроструктурными маркерами ЦБМС, но при этом ухудшаются его микроструктура и перфузия [19], что определяет целесообразность применения соответствующих МРТ-модальностей – диффузионно-взвешенного изображения с оценкой фракционной анизотропии и средней диффузии, а также бесконтрастного перфузионного исследования по методу меченых спинов [20, 21].

### ЦАА-ассоциированное ВМК

На этот вид ВМК приходится треть кровоизлияний на фоне ЦБМС и 54% в структуре долевых гематом. Помимо лобарной локализации гематомы, частого ее сочетания с САК (89%) и феноменом «пальцевых вдавлений» (39%), для ЦАА характерны расширение ПВП в области полуовального центра (55%), долевые ЦМК (67%), КПС (52%), микроинфаркты (21%), лобно-затылочный градиент ГВВ (51%), а также генотип АРОЕ  $\epsilon 4$  (50%) [14, 22–24] (рис. 2). Строго поверхностные мозжечковые ЦМК, расположенные в зонах отложения  $\beta$ -амилоида, недавно предложены в качестве маркера ЦАА у пациентов с



**Рис. 1.** Гипертензионное ВМК на фоне спорадической ЦБМС у пациента 58 лет, длительно страдающего гипертонической болезнью без адекватной терапии: а – КТ. Гематома правого таламуса; б – МРТ в режиме T2. Лакуны в левом таламусе, расширенные ПВП; в – МРТ в режиме T2. Лакуны моста; г – МРТ в режиме FLAIR. ГВВ; д – МРТ в режиме SWI. Гематома правого таламуса и глубинные ЦМК; е – МРТ в режиме SWI. Микрокровоизлияния в области моста



**Рис. 2.** ВМК на фоне вероятной ЦАА у пациентки 74 лет: а – КТ. Гематома левой затылочной доли; б, в – МРТ в режиме SWI. Гематома и подкорковые долевые ЦМК; г – МРТ в режиме SWI. Фокальный КПС; д – МРТ в режиме FLAIR. ГВВ с лобно-затылочным градиентом; е – МРТ в режиме T2. Расширенные ПВП подкоркового белого вещества

супратенториальным ВМК [25]. Несмотря на важную роль долевых и мозжечковых ЦМК в диагностике ЦАА, их наличие не позволяет прогнозировать развитие первого или повторного ВМК. В качестве основного маркера прогрессирования ЦАА и риска ВМК рассматривается КПС, связанный

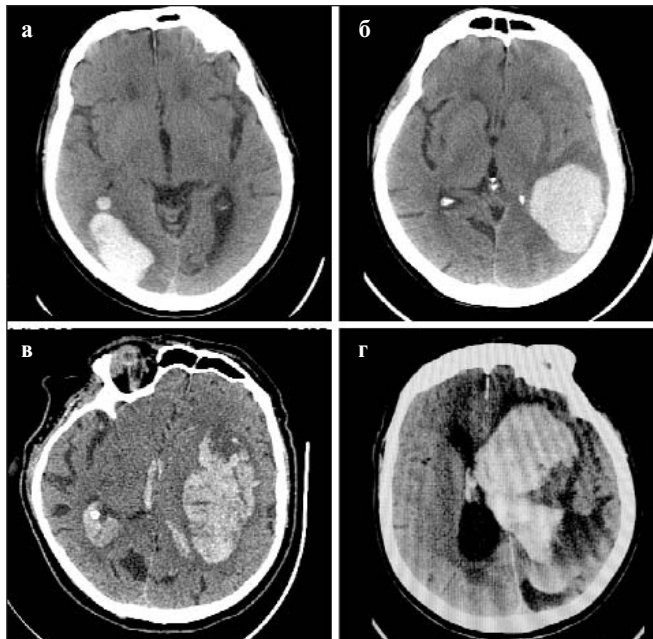


с генотипом АРОЕ  $\epsilon 2+$ . Данный МРТ-феномен наблюдается у 44% пациентов с ЦАА без ВМК в анамнезе и прогрессирует в течение 2 лет у 28% больных [26].

Для диагностики ЦАА используются модифицированные Бостонские [24], а при отсутствии МРТ, но наличии возможности оценки генотипа АРОЕ – Эдинбургские критерии [23]. Согласно модифицированным Бостонским критериям, диагноз вероятной ЦАА устанавливается у пациента старше 55 лет, перенесшего долевое ВМК или имеющего долевые ЦМК или КПС.

ЦАА-ассоциированное ВМК представляет собой наиболее агрессивный фенотип геморрагического инсульта, так как характеризуется большим размером гематомы, тяжелым клиническим течением и высокой частотой рецидивов по сравнению с гипертензионным ВМК (7,4% против 1,1% в год) [27]. Риск рецидива после ЦАА-ассоциированного ВМК составляет 9–26% в год и особенно высок при диссеминированном КПС [28]. Наличие и распространенность КПС – единственные независимые предикторы рецидива долевого ВМК [29]. Визуализация двух и более ЦМК повышает риск рецидива ЦАА-ассоциированного ВМК в 3–4 раза, тогда как вероятность повторного гипертензионного ВМК возрастает лишь при наличии более 10 ЦМК (в 5,6 раза) [27].

Наблюдение за когортой из 310 пациентов в течение 5 лет показало, что при долевого локализации гематомы частота повторного ВМК (7,9%) превышает таковую ишемического инсульта (5,3%), тогда как при гипертензионном кровоизлиянии риск ишемического инсульта значительно преобладает (11,2% против 3,2%) [30]. Таким образом, пациенты с ЦАА-ассоциированным ВМК, особенно при наличии диссеминированного КПС, относятся к группе высокого церебрального геморрагического риска и



**Рис. 3.** КТ головного мозга при гипокоагуляционных ВМК: а – комбинация антитромботической терапии при инфаркте миокарда и первичном чрескожном вмешательстве; б–г – передозировка варфарина (МНО соответственно 3,9; 5,7; 9,3)

требуют наиболее осмотрового назначения антиромботической терапии.

### Структурные аномалии сосудов

Данные аномалии являются причиной ВМК у 15–23% пациентов. Сосудистые мальформации включают в себя АВМ (наиболее часто), АВФ и кавернозные мальформации. АВМ представляют собой паренхиматозную сеть диспластических артерий, которые шунтируются в венозную систему. АВМ наблюдаются у 0,01% населения и сопряжены с 2% годовым риском первичного разрыва и 4–6% риском повторного кровоизлияния. Повышенный риск кровотечения отмечается при глубоком венозном дренаже (через вену Галена), глубинной локализации АВМ и ассоциированных аневризмах.

АВФ, наиболее часто дуральные, являются прямым артериовенозным сообщением в твердой мозговой оболочке. Аномалия ассоциирована с 3% годовым риском первичного кровоизлияния и 46% вероятностью повторного ВМК. Кавернозные мальформации (каверномы) – это скопления низкопоточковых расширенных и выстланных эндотелием синусоидов. Наличие каверном указывает на 0,4–0,6% годовой риск первичного и 23% вероятность повторного ВМК, а также на низкую летальность и хороший функциональный исход. Их визуализация возможна только с помощью МРТ [2, 10].

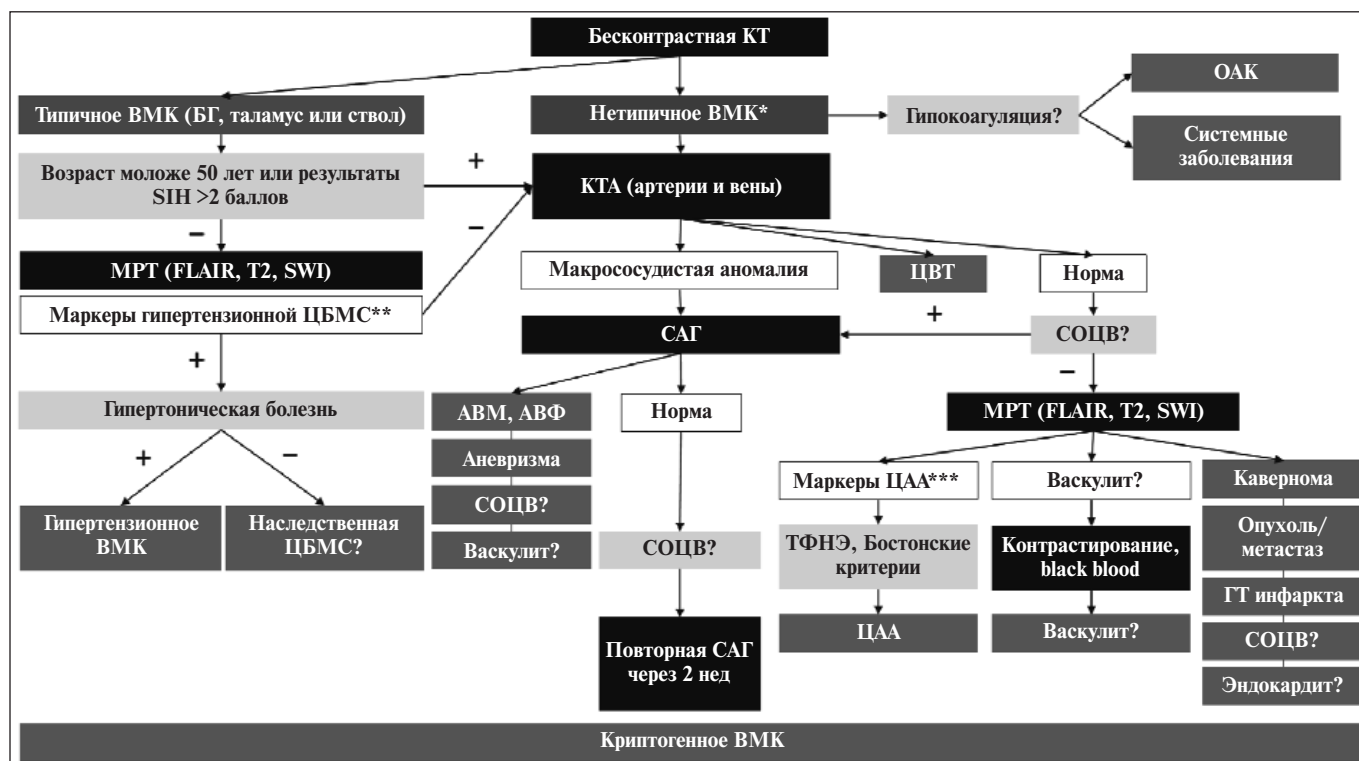
У пациентов со структурным поражением сосудов наблюдается наиболее низкое систолическое АД при поступлении в стационар – менее 140 мм рт. ст., что целесообразно учитывать при диагностическом поиске [18].

### Гипокоагуляционное ВМК

ВМК, ассоциированное приемом антикоагулянтов, составляет 15% в структуре геморрагического инсульта, развивается у 0,3–3,7% пациентов в год на фоне терапии варфарином и у 0,2–0,5% больных при использовании прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Прием варфарина вызывает 9–14% всех случаев внутричерепных кровоизлияний и в 11 раз повышает риск развития геморрагического инсульта. Прием ПОАК характеризуется в 2 раза меньшим риском развития ВМК по сравнению с таковым варфарина [31, 32]. По мере неизбежного увеличения встречаемости фибрилляции предсердий в популяции доля медикаментозно обусловленных ВМК будет расти [33]. Особенно это актуально для пациентов с повышенным церебральным геморрагическим риском. Важно подчеркнуть, что сам прием антикоагулянта не является причиной ВМК, а лишь способствует возникновению кровоизлияния на фоне макро- или микрососудистой патологии. Поэтому при назначении пациенту ОАК требуется оценка факторов риска кровотечений, таких как возраст, нарушения функции почек, АГ, ВМК в анамнезе и ЦАА [32]. Результаты многоцентровых наблюдательных исследований CROMIS-2 и HERO показали, что наличие ЦМК, а также умеренной и выраженной ГБВ служат фактором риска развития ВМК у пациентов, принимающих ОАК по поводу фибрилляции предсердий [34, 35]. Тем не менее определение наиболее уязвимых подгрупп пациентов требует проведения дальнейших исследований.

ВМК, возникшее на фоне гипокоагуляции, характеризуется большим объемом гематомы, ее частым ростом





**Рис. 4.** Алгоритм установления причины ВМК. \* – долевая гематома, гематома в мозжечке, САК, многофокусная гематома, гематома рядом с венозными синусами, выраженный перифокальный отек, двусторонний отек мозга, кальцификаты в зоне гематомы, расширенные сосуды; \*\* – глубокие лакуны, расширенные ПВП и ЦМК, выраженная ГБВ; \*\*\* – долевые ЦМК, стро-го поверхностные мозжечковые ЦМК, КПС, расширение ПВП в области полуовального центра, градиент ГБВ. БГ – базальные ганглии; КТА – КТ-ангиография; САГ – селективная ангиография; СОЦВ – синдром обратимой церебральной вазоконстрикции; ЦВТ – церебральный венозный тромбоз; ТФНЭ – транзиторные фокальные неврологические эпизоды; ГТ – геморрагическая трансформация

(как ранним, так и отсроченным), худшим исходом и высокой летальностью [31, 36]. К основным факторам риска, влияющим на смертельный исход внутримозгового кровоизлияния при приеме ОАК, относятся возраст, ранее перенесенный инсульт, а также снижение уровня сознания [32].

ОАК-ассоциированные ВМК не имеют строго установленного паттерна. У 60% пациентов, принимающих варфарин, отмечается долевая локализация гематомы, тогда как при приеме ПОАК лобарные гематомы имеются лишь у трети пациентов (рис. 3) [37]. ОАК-ассоциированные ВМК часто локализуются в мозжечке и распространяются в желудочки мозга. Повышенная уязвимость мозжечка при приеме ОАК может быть связана с сочетанием гипертензионной и амилоидной ангиопатии на фоне снижения протективной роли микроглии и с особенностями экспрессии тканевых факторов свертывания [38].

Связь между видом антикоагулянта и исходом ВМК остается противоречивой. Так, в наблюдательном исследовании V.A. Lioutas и соавт. [37] продемонстрировано, что для пациентов, принимающих ПОАК, характерны меньшие базовый объем гематомы и тяжесть неврологического дефицита, что сопровождается тенденцией к лучшему функциональному исходу через 3 мес. В то же время недавний анализ данных 1328 пациентов с ОАК-ассоциированными ВМК (190 больных с ПОАК) показал, что при эффективной антикоагуляции (концентрация препарата при поступлении

>30 нг/мл или последний прием в течение 12 ч для дабигатрана и 24 ч для ривароксабана) различий между варфарином и ПОАК в отношении характеристик гематомы и функционального исхода не наблюдается. Примечательно, что не зафиксировано различий в зависимости от дозы ПОАК (полная или сниженная) [39]. Таким образом, существенное преимущество ПОАК перед антагонистами витамина К сохраняется в снижении риска внутримозговых кровоизлияний, но если ВМК развилось, то дальнейший клинический сценарий будет схожим [32].

Установление достоверного диагноза гипокоагуляторного ВМК требует приема варфарина в анамнезе и международного нормализованного отношения (МНО)  $\geq 2$  при отсутствии других причин, тогда как при наличии альтернативной этиологии или МНО <2 диагноз носит вероятный характер. Прием ПОАК может рассматриваться в качестве достоверной причины ВМК при отклонении результатов коагуляционных тестов и в качестве возможной причины при наличии альтернативных объяснений или нормальных показателей свертывания [9]. Рутинные коагуляционные тесты недостаточно информативны для оценки антикоагулянтного эффекта ПОАК. Дабигатран в большей степени влияет на активированное парциальное тромбопластиновое время, тогда как ривароксабан, апиксабан и эдоксабан – в разной степени на протромбиновое время. Тромбиновое время считается наиболее чувствительным рутинным тестом для

дабигатрана, поэтому нормальный показатель позволяет исключить клинически значимую концентрацию препарата в крови [31].

### Диагностический алгоритм

С учетом рассмотренных особенностей клинической и нейровизуализационной картины ВМК можно предложить алгоритм установления причины церебрального кровоизлияния (рис. 4).

### Заключение

Таким образом, ВМК представляет собой не менее этиологически гетерогенный вариант инсульта, нежели инфаркт мозга. Наиболее частыми причинами заболевания

служат гипертензионная и церебральная амилоидная микроангиопатия, прием ОАК и их сочетания, а также АВМ, имеющие наибольшую значимость у молодых пациентов. Классификация ВМК, согласно SMASH-U или H-ATOMIC, требует проведения структурированного диагностического поиска, включающего анализ клинической картины, а также нейровизуализационных и ангиографических данных. Хотя КТ головного мозга остается базовым методом диагностики ВМК, большинству пациентов потребуются выполнение МРТ головного мозга с обязательной оценкой ишемических и геморрагических маркеров ЦБМС. Данное обследование необходимо не только для верификации причины ВМК и выбора соответствующего метода лечения, но и для определения риска рецидива кровоизлияния.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017 Jan;19(1):3-10. doi: 10.5853/jos.2016.00864. Epub 2017 Jan 31.
2. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018 Oct 6;392(10154):1257-1268. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31878-6.
3. Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2019 Jul;19(7):679-694. doi: 10.1080/14737175.2019.1623671. Epub 2019 Jun 12.
4. Парфенов ВА. Когнитивные нарушения после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):22-7. [Parfenov VA. Poststroke cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):22-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-22-27
5. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a casecontrol study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3. Epub 2010 Jun 17.
6. Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, et al. Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. Review. *Nat Rev Neurol*. 2018 Apr;14(4):237-250. doi: 10.1038/nrneurol.2018.17. Epub 2018 Mar 9.
7. Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander RM. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage: A Review. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1295-1303. doi: 10.1001/jama.2019.2413.
8. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, et al. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2592-7. Epub 2012 Aug 2.
9. Marti-Fabregas J, Prats-Sanchez L, Martinez-Domeno A, et al. The H-ATOMIC Criteria for the Etiologic Classification of Patients with Intracerebral Hemorrhage. *PLoS One*. 2016 Jun 8;11(6):e0156992. doi: 10.1371/journal.pone.0156992. eCollection 2016.
10. van Asch CJ, Velthuis BK, Rinkel GJ, et al; DIAGRAM Investigators. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. *BMJ*. 2015 Nov 9;351:h5762. doi: 10.1136/bmj.h5762.
11. Pasi M, Charidimou A, Boulouis G, et al. Cerebral small vessel disease in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage. *J Neurol*. 2019 Mar;266(3):625-630. doi: 10.1007/s00415-018-09177-w. Epub 2019 Jan 8.
12. Калашникова ЛА, Гулевская ТС, Добрынина ЛА. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(2):90-9. [Kalashnikova LA, Gulevskaia TS, Dobrynina LA. Current problems of brain pathology in cerebral microangiopathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(2):90-9. (In Russ.)].
13. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3S):4-17. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):4-17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17
14. Новосадова ОА, Григорьева ВН. Церебральная амилоидная ангиопатия и гипертензивная церебральная микроангиопатия. Дифференциальный диагноз. Неврологический вестник. 2019;51(2):72-9. [Novosadova OA, Grigor'eva VN. Cerebral amyloid angiopathy and hypertensive cerebral microangiopathy. Differential diagnosis. *Nevrologicheskii vestnik*. 2019;51(2):72-9. (In Russ.)].
15. Perry LA, Rodrigues M, Al-Shahi Salman R, Samarasekera N. Incident Cerebral Microbleeds After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):2227-2230. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023746. Epub 2019 Jun 17.
16. Pasi M, Pongpitakmetha T, Charidimou A, et al. Cerebellar Microbleed Distribution Patterns and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2019 Jul;50(7):1727-1733. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024843. Epub 2019 Jun 4.
17. Blanc C, Viguier A, Calviere L, et al. Underlying Small Vessel Disease Associated With Mixed Cerebral Microbleeds. *Front Neurol*. 2019 Oct 23;10:1126. doi: 10.3389/fneur.2019.01126. eCollection 2019.
18. Lin J, Piran P, Lerario MP, et al. Differences in Admission Blood Pressure Among Causes of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):644-647. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028009. Epub 2019 Dec 10.
19. Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Парфенов ВА. Ранние признаки поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3S):32-7. [Ostroumova TM, Ostroumova OD, Parfenov VA. Early signs of damage to the brain as a target organ in hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):32-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-32-37
20. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Собянин КВ и др. Роль церебрального резерва, оцененного с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, в определении реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):26-34. [Kulesh AA, Drobakha VE, Sobyenin KV, et al. Role of cerebral reserve assessed using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in determining the rehabilitation potential of acute ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):26-34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-26-34

21. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Возможности метода бес-контрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):17-23. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):17-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-17-23
22. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, et al. Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Small Vessel Disease in Cerebral Amyloid Angiopathy: An Imaging-Pathologic Study of Concept Validation. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):994-1001. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0832.
23. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):232-240. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30006-1. Epub 2018 Jan 10.
24. Кулеш АА, Дробакха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии – от патогенеза к клиническому значению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):4-11. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
25. Tsai HH, Pasi M, Tsai LK, et al. Superficial Cerebellar Microbleeds and Cerebral Amyloid Angiopathy: A Magnetic Resonance Imaging/Positron Emission Tomography Study. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):202-208. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026235. Epub 2019 Nov 15.
26. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, et al. Cortical Superficial Siderosis Evolution. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):954-962. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023368.
27. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, et al. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: a meta-analysis. *Neurology*. 2017 Aug 22;89(8):820-829. doi: 10.1212/WNL.0000000000004259. Epub 2017 Jul 26.
28. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsoot D, et al. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: a prospective study. *Neurology*. 2017 Nov 21;89(21):2128-2135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004665. Epub 2017 Oct 25.
29. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsoot D, et al. Cortical superficial siderosis and recurrent intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy: Large prospective cohort and preliminary meta-analysis. *Int J Stroke*. 2019 Oct;14(7):723-733. doi: 10.1177/1747493019830065. Epub 2019 Feb 20.
30. Casolla B, Moulin S, Kyheng M, et al. Five-Year Risk of Major Ischemic and Hemorrhagic Events After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 May;50(5):1100-1107. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024449.
31. Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. *Stroke*. 2017 May;48(5):1432-1437. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013343. Epub 2017 Apr 11.
32. Янишевский СН. Внутрочерепные кровоотечения у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты. Современные возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):82-8. [Yanishvskii SN. Intracranial hemorrhage in patients taking oral anticoagulants. Current possibilities for therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):82-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-82-88
33. Bower MM, Sweidan AJ, Shafie M, et al. Contemporary Reversal of Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Feb;50(2):529-536. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023840.
34. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al.; CROMIS-2 Collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):539-547. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30145-5. Epub 2018 May 16.
35. Marti-Fabregas J, Medrano-Martorell S, Merino E, et al; HERO Study Investigators. MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive longterm oral anticoagulation. *Neurology*. 2019 May 21;92(21):e2432-e2443. doi: 10.1212/WNL.0000000000007532. Epub 2019 Apr 19.
36. Seiffge DJ, Goeldlin MB, Tatlisumak T, et al. Meta-analysis of haematoma volume, haematoma expansion and mortality in intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant use. *J Neurol*. 2019 Dec;266(12):3126-3135. doi: 10.1007/s00415-019-09536-1. Epub 2019 Sep 20.
37. Lioutas VA, Goyal N, Katsanos AH, et al. Clinical outcomes and neuroimaging profiles in nondisabled patients with anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2018 Oct;49(10):2309-2316. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021979.
38. Seiffge DJ, Curtze S, Dequatre-Ponchelle N, et al. Hematoma location and morphology of anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2019 Feb 19;92(8):e782-e791. doi: 10.1212/WNL.0000000000006958. Epub 2019 Jan 23.
39. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Characteristics in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Jun;50(6):1392-1402. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023492. Epub 2019 May 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.01.2020/2.03.2020/6.03.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

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

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

# Хроническая тазовая боль: от правильной диагностики к адекватной терапии

Рачин С.А.<sup>1</sup>, Шаров М.Н.<sup>2</sup>, Зайцев А.В.<sup>2</sup>, Тынтерова А.М.<sup>3</sup>, Нувахова М.Б.<sup>4</sup>, Прокофьева Ю.С.<sup>2</sup>, Парсамян Р.Р.<sup>5</sup>, Максимова М.Ю.<sup>6</sup>, Рачин А.П.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» Минобрнауки России, Калининград; <sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; <sup>6</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; <sup>2</sup>Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

<sup>3</sup>Россия, 236041, Калининград, ул. А. Невского, 14; <sup>4</sup>Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32;

<sup>5</sup>Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; <sup>6</sup>Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Ведение пациентов с хронической тазовой болью (ХТБ) – актуальная междисциплинарная проблема современной клинической медицины. К ХТБ относят хроническую или персистирующую боль, локализованную в структурах таза у мужчин или женщин, длительностью более 6 мес, ассоциированную с негативными когнитивными, поведенческими, эмоциональными последствиями, а также с симптомами повреждения нижних мочевыводящих путей, кишечника, тазового дна, нарушениями репродуктивной функции или сексуальной дисфункцией. В соответствии с биопсихосоциальной моделью ХТБ представляет собой результат динамического взаимодействия биологических, психологических и социокультурных факторов. При диагностике ХТБ наиболее приемлемо фенотипирование пациентов по классификации UPOINTS.

В стратегии лечения необходимо придерживаться мультидисциплинарного персонализированного подхода управления болью с активным участием пациента. Важное место в лечении ХТБ занимает когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Имеются клинические и нейрофизиологические доказательства эффективности КПТ у пациентов с ХТБ, разработан протокол совместного применения КПТ и физической терапии. КПТ рекомендуется включать в комплексную программу лечения и реабилитации пациентов с ХТБ.

**Ключевые слова:** хроническая боль; хроническая тазовая боль; синдром хронической тазовой боли; когнитивно-поведенческая терапия.

**Контакты:** Сергей Андреевич Рачин; [rachin.sergei@gmail.com](mailto:rachin.sergei@gmail.com)

**Для ссылки:** Рачин СА, Шаров МН, Зайцев АВ и др. Хроническая тазовая боль: от правильной диагностики к адекватной терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):12–16. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-12-16

## Chronic pelvic pain: from correct diagnosis to adequate therapy

Rachin S.A.<sup>1</sup>, Sharov M.N.<sup>2</sup>, Zaitsev A.V.<sup>2</sup>, Tynterova A.M.<sup>3</sup>, Nuvakhova M.B.<sup>4</sup>, Prokofyeva Yu.S.<sup>2</sup>, Parsamyan R.R.<sup>5</sup>, Maksimova M.Yu.<sup>6</sup>, Rachin A.P.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; <sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Ministry of Education and Science of Russia, Kaliningrad; <sup>4</sup>National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>5</sup>V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov; <sup>6</sup>Research Center of Neurology, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow

<sup>1</sup>6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; <sup>2</sup>20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia;

<sup>3</sup>14, A. Nevsky St., Kaliningrad 236041, Russia; <sup>4</sup>32, Novyi Arbat St., Moscow 121099, Russia;

<sup>5</sup>112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012, Russia; <sup>6</sup>80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Management of patients with chronic pelvic pain (CPP) is an actual interdisciplinary problem of modern clinical medicine. CPP is chronic or persistent pain lasting more than 6 months, which is located in the structures related to the male or female pelvis and is associated with negative cognitive, behavioral, and emotional consequences, as well as with lower urinary tract, bowel, and pelvic floor symptoms, and reproductive and sexual dysfunction. In accordance with the biopsychosocial model, CPP is the result of a dynamic interaction of biological, psychological and sociocultural factors. When diagnosing CPP, it is most acceptable to phenotype patients according to the UPOINTS classification.

To implement the treatment strategy, it is necessary to adhere to a multidisciplinary personalized approach to pain management with active patient participation. Cognitive behavioral therapy (CBT) occupies an important place in the treatment of CPP. There is clinical and neurophysiological evidence of the efficiency of CBT in patients with CPP, a protocol has been developed for the combined use of CBT and physical therapy. CBT is recommended to be included in a comprehensive treatment and rehabilitation program for patients with CPP.



**Keywords:** *chronic pain; chronic pelvic pain; chronic pelvic pain syndrome; cognitive behavioral therapy.*

**Contact:** *Sergei Andreevich Rachin; rachin.sergei@gmail.com*

**For reference:** *Rachin SA, Sharov MN, Zaitsev AV, et al. Chronic pelvic pain: from correct diagnosis to adequate therapy. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(2):12–16. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-12-16*

Ведение пациентов с хронической тазовой болью (ХТБ) – актуальная междисциплинарная проблема современной клинической медицины. Согласно определению Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU, 2018), ХТБ – это хроническая или персистирующая боль, локализованная в структурах таза у мужчин или женщин, длительностью более 6 мес, ассоциированная с негативными когнитивными, поведенческими и эмоциональными последствиями, а также с симптомами повреждения нижних мочевыводящих путей, кишечника, тазового дна, нарушением репродуктивной функции или сексуальной дисфункцией [1]. Распространенность ХТБ составляет 38/1000 женщин, что сопоставимо с частотой бронхиальной астмы – 37/1000. ХТБ страдают около 1 млн женщин в Великобритании и более 9 млн в США; 6 млн мужчин в США испытывают хроническую боль в связи с патологией предстательной железы [2].

По механизму возникновения ХТБ, согласно классификации Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP, 2019), выделяют:

– *хроническую вторичную висцеральную боль*, причинами которой могут служить персистирующий воспалительный процесс, сосудистые поражения, механическая компрессия в тазовой области и другие факторы;

– *хроническую первичную тазовую боль*, диагностируемую в случае невозможности выявления этиологического фактора; в отношении последнего применяется термин «синдром хронической тазовой боли» (СХТБ) [3, 4].

В соответствии с биопсихосоциальной моделью боль – результат динамического взаимодействия биологических, психологических, социокультурных факторов. В острую фазу заболевания, как правило, преобладают биологические, а по мере его течения – психологические и социокультурные факторы, которые формируют восприятие, реакцию человека на боль и приводят к хронизации болевого синдрома [5]. Необходимость применения биопсихосоциальной концепции при ведении пациентов с ХТБ (СХТБ) доказана в современных исследованиях [6].

Принимая во внимание патогенетические аспекты формирования ХТБ, наиболее применимой к данному заболеванию является классификация UPOINT, состоящая из 6 доменов: мочевого (Urinary), психосоциальный (Psychosocial), органоспецифический (Organ specific), инфекционный (Infection), неврологический/системный (Neurologic/systemic) и мышечно-спастический (Tenderness of skeletal muscles) [7]. В 2015 г. была предложена ее модификация – UPOINTS, в которую включен дополнительный 7-й домен для сексуальной функции [8]. По сути UPOINTS – это широкий спектр симптомов, которые необходимо выявлять у пациентов. Совокупность доменов, превалирование того или иного домена позволяют определить правильную стратегию лечения ХТБ и СХТБ.

### ХТБ в урологии

Причиной ХТБ с известным этиопатогенезом у больных данного профиля могут быть онкологические, инфекционно-воспалительные заболевания мочевого пузыря, предстательной железы, мочеточников и уретры. В рамках СХТБ выделяют: синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит (СБМП/ИЦ), хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ), мошоночный, яичковый, придатковый, пенильный, уретральный и поствазэктомический болевые синдромы [1]. Наиболее частыми вариантами СХТБ у пациентов урологического профиля являются СБМП/ИЦ у женщин и ХП/СХТБ у мужчин. Симптомы СБМП/ИЦ проявляются приблизительно у 2% женщин и 1% мужчин; симптомы ХП/СХТБ – у 5–8% мужчин. Однако, несмотря на высокую распространенность данных состояний, правильный диагноз зачастую устанавливается лишь спустя 3–4 года после начала заболевания [2, 9].

### ХТБ в гинекологии

Около 15% обращений к гинекологу обусловлено ХТБ. Среди самых частых причин боли – эндометриоз, воспаление и венозный застой в малом тазу [10]. Другими причинами ХТБ с известным этиопатогенезом могут быть инфекции, приводящие к сальпингоофориту и хроническому эндометриту, онкологическая патология, пролапс внутренних половых органов. ХТБ также часто ассоциируется со спаечным процессом. СХТБ может проявляться болевыми синдромами, связанными:

– *с наружными половыми органами*: локальный и генерализованный вульварный или клиторальный синдром;

– *с внутренними половыми органам*: эндометриоз-ассоциированный СХТБ с циклическими обострениями, СХТБ, связанный с дисменореей [1].

### ХТБ в гастроэнтерологии

ХТБ может возникать в связи с энтеритом, колитом, проктитом, парапроктитом, болезнью Крона и анальной трещиной. При исключении указанных причин диагностируется СХТБ, который может быть связан с синдромом раздраженного кишечника, хроническим и интермиттирующим анальным болевыми синдромами [1]. В рамках последнего рассматриваются такие патологические состояния, как синдром мышцы, поднимающей задний проход, и функциональная аноректальная боль [11].

### ХТБ в неврологии

В неврологической практике к ХТБ относятся миофасциальный болевой синдром мышц тазового дна и туннельные синдромы тазового пояса. Миофасциальный болевой синдром в большинстве случаев вызван хроническим спазмом мышечно-связочного аппарата малого таза. Связь ХТБ с дисфункцией мышц тазового дна доказана в ряде исследований. Так, у женщин с ХТБ выявлены боль-

ший тонус покоя и меньшая способность к расслаблению мышц тазового дна [12], а у мужчин, наблюдавшихся в специализированных центрах по борьбе с тазовой болью, в 92,2% случаев имелась дисфункция мышц тазового дна [13]. Длительно существующий мышечно-тонический синдром приводит к возникновению миофасциального синдрома, появлению триггерных точек и отраженных болевых паттернов.

Среди туннельных синдромов тазового пояса, формирующих ХТБ, выделяют невропатию подвздошно-пахового, бедренно-полового нервов и промежностную невралгию (компрессия внутреннего полового нерва) [14].

Невропатия бедренно-полового нерва проявляется болью и парестезиями в аногенитальной и ягодичной областях, по передневнутренней поверхности верхней трети бедра. Боль усиливается при ходьбе, в положении сидя и при акте дефекации [15].

Невропатия подвздошно-пахового нерва характеризуется болью и парестезиями в аногенитальной области (кожа полового члена, мошонки у мужчин, верхние отделы половых губ у женщин) [16].

Половой нерв обеспечивает иннервацию мышцы, поднимающей задний проход, копчиковой мышцы, наружного сфинктера ануса, поперечной мышцы промежности, луковично-пещеристой мышцы, кожи передней части заднего прохода, задней стороны мошонки или больших половых губ, кожи полового члена или клитора, мочеиспускательного канала и его сфинктера. Чаще всего пудендопатия развивается при сдавлении нерва между крестцово-остистой и крестцово-бугорной связками [17]. Также нерв может быть компримирован в половом канале. Помимо компрессии, причинами пудендопатии могут быть повреждение нерва в процессе родов, травма малого таза и злокачественные новообразования. Пудендопатия характеризуется болью в зоне иннервации полового нерва, которая может усиливаться в положении сидя, при акте дефекации и половом акте. Также могут наблюдаться легкие сфинктерные расстройства [18].

Диагностика туннельных невропатий тазового пояса требует тщательного сбора анамнеза, медицинского осмотра, электрофизиологического и ультразвукового исследований. В диагностике компрессии полового нерва в половом канале, помимо электронейромиографии, может применяться трансвагинальное УЗИ с оценкой кровотока в *a. pudenda* и *v. pudenda*. В качестве метода диагностики хронизации болевого синдрома, поражения А-дельта- и С-волокон при ХТБ может быть использована методика количественного сенсорного тестирования [19].

### ХТБ и сексуальная дисфункция

ХТБ является клиническим состоянием, которое возникает в результате сложного взаимодействия физиологических и психологических факторов и оказывает непосредственное влияние на социальную роль человека в обществе и семейную жизнь. У 73% пациентов с ХТБ имеется обусловленное болью нарушение сексуальной активности [20]. У ряда пациентов сексуальная дисфункция может причинять наибольший дискомфорт и значительно больше ухудшать качество жизни, чем другие проявления заболевания [21]. К сексуальной дисфункции приводят психологические (снижение самооценки, депрессия, тре-

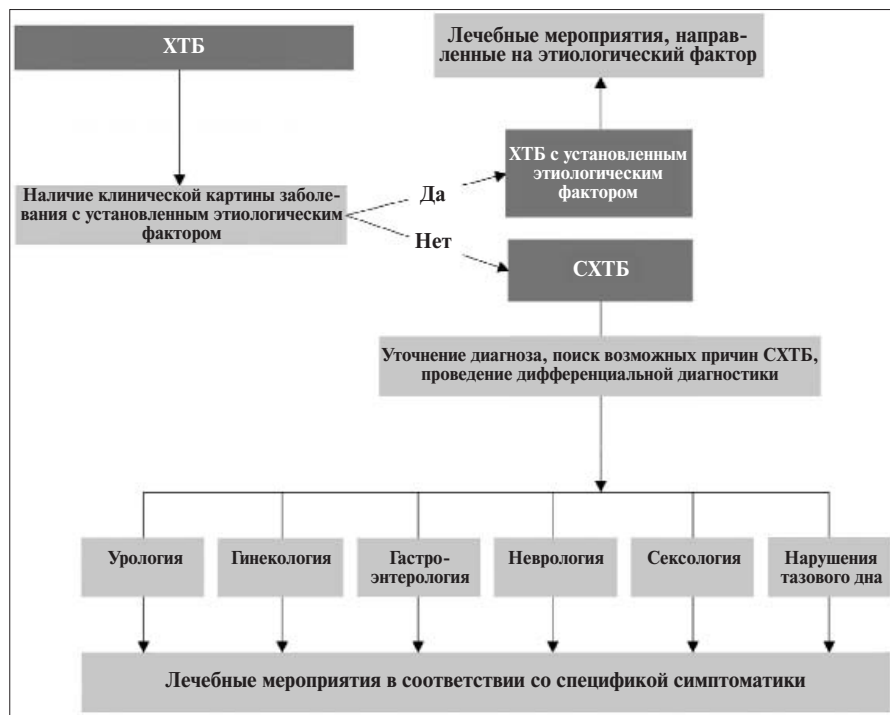
возможность) и физиологические (усталость, тошнота и сама боль) факторы. Они могут способствовать потере либидо у женщин, эректильной дисфункции и преждевременной эякуляции у мужчин. Ряд препаратов, используемых в терапии ХТБ (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и опиоиды), также способны снижать либидо [22]. Вероятно, боль, депрессия, тревога, астения и неудовлетворенность сексуальной жизнью усиливают восприятие боли и поддерживают хронический болевой синдром при ХТБ и СХТБ.

Схема диагностики при ХТБ и СХТБ представлена на рисунке.

### Лечение

Лечение ХТБ основано на биопсихосоциальной концепции. Отдельные вмешательства редко эффективны при изолированном применении, необходим целостный персонифицированный подход к управлению болью с активным участием пациента. Лечение должно определяться исходя из преобладающего домена UPOINTS, однако начинать терапию необходимо с коррекции диеты, проведения когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), обучения пациента, после чего возможно назначение лекарств, физической реабилитации, физиотерапевтических, хирургических и других методов при наличии соответствующих показаний [23].

КПТ играет важную роль в лечении ХТБ (СХТБ). Человек реагирует на заболевание на основании субъективных представлений о болезни и симптомах (когнитивные схемы). Зачастую формируется неправильная когнитивная схема: пациент излишне фокусируется на болезни, считает себя беспомощным, неспособным осуществлять контроль над болью. КПТ – метод психотерапии, направленный на изменение ошибочного образа мыслей пациента в отношении ожидания, переживания боли и обучение его навыкам ее преодоления [24]. Исследования установили, что у пациентов с ХТБ (СХТБ) КПТ оказывает положительное воздействие на диспареунию и сексуальную дисфункцию, а также увеличивает повседневную активность, улучшает настроение, качество жизни, уменьшает боль, уровень депрессии и тревожности [25]. Кроме того, при комбинированном применении КПТ и соматосенсорной стимуляции (акупунктура, прижигание, вакуум-терапия) у пациенток с эндометриоз-ассоциированной болью по данным функциональной магнитно-резонансной томографии наблюдались изменения в трех зонах гиппокампа, уменьшение связи гиппокампа с соматосенсорной и островковой корой, что, по мнению исследователей, привело к улучшению эмоционального фона и уменьшению уровня тревожности, снижению центральной сенситизации. Данные изменения доказывают влияние КПТ в сочетании с соматосенсорной стимуляцией на нейропластичность головного мозга [26]. Разработан протокол совместного применения КПТ и физической терапии: 9 еженедельных комбинированных занятий с 4-недельным перерывом, после чего необходимо повторение данного цикла с оценкой конечных результатов. КПТ включает обсуждение поведения в различных ситуациях, стресс-менеджмент, борьбу с депрессией, катастрофизацией боли и последовательную мышечную релаксацию; физическая терапия – комбинированную триггерную терапию, специфическую технику дыхания, релаксации и ме-



Диагностический подход при ХТБ и СХТБ (адаптировано из [1])

тодику самоуправления [27]. КПТ применяется в составе комплексной программы лечения и реабилитации пациентов с ХТБ (СХТБ).

В неврологической практике для лечения миофасциального болевого синдрома мышц тазового дна используется широкий спектр лекарственных средств. Наиболее часто

подхода, основанного на патогенезе, биопсихосоциальной модели и действующих клинических рекомендациях. Достичь успеха в лечении ХТБ позволят применение современных средств управления болью, создание междисциплинарных центров боли, использование принципов персонализированной медицины.

### Заключение

Таким образом, диагностика ХТБ требует мультидисциплинарного

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. EAU Guidelines. *EAU Annual Congress*. Copenhagen; 2018. 84 p.
- Зайцев АВ, Шаров МН, Кан ЯД и др. Хроническая тазовая боль. Современное мультимодальное представление о проблеме. Перспективы диагностики и лечения. *Российский журнал боли*. 2015;(2):3–8. [Zaitsev AV, Sharov MN, Kan YD, et al. Chronic pelvic pain. The modern-day multimodal idea of the problem. Promises for diagnosis and treatment. *Rossiyskiy Zhurnal Bol*. 2015;(2):3–8. (In Russ.)].
- Aziz Q, Giamberardino MA, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):69–76. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001362.
- Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):28–37. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001390.
- Turk DC, Okifuji A. Psychological factors in chronic pain: Evolution and revolution. *J Consult Clin Psychol*. 2002 Jun;70(3):678–90. doi: 10.1037//0022-006x.70.3.678
- Piontek K, Ketels G, Albrecht R, et al. Somatic and psychosocial determinants of symptom severity and quality of life in male and female patients with chronic pelvic pain syndrome. *J Psychosom Res*. 2019 May;120:1–7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.02.010. Epub 2019 Feb 21.
- Nickel JC, Shoskes D, Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *J Urol*. 2009 Jul;182(1):155–60. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.122. Epub 2009 May 17.
- Magri V, Marras E, Restelli A, et al. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPOINTs phenotyped patients. *Exp Ther Med*. 2015 Mar;9(3):658–666. Epub 2014 Dec 19.
- Шаров МН, Рачин АП, Зайцев АВ и др. Дисфункциональное неврологическое расстройство — хроническая тазовая боль. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2014;114(2):76–80. [Sharov MN, Rachin AP, Zaitsev AV, et al. The dysfunctional neurologic disorder — chronic pelvic pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(2):76–80. (in Russ.)].
- Шульпекова ЮО. Хроническая тазовая боль у женщин. *Русский Медицинский Журнал*. 2011;19(20):1227–32. [Shul'pekova YuO. Chronic pelvic pain in women. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2011; 19(20):1227–32. (In Russ.)].
- Bharucha AE, Wald A, Enck P, et al. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2016 Mar 25. pii: S0016-5085(16)00175-X. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.009. [Epub ahead of print]
- Loving S, Thomsen T, Jaszczak P, Nordling J. Pelvic floor muscle dysfunctions are prevalent in female chronic pelvic pain: A cross-sectional population-based study. *Eur J Pain*. 2014 Oct;18(9):1259–70. doi: 10.1002/j.1532-2149.2014.485.x. Epub 2014 Apr 3.
- Zermann D, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt R. Chronic prostatitis: a myofascial pain syndrome? *Infect Urol*. 1999;12:82–92.
- Баринов АН. Тоннельные невропатии: обоснование патогенетической терапии. *Врач*. 2012;(4):31–7. [Barinov AN. Entrapment neuropathies: rationale for pathogenetic therapy. *Vrach*.

- 2012;(4):31-7. (In Russ.).
15. Harms BA, DeHaas DR Jr, Starling JR. Diagnosis and management of genitofemoral neuralgia. *Arch Surg.* 1984 Mar;119(3):339-41.
16. ter Meulen BC, Peters EW, Wijmuller A, et al. Acute scrotal pain from idiopathic ilioinguinal neuropathy: diagnosis and treatment with EMG-guided nerve block. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007 Jul;109(6):535-7. Epub 2007 May 4. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.03.011
17. Bohrer JC, Chen CC, Walters MD. Pudendal neuropathy involving the perforating cutaneous nerve after cystocele repair with graft. *Obstet Gynecol.* 2008 Aug;112(2 Pt 2):496-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e31817f19b8.
18. Labat JJ, Riant T, Robert R, et al. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *NeuroUrol Urodyn.* 2008;27(4):306-10. doi: 10.1002/nau.20505
19. Zaitcev AV, Sharov MN, Ratchin AP, et al. The quantitative sensory testing in phenotyping patients with chronic pelvic pain. *Int J Urol.* 2019 Jun;26 Suppl 1:76-86. doi: 10.1111/iju.13980.
20. Ambler N, Williams AC, Hill P, et al. Sexual difficulties of chronic pain patients. *Clin J Pain.* 2001 Jun;17(2):138-45.
21. Fry RP, Crisp AH, Beard RW. Patients' illness models in chronic pelvic pain. *Psychother Psychosom.* 1991;55(2-4):158-63. doi: 10.1159/000288424
22. Fleming MP, Paice JA. Sexuality and chronic pain. *Journal of Sex Education and Therapy.* 2001;26:204-14. doi: 10.1080/01614576.2001.11074415
23. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM. American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol.* 2015 May;193(5):1545-53. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.086. Epub 2015 Jan 23.
24. Шевцова ГЕ, Исайкин АИ, Парфенов ВА. Когнитивно-поведенческая терапия как компонент междисциплинарной программы лечения послеоперационной неонкологической боли. *Российский журнал боли.* 2018; (1):64-9. [Shevtsova GE, Isaikin AI, Parfenov VA. Cognitive-behavioral therapy as part of an interdisciplinary program for the treatment of post-operative non-cancer pain. *Rossiiskii zhurnal boli.* 2018;1(55):64-9. (In Russ.)].
25. Till SR, Wahl HN, As-Sanie S. The role of nonpharmacologic therapies in management of chronic pelvic pain: what to do when surgery fails. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017 Aug;29(4):231-239. doi: 10.1097/GCO.0000000000000376.
26. Beissner F, Preibisch C, Schweizer-Arau A, et al. Psychotherapy with somatosensory stimulation for endometriosis-associated pain: the role of the anterior hippocampus. *Biol Psychiatry.* 2018 Nov 15;84(10):734-742. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.01.006. Epub 2017 Jan 16.
27. Brü nahl CA, Klotz SGR, Dybowski C, et al. Combined Cognitive-Behavioural and Physiotherapeutic Therapy for Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome (COMBI-CPPS): study protocol for a controlled feasibility trial. *Trials.* 2018 Jan 9;19(1):20. doi: 10.1186/s13063-017-2387-4.
28. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, редакторы. Неврология: национальное руководство. 2-е изд. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 880 с. [Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, editors. *Nevrologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Neurology: a national guide]. 2nd ed. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 880 p.].
29. Давыдов ОС, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018;(4):5-41. [Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Rossiiskii zhurnal boli.* 2018;(4):5-41. (In Russ.)].
30. Carmel M, Lebel M, Tu le M. Pudendal nerve neuromodulation with neurophysiology guidance: a potential treatment option for refractory chronic pelvi-perineal pain. *Int Urogynecol J.* 2010 May;21(5):613-6. doi: 10.1007/s00192-009-1054-z. Epub 2009 Dec 12.
31. Robert R, Labat JJ, Bensignor M, et al. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation. *Eur Urol.* 2005 Mar;47(3):403-8. doi: 10.1016/j.eururo.2004.09.003

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.02.2020/13.3.2020/16.03.2020

### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Рачин С.А. <https://orcid.org/0000-0001-9771-4621>

Шаров М.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9634-346X>

Зайцев А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3044-1424>

Тынтерова А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>

Нувахова М.Б. <https://orcid.org/0000-0002-4837-535X>

Прокофьева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>

Парсамян Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6509-5958>

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

Рачин А.П. <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>



# Фармакогенетика безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя: гаплотипический и комбинаторный анализ полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов

Ивашенко Д.В.<sup>1</sup>, Терещенко О.В.<sup>2</sup>, Темирбулатов И.И.<sup>1</sup>, Акмалова К.А.<sup>1</sup>, Гришина Е.А.<sup>1</sup>, Застрожин М.С.<sup>1,3</sup>, Савченко Л.М.<sup>1</sup>, Брюн Е.А.<sup>1,3</sup>, Сычев Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ Департамента здравоохранения г. Москвы «Московский научно-практический центр наркологии», Москва  
<sup>1</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 115230, Москва, Каширское шоссе, 34; <sup>3</sup>Россия, 109390, Москва, ул. Люблинская, 37/1

Феназепам – бензодиазепиновый транквилизатор, широко применяемый в России. Метаболизм феназепама осуществляется изоферментами цитохрома P450 семейства CYP3A. Поскольку их субстраты имеют сходство к P-гликопротеину, возможно влияние полиморфных вариантов гена ABCB1 на безопасность данного препарата.

**Цель исследования** – анализ ассоциации полиморфизмов генов CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и ABCB1 с безопасностью терапии феназепамом при синдроме отмены алкоголя (СОА).

**Пациенты и методы.** В исследование было включено 102 пациента с диагнозом неосложненного СОА (F10.30 по МКБ-10). Все пациенты наблюдались 6 сут, в течение которых принимали феназепам. У каждого пациента было взято 5 мл венозной крови для генотипирования. Носительство полиморфных вариантов CYP3A4\*22, CYP3A5\*3, CYP2C9\*2, \*17, CYP2C9\*2, ABCB1 3435C>T, 1236C>T и 2677G>T/A определялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. На 6-е сутки оценивалась безопасность проводимой терапии посредством шкалы оценки нежелательных эффектов (UKU Side Effect Rating Scale). Статистическая обработка проведена в программе SPSS Statistics 21.0. Гаплотипический и комбинаторный анализ выполнен с помощью программы SNPStats.

**Результаты и обсуждение.** Большая субъективная выраженность неблагоприятных реакций (НР) была показана для гомозигот ABCB1 1236C>T CC (отношение шансов, ОШ 2,154; 95% доверительный интервал, ДИ 1,271–3,650; p=0,014) и ABCB1 2677G>T GG (ОШ 2,154; 95% ДИ 1,271–3,650; p=0,014). Комбинаторный анализ, напротив, выявил роль полиморфных аллелей ABCB1 3435C>T, 1236C>T и 2677G>T как предикторов большей субъективной выраженности НР. Статистически значимыми были следующие сочетания полиморфных вариантов гена ABCB1 3435-1236-2677 и изоферментов цитохрома P450: T-T-T-CYP3A5\*3 (ОШ 5,03; 95% ДИ 1,65–15,34; p=0,0056); T-T-T-CYP2C9\*1 (ОШ 3,61; 95% ДИ 1,31–9,92; p=0,015); T-T-T-CYP2C19\*1 (ОШ 2,52; 95% ДИ 1,05–6,08; p=0,042). Также установлена ассоциация нарушений концентрации внимания с носительством T-T-T-CYP2D6\*1 (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,08–6,13; p=0,035).

**Заключение.** Носительство гаплотипа ABCB1 3435-2677-1236 (T-T-T) значимо связано с усилением выраженности НР у пациентов с СОА, принимающих феназепам.

**Ключевые слова:** феназепам; синдром отмены алкоголя; фармакогенетика; гаплотипы; цитохромы P450; P-гликопротеин.

**Контакты:** Дмитрий Алексеевич Сычев; [Dmitry.alex.sychev@gmail.com](mailto:Dmitry.alex.sychev@gmail.com)

**Для ссылки:** Ивашенко ДВ, Терещенко ОВ, Темирбулатов ИИ и др. Фармакогенетика безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя: гаплотипический и комбинаторный анализ полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):17–22. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-17-22

## Pharmacogenetics of the safety of phenazepam in alcohol withdrawal syndrome: haplotype and combinatorial analyses of polymorphic variants in the pharmacokinetic factor genes

Ivashchenko D.V.<sup>1</sup>, Tereshchenko O.V.<sup>2</sup>, Temirbulatov I.I.<sup>1</sup>, Akmalova K.A.<sup>1</sup>, Grishina E.A.<sup>1</sup>, Zastrozhin M.S.<sup>1,3</sup>, Savchenko L.M.<sup>1</sup>, Bryun E.A.<sup>1,3</sup>, Sychev D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>Mental Health Research Center, Moscow; <sup>3</sup>Moscow Research and Practical Center of Addictions, Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>1</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>2</sup>34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115230, Russia;

<sup>3</sup>37/1, Lyublinskaya St., Moscow 109390, Russia

Phenazepam is a benzodiazepine tranquilizer that is widely used in Russia. The drug is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) isozymes. Since their substrates have an affinity for P-glycoprotein, the polymorphic variants in the ABCB1 gene may affect the safety of this drug.

**Objective:** to analyze associations between the CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and ABCB1 gene polymorphisms and the safety of phenazepam treatment for alcohol withdrawal syndrome (AWS).

**Patients and methods.** The investigation enrolled 102 patients diagnosed with uncomplicated AWS (ICD-10 code F10.30). All the patients were followed up for 6 days within which they took phenazepam. 5-ml venous blood samples were collected from each patient for genotyping. The carriage of CYP3A4\*22, CYP3A5\*3, CYP2C19\*2, CYP2C19\*17, CYP2C9\*2, ABCB1 3435C>T, 1236C>T, and 2677G>T/A polymorphic variants was determined by a real-time polymerase chain reaction assay. Therapy safety was evaluated using the UKU Side-Effect Rating Scale on day 6. Statistical analysis was carried out with SPSS Statistics 21.0. Haplotype and combinatorial analyses were performed using SNPStats.

**Results and discussion.** The greater subjective severity of adverse reactions (ARs) was shown for the homozygotes of ABCB1 1236C>T CC (odds ratio (OR), 2.154; 95% confidence interval (CI), 1.271–3.650;  $p=0.014$ ) and ABCB1 2677G>T GG (OR, 2.154; 95% CI, 1.271–3.650;  $p=0.014$ ). On the contrary, a combinatorial analysis revealed the role of ABCB1 3435C>T, 1236C>T, and 2677G>T polymorphic alleles as predictors for the greater subjective severity of ARs. The following statistically significant polymorphic variant combinations were ABCB1 3435-1236-2677 and T-T-T-CYP3A5\*3 isozymes (OR=5.03; 95% CI, 1.65–15.34;  $p=0.0056$ ); T-T-T-CYP2C9\*1 (OR=3.61; 95% CI, 1.31–9.92;  $p=0.015$ ); T-T-T-CYP2C19\*1 (OR=2.52; 95% CI, 1.05–6.08;  $p=0.042$ ). Attention disorders were also established to be associated with the carriage of T-T-T-CYP2D6\*1 (OR=2.58; 95% CI, 1.08–6.13;  $p=0.035$ ).

**Conclusion.** The carriage of ABCB1 3435-2677-1236 (T-T-T) haplotype is significantly associated with the greater severity of ARs in phenazepam-treated patients with AWS.

**Keywords:** phenazepam; alcohol withdrawal syndrome; pharmacogenetics; haplotypes; cytochromes P450; P-glycoprotein.

**Contact:** Dmitry Alekseevich Sychev; [Dmitry.alex.sychev@gmail.com](mailto:Dmitry.alex.sychev@gmail.com)

**For reference:** Ivashchenko DV, Tereshchenko OV, Temirbulatov II, et al. Pharmacogenetics of the safety of phenazepam in alcohol withdrawal syndrome: haplotype and combinatorial analyses of polymorphic variants in the pharmacokinetic factor genes. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):17–22. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-17-22

Феназепам – бензодиазепиновый транквилизатор, который широко применяется на территории России по ряду показаний: купирование синдрома отмены алкоголя (СОА), тревожные и панические расстройства, психотические состояния и др. Прием феназепама сопряжен с развитием нежелательных реакций (НР) разной степени тяжести [1], однако персонализированные подходы к его назначению в реальной клинической практике ранее не изучались.

Метаболизм бензодиазепиновых транквилизаторов осуществляется изоферментами цитохрома P450 CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C19 [2]. Имеются также сообщения о роли в этом процессе CYP2D6 и CYP2C9 [3, 4]. Установлено, что изоферменты CYP3A4 и CYP3A5 – основные факторы метаболизма феназепама [2, 5]. Роль генов CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19 в прогнозировании риска развития отдельных НР была показана нами ранее в клиническом фармакогенетическом исследовании [6].

Гены изоферментов CYP3A4 и CYP3A5 располагаются на соседних локусах 7-й хромосомы [7]. Благодаря структурной близости их молекул до 85% субстратов являются для них общими [8]. CYP3A5 часто составляет не менее 50% экспрессируемых изоферментов семейства CYP3A [7, 8]. Ген CYP3A4 является низкополиморфным, особенно у европеоидов [7]. CYP3A5 считается высокополиморфным – описано до 25 его аллельных вариантов (обозначаются как \*1п\*9); функциональным аллелем считается CYP3A5\*1 [9]. У европеоидов очень распространен полиморфный вариант гена CYP3A5\*3 (*rs776746*, A>G), который характеризуется сниженной экспрессией фермента – носители генотипа CYP3A5\*3/\*3 не экспрессируют его вовсе [9]. При носительстве CYP3A5\*1 более 50% субстратов CYP3A метаболизируются изоферментом CYP3A5. По разным данным, от 82 до 95% европеоидов являются носителями CYP3A5\*3 или аллеля G данного полиморфизма [9].

Ген CYP2C19 насчитывает более 30 полиморфных вариантов (от CYP2C19\*1A до \*35) [10]. Основными полиморфизмами, ассоциированными с замедлением скорости метаболизма субстратов CYP2C19, являются CYP2C19\*2 и

CYP2C19\*3 [10]. Другой активно изучаемый полиморфизм (CYP2C19\*17) связан с ускорением метаболизма субстратов CYP2C19, так как приводит к увеличению экспрессии белка в печени даже при гетерозиготном носительстве [11].

Активность CYP2C9 также является генетически детерминированной [12]. Два наиболее клинически значимых полиморфных варианта гена CYP2C9 – CYP2C9\*2 (*rs1799853*) и CYP2C9\*3 (*rs1057910*). Их носительство ассоциировано с замедлением активности изофермента CYP2C9 [12]. Изофермент цитохрома P450 CYP2D6 считается вторым по значимости метаболизатором лекарственных средств (ЛС) – он осуществляет оксидацию (I фаза метаболизма) 30–35% применяемых медикаментов [13]. Кроме того, CYP2D6 участвует в метаболизме большинства психотропных препаратов [13]. Активность данного цитохрома генетически детерминирована; ген CYP2D6 – высокополиморфный, на сегодня известно более 100 его вариантов [12, 13]. Полиморфизмы CYP2D6\*3, \*4, \*5, \*6 связаны с медленной скоростью метаболизма (низкая активность, низкая экспрессия белка), CYP2D6\*10, \*17, \*29 и \*41 – с «промежуточным» типом метаболизма; дупликация или мультипликация активных аллельных вариантов CYP2D6\*1 и \*2 приводит к повышенной активности изофермента [13]. Но стоит повторить, что роль CYP2D6 в метаболизме бензодиазепиновых транквилизаторов незначительна, в частности, он принимает участие в метаболизме бромазепама [4].

Важно учитывать не только метаболизм ксенобиотиков в печени, но и роль транспортных белков – их влияние на плазменную концентрацию препаратов бывает очень велико. Ген ABCB1 (multidrug resistance gene 1 – MDR1) кодирует транспортный белок P-гликопротеин (P-гр) из семейства АТФ-зависимых трансмембранных переносчиков [14]. Более высокая активность P-гр сопровождается снижением всасывания ЛС и его проникновения через гематоэнцефалический барьер [15]. Известно, что P-гр и цитохром CYP3A4 имеют общие субстраты: следовательно, генетические полиморфизмы ABCB1 могут значимо влиять на эффективность и безопасность субстратов CYP3A4 [16]. Наи-

более изученными полиморфизмами *ABCB1* считаются: *1236C>T*, *2677G>T/A* и *3435C>T*. На примере полиморфизма *3435C>T* впервые было показано, что ген *ABCB1* влияет на биодоступность ЛС в организме [14]. Носительство генотипа *3435TT* приводит к снижению экспрессии белка-переносчика, в результате повышается проницаемость мембранных барьеров для ЛС. В фармакогенетических исследованиях с этим связывают возрастание уровня в плазме крови субстратов P-гр, а также более стойкий эффект психотропных средств [17]. Обратная картина – лекарственная резистентность – наблюдается у носителей генотипа *3435CC*, ее объясняют повышенной экспрессией P-гр и, как следствие, снижением проникновения ЛС через мембраны [18]. Однако данные метаанализа не подтвердили связь полиморфизма *3435C>T* с резистентностью к антиконвульсантам [19]. Несмотря на опровержения, этот биомаркер активно изучается с целью использования его при персонализированном подходе к фармакотерапии [14].

Поскольку феназепам зарегистрирован только в некоторых странах, в литературе отсутствуют публикации, посвященные его фармакогенетическим исследованиям. Таким образом, необходимо изучение ассоциации фармакогенетических биомаркеров с безопасностью применения феназепама в клинической практике. Полученные данные могут указывать на генетические факторы риска и других бензодиазепиновых транквилизаторов, что является актуальным ввиду их широкой распространенности в клинической практике.

**Цель** исследования – оценка влияния полиморфизмов генов *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* и *ABCB1* на профиль безопасности феназепама при СОА с помощью гаплотипического анализа.

**Пациенты и методы.** В исследование вошли 102 пациента мужского пола с диагнозом неосложненного СОА (F10.30 по МКБ-10), страдавшие синдромом алкогольной зависимости (F10.2 по МКБ-10). Включение в исследование происходило в первые 24 ч после госпитализации. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии включения:** 1) возраст от 18 до 55 лет с целью нивелирования влияния возрастных особенностей на безопасность бензодиазепинов; 2) отсутствие осложнений СОА на момент госпитализации; 3) отсутствие коморбидного психического расстройства; 4) отсутствие противопоказаний для приема транквилизаторов из группы бензодиазепинов; 5) отрицательный экспресс-тест на наркотики при госпитализации; 6) согласие пациента на участие в исследовании. **Критерии не включения:** 1) несоответствие любому из критериев включения; 2) наличие хронического соматического заболевания в стадии декомпенсации, требующего лечения в отделении интенсивной терапии. **Критерии исключения:** 1) развитие тяжелых осложнений СОА (делирий, судорожные припадки); 2) непереносимость транквилизаторов из группы бензодиазепинов; 3) отказ больного от продолжения участия в исследовании.

Динамическое наблюдение за участниками исследования продолжалось 5 сут, согласно общепринятым клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи при СОА. В этот период пациенты получали детоксикационную и медикаментозную терапию, в состав которой обязательно входил транквилизатор из группы бензодиазе-

пинов. В 100% случаев применялся феназепам (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин; Фензитат, таблетки по 1 мг, ОАО «Татхимфармпрепарат», Казань, Россия). Кроме того, небольшое число пациентов принимали карбамазепин (таблетки по 200 мг, ЗАО «АЛСИ Фарма» Москва, Россия) и/или Паглюферал 3 (содержит фенобарбитал, папаверин, кальция глюконат, бромизовал, кофеин-бензоат натрия, таблетки по 100 мг, ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», Москва, Россия). Назначение карбамазепина во время купирования СОА проводилось по усмотрению лечащего врача, суточная доза всегда составляла 300 мг. Паглюферал также назначался по усмотрению лечащего врача в дозе 200 мг на ночь для усиления снотворного эффекта бензодиазепинов. На 6-е сутки оценивали наличие НР с помощью шкалы оценки нежелательных эффектов (UKU Side-Effects Rating Scale), а также брали для анализа 5 мл венозной крови. Кровь замораживали при  $-70^{\circ}\text{C}$  и транспортировали в лабораторию для выделения ДНК и генотипирования.

**Лабораторные исследования.** ДНК выделяли сорбентным методом с использованием реактивов ЗАО «Синтол» (Москва, Россия). Количество и качество экстрагированной ДНК тестировали на пригодность для последующих ферментативных реакций с помощью спектрофотометра для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, США). В каждый раунд экстракции включали контроль на контаминацию ДНК Homo sapiens. Образцы ДНК хранились в элюирующем буфере при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Определение полиморфных вариантов генов *CYP3A4\*22*, *CYP3A5\*3*, *CYP2C19\*2*, *\*17*, *CYP2C9\*2*, *ABCB1 3435C>T*, *1236C>T* и *2677G>T/A* осуществляли с помощью коммерческих наборов для амплификации (детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System, Bio-Rad, США). Метод полимеразной цепной реакции основан на многократном избирательном копировании определенного участка ДНК посредством фермента ДНК-зависимой ДНК-полимеразы в условиях *in vitro*.

**Обработка результатов.** Для статистической обработки результатов использовали программу SPSS Statistics 21.0. Анализ ассоциаций проводили с помощью критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Чувствительность и специфичность биомаркеров рассчитывали с применением таблицы сопряженности  $2 \times 2$ , точного критерия Фишера. Для установления предиктивной роли полиморфных вариантов в отношении риска развития непереносимости феназепама был проведен логистический регрессионный анализ. Для гаплотипического анализа использован онлайн-инструмент SNPStat [20], реализованный на основе метода логистического регрессионного анализа. Под гаплотипическим анализом подразумевается анализ ассоциаций полиморфизмов одного гена с фенотипическим признаком (в данном случае – конкретной НР, согласно шкале UKU Side Effects Rating Scale). Мы также включили в гаплотипический анализ сочетания полиморфных вариантов разных генов изоферментов цитохрома P450: *CYP3A5\*3*, *CYP2C9*, *CYP2C19*. Для коррекции значения *p* в результате проведения множественного анализа гаплотипов была введена поправка Бонферрони.

**Результаты.** Влияние одиночных полиморфизмов на риск развития НР при приеме феназепама. Данные о связи отдельных полиморфных вариантов *CYP3A5\*3*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2* с риском развития НР при приеме феназепама были опубликованы нами ранее [6].



Результаты гаплотипического анализа риска развития НР в комбинациях с полиморфизмами гена *ABCB1* в общей выборке пациентов ( $n=102$ )

НР	Гаплотип	Частота	ОШ (95% ДИ)	p	Значимость, согласно поправке Бонферрони
Большая выраженность по мнению пациента	<i>T-T-T-CYP3A5*3</i>	<i>ABCB1 3435-1236-2677-CYP3A5*3</i> 0,36	5,03 (1,65–15,34)	0,0056	<0,007
Большая выраженность по мнению пациента	<i>T-T-T-CYP2C9*1</i>	<i>ABCB1 3435-1236-2677-CYP2C9</i> 0,3383	3,61 (1,31–9,92)	0,015	<0,007
Большая выраженность по мнению пациента	<i>T-T-T-CYP2C19*1</i>	<i>ABCB1 3435-1267-2677-CYP2C19</i> 0,3136	2,52 (1,05–6,08)	0,042	<0,007
Нарушения концентрации внимания	<i>T-T-T-CYP2D6*1</i>	<i>ABCB1 3435-1236-2677-CYP2D6</i> 0,3473	2,58 (1,08–6,13)	0,035	<0,007

Генотип *ABCB1 3435C>T CC* играет протективную роль: снижает риск общей выраженности НР по мнению пациента (отношение шансов, ОШ=0,238; 95% доверительный интервал, ДИ 0,08–0,67;  $p=0,01$ ), чувствительность – 40%, специфичность – 14,3%.

Показано, что полиморфный вариант *ABCB1 1236C>T* является значимым предиктором развития НР при терапии феназепамом. Так, большая субъективная выраженность НР показана для гомозигот *CC* (ОШ 2,154; 95% ДИ 1,271–3,650;  $p=0,014$ ), чувствительность – 42,4% и специфичность – 82,6%. Аналогичные результаты получены для полиморфного варианта *ABCB1 2677G>T*: гомозиготы *GG* имели более высокий риск возникновения НР, согласно субъективной оценке пациента (ОШ 2,154; 95% ДИ 1,271–3,650;  $p=0,014$ ), чувствительность – 42,4%, специфичность – 82,6%. Наиболее вероятно, одинаковая частота обусловлена высокой сцепленностью полиморфизмов *1236C>T* и *2677G>T*.

Но выявлены также и особенные ассоциации для двух полиморфных вариантов *ABCB1*. В частности, носители аллеля *C* полиморфизма *ABCB1 1236C>T* чаще отмечали снижение концентрации внимания (ОШ 1,225; 95% ДИ 1,061–1,415;  $p=0,038$ ), чувствительность – 27,4%, специфичность – 94,4%; носители аллеля *G* полиморфизма *ABCB1 2677G>T* – нарушение аккомодации глаз (ОШ 1,324; 95% ДИ 1,177–1,489;  $p=0,045$ ); носители генотипа *TT* ни разу не указали на данный побочный эффект, поэтому расчет чувствительности и специфичности не представлялся возможным.

**Логистическая регрессия.** Был проведен логистический регрессионный анализ, в который как ковариаты были включены полиморфные варианты *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*, *ABCB1 3435C>T*, *1236C>T*, *2677G>T*; в качестве независимой переменной выступало наличие НР по субъективной оценке пациента. Модель строилась методом обратного отбора ковариат с пошаговым исключением и является надежной по предиктивной роли:  $V=1,073$ ; стандартная ошибка = 0,227;  $\text{Exp}(V)=2,923$ ;  $p=0,0001$ .

В результате значимый вклад в риск развития НР внесли только полиморфный вариант *CYP3A5\*3* (ОШ 3,242; 95% ДИ 1,048–10,280;  $p=0,041$ ). Показана предиктивная

роль генотипа *CC* локуса *ABCB1 3435C>T* (ОШ 0,216; 95% ДИ 0,076–0,611;  $p=0,004$ ). Это означает, что отсутствие аллеля *T*, ассоциированного со снижением активности Р-gp, уменьшает риск развития побочных реакций на феназепам.

**Гаплотипический и комбинаторный анализ.** Ранее нами было установлено наличие определенных ассоциаций между гаплотипами полиморфных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450, и параметрами безопасности феназепама [6]. В частности, гаплотип *CYP3A5\*3-CYP2C19\*2-CYP2C19\*17 G-G-T* был связан с нарушением концентрации внимания (ОШ 2,86; 95% ДИ 0,96–8,50;  $p=0,061$ ), частота гаплотипа – 22,2%. Остальные гаплотипы демонстрировали протективный эффект: они ассоциировались с меньшим риском развития НР у пациентов [6].

**Анализ ассоциаций комбинаций гаплотипов *ABCB1* и полиморфизмов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450.** Ряд значимых результатов был получен при анализе ассоциации исследуемых полиморфизмов с параметрами безопасности феназепама в комбинациях из полиморфных вариантов гена *ABCB1* и одного из генов системы цитохрома P450. Наличие гаплотипа *ABCB1 3435-1236-2677-CYP2D6\*4 (T-T-T-CYP2D6\*1)* повышало риск развития нарушений концентрации внимания.

Носительство *ABCB1 3435-1236-2677-CYP3A5\*3 (T-T-T-CYP3A5\*3)* было ассоциировано с ухудшением переносимости терапии по субъективной оценке пациента, аналогичная закономерность была прослежена для гаплотипов *ABCB1 3435-1236-2677-CYP2C9 (T-T-T-CYP2C9\*1)* и *ABCB1 3435-1267-2677-CYP2C19 (T-T-T-CYP2C19\*1)*. Подробные данные представлены в таблице.

**Обсуждение.** Установлено, что полиморфные варианты гена *ABCB1* ассоциированы с НР феназепама у пациентов с СОА. В нашем исследовании носительство полиморфного аллеля *ABCB1* в составе гаплотипа приводило к увеличению вероятности развития НР. Но отдельные полиморфные варианты *ABCB1 1236C>T* и *2677G>T/A* продемонстрировали парадоксальные ассоциации: гомозиготы «дикого» типа значимо соотносились с ухудшением переносимости феназепама. Но гаплотипический и комбинаторный анализ не подтвердил данные находки.



Носительство полиморфизма гена *ABCB1* должно приводить к сниженной активности эффлюксного транспортера Р-гр, что выражается в повышении плазменной концентрации ЛС, большей выраженности НР у пациента. До настоящего времени практически не проводилось исследований, посвященных влиянию полиморфных вариантов *ABCB1* на безопасность бензодиазепинов, что затрудняет сравнение полученных нами данных с результатами других авторов. В нашей работе обнаружены ассоциации, подтверждающие участие Р-гр в метаболизме феназепама: есть значимые ассоциации полиморфных вариантов *ABCB1* с параметрами безопасности данного препарата.

В настоящем исследовании наиболее значимым является влияние комбинации *ABCB1 1236-2677-3435* и *CYP3A5\*3* на большую выраженность НР, субъективно ощущаемую пациентом. Другие выявленные ассоциации комбинаций были статистически незначимыми после введения поправки Бонферрони на множественные сравнения. Но стоит отметить, что гаплотипы *ABCB1* в остальных случаях сочетались с «дикими» генотипами *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6*. Таким образом, выявлено ухудшение переносимости феназепама у пациентов со сниженной функцией Р-гр

при условии нормальной активности изоферментов *CYP3A5*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6*. Это говорит о важной роли белка-переносчика в фармакокинетике препарата, а также о его клиническом значении как предиктора развития НР. Важно, что носительство полиморфного аллеля *CYP3A5\*3* в гетерозиготном состоянии приводит к нормальной активности данного изофермента, поэтому сочетание гаплотипа *ABCB13435-2677-1236 (T-T-T)* с *CYP3A5\*3* также укладывается в общую концепцию.

**Заключение.** Было установлено, что носительство гаплотипа *ABCB1 3435-2677-1236 (T-T-T)* значимо ассоциировано с усилением выраженности НР у пациентов с СОА, принимающих феназепам. Вклад данного гаплотипа являлся значимым при отсутствии носительства полиморфных вариантов генов изоферментов цитохрома Р450, участвующих в метаболизме феназепама. Таким образом, полиморфные варианты гена *ABCB1* являются значимыми прогностическими факторами безопасности применения феназепама. Однако ввиду наличия парадоксальных ассоциаций рекомендуется использовать гаплотипический анализ полиморфных вариантов *ABCB1 3435 C>T*, *2677 G>T*, *1236 C>T*.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ладыженский МЯ, Городничев АВ, Костюкова ЕГ. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? Современная терапия психических расстройств. 2014;(2):20-5. [Ladyzhenskii MYa, Gorodnichev AV, Kostyukova EG. Benzodiazepine anxiolytics: demand are they today? *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroivst*. 2014;(2):20-5. (In Russ.)].
- Fukasawa T, Suzuki A, Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*. 2007 Aug;32(4):333-41.
- Ham AC, Ziere G, Broer L, et al. CYP2C9 Genotypes Modify Benzodiazepine-Related Fall Risk: Original Results From Three Studies With Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jan;18(1):88.e1 88.e15.
- Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Oct;92(4):414-7. doi: 10.1038/clpt.2012.96.
- Ivashchenko DV, Rudik AV, Poloznikov AA, et al. Which cytochrome P450 does metabolize Phenazepam? Step by step in silico, in vitro and in vivo studies. *Drug Metab Pers Ther*. 2018 Jun 27;33(2):65-73. doi: 10.1515/dmpt-2017-0036.
- Ивашенко ДВ, Рыжикова КА, Созаева ЖА и др. Влияние полиморфизмов генов *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* на профиль безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя. Вестник РАМН. 2018;73(3):206-14. [Ivashchenko DV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZhA, et al. Impact of *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* Polymorphisms on Phenazepam Safety in Patients with Alcohol Withdrawal Syndrome. *Vestnik RAMN*. 2018;73(3):206-14. (In Russ.)].
- de Jonge H, Elens L, de Loo H, et al. The CYP3A4\*22 C>T single nucleotide polymorphism is associated with reduced midazolam and tacrolimus clearance in stable renal allograft recipients. *Pharmacogenomics J*. 2015 Apr;15(2):144-52. doi: 10.1038/tj.2014.49. Epub 2014 Oct 7.
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001 Apr;27(4):383-91.
- Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Sep;96(3):340-8. doi: 10.1038/clpt.2014.129. Epub 2014 Jun 13.
- Hiratsuka M. Genetic Polymorphisms and in Vitro Functional Characterization of CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 Allelic Variants. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(11):1748-1759.
- Fricke-Galindo I, Cespedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics J*. 2016 Apr;16(2):113-23. doi: 10.1038/tj.2015.70
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013 Apr;138(1):103-41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007. Epub 2013 Jan 16.
- Lerena A, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, et al. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014 Nov;10(11):1569-83. doi: 10.1517/17425255.2014.964204.
- Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, et al. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Jul;54(7):709-35. doi: 10.1007/s40262-015-0267-1.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9.
- Cascorbi I, Haenisch S. Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters and clinical implications. *Methods Mol Biol*. 2010;596:95-121
- Candiotti K, Yang Z, Xue L et al. Single-Nucleotide Polymorphism C3435T in the ABCB1 Gene is Associated with Opioid Consumption in Postoperative Pain. *Pain Med*. 2013 Dec;14(12):1977-84. doi: 10.1111/pme.12226. Epub 2013 Aug 19.
- Aronica E, Sisodiya SM, Gorter JA. Cerebral expression of drug transporters in epilepsy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012 Jul;64(10):919-29. doi: 10.1016/j.addr.2011.11.008. Epub 2011 Nov 29.
- Haerian BS, Lim KS, Tan CT, et al. Association of ABCB1 gene polymorphisms and their haplotypes with response to antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2011 May;12(5):713-25. doi: 10.2217/pgs.10.212. Epub 2011 Mar 11.
- Sole X, Guino E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006 Aug 1;22(15):1928-9. Epub 2006 May 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
8.01.2020/2.02.2020/3.03.2020

### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект №18-315-00005. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research, Projects No. 18-315-00005. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ивашенко Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>  
Терещенко О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5937-3395>  
Темирбулатов И.И. <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>  
Акмалова К.А. <http://orcid.org/0000-0003-3505-8520>  
Гришина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-5621-8266>  
Застрожин М.С. <https://orcid.org/0000-0002-3964-9726>  
Савченко Л.М. <http://orcid.org/0000-0002-2411-3494>  
Брюн Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7790-9595>  
Сычев Д.А. <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

# Эхографические особенности структуры атеросклеротических бляшек при каротидном ишемическом инсульте

Вишнякова А.Ю.<sup>1</sup>, Бердалин А.Б.<sup>1</sup>, Головин Д.А.<sup>1</sup>, Лелюк С.Э.<sup>2</sup>, Лелюк В.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва  
<sup>1</sup>Россия, 117342, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Оценка не только степени стеноза, но и структуры атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях может позволить выявить опасные для развития церебральных сосудистых событий атеромы у бессимптомных лиц.

**Цель исследования** – изучение эхоструктуры АСБ у пациентов в острейшем периоде каротидного ишемического инсульта (ИИ), анализ предикторов его развития по данным ультразвукового дуплексного сканирования (ДС).

**Пациенты и методы.** В основную группу включены результаты ДС 668 пациентов (370 мужчин и 298 женщин в возрасте  $63 \pm 11$  и  $69 \pm 9$  лет соответственно) с ИИ в бассейне средней мозговой артерии. Из 222 пациентов у 160 (72,1%) был атеротромботический подтип ИИ, у 56 (25,2%) – кардиоэмболический, у 4 (1,8%) – гемодинамический, у 2 (0,9%) – лакунарный. Группа контроля была сформирована из бессимптомных лиц ( $n=903$ ), сопоставимых с больными по полу и возрасту.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов с ИИ каротидные стенозы характеризовались более высокой степенью редукции просвета как внутренних сонных артерий (ВСА): правой ( $n$ ) –  $53 \pm 23\%$ , левой ( $л$ ) –  $54 \pm 24\%$ , так и общих сонных артерий (ОСА): с обеих сторон –  $40 \pm 12\%$  по сравнению с бессимптомными лицами:  $n$ ВСА –  $40 \pm 14\%$ ,  $л$ ВСА –  $39 \pm 15\%$ , обеих ОСА –  $32 \pm 9\%$ . При этом АСБ в сонных артериях в острейшем периоде ИИ достоверно чаще были однородными гипохогенными (21,2%) либо гетерогенными с гипохогенным компонентом (25,6%), а также чаще имели неровный контур ( $n$ ВСА – в 41,3% случаев,  $л$ ВСА – в 33,6%), по сравнению с таковыми у бессимптомных лиц (гипохогенность – 7,0 и 5,6% соответственно; неровный контур в  $n$ ВСА – 3,2%, в  $л$ ВСА – 4,0%).

В результате исследования сформирован комплекс эхопризнаков для первичного ультразвукового скрининга каротидных стенозов, проводимого с помощью рутинной методики ДС: степень стеноза ВСА и ОСА; однородность и гипохогенность АСБ в ВСА; неровный контур бляшки в сонных артериях. Бессимптомным лицам, имеющим АСБ с указанными признаками, рекомендуются дополнительные методы исследования, позволяющие с большей точностью выявить опасные для развития церебральных сосудистых событий бляшки, что поможет определить тактику их лечения.

**Заключение.** Атеромы в сонных артериях в острейшем периоде ИИ отличались от таковых у бессимптомных лиц рядом особенностей, выявленных при рутинном ультразвуковом ДС. Наиболее ценным индивидуальным прогностическим признаком развития каротидного ИИ явился неровный контур АСБ в сонных артериях.

**Ключевые слова:** каротидный ишемический инсульт; ультразвуковое дуплексное сканирование; атеросклероз сонных артерий; эхоструктура атеросклеротической бляшки.

**Контакты:** Анастасия Юрьевна Вишнякова; [vishau@yandex.ru](mailto:vishau@yandex.ru)

**Для ссылки:** Вишнякова АЮ, Бердалин АБ, Головин ДА и др. Эхографические особенности структуры атеросклеротических бляшек при каротидном ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):23–29.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-23-29

## Echographic features of the structure of atherosclerotic plaques in carotid ischemic stroke

Vishnyakova A.Yu.<sup>1</sup>, Berdalin A.B.<sup>1</sup>, Golovin D.A.<sup>1</sup>, Lelyuk S.E.<sup>2</sup>, Lelyuk V.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117342, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

An assessment of not only the degree of stenosis, but also the structure of atherosclerotic plaques (ASPs) in the carotid arteries can reveal atheromas that are dangerous for the development of cerebrovascular events in asymptomatic individuals.

**Objective:** to study the echostructure of ASPs in patients in the acutest period of carotid ischemic stroke (IS) and to analyze predictors for its development according to ultrasonic duplex scanning (DS).

**Patients and methods.** A study group included the results of DS in 668 patients (370 men and 298 women aged  $63 \pm 11$  and  $69 \pm 9$  years, respectively) with IS in the middle cerebral artery bed. Out of 222 patients, 160 (72.1%), 56 (25.2%), 4 (1.8%), and 2 (0.9%) people had atherothrombotic, cardioembolic, hemodynamic, and lacunar subtypes of IS, respectively. A control group consisted of 903 asymptomatic individuals matched to the patients for gender and age.

**Results and discussion.** In patients with IS, carotid stenoses were characterized by the higher degree of a reduction in the lumen of both the

internal carotid arteries (ICA): on the right (r) ( $53 \pm 23\%$ ) and left (l) ( $54 \pm 24\%$ ) sides, and the common carotid arteries (CCA): on both sides ( $40 \pm 12\%$ ) compared to asymptomatic individuals: rICA ( $40 \pm 14\%$ ), lICA ( $39 \pm 15\%$ ); and both CCAs ( $32 \pm 9\%$ ). At the same time, ASPs in the carotid arteries in the acutest period of IS were significantly more frequently homogeneous hypoechoic (21.2%) or heterogeneous with a hypoechoic component (25.6%), and also more frequently had an uneven contour in the rICA (41.3%) and lICA (33.6%), compared to those in asymptomatic individuals (hypoechoicity (7.0 and 5.6%, respectively); the uneven contour was in the rICA (3.2%) and lICA (4.0%).

The study indicated that a set of echo signs (the degree of stenosis in the ICA and CCA; the homogeneity and hypoechoicity of ASP in the ICA; the uneven contour of ASP in the carotid arteries) was formed for primary ultrasound carotid stenosis screening carried out using a routine DS technique. Additional studies that can more accurately identify ASPs that are dangerous for the development of cerebral vascular events are recommended for asymptomatic individuals with ASP and the above signs, which will determine their treatment policy.

**Conclusion.** Atheromas in the carotid arteries in the acutest period of IS are different from those in asymptomatic individuals by a number of features identified during routine ultrasonic DS. The most valuable individual prognostic sign of the development of carotid IS was the uneven contour of ASP in the carotid arteries.

**Keywords:** carotid ischemic stroke; ultrasonic duplex scanning; carotid artery atherosclerosis; atherosclerotic plaque echostructure.

**Contact:** Anastasia Yuryevna Vishnyakova; [vishau@yandex.ru](mailto:vishau@yandex.ru)

**For reference:** Vishnyakova AYu, Berdalin AB, Golovin DA, et al. Echographic features of the structure of atherosclerotic plaques in carotid ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):23–29.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2020-2-23-29

Атеросклероз сонных артерий – одна из главных причин развития каротидного ИИ [1]. Основными осложнениями атеросклероза, приводящими к возникновению инсульта, являются тромбоз в месте локализации атеросклеротической бляшки (АСБ) или фрагментация элементов бляшки либо тромба на ее поверхности с последующей артерио-артериальной атеро- или тромбоземболией [2, 3]. Выявление опасных (склонных к осложнению) бляшек в сонных артериях у бессимптомных пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний – ключевая диагностическая задача здравоохранения, а определение критериев «нестабильности» АСБ – одно из наиболее актуальных направлений исследований последних лет [4, 5]. К ведущим диагностическим методам, позволяющим оценить структуру и состояние покрышки АСБ, тесно взаимосвязанные с ее морфологией и характеризующие риск развития осложнений, относится ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС) [6–8].

**Цель исследования** – изучение эхоструктуры АСБ у лиц в остром периоде каротидного ИИ и анализ предикторов его развития по данным ультразвукового ДС.

**Пациенты и методы.** В исследование были включены результаты ультразвукового ДС 668 пациентов с ИИ в бассейне средней мозговой артерии, верифицированным клинически и по данным методов нейровизуализации. У 296 (44,3%) больных ИИ локализовался в правой и у 372 (55,7%) – в левой средней мозговой артерии. Обследование пациентов проводили в Научно-исследовательском институте цереброваскулярной патологии и инсульта на базе больницы №31 Москвы в период с 2007 по 2010 г. Среди лиц с инсультом было 370 (55,4%) мужчин 23–92 лет (средний возраст  $63 \pm 11$  лет) и 298 (44,6%) женщин 35–89 лет (средний возраст  $69 \pm 9$  лет). Патогенетический вариант ИИ установлен у 222 (33,2%) больных: у 160 (72,1%) – атеротромботический подтип, у 56 (25,2%) – кардиоэмболический, у 4 (1,8%) – гемодинамический и у 2 (0,9%) – лакунарный. В остальных 446 случаях подтип инсульта определить не удалось.

Группа контроля сформирована из случайной выборки бессимптомных лиц ( $n=903$ ), не имевших инсульта и направленных на УЗИ сосудов по разным причинам. Пациен-

ты группы контроля соответствовали группе больных с каротидным ИИ по полу и возрасту: среди них было 499 (55,3%) мужчин в 23–92 лет (средний возраст  $62 \pm 11$  лет) и 404 (44,7%) женщины 35–89 лет (средний возраст  $68 \pm 10$  лет). Наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в контрольной группе не оценивали.

Всем больным с инсультом и лицам контрольной группы проводилось высокоразрешающее ДС экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий по стандартной методике на ультразвуковых системах экспертного класса AcusonSequoia-512 и S-2000 (Siemens AG, ФРГ) электронными многочастотными широкополосными линейными датчиками с частотой сканирования от 5 до 9 МГц [6].

Статистическую обработку осуществляли с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 23.0 (IBM, США) и R software версии 3.3.2. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Проверка нормальности распределения количественных переменных проводилась при помощи построения частотных гистограмм и теста Колмогорова–Смирнова. Для качественных зависимых переменных сравнение частот между категориями независимых переменных выполняли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера. Для количественных зависимых переменных сравнение осуществляли посредством t-критерия Стьюдента для двух категорий, в случае большего количества категорий применялся дисперсионный анализ с последующими попарными сравнениями по методу Шеффе. Для поиска возможных эхографических предикторов развития ИИ использовали бинарную логистическую регрессию. Для уменьшения количества коррелирующих переменных применяли факторный анализ по методу главных компонент с варимакс-вращением по методу Кайзера.

**Результаты.** Частота выявления АСБ в общих (ОСА) и внутренних (ВСА) сонных артериях у больных с каротидным ИИ была сопоставима с таковой у лиц контрольной группы, хотя с учетом большого объема выборки и имела статистически значимые различия. Стенозы с редукцией просвета 50% и более были диагностированы в каждой из оцениваемых сонных артерий у лиц обеих групп, однако



Таблица 1. Частота выявления АСБ и степень сужения просвета сонных артерий у пациентов двух групп, %

Показатель	Артерия					
	пОСА	лОСА	пВСА	лВСА	пНСА	лНСА
Сужение просвета артерии >20%: контрольная группа (n=903) больные с ИИ (n=668)	50,9 62,8*	54,3 62,5*	97,9 93,9*	98,4 94,2*	80,5 52,2*	77,9 49,3*
Сужение просвета артерии ≥50%: контрольная группа (n=903) больные с ИИ (n=668)	0,5 4,0*	1,0 5,5*	6,0 15,1*	6,4 21,4*	1,5 2,1	1,4 2,4
Степень сужения просвета артерии**: контрольная группа (n=903) больные с ИИ (n=668)	32±8 40±12*	32±9 40±12*	40±14 53±23*	39±15 54±24*	39±14 50±17*	40±13 54±22*

**Примечание.** \* – значимые различия между группами (p<0,05); \*\* – данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Здесь и в табл. 2, 3: п – правая, л – левая сонная артерия. НСА – наружная сонная артерия.

значимо чаще в ВСА при ИИ. Средняя степень сужения просвета каждой из оцениваемых сонных артерий была статистически значимо больше при ИИ, чем у лиц контрольной группы (табл. 1).

При оценке однородности структуры АСБ в сонных артериях была выявлена статистически значимо (p<0,05) большая частота однородных АСБ при ИИ, чем в контроле (табл. 2). АСБ во внечерепных отделах сонных артерий при ИИ значимо чаще имели неровный контур, в редких случаях определялись кратеры; в контрольной группе АСБ крайне редко имели неровный контур, кратеров в них не выявлено ни в одном случае (см. табл. 2).

При анализе экзогенности АСБ, выявленных в экстракраниальных отделах сонных артерий, было обнаружено, что гипозоногенные АСБ и гетерогенные АСБ с преобладанием гипозоногенного компонента в структуре достоверно чаще встречались при ИИ, чем у бессимптомных пациентов контрольной группы; в свою очередь, гиперзоногенные АСБ, наоборот, чаще регистрировались в контроле (табл. 3). Бляшки умеренной экзогенности примерно с одинаковой

частотой встречались в сонных артериях у лиц обеих групп. Анэзоногенные АСБ и (или) гетерогенные АСБ с анэзоногенным компонентом регистрировались одинаково редко в обеих группах.

Ввиду идентичности паттернов различий между группами по каждой из сонных артерий было проведено межгрупповое сравнение общей совокупности АСБ. В результате проанализировано 366 однородных и 855 гетерогенные АСБ у больных с каротидным ИИ и 323 однородных и 1264 гетерогенных АСБ у бессимптомных лиц. Большую часть однородных АСБ как у больных с ИИ, так и в контроле составляли АСБ умеренной экзогенности (48,5% у больных с ИИ и 59,8% – в контроле). Однако однородные гипозоногенные АСБ при каротидном ИИ диагностировались достоверно чаще (p<0,0005) – в 21,2% случаев против 7,0% – у бессимптомных лиц. Однородные гиперзоногенные АСБ при ИИ и в контроле встречались примерно с равной частотой – в 30,1 и 31,7% случаев соответственно. Однородные анэзоногенные бляшки в обеих группах были зарегистрированы в единичных случаях – 0,3% у больных с ИИ и у 1,5% в контроле. Ге-

Таблица 2. Однородность структуры и контур АСБ в сонных артериях, доля (%)

Показатель	Артерия					
	пОСА	лОСА	пВСА	лВСА	пНСА	лНСА
Гетерогенная структура: контрольная группа больные с ИИ	73,1 (n=198) 63,0* (n=172)	65,9 (n=193) 62,5 (n=168)	87,3 (n=358) 75,3* (n=222)	83,2 (n=356) 76,3* (n=241)	88,8 (n=87) 88,2 (n=30)	82,8 (n=72) 64,7* (n=22)
Однородная структура: контрольная группа больные с ИИ	26,9 (n=73) 37,0* (n=101)	34,1 (n=100) 37,5 (n=101)	12,7 (n=52) 24,7* (n=73)	16,8 (n=72) 23,7* (n=75)	11,2 (n=11) 11,8 (n=4)	17,2 (n=15) 35,3* (n=12)
Ровный контур: контрольная группа больные с ИИ	98,5 (n=262) 76,7* (n=194)	97,2 (n=282) 75,1* (n=181)	96,5 (n=388) 54,1* (n=140)	96,0 (n=407) 62,1* (n=174)	99,0 (n=97) 52,9* (n=18)	98,9 (n=86) 72,7* (n=24)
Неровный контур: контрольная группа больные с ИИ	1,5 (n=4) 21,3* (n=54)	2,8 (n=8) 24,5* (n=59)	3,2 (n=13) 41,3* (n=107)	4,0 (n=17) 33,6* (n=94)	1,1 (n=1) 32,4* (n=11)	1,1 (n=1) 27,3* (n=9)
С кратером: больные с ИИ	2 (n=5)	0,4 (n=1)	2,7 (n=7)	2,9 (n=8)	11,8 (n=4)	0 (n=0)

**Примечание.** Расчет доли осуществлялся от количества АСБ с указанной характеристикой (здесь и в табл. 3). АСБ с кратером у пациентов контрольной группы не выявлено.

Таблица 3. Эхогенность АСБ в сонных артериях, %

Показатель	Артерия					
	пОСА	лОСА	пВСА	лВСА	пНСА	лНСА
Однородные анэхогенные и гетерогенные с преобладанием анэхогенного компонента АСБ:						
контрольная группа	0,7 (n=2)	0,7 (n=2)	0,5 (n=2)	0,0 (n=0)	0,0 (n=0)	0,0 (n=0)
больные с ИИ	0,0 (n=0)	0,4 (n=1)	1,0 (n=3)	0,3 (n=1)	0,0 (n=0)	2,9 (n=1)
Однородные гипоэхогенные и гетерогенные с преобладанием гипоэхогенного компонента АСБ:						
контрольная группа	5,2 (n=14)	5,5 (n=16)	7,6 (n=31)	7,2 (n=31)	4,1 (n=4)	6,9 (n=6)
больные с ИИ	16,5* (n=45)	16,7* (n=45)	32,5* (n=96)	33,2* (n=105)	17,6* (n=6)	26,5* (n=9)
Однородные умеренной эхогенности и гетерогенные с преобладанием компонента умеренной эхогенности АСБ:						
контрольная группа	25,8 (n=70)	30,4 (n=89)	15,1 (n=62)	16,1 (n=69)	14,3 (n=14)	13,8 (n=12)
больные с ИИ	30,0 (n=82)	33,5 (n=90)	18,3 (n=54)	21,8 (n=69)	23,5 (n=8)	20,6 (n=7)
Однородные гиперэхогенные и гетерогенные с преобладанием гиперэхогенного компонента АСБ:						
контрольная группа	68,3 (n=185)	63,5 (n=186)	76,8 (n=315)	76,6 (n=328)	81,6 (n=80)	79,3 (n=69)
больные с ИИ	53,5* (n=146)	49,4* (n=133)	48,1* (n=142)	44,6* (n=141)	58,8* (n=20)	50,0* (n=17)

гетерогенные АСБ, как видно из приведенных данных, диагностировались существенно чаще, чем однородные, в каждой из групп. Наиболее часто при этом имели место гетерогенные АСБ с преобладанием гиперэхогенного компонента — у 57,9% больных с ИИ и у 83,1% в контроле. Гетерогенные АСБ с преобладанием компонента умеренной эхогенности визуализированы в 15,9% случаев при ИИ и в 11,2% случаев в контроле. Напротив, гетерогенные АСБ с преобладанием гипоэхогенного компонента, как и однородные гипоэхогенные АСБ, значительно чаще ( $p < 0,0005$ ) выявлялись у больных с каротидным ИИ (25,6%), чем у бессимптомных пациентов (5,6%). Метод бинарной логистической регрессии позволил продемонстрировать, что из всех возможных сочетаний категорий однородности и эхогенности бляшек наибольшей ценностью в плане предсказания развития инсульта обладают однородные гипоэхогенные бляшки ( $p < 0,0005$ ; отношение шансов, ОШ 0,154).

Для выявления предикторов развития ИИ по данным ультразвукового ДС была использована бинарная логистическая регрессия. Однако наличие выраженных корреляций

между переменными, отражающими выраженность атеросклеротического процесса в разных сосудах, снижала надежность результатов регрессионного анализа. В связи с этим был применен факторный анализ, что позволило сократить количество переменных и сделало возможным полноценное использование бинарной логистической регрессии. В результате анализа с выделением факторов методом главных компонент с вращением варимакс с нормализацией по Кайзеру имеющиеся показатели были сведены к 13 производным переменным.

При последующем регрессионном анализе наиболее важными эхографическими предикторами развития каротидного ИИ оказались: однородность и эхогенность АСБ в ВСА, неровный контур АСБ в ОСА и ВСА, степень стеноза ОСА и ВСА (табл. 4).

Хотя общая чувствительность модели оказалась умеренной (площадь под кривой по данным ROC анализа = 0,776, см. рисунок), наличие перечисленных эхографических признаков по результатам ДС должно вызывать настороженность, поскольку ОШ для отдельных признаков вели-

Таблица 4. Основные предикторы развития каротидного ИИ по данным ультразвукового ДС (переменные факторного анализа названы по наиболее характерным компонентам)

Предикторы	p	ОШ	95% ДИ для ОШ	
			нижняя граница	верхняя граница
Однородность и эхогенность АСБ в ВСА	<0,0005	0,574	0,499	0,662
Степень стеноза ОСА	<0,0005	0,535	0,455	0,630
Неровность контура АСБ в ОСА и ВСА	<0,0005	0,290	0,234	0,361
Степень стеноза ВСА	<0,0005	0,534	0,460	0,619
Константа	0,001	1,219		

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

ко (сильно отличается от 1). Кроме того, из рисунка следует, что наиболее ценным индивидуальным прогностическим признаком является неровность контура АСБ в сонных артериях.

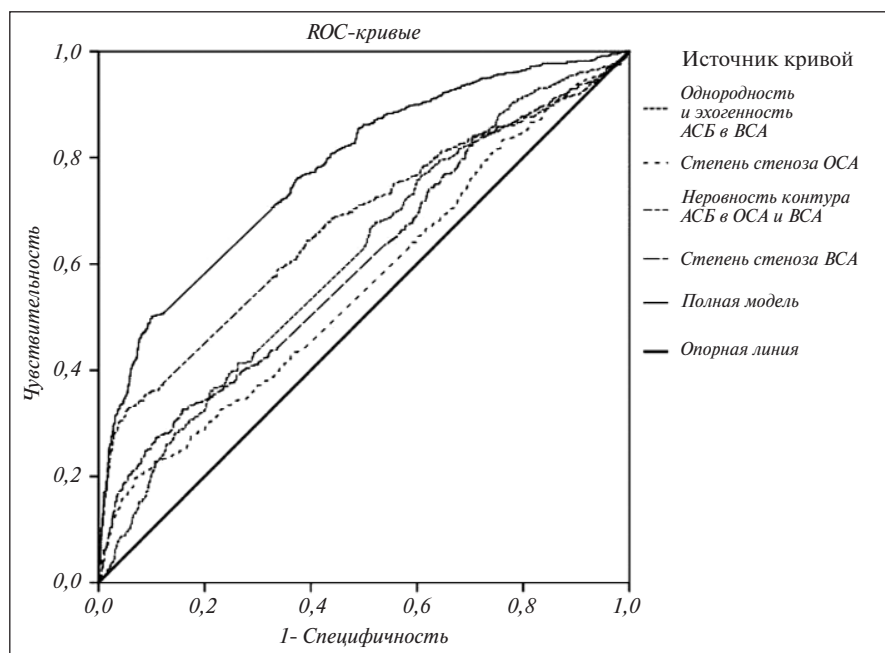
**Обсуждение.** Широкая распространенность ИИ в современной популяции, а также большие затраты на его лечение и последующую реабилитацию диктуют необходимость проведения первичной профилактики с применением как терапевтических, так и хирургических вмешательств [9]. Однако выявление бессимптомных пациентов с высоким риском развития ИИ представляет собой серьезную проблему. Как показали исследования, сплошной скрининг бессимптомного населения для выявления каротидных стенозов с редукцией просвета 50% и более считается нецелесообразным в виду низкой частоты распространенности таких стенозов в общей популяции [9, 10]. Представленные в нашей работе данные свидетельствуют о том, атеросклероз широко распространен среди бессимптомных лиц среднего и старшего возраста, однако стенозы с редукцией просвета сонных артерий 50% и более встречаются достаточно редко. В рекомендациях по хирургическому лечению как симптомных, так и бессимптомных стенозов учитывается степень стеноза [11]. Факторный анализ, проведенный в настоящем исследовании, подтверждает значимость степени стеноза, причем как ВСА, так и ОСА [12].

В настоящее время атеросклеротический процесс с рядом допущений относится к хроническим воспалительным патологическим состояниям с фазами циклической активности различного уровня, и все его стадии (от начала и формирования до развития осложнений бляшки) причисляются к воспалительным реакциям на повреждение, опосредованным специфическими цитокинами [13]. Появляются работы, указывающие на необходимость более пристального внимания к стенозам сонных артерий и малых градаций, в частности при эмболических ИИ с неустановленным источником эмболии, особенно у пациентов моложе 65 лет. В основе атеротромботического механизма развития ИИ у этих пациентов может лежать активация процессов воспаления в матриксе [14]. Таким образом, исследователи обращают внимание на необходимость ориентироваться и на особенности эхоструктуры АСБ. В настоящем исследовании также была проведена оценка эхографических характеристик бляшек и особенностей их покрышек, помимо учета степени стенозов.

Регистрируемая значимо большая частота выявления однородных гипоехогенных бляшек и гетерогенных бляшек с преобладанием гипоехогенного компонента у больных с ИИ по сравнению с сопоставимыми по полу и возрасту лицами контрольной группы также подтверждается ранее опубликованными данными. Так, большинство авторов обращают внимание на наличие однородных гипоехогенных бляшек как потенциально опасных в плане развития цереброваскулярных осложнений [15, 16]. По данным ряда авто-

ров, пациенты, перенесшие ИИ, достоверно отличались от бессимптомных лиц, сопоставимых по степени стеноза ВСА (степень стеноза в среднем 86% диаметра по критериям ECST – European Carotid Surgery Trial; диапазон 60–99%) и набору факторов риска развития сосудистых событий, низким уровнем медианы серой шкалы (соответствует гипоехогенным бляшкам), что может отражать наличие значительного по размеру липидного ядра, кровоизлияний, разрыва бляшки и уменьшения количества гладкомышечных клеток в ее составе [8, 15, 16]. Таким образом, гипоехогенность АСБ или наличие гипоехогенных компонентов в структуре гетерогенных АСБ могут расцениваться как признаки механической непрочности АСБ, а также свидетельствовать о воспалительных процессах в бляшке, которые способны привести к развитию осложнений [17, 18].

В свою очередь, неровный контур АСБ в сонных артериях, согласно представленным данным, служит наиболее ценным индивидуальным прогностическим признаком развития ИИ, что удалось убедительно показать статистически. Неровность контура АСБ в разных исследованиях трактовалась по-разному. Так, В.С. Шишкина и соавт. [19] установили, что поверхностные дефекты АСБ значительно чаще встречаются у пациентов, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку, чем у бессимптомных лиц, по данным морфологического и клинико-инструментального исследования АСБ, обусловливавших выраженные стенозы сонных артерий и удаленных при каротидных эндартерэктомиях. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что неровность контура АСБ без изъязвления не связана с наличием клинических симптомов, в отличие от кратеров в АСБ, которые подобную связь демонстрируют [8]. Под неровностью контура АСБ в настоящей работе подразумевалась любая неровность, включая наличие кратеров. Важно также, что неровность контура гипоехогенных АСБ могла быть связана с наличием микрократеров либо с тонкостью фиб-



Результаты ROC-анализа по отдельным факторным переменным и полной логистической регрессионной модели на их основе

розной покрышки с подлежащей под ней обширной гипоехогенной зоной, что могло обуславливать низкое качество визуализации собственно фиброзной покрышки в условиях отсутствия контрастирования. Как бы то ни было, наличие микрократеров или истончение покрышки «мягких» (гипоехогенных) АСБ можно расценивать само по себе как состояние с повышенным риском разрыва покрышки.

Настоящее исследование – поперечное обсервационное, отсутствие ретроспективного и проспективного наблюдения являются его ограничениями.

**Заключение.** Проведенное нами исследование позволило сформировать «комплекс» эхопризнаков, которые могут быть использованы при первичном ультразвуковом скрининге каротидных стенозов, проводимом с помощью

рутинной методики ДС. К ним можно отнести: степень стеноза ВСА и ОСА; однородность и гипоехогенность АСБ в ВСА (гипоехогенные либо гетерогенные с наличием гипоехогенных зон), а также неровный контур бляшки в сонных артериях (макро- и микрократеры, неравномерность фиброзной покрышки). Бессимптомным лицам, имеющим АСБ с вышеуказанными признаками, могут быть рекомендованы дополнительные методы исследования, позволяющие с большей точностью выявить опасные для развития церебральных сосудистых событий бляшки, что будет диктовать тактику их лечения. К таким методам относятся ДС с контрастным усилением, микроэмболодетекция и высокоразрешающая магнитно-резонансная томография для обнаружения признаков кровоизлияния в бляшке [20].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Скворцова ВИ, редактор. Инсульт. Клиническое руководство. Москва: МЕДпресс информ; 2008.
2. [Skvortsova VI, editor. *Insult. Klinicheskoe rukovodstvo* [Stroke. Clinical guide]. Moscow: MEDpress inform; 2008.]
3. Pelisek J, Eckstein H, Zerneck A. Pathophysiological Mechanisms of Carotid Plaque Vulnerability: Impact on Ischemic Stroke. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2012;60(6):431-442. doi:10.1007/s00005-012-0192-z
4. Spacek M, Zemanek D, Hutyra M, et al. Vulnerable atherosclerotic plaque – a review of current concepts and advanced imaging. *Biomedical Papers*. 2018;162(1):10-17. doi:10.5507/bp.2018.004
5. Näslund U, Ng N, Lundgren A, et al. Visualization of asymptomatic atherosclerotic disease for optimum cardiovascular prevention (VIPVIZA): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019;393(10167):133-142. doi:10.1016/s0140-6736(18)32818-6
6. Huibers A, de Borst G, Bulbulia R, et al. Plaque Echolucency and the Risk of Ischaemic Stroke in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis Within the First Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 May;51(5):616-21. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.11.013. Epub 2015 Dec 22.
7. Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. Ультразвуковая ангиология. 3-е изд. Москва: Реал Тайм; 2007. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ul'trazvukovaya angiologiya* [Ultrasound angiology]. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: Real Taim; 2007.]
8. Лелюк ВГ, Губский ЛВ, редакторы. Нейросонология и нейровизуализация при инсульте. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. [Lelyuk VG, Gubskii LV, editors. *Neirosonologiya i neirovizualizatsiya pri insulte* [Neurosonology and neuroimaging in stroke]. Moscow: MEDpress-inform; 2012.]
9. Brinjikji W, Rabinstein A, Lanzino G, et al. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2015; 40(3-4):165-74. doi: 10.1159/000437339. Epub 2015 Aug 13.
10. Mortimer R, Nachiappan S, Howlett D. Carotid artery stenosis screening: where are we now? *Br J Radiol*. 2018;91(1090):20170380. doi:10.1259/bjr.20170380
11. Brott T, Halperin J, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 22;57(8):1002-44. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.005. Epub 2011 Feb 1.
12. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Москва. 2013. [National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery diseases. Moscow. 2013.] <https://www.kormed.ru/articles/normativno-pravovye-akty/klinicheskie-rekomendatsii-protokoly-lecheniya/hirurgiya/pdf/Vedenie-pazientov-s-zabolevaniyami-brahiiozefal'nih-arteriy.pdf>
13. Sheehan O, Kyne L, Kelly L, et al. Population-Based Study of ABCD 2 Score, Carotid Stenosis, and Atrial Fibrillation for Early Stroke Prediction After Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2010;41(5):844-850. doi:10.1161/strokeaha.109.571844
14. Rognoni A, Cavallino C, Veia A, et al. Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015;13(1):10-13. doi:10.2174/1871525713666141218163425
15. Siegler J, Thon J, Woo J, et al. Prevalence of Nonstenotic Carotid Plaque in Stroke Due to Atrial Fibrillation Compared to Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Oct;28(10):104289. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.07.005. Epub 2019 Jul 26.
16. Kakkos S, Griffin M, Nicolaides A, et al. The size of juxtaluminar hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg*. 2013;57(3):609-618.e1. doi:10.1016/j.jvs.2012.09.045
17. Spanos K, Tzorbatozoglou I, Lazari P, et al. Carotid artery plaque echomorphology and its association with histopathologic characteristics. *J Vasc Surg*. 2018;68(6):1772-1780. doi:10.1016/j.jvs.2018.01.068
18. Heliopoulos J, Vadikolias K, Mitsias P, et al. A three-dimensional ultrasonographic quantitative analysis of non-ulcerated carotid plaque morphology in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Atherosclerosis*. 2008 May; 198(1):129-35. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.036. Epub 2008 Jan 24.
19. Jashari F, Ibrahim P, Bajraktari G, et al. Carotid plaque echogenicity predicts cerebrovascular symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2016;23(7):1241-1247. doi:10.1111/ene.13017
20. Шишкина ВС, Токлуева ЛР, Каширина СВ и др. Сопоставление морфологических особенностей атеросклеротических бляшек сонных артерий и клинико-инструментальных данных у пациентов с выраженным каротидным атеросклерозом. *Кардиология*. 2013;(4):36-42. [Shishkina VS, Toklueva LR, Kashirina SV, et al. Comparison of morphological features of carotid atherosclerotic plaques and clinical and instrumental data in patients with severe carotid atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2013;(4):36-42. (In Russ.)].
21. Paraskevas K, Veith F, Spence J. How to identify which patients with asymptomatic carotid stenosis could benefit from endarterectomy or stenting. *Stroke Vasc Neurol*. 2018; 3(2):92-100. doi:10.1136/svn-2017-000129



Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
22.10.2019/19.11.2019/6.02.2020

### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Работа выполнена в рамках Государственного задания №056-00171-19-01. Регистрационный номер темы АААА-А19-119042590018-0" от 29 марта 2019. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work was performed within the framework of the State task №056-00171-19-01. The registration number of the topic АААА-А19-119042590018-0" dated March 29, 2019. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Вишнякова А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7112-6749>

Бердалин А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

Головин Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-8645-9765>

Лелюк С.Э. <https://orcid.org/0000-0001-8428-8037>

Лелюк В.Г. <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>

# Показатели качества жизни в оценке результатов различных методов хирургического лечения шейной миелопатии

Чехонацкий А.А.<sup>1</sup>, Комлева Н.Е.<sup>1</sup>, Николенко В.Н.<sup>2,3</sup>, Чехонацкий В.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; <sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; <sup>3</sup>факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; <sup>2</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>Россия, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 31, корп. 5; <sup>4</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Показатели качества жизни (КЖ) широко применяются для определения эффективности различных методов консервативной терапии шейной миелопатии, однако они недостаточно изучены при оценке результатов хирургического лечения данной патологии. Кроме того, неудовлетворительные результаты хирургического лечения шейной миелопатии наблюдаются в 15–20% случаев, что указывает на необходимость разработки новых и совершенствования существующих методов ее коррекции. Одним из перспективных направлений может стать применение прямой электростимуляции спинного мозга.

**Цель исследования** – сравнительный анализ эффективности различных методов хирургического лечения шейной миелопатии путем оценки показателей КЖ больных.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 92 пациента с шейной миелопатией: 29 (49,2,4%) больным выполнена задняя декомпрессия спинного мозга методом ламинэктомии, у 17 из них дополненная установкой электродов на задние столбы спинного мозга для проведения в послеоперационном периоде его прямой электростимуляции; 63 (50,8%) – передняя декомпрессия спинного мозга, у 12 из них с установкой электродов на передние рога спинного мозга.

**Результаты и обсуждение.** После задней декомпрессии спинного мозга с ламинэктомией показатель физического функционирования увеличился с  $36,7 \pm 2,1$  до  $49,6 \pm 3,1$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ), ролевого физического функционирования – с  $39,4 \pm 2,6$  до  $51,3 \pm 2,6$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ), а болевых ощущений снизился с  $51,6 \pm 2,6$  до  $30,2 \pm 0,8$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ). При использовании электростимуляции спинного мозга показатель физического функционирования возрос с  $40,3 \pm 3,6$  до  $61,3 \pm 2,8$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ), ролевого физического функционирования – с  $36,7 \pm 1,6$  до  $69,4 \pm 1,6$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ), а болевых ощущений снизился с  $49,8 \pm 2,4$  до  $21,0 \pm 1,2$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция прослеживалась и при сочетании передней декомпрессии спинного мозга с корпородезом на шейном уровне с прямой электростимуляцией спинного мозга. Показатель физического функционирования увеличился с  $42,0 \pm 3,1$  до  $57,6 \pm 1,4$  усл. ед. (на 26,4%;  $p < 0,05$ ), а психического здоровья – лишь на 14,3%. После изолированной передней декомпрессии спинного мозга с корпородезом показатель физического функционирования к концу 3-го месяца наблюдения составлял  $48,4 \pm 0,9$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ), при сочетании с электростимуляцией –  $57,6 \pm 1,4$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Уровни жизнеспособности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья после лечения были значительно ниже у пациентов с длительностью заболевания более 6 лет, чем у пациентов с длительностью заболевания менее 3 лет.

**Заключение.** Задняя и передняя декомпрессии спинного мозга с ламинэктомией при шейной миелопатии повышают показатели физического функционирования, ролевого физического функционирования на фоне снижения болевых ощущений. Дополнительное использование электростимуляции спинного мозга позволяет увеличить показатели ролевого физического функционирования.

**Ключевые слова:** шейная миелопатия; лечение; результаты; качество жизни.

**Контакты:** Андрей Анатольевич Чехонацкий; fax-1@yandex.ru

**Для ссылки:** Чехонацкий АА, Комлева НЕ, Николенко ВН, Чехонацкий ВА. Показатели качества жизни в оценке результатов различных методов хирургического лечения шейной миелопатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):30–36.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-30-36

## Quality of life indicators in assessing the results of various surgical treatment methods for cervical myelopathy

Chekhonatsky A.A.<sup>1</sup>, Komleva N.E.<sup>1</sup>, Nikolenko V.N.<sup>2,3</sup>, Chekhonatsky V.A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; <sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuing Medical Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012, Russia; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; <sup>3</sup>31, Lomonosovsky Prospect, Build. 5, Moscow 119192, Russia; <sup>4</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Quality of life indicators are widely used to determine the efficiency of various medical therapies for cervical myelopathy; however, but these have been insufficiently studied in assessing the results of surgical treatment for this pathology. In addition, the results of surgical treatment for cervical myelopathy are observed to be unsatisfactory in 15–20% of cases, which indicates the need to

develop new techniques and to improve existing ones for its correction. Direct electrical stimulation of the spinal cord may become one of the promising areas.

**Objective:** to comparatively analyze the efficiency of various surgical treatments for cervical myelopathy, by assessing the quality of life indicators in the patients.

**Patients and methods.** The investigation enrolled 92 patients with cervical myelopathy: 29 (49.2%) patients underwent posterior spinal cord decompression via laminectomy; in 17 of them, that was supplemented with the electrodes placed on the posterior columns of the spinal cord for its postoperative direct electrical stimulation; 63 (50.8%) patients underwent anterior spinal cord decompression, 12 of them had electrodes placed on the anterior horns of the spinal cord.

**Results and discussion.** After posterior spinal cord decompression with laminectomy, there were increases in physical functioning from  $36.7 \pm 2.1$  to  $49.6 \pm 3.1$  arbitrary units (arb. unit) ( $p < 0.05$ ) and in role physical functioning from  $39.4 \pm 2.6$  to  $51.3 \pm 2.6$  arb. unit ( $p < 0.05$ ) and a decrease in pain sensations from  $51.6 \pm 2.6$  to  $30.2 \pm 0.8$  arb. unit ( $p < 0.05$ ). Electric stimulation of the spinal cord caused increases in physical functioning from  $40.3 \pm 3.6$  to  $61.3 \pm 2.8$  arb. unit ( $p < 0.05$ ) and in role physical functioning from  $36.7 \pm 1.6$  to  $69.4 \pm 1.6$  arb. unit ( $p < 0.05$ ) and a reduction in pain sensations from  $49.8 \pm 2.4$  to  $21.0 \pm 1.2$  arb. unit ( $p < 0.05$ ). The similar trend as also observed in anterior spinal cord decompression concurrent with corporodesis at the cervical level after direct electrical stimulation of the spinal cord. Physical functioning increased from  $42.0 \pm 3.1$  to  $57.6 \pm 1.4$  arb. unit (by 26.4%;  $p < 0.05$ ) and mental health improved (only by 14.3%). After isolated anterior spinal cord decompression with corporodesis, physical functioning was  $48.4 \pm 0.9$  arb. unit by the end of the third month follow-up ( $p < 0.05$ ); following that in combination with electrical stimulation, physical functioning was  $57.6 \pm 1.4$  arb. unit ( $p < 0.05$ ). The posttreatment levels of viability, social functioning, role emotional functioning, and mental health were significantly lower in patients with a disease duration of more than 6 years than in those with that of less than 3 years.

**Conclusion.** Posterior and anterior spinal cord decompression with laminectomy for cervical myelopathy increases the indicators of physical functioning and role physical functioning and reduces pain sensations. The additional use of electrical stimulation of the spinal cord allows one to increase role physical functioning.

**Keywords:** cervical myelopathy; treatment; results; quality of life.

**Contact:** Andrei Anatolyevich Chekhonatsky; fax-1@yandex.ru

**For reference:** Chekhonatsky AA, Komleva NE, Nikolenko VN, Chekhonatsky VA. Quality of life indicators in assessing the results of various surgical treatment methods for cervical myelopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):30–36. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-30-36

Оценка результатов хирургического лечения шейной миелопатии базируется преимущественно на анализе клинико-инструментальных методов исследования [1–4]. В то же время недостаточно внимания уделяется показателям, возможно, более значимым для больного и характеризующим его физическую и социальную активность, уровень психологического комфорта и степень психологической защиты [5–10]. Таким интегральным показателем служит качество жизни (КЖ) [11–14]. Оценка КЖ широко используется как в научных исследованиях, так и практической медицине [15–18]. Параметры КЖ наряду с динамикой уменьшения клинической симптоматики могут быть использованы для определения эффективности различных способов хирургического лечения шейной миелопатии [15–21]. В настоящее время неудовлетворительные результаты хирургического лечения шейной миелопатии наблюдаются в 15–20% случаев, что требует разработки новых методов ее коррекции.

Одним из перспективных направлений лечения шейной миелопатии может стать прямая электростимуляция спинного мозга. Электрические стимулы, близкие по параметрам к физиологическим нервным импульсам, усиливают аксональный транспорт, повышают уровень обменных процессов, синаптическую передачу и способствуют восстановлению функций спинного мозга [19, 22, 23].

**Цель исследования** — сравнительный анализ эффективности различных методов хирургического лечения шейной миелопатии путем оценки показателей КЖ больных.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 92 пациента с шейной миелопатией, которым было проведено хирургическое лечение. У 29 (49,2%) больных выполнена задняя де-

компрессия спинного мозга с ламинэктомией, в 17 случаях дополненная установкой электродов на задние столбы спинного мозга для проведения в послеоперационном периоде его прямой электростимуляции; у 63 (50,8%) — передняя декомпрессия спинного мозга с установкой у 12 больных электродов на передние рога спинного мозга. Среди пациентов было 54 (58,7%) мужчины и 38 (41,3%) женщины; средний возраст — 49,3±1,5 года. Сроки наблюдения составили 3–6 мес. Тяжесть клинических проявлений шейной миелопатии оценивали по шкале Японской ортопедической ассоциации (Japanese Orthopaedic Association, JOA). Показатели от 1 до 7 усл. ед. соответствовали тяжелому течению заболевания, от 7 до 14 усл. ед. — средней тяжести, более 14 усл. ед. — легким формам шейной миелопатии.

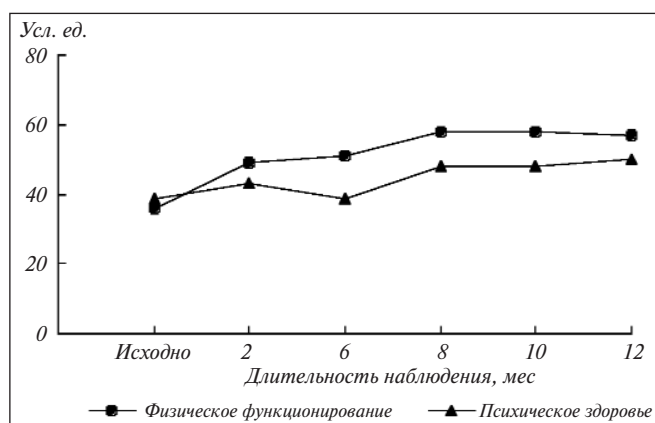
КЖ больных оценивали с помощью опросника SF-36 по шкалам «физическая боль», «общее состояние здоровья», «жизнеспособность», «социальная активность», «служебные обязанности», «состояние психического здоровья», «сообщения об изменениях состояния здоровья». Подсчет баллов проводили в виде простой алгебраической суммы и выражали в условных единицах.

Для обработки полученных данных использовали программу RuleMarker версия 2.3 (АО IT Ltd., Санкт-Петербург; 1992); пакет прикладных программ для статистической обработки данных Statgraphics 4.0; пакет прикладных программ для статистической обработки результатов исследований BMDP-90 (Cork, Ireland, 1990); программы 1D и 2D — элементарная статистика; программы 3D и 7D — вычисление t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера; 8D — корреляционный анализ; 2R — моделирование прогнозируемого фактора пошаговым регрессионным анализом; 7M — прогно-

Таблица 1. Сравнительная оценка показателей КЖ после задней декомпрессии спинного мозга методом ламинэктомии и ее сочетания с прямой электростимуляцией спинного мозга, усл. ед.

Показатели КЖ	Задняя декомпрессия спинного мозга методом ламинэктомии (n=12)		Задняя декомпрессия спинного мозга методом ламинэктомии + электростимуляция (n=17)	
	до лечения	через 3 мес	до лечения	через 3 мес
Физическое функционирование	36,7±2,1	49,6±3,1	40,3±3,6	61,3±2,8*
Роловое физическое функционирование	39,4±2,6	51,3±2,6	36,7±1,6	69,4±1,6*
Болевые ощущения	51,6±2,8	30,2±0,8	49,8±2,4	21,0±1,2*
Общее состояние здоровья	43,4±2,6	54,4±2,6	44,6±1,6	58,3±1,9
Жизнеспособность	36,8±2,6	48,7±2,6	40,2±3,8	50,4±3,3
Социальное функционирование	26,9±1,7	44,6±1,2	30,4±3,1	53,8±2,4
Роловое эмоциональное функционирование	43,7±1,6	43,5±1,6	40,3±1,8	44,4±2,8
Психическое здоровье	39,1±2,6	43,2±2,8	39,2±2,1	37,6±1,9

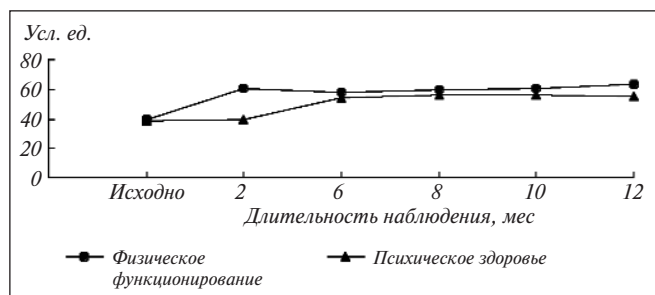
**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 4, 5: \* – значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ); здесь и в табл. 2–5: данные представлены как  $M \pm m$ .



**Рис. 1.** Динамика показателей физического и психического здоровья после проведения изолированной задней декомпрессии спинного мозга методом ламинэктомии на шейном уровне

зирования признака пошаговым дискриминантным анализом; программу Microsoft Excel for Windows 2000 (Microsoft Corp.).

Различия показателей считали значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены как средняя и стандартная ошибка средней ( $M \pm m$ ).



**Рис. 2.** Динамика показателей физического и психического здоровья после проведения задней декомпрессии спинного мозга с ламинэктомией на шейном уровне в сочетании с электростимуляцией

**Результаты.** Сочетание задней декомпрессии спинного мозга с электростимуляцией в большей мере, чем изолированная задняя декомпрессия спинного мозга, увеличивало показатели физического функционирования, ролового физического функционирования и уменьшало выраженность болевых ощущений (табл. 1).

Рост показателей психического здоровья отставал от роста показателей физического здоровья при длительном наблюдении (рис. 1). После задней декомпрессии спинного мозга с ламинэктомией в течение первых 2 мес уровень физического функционирования возрастал с 36,7 до 49,6 усл. ед. (на 27,4%).

Показатель психического здоровья за это время увеличился с 39,6 до 43,8 усл. ед., или на 9,4%. Существенное улучшение психического здоровья после задней декомпрессии спинного мозга с ламинэктомией наблюдалось только через 6 мес, что на 4 мес позже, чем нормализация физического состояния. В этот период показатель психического здоровья повысился с 39,6 до 48,3 усл. ед. (на 19,7%).

У пациентов после задней декомпрессии спинного мозга с ламинэктомией в комбинации с прямой электростимуляцией спинного мозга существенное улучшение психического здоровья происходило уже ко 2-му месяцу после операции (рис. 2), а физического здоровья – к 6-му месяцу (с 40,3 до 58,6 усл. ед.).

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа показателей КЖ у больных после проведения только передней декомпрессии спинного мозга с корпородезом на шейном уровне и его сочетания с прямой электростимуляцией спинного мозга. В результате такой операции отмечалась более выраженная динамика показателей КЖ, а при дальнейшем наблюдении происходило и более быстрое восстановление психического здоровья (рис. 3, а, б).

Анализ результатов показал, что уровень психического здоровья после применения электростимуляции спинного мозга повышался практически параллельно с улучшением физического состояния, в отличие от проведения изолированной передней декомпрессии спинного мозга с корпо-



родезом на шейном уровне и задней декомпрессии спинного мозга с ламинэктомией.

В табл. 3 приведены данные о влиянии длительности заболевания до лечения на улучшение показателей КЖ после электростимуляции спинного мозга.

При длительности заболевания менее 3 лет показатель жизнеспособности после лечения возрастал с  $40,4 \pm 2,8$  до  $56,7 \pm 1,6$  усл. ед., более 6 лет – с  $39,6 \pm 1,0$  до  $43,6 \pm 1,2$  усл. ед., уровень социального функционирования – соответственно на 51,3 и 18,7%. Аналогичная тенденция прослеживалась при оценке ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья. При длительности заболевания менее 3 лет положительная динамика этих показателей составила 40–50%, свыше 6 лет – не более 15–20%.

Показатель физического здоровья менялся незначительно. При сроке болезни до 3 лет он увеличивался после лечения с  $35,2 \pm 1,9$  до  $49,7 \pm 2,4$  усл. ед., а более 6 лет – с  $31,6 \pm 1,1$  до  $52,8 \pm 3,1$  усл. ед. (различия статистически незначимы). Ролевое физическое функционирование при давности болезни менее 3 лет возрастало до  $58,4 \pm 2,6$  усл. ед., более 6 лет – до  $57,3 \pm 1,5$  усл. ед. (различия статистически незначимы). Болевые ощущения при длительности заболевания до 3 и более 6 лет уменьшались до  $31,9 \pm 0,8$  и  $34,6 \pm 2,8$  усл. ед. соответственно. Показатели КЖ у мужчин и женщин после прямой электростимуляции спинного мозга отражены в табл. 4.

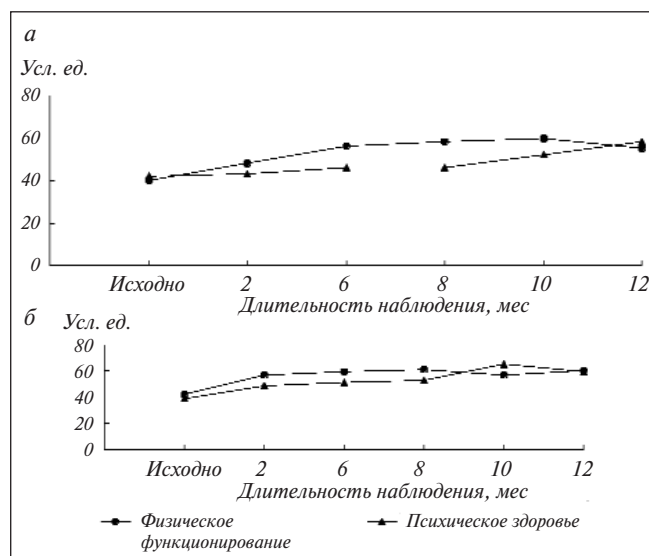


Рис. 3. Динамика показателей физического и психического здоровья при различных способах передней декомпрессии спинного мозга с корпородезом на шейном уровне: а – передний корпородез; б – передний корпородез + электростимуляция

Таблица 2. Сравнительная оценка показателей КЖ после передней декомпрессии спинного мозга с корпородезом на шейном уровне и его сочетания с прямой электростимуляцией спинного мозга, усл. ед.

Показатели КЖ	Передняя декомпрессия спинного мозга с корпородезом на шейном уровне (n=51)		Передняя декомпрессия спинного мозга с корпородезом на шейном уровне + электростимуляция (n=12)	
	до лечения	через 3 мес	до лечения	через 3 мес
Физическое функционирование	40,3±1,8	48,4±0,9	42,0±3,1	57,6±1,4*
Ролевое физическое функционирование	32,7±2,1	46,7±1,2	45,4±2,6	67,8±1,2*
Болевые ощущения	50,4±1,6	30,1±0,9	48,7±3,1	23,6±2,6*
Общее состояние здоровья	44,4±2,6	48,4±3,1	46,8±2,0	51,6±2,4
Жизнеспособность	38,1±1,5	44,4±2,1	36,1±1,8	43,6±2,2
Социальное функционирование	27,4±2,0	31,8±1,4	30,2±2,9	39,3±1,4*
Ролевое эмоциональное функционирование	43,7±1,9	48,5±2,5	40,4±1,6	49,7±1,4
Психическое здоровье	42,6±1,8	43,6±2,4	39,2±2,4	49,7±1,6

По шкале физического функционирования после лечения у мужчин и женщин значения возрастали в равной степени. Показатели ролевого физического функционирования после лечения в анализируемых группах также не имели статистически значимых различий. Однако, по данным анкетирования, у женщин после электростимуляции выраженность болевых ощущений была меньшей.

Результаты сопоставления влияния прямой электростимуляции спинного мозга по показателям КЖ в разных возрастных группах у 29 пациентов представлены в табл. 5. Сравнялась динамика показателей КЖ у пациентов

до операции с использованием электростимуляции и через 6 мес после нее. Действие прямой электростимуляции спинного мозга на КЖ в определенной мере зависит от возраста больного и длительности заболевания (табл. 6).

**Обсуждение.** Результаты нашего исследования показали эффективность задней декомпрессии спинного мозга с ламинэктомией в виде повышения показателя физического функционирования, ролевого физического функционирования на фоне снижения болевых ощущений. При дополнительном использовании электростимуляции спинного мозга отмечено более выраженное повышение показателей ролевого физического функционирования на фоне сниже-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 3. *Влияние длительности шейной миелопатии на изменение показателей КЖ при использовании прямой электростимуляции спинного мозга, усл. ед.*

Показатели КЖ	<3 лет		Длительность заболевания 3–6 лет		>6 лет	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Физическое функционирование	35,2±1,9	49,7±2,4	33,6±0,8	50,6±1,6	31,6±1,1	52,8±3,1
Роловое физическое функционирование	41,6±2,7	58,4±2,6	40,4±1,2	61,3±1,2	42,2±2,4	57,3±1,5
Болевые ощущения	54,8±2,1	31,9±0,8	50,0±3,6	32,6±1,2	53,6±1,8	34,6±2,8
Общее состояние здоровья	43,9±1,6	61,3±2,4	41,4±2,8	59,7±1,6	42,3±2,4	62,8±2,4
Жизнеспособность	40,4±2,8	56,7±1,6	37,6±2,0	50,4±2,1	39,6±1,0	43,6±1,2
Социальное функционирование	24,6±1,5	49,8±2,1	26,4±3,5	40,6±1,2	25,5±0,8	32,4±2,8
Роловое эмоциональное функционирование	42,6±2,4	57,8±0,6	41,6±3,3	49,7±1,2	43,5±2,6	46,4±1,4
Психическое здоровье	35,8±0,9	50,2±1,4	37,7±1,4	43,6±1,2	36,1±3,5	41,4±2,1

Таблица 4. *Сравнительная оценка показателей КЖ у мужчин и женщин после прямой электростимуляции спинного мозга, усл. ед.*

Показатели КЖ	Мужчины		Женщины	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Физическое функционирование	34,9±2,1	49,7±1,6	36,2±1,8	50,3±2,2
Роловое физическое функционирование	43,7±1,4	53,6±1,2	46,4±2,2	50,1±2,4
Болевые ощущения	53,6±1,8	44,6±1,8	50,0±0,7	27,1±1,4*
Общее состояние здоровья	47,3±2,6	58,8±2,6	51,1±3,3	60,3±1,2
Жизнеспособность	40,2±1,8	51,6±2,7	43,7±1,6	63,7±1,9*
Социальное функционирование	26,6±1,4	43,7±1,6	28,2±1,2	42,4±2,2
Роловое эмоциональное функционирование	43,5±1,6	53,7±2,2	44,9±2,2	51,8±2,4
Психическое здоровье	36,7±1,1	43,9±1,6	38,2±1,4	54,6±2,8*

Таблица 5. *Сравнительная оценка показателей КЖ у пациентов разного возраста после прямой электростимуляции спинного мозга, усл. ед.*

Показатели КЖ	<30 (n=5)		Возраст, годы 30–50 (n=12)		>50 (n=12)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
Физическое функционирование	38,4±1,2	56,7±2,1	40,3±2,6	50,4±2,4	37,4±1,6	48,1±1,1*
Роловое физическое функционирование	40,3±2,4	56,8±2,6	39,7±1,8	49,9±0,8	42,3±2,8	48,1±2,6
Болевые ощущения	47,6±2,8	33,7±2,1	48,8±2,6	38,6±1,2	49,6±1,6	23,8±1,6*
Общее состояние здоровья	41,9±2,3	57,7±2,4	51,6±2,2	55,6±1,2	43,4±2,8	54,9±3,1
Жизнеспособность	37,6±2,1	49,4±2,1	40,3±1,6	50,3±2,6	40,6±2,2	50,0±1,6
Социальное функционирование	27,4±1,6	48,9±1,6	30,1±2,8	50,4±2,8	29,1±3,6	63,7±1,4*
Роловое эмоциональное функционирование	43,7±2,2	52,6±2,1	45,1±2,7	52,8±3,1	40,4±2,2	61,3±2,2*
Психическое здоровье	40,3±1,4	50,1±2,3	40,7±2,6	51,8±2,4	37,8±2,4	66,2±1,4*

ния болевых ощущений, что согласуется с данными об эффективности электростимуляции при поражениях спинного мозга [23]. Аналогичная тенденция прослеживалась и при сочетании передней декомпрессии спинного мозга с корпородезом на шейном уровне с прямой электростимуляцией спинного мозга. Выявлено, что восстановление психического здоровья после передней декомпрессии спинного мозга с корпородезом в сочетании с прямой электростимуляцией спинного мозга происходит практически параллельно с улучшением физического состояния.

Длительность заболевания оказывала разнонаправленное влияние на показатели КЖ после применения электростимуляции спинного мозга. Уровни жизнеспособности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья после лечения были значительно ниже у пациентов с длительностью заболевания более 6 лет, чем у пациентов с длительностью заболевания до 3 лет. Использование электростимуляции повышало показатели жизнеспособности и психического здоровья как у мужчин, так и у женщин.

У пациентов моложе 30 лет после прямой электростимуляции уровни ролевого физического функционирования повышались более значительно, чем у пациентов старше 50 лет. Показатель психического здоровья у лиц старше 50 лет увеличивался после лечения в большей степени, чем у пациентов молодого возраста.

Таблица 6. Влияние возраста и длительности заболевания на показатели КЖ после прямой электростимуляции спинного мозга

Показатель	Физическое здоровье	Психическое здоровье
Возраст, годы:		
<30	+	-
>50	-	+
Длительность заболевания, годы:		
<3	+	-
>6	-	+
Мужчины	-	-
Женщины	+	+

Примечание. Положительное (+) и отрицательное (-) влияние на показатели КЖ.

**Заключение.** Таким образом, наше исследование показало, что независимо от способа хирургического лечения показатель КЖ у больных по шкалам физического и психического функционирования существенно улучшается (в среднем на 58%). При оценке результатов хирургического лечения радикулярно- и/или миелопатических синдромов остеохондроза шейного отдела позвоночника рекомендуется использовать показатель КЖ, поскольку он достаточно полно отражает физическую и социальную активность, уровень психологического комфорта и социальной защищенности больного. Изучение КЖ у пациентов до хирургического лечения может служить одним из критериев выбора типа операции. При планировании прямой электростимуляции спинного мозга необходимо учитывать, что ее эффективность снижается по мере увеличения возраста пациента и длительности заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Мицкевич ВА. Патология шейного отдела позвоночника. Нестабильность шейного отдела позвоночника. Практикующему неврологу. 2005;(2):18-20. [Mitskevich VA. Pathology of the cervical spine. Instability of the cervical spine. *Praktikuuyushchemu nevrologu*. 2005;(2):18-20. (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Герасимова ОН. Ведение пациентов с болью в спине в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(4):65-71. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Management of patients with back pain in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):65-71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-120
- Чехонацкий АА, Шоломов ИИ, Нинель ВГ. Некоторые аспекты диагностики и лечения радикулопатий у больных с дегенеративно-дистрофическими изменениями в шейном отделе позвоночника. Гений ортопедии. 2005;(2):82-4. [Chekhonatskii AA, Sholomov II, Ninel' VG. Some aspects of diagnosis and treatment of radiculopathy in patients with degenerative-dystrophic changes in the cervical spine. *Genii ortopedii*. 2005;(2):82-4. (In Russ.)].
- Baptiste DC. Pathophysiology of cervical myelopathy. *Spine J*. 2006 Nov-Dec;6(6 Suppl):190S-197S.
- Головачева ВА, Парфенов ВА. Депрессия в неврологической практике: распространенность, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии. Медицинский совет. 2015;(5):55-61. [Golovacheva VA, Parfenov VA. Depression in neurological practice: prevalence, diagnosis, treatment standards and new pharmacotherapy opportunities. *Meditinskii sovet*. 2015;(5):55-61. (In Russ.)].
- Зайцев ВП, Тюрина ОГ, Айвазян ТА и др. Особенности восприятия боли и психологический статус больных остеохондрозом позвоночника с болевым синдромом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2002;(6):30-3. [Zaitsev VP, Tyurina OG, Aivazyan TA, et al. Features of pain perception and psychological status of patients with osteochondrosis of the spine with pain syndrome. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizkul'tury*. 2002;(6):30-3. (In Russ.)].
- Яхно НН, Кукушкин МЛ. Дисфункциональный механизм хронической боли. Российский журнал боли. 2014;(1):23-4. [Yakhno NN, Kukushkin ML. Dysfunctional mechanism of chronic pain. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2014;(1):23-4. (In Russ.)].
- Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):30-5. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):30-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-378
- Bruehl S, Chung OY. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management. *Clin J Pain*. 2006 Jun;22(5):430-7.
- DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med*. 2011 Feb;12(2):224-33. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.01045.x. Epub 2011 Jan 25.
- Парфенов ВА, Герасимова ОН. Неспецифическая боль в спине в амбулаторной пра-

ктике, применение Аэртала и Мидокалма. Справочник поликлинического врача. 2013;(1):34–7.

[Parfenov VA, Gerasimova ON. Nonspecific back pain in outpatient practice, the use of Airtal and Midokalm. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;(1):34–7. (In Russ.)].

12. Яхно НН, Кукушкин МЛ. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012;(9):54–8.

[Yakhno NN, Kukushkin ML. Chronic pain: biomedical and socio-economic aspects. *Vestnik RAMN*. 2012;(9):54–8. (In Russ.)].

13. Foster N, Hartvigsen J, Croft P. Taking responsibility for the early assessment and treatment of patients with musculoskeletal pain: a review and critical analysis. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb 29;14(1):205. doi: 10.1186/ar3743.

14. Young S, Aprill C, Laslett M. Correlation of clinical examination characteristics with three sources of chronic low back pain. *Spine J*. 2003 Nov-Dec;3(6):460–5.

15. Чехонацкий АА, Николенко ВН, Чехонацкий ВА и др. Влияние эмоционального статуса и качества жизни больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника на точность топической диагностики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):30–5.

[Chekhonatskii AA, Nikolenko VN, Chekhonatskii VA, et al. Influence of emotional status and quality of life in patients with cervical disc herniation on the accuracy of topical diagnosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):30–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-30-35

16. Яхно НН. Неврология боли. Российский журнал боли. 2014;(2):3–5.

[Yakhno NN. Neurology of pain. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2014;(2):3–5. (In Russ.)].

17. Casey E. Natural history of radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2011 Feb;22(1):1–5. doi: 10.1016/j.pmr.2010.10.001.

Epub 2010 Dec 3.

18. Schneiderhan J, Orizondo C. Chronic pain: How to approach these 3 common conditions. *J Fam Pract*. 2017 Mar;66(3):145–157.

19. Чехонацкий АА, Шоломов ИИ, Бубашвили АИ. Эффективность прямой электростимуляции спинного мозга в лечении неврологических осложнений остеохондроза шейного отдела позвоночника. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(6):33–6.

[Chekhonatskii AA, Sholomov II, Bubashvili AI. The effectiveness of direct electrical stimulation of the spinal cord in the treatment of neurological complications of cervical osteochondrosis.

*Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(6):33–6. (In Russ.)].

20. Cagnie B, Castelein B, Pollic F, et al. Evidence for the use of ischemic compression and dry needling in the management of trigger points of the upper trapezius in patients with neck pain: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015 Jul;94(7):573–83. doi: 10.1097/PHM.0000000000000266.

21. Steffens D, Hancock MJ, Maher CG, et al. Does magnetic resonance imaging predict future low back pain? A systematic review. *Eur J Pain*. 2014 Jul;18(6):755–65. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00427.x. Epub 2013 Nov 26.

22. Чехонацкий АА, Тома ВИ, Абельцев ВП и др. Возможность использования электростимуляции спинного мозга в лечении неврологических нарушений у больных с шейным остеохондрозом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018;(3):117–22.

[Chekhonatskii AA, Toma VI, Abel'tsev VP, et al. The possibility of using electrostimulation of the spinal cord in the treatment of neurological disorders in patients with cervical osteochondrosis. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2018;(3):117–22. (In Russ.)].

23. Herman R, He J, Luzansky S, et al. Spinal cord stimulation facilitates functional walking in a chronic, incomplete spinal cord injured. *Spinal Cord*. 2002 Feb;40(2):65–8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

Поступила 24.10.2019/18.12.2019/21.02.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Чехонацкий А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3327-1483>

Комлева Н.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5360-712X>

Николенко В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Чехонацкий В.А. <https://orcid.org/0000-0001-6155-1154>



# Сравнительная эффективность толперизона и мелоксикама при лечении острой неспецифической боли в шейном отделе позвоночника

Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э.

ООО «Университетская клиника головной боли», Москва  
Россия, 121351, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1

Боль в шее — широко распространенное заболевание, значительно ухудшающее качество жизни пациентов. Общие подходы к ведению пациентов с острой болью в шее в целом соответствуют рекомендациям по лечению острой боли в спине: фармакотерапия включает в себя применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов.

**Цель** наблюдательной программы — сравнение эффективности лечения острой неспецифической боли в шее толперизоном (150 мг/сут с последующим повышением дозы до 450 мг/сут) и мелоксикамом 15 мг/сут в течение 14 дней.

**Пациенты и методы.** В наблюдательную программу включено 37 пациентов 18–65 лет с диагнозом острой неспецифической боли в шее, 19 из них вошли в группу 1 и 18 — в группу 2. Пациентам группы 1 назначали толперизон (Калмирекс) в таблетках: в 1-й день терапии — 150 мг/сут, во 2-й день — 300 мг/сут, с 3-го дня и до конца терапии — 450 мг/сут. Пациенты группы 2 с 1-го дня исследования получали мелоксикам 15 мг/сут в два приема (по 7,5 мг утром и вечером).

Исходно, на 7-й и 14-й дни терапии оценивали динамику боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также ее интенсивность в покое и при движении; индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее (NDI), регистрировали нежелательные явления.

**Результаты и обсуждение.** В обеих группах было показано статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома как на 7-й, так и на 14-й день терапии. Скорость наступления эффекта в группе пациентов, принимавших мелоксикам, была статистически значимо выше. В обеих группах к 14-му дню лечения существенно улучшалось функциональное состояние пациентов по NDI; восприятие терапии пациентами было оценено в большинстве случаев как хорошее и отличное. На 14-й день терапии в группе мелоксикама выраженность снижения боли была выше, но не достигала статистически значимых различий с показателями в группе толперизона, что может говорить о сопоставимой эффективности препаратов.

**Заключение.** Данные настоящей наблюдательной программы соотносятся с рекомендациями по лечению острой неспецифической боли в шее, в которых в качестве препаратов для терапии этого заболевания указаны НПВП и миорелаксанты.

**Ключевые слова:** боль в шейном отделе; толперизон; мелоксикам; нестероидные противовоспалительные препараты.

**Контакты:** Кирилл Владимирович Скоробогатых; [post.kirill@gmail.com](mailto:post.kirill@gmail.com)

**Для ссылки:** Скоробогатых КВ, Азимова ЮЭ. Сравнительная эффективность толперизона и мелоксикама при лечении острой неспецифической боли в шейном отделе позвоночника. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):37–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-37-41

## *Efficacy of tolperisone versus meloxicam in the treatment of nonspecific acute neck pain*

*Skorobogatykh K.V., Azimova Yu.E.*

ООО «University Clinic of Headache», Moscow  
2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121351, Russia

Neck pain is a widespread disease that significantly impairs quality of life in patients. General approaches to managing patients with acute neck pain are generally consistent with the recommendations for the treatment of acute back pain: its pharmacotherapy includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and muscle relaxants.

**Objective of the observational program:** to compare the efficiency of treatment for nonspecific acute neck pain with tolperisone 150 mg/day, followed by dose escalation up to 450 mg/day, versus meloxicam 15 mg/day for 14 days.

**Patients and methods.** The observational program covered 37 patients aged 18–65 years who were diagnosed with acute nonspecific neck pain; of them 19 patients made up Group 1 and 18 formed Group 2. Group 1 was prescribed tolperisone (Calmirex) as tablets: 150 mg/day on day 1, 300 mg/day on day 2, and 450 mg/day on day 3 until the end of therapy. On day 1 of the investigation, Group 2 received meloxicam 15 mg/day in two divided doses (7.5 mg in the morning and evening).

At baseline and on days 7 and 14 days of therapy, the investigators assessed the dynamics of pain using a visual analogue scale (VAS), as well as its intensity at rest and during movement; neck disability index (NDI) and recorded adverse events.

**Results and discussion.** The two groups showed a significant decrease in pain intensity on both 7 and 14 days of therapy. The rate of effect onset was significantly faster in the meloxicam group. On day 14 of treatment, both patient groups showed a considerably better functional state in terms of activity limitations due to neck pain (NDI); patients' perceptions of therapy were rated as good and excellent in most cases. On 14 days of therapy, the degree of pain reduction in the meloxicam group was higher, but the differences with that in the tolperisone group did not reach statistical significance, which can indicate the comparable efficacy of the drugs.

**Conclusion.** The data of this observational program are consistent with the recommendations for the treatment of nonspecific acute neck pain, which indicate NSAIDs and muscle relaxants as drugs for the treatment of this disease.

**Keywords:** neck pain; tolperisone; meloxicam; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Contact:** Kirill Vladimirovich Skorobogatykh; [post.kirill@gmail.com](mailto:post.kirill@gmail.com)

**For reference:** Skorobogatykh KV, Azimova YuE. Efficacy of tolperisone versus meloxicam in the treatment of nonspecific acute neck pain. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(2):37–41.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-37-41

На протяжении жизни с болью в шее сталкиваются около двух третей людей, чаще среднего возраста [1, 2]. По данным исследования, проведенного среди пациентов врачей общей практики в Великобритании, боль в шее испытывали 25% женщин и 20% мужчин [3]. В другом британском исследовании из 7669 взрослых респондентов 18% страдали болью в шее [4]. Норвежское исследование, включавшее 10 тыс. участников, также выявило, что около трети респондентов (34%) испытывали боль в шее за последний год [5]. По частоте консультаций физических терапевтов боль в шее уступает только боли в спине — 15% таких консультаций в Великобритании были связаны с болью в шее [6]. Помимо широкой распространенности боли в шее, следует отметить ее значительное влияние на качество жизни пациентов. По показателю количества лет, прожитых с нетрудоспособностью (years lived with disability, YLD), ВОЗ ставит боль в шее на 4-е место среди всех известных неинфекционных заболеваний [7].

Боль в шее, как и боль в нижней части спины, можно разделить на специфическую и неспецифическую. Основными причинами специфической боли в шее могут быть воспалительные (ревматоидный артрит, анкизирующий спондилит), инфекционные (остеомиелит, туберкулез), метаболические (остеопороз, болезнь Педжета), заболевания, патология прилежащих структур (плечевого или ключично-акромиального сустава), злокачественные новообразования или миеломная болезнь, фибромиалгия и заболевания мягких тканей области шеи. Специфические причины боли в шее часто сопровождаются симптомами опасности («красными флагами»), к которым относятся ночная некупирующаяся боль, лихорадка, лимфаденопатия в области шеи, наличие неврологической симптоматики или угнетения сознания, ВИЧ, а также такие факторы, как онкологические заболевания, туберкулез, остеопороз, недавняя травма [8].

Неспецифическая боль в шее — это ощущение боли или дискомфорта в области шеи и верхнего плечевого пояса (с иррадиацией в руки или без нее), возникающее в отсутствие каких-либо специфических причин. Источниками неспецифической боли являются ноцицептивные импульсы от суставов, связок и мышц. Неспецифическая боль в шее связана с комбинацией таких причин, как длительное пребывание в неудобной позе, избыточная нагрузка вследствие неподготовленного движения, спортивных или бытовых травм, наличие сопутствующих тревожных и депрессивных расстройств [9, 10]. К неспецифической боли в шее также относится боль, обусловленная хлыстовой травмой, у пациентов без переломов, дислокаций позвонков и неврологического дефицита [11].

По времени возникновения можно выделить острую (менее 6 нед), подострую (от 6 до 12 нед) и хроническую (более 12 нед) боль в шейном отделе [12]. Диагностика острой неспецифической боли в шее является исключительно клинической. Необходимы подробный анамнез обстоятельств возникновения боли, проведение неврологического осмотра, исключение специфических причин боли в шее. Следует особо отметить отсутствие четких корреляций между радиологическими находками при проведении рентгенологического исследования, компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии шейного отдела и характеристиками болевого синдрома, что делает эти исследования

нерациональными для диагностики простой неспецифической боли в шее [13].

Учитывая схожесть этиологии и патогенеза неспецифической боли в шее и боли в нижней части спины, для лечения этих состояний используют общие принципы. Рекомендации по лечению неспецифической скелетно-мышечной боли включают в себя образовательную беседу с пациентом: необходимо успокоить пациента, объяснить доброкачественную природу заболевания, посоветовать сохранять физическую активность. Для уменьшения боли и улучшения функционального состояния пациента показано использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также миорелаксантов [12, 14]. При выборе препарата для лечения острой неспецифической боли в шее следует руководствоваться соображениями не только эффективности, но и безопасности для пациента. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями (НЯ) со стороны НПВП являются гастропатия различной степени выраженности и патология сердечно-сосудистой системы, что существенно ограничивает их применение в ряде случаев [15]. Миорелаксанты (толперизон, тизанидин, баклофен) также признаны эффективными для лечения острой неспецифической боли в шее и нижней части спины, однако они обладают другим, отличным от НПВП, спектром НЯ [16].

Толперизона гидрохлорид является миорелаксантом центрального действия, эффект которого реализуется за счет блокады потенциал-зависимых натриевых каналов, снижения входа кальция через потенциал-зависимые кальциевые каналы [17, 18]. Предыдущие исследования показали эффективность применения толперизона при острой неспецифической боли в спине [19, 20].

**Цель** настоящей наблюдательной программы — сравнение эффективности лечения острой неспецифической боли в шее толперизоном (150 мг/сут с последующим повышением дозы до 450 мг/сут) и мелоксикамом (15 мг/сут) в течение 14 дней.

**Пациенты и методы.** В наблюдательную программу включали пациентов в возрасте 18–65 лет с диагнозом острой неспецифической боли в шее (острая вертеброгенная цервикалгия) длительностью не более 5 дней, не применявших для лечения данного эпизода боли фармакотерапии. **Критериями исключения** были: 1) текущий прием миорелаксантов или НПВП; 2) синдром хронической боли (например, фибромиалгия, хроническая мигрень, хроническая боль в спине и хроническая тазовая боль); 3) значимые, по мнению исследователя, соматические и психические заболевания в анамнезе; 4) беременность или кормление грудью либо планирование беременности во время наблюдательной программы.

С июля по декабрь 2019 г. в наблюдательную программу было отобрано 37 пациентов: 19 из них вошли в группу толперизона (группа 1); 18 — в группу мелоксикама (группа 2). Во время первого визита оценивали следующие показатели: демографические характеристики пациентов; критерии включения/исключения; сопутствующую и предшествующую терапию; уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при движении (0–10 баллов); индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее (Neck Disability Index, NDI). Опросник NDI специально разработан для оценки боли в шейном отделе, он заполняется пациентом самостоятельно [21]. Опросник содержит

10 вопросов о влиянии боли в шее на повседневную активность (поднятие тяжестей, чтение, вождение автомобиля, сон, занятие хобби, способность к концентрации внимания, наличие головной боли).

Оценка боли по ВАШ при движении проводилась в следующих пробах:

- наклон головы в сторону в положении сидя, исследователь придерживает плечи пациента (верхняя часть трапециевидной мышцы);

- отведение рук в стороны в положении сидя на стуле через небольшое сопротивление врача (мышца, поднимающая лопатку);

- сгибание головы вперед, попытка дотронуться подбородком до груди, лопатки прижаты к спинке стула (мышца, выпрямляющая позвоночник).

Для оценки показателя боли при движении выбирали пробу с наибольшей болезненностью.

Между первым и вторым визитом пациенты группы 1 использовали толперизон (Калмирекс) в таблетках по следующей схеме: в 1-й день терапии – 150 мг/сут, во 2-й день – 300 мг/сут, с 3-го дня и до конца терапии – 450 мг/сут. Пациентам группы 2 с 1-го дня программы назначали мелоксикам 15 мг/сут в два приема (по 7,5 мг утром и вечером). На 7-й день терапии пациенты регистрировали уровень боли по ВАШ в покое. Пациенты самостоятельно оценивали необходимость продолжения фармакотерапии.

Второй визит проходил на 14-й день приема препарата. Во время этого визита оценивали уровень боли по ВАШ в покое и при движении; регистрировали НЯ; пациенты заполняли опросник NDI, а также вербальную шкалу общей оценки восприятия эффективности лечения, отвечая на вопрос: «Как вы в целом оцените эффект препарата в отношении боли в шее?»: 0 – плохой; 1 – слабый; 2 – хороший; 3 – отличный. Конечными точками наблюдательной программы были: оценка изменения интенсивности боли по ВАШ в покое (1) и при движении (2), изменение балла по шкале NDI (3).

Для статистической обработки результатов использовали программу SPSS-21. Показатели оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия в показателях считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

Таблица 1. Демографические и исходные показатели у пациентов двух групп ( $M \pm SD$ )

Показатель	Всего пациентов (n=37)	Группа 1 (n=19)	Группа 2 (n=18)
Средний возраст, годы	34,00±11,98	33,67±12,29	34,31±7,2
Женщины/мужчины, n	23/14	11/8	12/6
Боль по ВАШ исходно, баллы:			
в покое	6,74±0,50	6,79±0,53	6,69±0,48
при движении	7,87±0,35	7,77±0,21	7,95±0,43
NDI исходно, баллы	15,94±2,95	15,33±2,29	16,5±3,45

Таблица 2. Динамика болевого синдрома у пациентов двух групп, баллы ( $M \pm SD$ )

Показатель	Группа 1	Группа 2
Боль по ВАШ в покое:		
исходно	6,79±0,53	6,69±0,48
на 7-й день	4,06±0,57*	3,57±0,32*
на 14-й день	1,75±0,64*	1,44±0,67*
Боль по ВАШ при движении:		
исходно	7,77±0,21	7,95±0,43
на 14-й день	1,75±0,64*	1,44±0,67*

\* $p < 0,001$  по сравнению с исходным показателем.

**Результаты.** Демографические и базовые показатели.

Большинство участников были женщины, средний возраст – 34 года, средняя интенсивность боли для пациентов обеих групп в покое – 6,74 балла по ВАШ, при движении – 7,87 балла. Среднее значение NDI составило 15,94 балла. Демографические и исходные показатели выраженности болевого синдрома и функциональной дезадаптации статистически не различались между группами (табл. 1).

**Эффективность терапии.** Как показал анализ интенсивности боли по ВАШ, и в группе мелоксикама, и в группе толперизона происходило значимое ее снижение при движении и в покое. Значимое уменьшение интенсивности боли по ВАШ в покое отмечалось уже на 7-е сутки терапии, а к 14-му дню выраженность эффекта нарастала (табл. 2, рис. 1, 2).

Также была проанализирована динамика уменьшения интенсивности боли у пациентов двух групп. В группе мелоксикама динамика снижения интенсивности боли по ВАШ была более выраженная и достигала значимых раз-

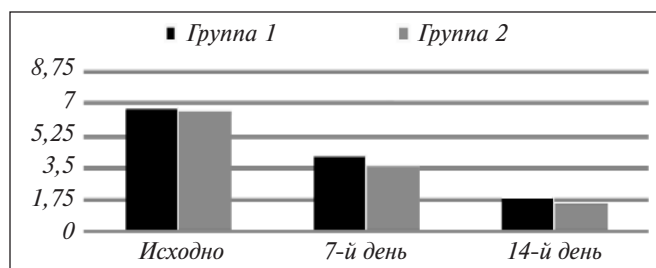


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ в покое у пациентов двух групп, баллы

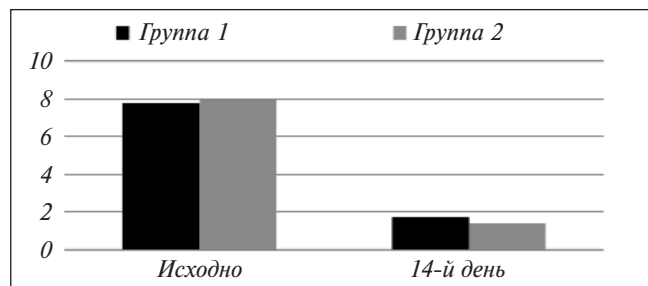


Рис. 2. Динамика интенсивности боли по ВАШ при движении у пациентов двух групп, баллы

Таблица 3. Динамика болевого синдрома у пациентов двух групп, баллы ( $M \pm SD$ )

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Боль по ВАШ в покое: на 7-й день	4,06±0,57	3,57±0,32	0,071
на 14-й день	0,76±0,71	0,5±0,45	0,239
Боль по ВАШ при движении на 14-й день	1,75±0,64	1,44±0,67	0,197
Разница в показателях ВАШ в покое: исходно и на 7-й день	2,73±0,49	3,11±0,43	<b>0,025</b>
исходно и на 14-й день	6,02±0,65	6,18±0,75	0,529
Разница в показателях ВАШ при движении исходно и на 14-й день	6,02±0,67	6,51±0,65	0,062

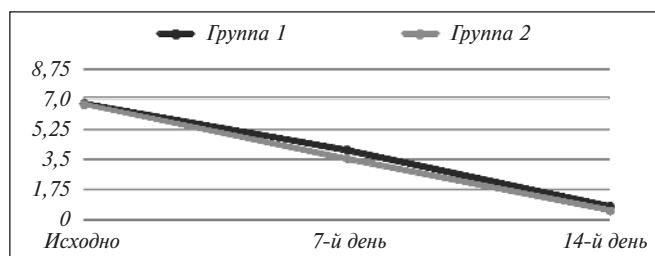


Рис. 3. Интенсивность боли по ВАШ в покое у пациентов двух групп, баллы

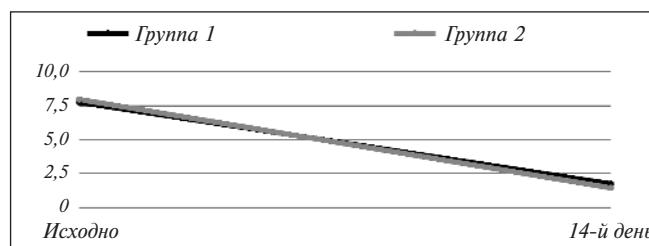


Рис. 4. Интенсивность боли по ВАШ в покое у пациентов двух групп, баллы

Таблица 4. Динамика NDI у пациентов двух групп, баллы ( $M \pm SD$ )

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
NDI: исходно	15,33±2,29	16,5±3,45	0,279
на 14-й день	6,8±2,45*	7,0±2,0*	0,806
Разница в показателях NDI исходно и на 14-й день	8,53±2,36	9,5±3,6	0,389

\* $p < 0,001$  внутри групп по сравнению с исходным показателем.

Таблица 5. Общая оценка эффективности терапии пациентами двух групп, n (%)

Оценка терапии	Группа 1	Группа 2
0 – плохая	0	0
1 – слабая	1 (5,3)	0
2 – хорошая	4 (21,0)	5 (27,8)
3 – отличная	14 (73,7)	13 (72,2)

личий на 7-й день по показателю «боль по ВАШ в покое» (табл. 3, рис. 3, 4). Но на 14-й день терапии значимых различий между группами в динамике снижения болевого синдрома не выявлено.

**Оценка функционального состояния (NDI).** При анализе динамики NDI было получено достоверное улучшение показателя в каждой группе, при этом не обнаружено значимых различий по этому показателю между двумя группами (табл. 4).

Показатель удовлетворенности пациента лечением. Более 60% пациентов в каждой группе оценили эффективность терапии как отличную (табл. 5).

**Обсуждение.** Эффективность толперизона при острой неспецифической боли в нижней части спины была подтверждена в ряде работ [22]. Однако мы не встретили в литературе исследований или сравнительных наблюдательных программ, посвященных изучению эффективности толперизона при острой неспецифической боли в шее. В нашей наблюдательной программе оценена эффективность препарата при этом заболевании и проведено сравнение его эффективности с мелоксикамом. Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о сопоставимой эффективности сравниваемых препаратов. Но скорость наступления эффекта в группе мелоксикама была достоверно выше – на 7-й день терапии выраженность болевого синдрома по ВАШ различалась в двух группах. Это может быть связано с необходимостью медленной титрации дозы толперизона в течение 3 дней до достижения эффективной дозы 450 мг/сут. На 14-й день терапии в группе мелоксикама выраженность снижения боли была выше, но не достигала статистически значимых различий с показателями в группе толперизона. Также стоит отметить существенное положительное влияние обоих препаратов на функциональное состояние пациентов – NDI значительно улучшился к 14-му дню терапии. Эффективность терапии была оценена большинством пациентов обеих групп как хорошая и отличная.

Результаты настоящей наблюдательной программы имеют определенные ограничения: выборка пациентов бы-



ла немногочисленной, наблюдательная программа была открытой, без плацебо контроля, кратность приема препаратов в течение дня была разной – толперизон требовал постепенного наращивания дозы.

**Заключение.** Таким образом, не выявлено значимых различий в эффективности лечения острой неспецифической боли в шее между толперизоном 450 мг/сут и мелоксикамом 15 мг/сут на 14-й день терапии. Данные настоящей наблюдательной программы соотносятся с рекомендациями по лечению острой неспецифической боли в шее, в которых в качестве препаратов для терапии этого заболевания указаны НПВП и миорелаксанты.

ской боли в шее между толперизоном 450 мг/сут и мелоксикамом 15 мг/сут на 14-й день терапии. Данные настоящей наблюдательной программы соотносятся с рекомендациями по лечению острой неспецифической боли в шее, в которых в качестве препаратов для терапии этого заболевания указаны НПВП и миорелаксанты.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cote P, Cassidy DJ, Carroll LJ, Kristman V. The annual incidence and course of neck pain in the general population: a population-based cohort study. *Pain*. 2004 Dec;112(3):267-73.
- Cote P, Cassidy JD, Carroll L. The Saskatchewan Health and Back Pain Survey. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998 Aug 1;23(15):1689-98.
- Urwin M, Symmons D, Allison T, et al. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Ann Rheum Dis*. 1998 Nov;57(11):649-55.
- Hill J, Lewis M, Papageorgiou AC, et al. Predicting Persistent Neck Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Aug 1;29(15):1648-54.
- Bovim G, Schrader H, Sand T. Neck Pain in the General Population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994 Jun 15;19(12):1307-9. doi:10.1097/00007632-199406000-00001
- Hackett GI, Hudson MF, Wylie JB, et al. Evaluation of the efficacy and acceptability to patients of a physiotherapist working in a health centre. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Jan 3;294(6563):24-6.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- Binder A. The diagnosis and treatment of nonspecific neck pain and whiplash. *Eura Medicophys*. 2007 Mar;43(1):79-89.
- Kä äriä S, Laaksonen M, Rahkonen O, et al. Risk factors of chronic neck pain: a prospective study among middle-aged employees. *Eur J Pain*. 2012 Jul;16(6):911-20. doi: 10.1002/j.1532-2149.2011.00065.x. Epub 2011 Dec 19.
- Nilsen TI, Holtermann A, Mork PJ. Physical exercise, body mass index, and risk of chronic pain in the low back and neck/shoulders: longitudinal data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Am J Epidemiol*. 2011 Aug 1;174(3):267-73. doi: 10.1093/aje/kwr087. Epub 2011 Jun 1.
- Guzman J, Hurwitz EL, Carroll LJ, et al. Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Feb 15;33(4 Suppl):S14-23. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181643efb.
- https://cks.nice.org.uk/neck-pain-non-specific
- Coskun O, Ucler S, Karakurum B, et al. Magnetic resonance imaging of patients with cervicogenic headache. *Cephalalgia*. 2003 Oct;23(8):842-5.
- Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль: Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
- Brune, K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
- Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004252.
- Hofer D, Lohberger B, Steinecker B, et al. A comparative study of the action of tolperisone on seven different voltage dependent sodium channel isoforms. *Eur J Pharmacol*. 2006 May 24;538(1-3):5-14. Epub 2006 Mar 21. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.03.034
- Kocsis P, Farkas S, Fodor L, et al. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Dec;315(3):1237-46. Epub 2005 Aug 26. doi: 10.1124/jpet.105.089805
- Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated doses of tolperisone hydrochloride in treatment of painful muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25.
- Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical Comparative Study: Efficacy and Tolerability of Tolperisone and Thiocolchicoside in Acute Low Back Pain and Spinal Muscle Spasticity. *Asian Spine J*. 2012 Jun;6(2):115-22. doi: 10.4184/asj.2012.6.2.115. Epub 2012 May 31.
- Vernon H, Mior S. The Neck Disability Index: A study of reliability and validity. *J Manipulative Physiol Ther*. 1991 Sep;14(7):409-15.
- Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВВ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11): 69-78. [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. The results of a randomized double-blind parallel study of efficacy and safety of the use tolperisone in patients with acute nonspecific pain in the lower back. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(11): 69-78. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.01.2020/15.02.2020/11.03.2020

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья спонсируется компанией «ФармФирма «Сотекс». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by Sotex PharmFirma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>

Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

# Эффективность и безопасность различных нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в шее и спине

Плотникова Е.Ю.<sup>1</sup>, Золотухина В.Н.<sup>2</sup>, Исаков Л.К.<sup>1</sup>, Синькова М.Н.<sup>1</sup>, Синьков М.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово; <sup>2</sup>ГАУЗ Кемеровской области «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово;

<sup>3</sup>ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

<sup>1</sup>Россия, 650022, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; <sup>2</sup>Россия, 650000, Кемерово, ул. Н. Островского, 22; <sup>3</sup>Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

**Цель исследования** – сравнительное изучение нескольких нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП (обезболивающий эффект, динамика качества жизни, побочные эффекты по типу НПВП-гастропатии и желудочной диспепсии) при острой боли в шее и спине (дорсалгии).

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 120 пациентов (четыре группы по 30 человек) с острой дорсалгией, которые в течение 7 дней принимали различные пероральные формы НПВП: пролонгированный кетопрофен, ацеклофенак, напроксен, декскетопрофен (Фламадекс). Для оценки возможных побочных эффектов ежедневно отслеживали симптомы диспепсии, измеряли артериальное давление (АД), после окончания курса лечения проводили повторную гастроскопию. Использовали Ноттингемский опросник качества жизни и визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) боли.

**Результаты и обсуждение.** На фоне приема НПВП во всех группах отмечено постепенное и существенное уменьшение боли по ВАШ. Интенсивность болевого синдрома быстрее снизилась в группе пациентов, принимавших декскетопрофен, выраженность обезболивающего эффекта напроксена и пролонгированного ацеклофенака была значимо меньше ( $p=0,012$  и  $0,002$ ). В группе пациентов, принимавших декскетопрофен, отмечена тенденция к максимальному улучшению по Ноттингемскому опроснику качества жизни и ВАШ. Повышение АД наблюдалось во всех группах, но статистически значимо чаще в группе напроксена ( $p=0,05$ ). Желудочная диспепсия также зарегистрирована во всех группах, но тенденция к ее более низкой частоте прослеживалась в группе декскетопрофена.

**Заключение.** Декскетопрофен продемонстрировал наименьшее число побочных эффектов и более выраженное обезболивающее действие при острой дорсалгии, чем кетопрофен, ацеклофенак, напроксен.

**Ключевые слова:** острая боль в шее и спине; острая дорсалгия; кетопрофен; ацеклофенак; напроксен; декскетопрофен; нестероидные противовоспалительные препараты.

**Контакты:** Екатерина Юрьевна Плотникова; [eka-pl@rambler.ru](mailto:eka-pl@rambler.ru)

**Для ссылки:** Плотникова ЕЮ, Золотухина ВН, Исаков ЛК и др. Эффективность и безопасность различных нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в шее и спине. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):42–47.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2020-2-42-47

## Efficacy and safety of different nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute neck and back pain

Plotnikova E. Yu.<sup>1</sup>, Zolotukhina V. N.<sup>2</sup>, Isakov L. K.<sup>1</sup>, Sinkova M. N.<sup>1</sup>, Sinkov M. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Outpatient Therapy, Postgraduate Training, and Nursing, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo; <sup>2</sup>M. A. Podgorbunsky Kemerovo Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo; <sup>3</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

<sup>1</sup>22a, Voroshilov St., Kemerovo 650022, Russia; <sup>2</sup>22, N. Ostrovsky St., Kemerovo 650000, Russia;

<sup>3</sup>6, Sosnovyi Boulevard, Kemerovo 650002, Russia

**Objective:** to comparatively study several nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (their analgesic effect; dynamics of quality of life; side effects, such as NSAID-gastropathy and gastric dyspepsia) in acute pain in the neck and back (dorsalgia).

**Patients and methods.** The investigators followed up 120 patients (4 groups, each having 30 people) with acute dorsalgia who took different oral NSAIDs for 7 days: long-acting ketoprofen, aceclofenac, naproxen, and dexketoprofen (Flamadex). To evaluate their possible side effects, dyspepsia symptoms were monitored and blood pressure (BP) was measured daily; gastroscopy was repeated after completion of a treatment cycle. The Nottingham Quality of Life Questionnaire and the Visual Analogue Scale (VAS) for pain were used.

**Results and discussion.** A gradual and substantial reduction in pain measured according to VAS was noted in all the NSAID-treated groups. The intensity of pain syndrome decreased faster in the dexketoprofen group; the analgesic effect of naproxen and long-acting aceclofenac was significantly less ( $p=0.012$  and  $0.002$ , respectively). This patient group showed a tendency to maximum improvement according to the Nottingham Quality of Life Questionnaire and VAS. Elevated BP was observed in all the groups, but statistically significantly more frequently in the naproxen group ( $p=0.05$ ). Gastric dyspepsia was also registered in all the groups, but a tendency to its lower frequency was seen in the dexketoprofen group.

**Conclusion.** *Dexketoprofen showed fewer side effects and a more pronounced analgesic effect than ketoprofen, aceclofenac, and naproxen in acute dorsalgia.*

**Keywords:** *acute neck and back pain; acute dorsalgia; ketoprofen; aceclofenac; naproxen; dexketoprofen; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.*

**Contact:** *Ekaterina Yuryevna Plotnikova; eka-pl@rambler.ru*

**For reference:** *Plotnikova EYu, Zolotukhina VN, Isakov LK, et al. Efficacy and safety of different nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute neck and back pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(2):42–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-42-47*

Острую боль в спине или шее на протяжении жизни испытывают 8 из 10 человек. Наиболее распространенными факторами риска боли в спине являются: тяжелая физическая работа (частые изгибы тела, скручивающие движения, подъем тяжестей, вытягивание, подталкивание), сидячий образ жизни, вибрация на рабочем месте, психосоциальные причины (стресс, дистресс, беспокойство, депрессия, когнитивные нарушения, болевое поведение, неудовлетворенность работой, психическое напряжение на работе), курение и ожирение [1]. Острая боль — это нормальный, предсказанный физиологический ответ на неблагоприятный химический, термический или механический стимул, связанный с хирургическим вмешательством, травмой или острым заболеванием [2]. Острая и хроническая боль все чаще понимается как континуум, причем на ее развитие влияют первоначальные болевые ощущения и отдельные психосоциальные факторы [3]. Хотя боль в ответ на повреждение ткани — нормальное явление, она может быть вызвана значительными физическими, психологическими и эмоциональными расстройствами, существенно ухудшающими качество жизни пациента [4].

Опрос, проведенный во взрослой популяции, показал, что в течение 3 мес 29% респондентов испытывали боль в пояснице, 17% — мигрень или сильную головную боль, 15% — боль в шее и 5% — лицевую или челюстную боль [5]. При опросе пациентов, посетивших амбулаторные отделения, выявлено, что анальгетики были назначены в 11,4% случаев [6].

Регулярная оценка боли с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) позволяет врачу определять эффективность лечения и при необходимости корректировать его [2]. Прием лекарственных средств по расписанию, а не по мере необходимости обеспечивает постоянный их уровень в организме и, значит, более последовательный контроль боли [7].

При острой боли в спине необходимо исключить «красные флаги» и в случае неспецифической (скелетно-мышечной) боли информировать пациента о ее доброкачественном характере, рекомендовать физическую активность для быстрого восстановления работоспособности [8].

В случае острой боли в спине наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако такая терапия сопряжена с риском осложнений. При высокой вероятности развития побочных эффектов НПВП от их назначения следует отказаться. У пациентов с риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта НПВП следует применять вместе с ингибитором протонной помпы (ИПП), однако при этом будет сохраняться риск сердечно-сосудистых и почечных поврежде-

ний. Британское агентство по регулированию лекарственных средств и продуктов здравоохранения (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) не рекомендует назначать диклофенак и ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) при сердечно-сосудистых заболеваниях [9]. Смертность вследствие осложнений, вызванных НПВП, выше, чем от дорожно-транспортных происшествий, и в 2 раза выше, чем от астмы или рака шейки матки [10]. Несмотря на некоторое сокращение использования диклофенака и ингибиторов ЦОГ2, общее количество назначений НПВП за последние 10 лет изменилось незначительно. В США в ходе кампании «Мудрый выбор» было показано, что без систематической информационной поддержки клиницисты могут не придавать должного значения предупреждениям и рекомендациям [11].

G.C. Machado и соавт. [12] в основных базах данных провели поиск рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в рецензируемых журналах, сравнивая НПВП с плацебо при боли в спине. Авторы продемонстрировали, что НПВП эффективны при боли в спине. Не было выявлено различий в сообщениях о побочных эффектах типа «любое событие» между НПВП и плацебо. Тем не менее, если рассматривать конкретно желудочно-кишечные эффекты, то в группе НПВП их было больше (относительный риск 2,5) по сравнению с плацебо. Авторы пришли к выводу, что самая безопасная стратегия использования НПВП при дорсалгии — прием наименьших эффективных доз в течение кратчайшего времени.

НПВП использовались для лечения скелетно-мышечных симптомов с древних времен. Салицилат натрия (салицин впервые выделен из коры ивы), был первым НПВП, но его широко применению препятствовали желудочно-кишечные осложнения. В 1897 г. химик Ф. Хоффман из компании «Байер» путем добавления уксусной кислоты к салицилату натрия получил более совершенный НПВП — аспирин [13].

НПВП (ингибиторы как ЦОГ1, так и ЦОГ2) уменьшают боль и воспаление в зависимости от дозы и длительности использования [14]. У пациентов могут наблюдаться разные индивидуальные терапевтические реакции на НПВП, которые не имеют явных фармакокинетических или фармакодинамических различий. Например, у 70–80% пациентов будет эффективен один НПВП, а у остальных — другой [15]. Почему так происходит, остается неясным.

**Цель** настоящего клинического наблюдения — сравнительное изучение нескольких НПВП (обезболивающий эффект, динамика качества жизни, побочные эффекты по типу НПВП-гастропатии и желудочной диспепсии) у пациентов с дорсалгией.

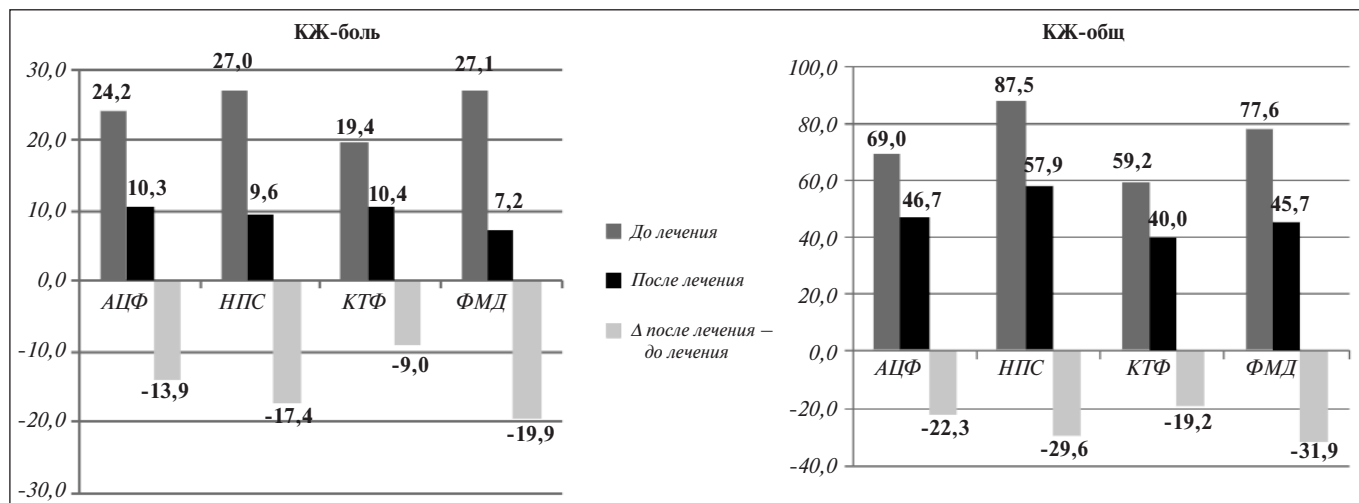


Рис. 1. Динамика качества жизни по Ноттингемскому опроснику у пациентов с дорсалгией на фоне лечения различными НПВП. КЖ-общ – общая сумма баллов. Здесь и на рис. 2–4: АЦФ – ацклофенак, НПС – напроксен, КТФ – кетопрофен, ФМД – фламадекс

**Пациенты и методы.** На базе дневного стационара городской поликлиники г. Кемерово мы наблюдали несколько групп пациентов, которые принимали различные пероральные формы НПВП короткими курсами по поводу острой боли в шее и спине. В исследовании участвовали 120 пациентов (средний возраст  $48,8 \pm 10,4$  года) с болевыми синдромами на шейном, грудном или поясничном уровнях.

**Критерии не включения:** беременные и кормящие женщины; пациенты с декомпенсированными заболеваниями сердца, почек, легких; пациенты, получающие антикоагулянтную терапию; пациенты с декомпенсированным сахарным диабетом, заболеваниями крови или печени в активной фазе (цитоллиз); пациенты с высоким и средним уровнем риска НПВП-гастропатии.

Перед лечением проводилось стандартное обследование: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, эндоскопическое исследование желудка и двенадца-

типерстной кишки (фиброгастродуоденоскопия – ФГДС). Ежедневно оценивали уровень артериального давления (АД), при его повышении проводили коррекцию артериальной гипертензии.

Пациенты были распределены на четыре группы в зависимости от назначенной терапии. В течение 7 дней 30 пациентов принимали таблетки декскетопрофена (Фламадекс) по 25 мг 3 раза в сутки (1-я группа); 30 пациентов – таблетки кетопрофена пролонгированного действия по 150 мг 1 раз в сутки (2-я группа); 30 пациентов – таблетки ацклофенака пролонгированного действия по 200 мг 1 раз в сутки (3-я группа); 30 пациентов – таблетки напроксена по 550 мг 2 раза в сутки (4-я группа).

На протяжении всего курса лечения НПВП (7 дней) ежедневно оценивали боль по ВАШ – через 30 мин, 1, 2, 6 и 12 ч после первого приема препарата. Через 2 нед после лечения все пациенты повторно заполняли Ноттингемский

Динамика выраженности болевого синдрома по ВАШ у пациентов с дорсалгией на фоне лечения различными НПВП, баллы

Препарат	После приема препарата								
	в 1-й день, через 12 ч	на 2-й день, через 2 ч	на 3-й день, через 30 мин	на 4-й день, через 1 ч	на 5-й день, через 12 ч	на 6-й день, через 2 ч	на 6-й день, через 12 ч	на 7-й день, через 2 ч	на 7-й день, через 12 ч
Ацклофенак	3	2	4	3	4	0	0	1	0
Напроксен	4	3	2	2	2	2	2	2	0
Кетопрофен	2	2	4	2	4	0	0	0	0
Фламадекс	2	2	3	2	4	0	0	0	0
р <sub>общ</sub>	0,008	0,026	0,037	0,009	0,041	0,033	0,012	0,002	0,003
р <sub>1-4</sub>	0,005		0,032	0,002			0,007	0,021	
р <sub>2-3</sub>		0,057			0,004	0,026	0,007	0,014	0,015
р <sub>2-4</sub>	0,003	0,002	0,013			0,006	0,004	0,001	0,001
р <sub>3-4</sub>			0,020	0,054	0,046				

**Примечание.** Показатели представлены как Me. Приведены статистически значимые различия между группами пациентов.



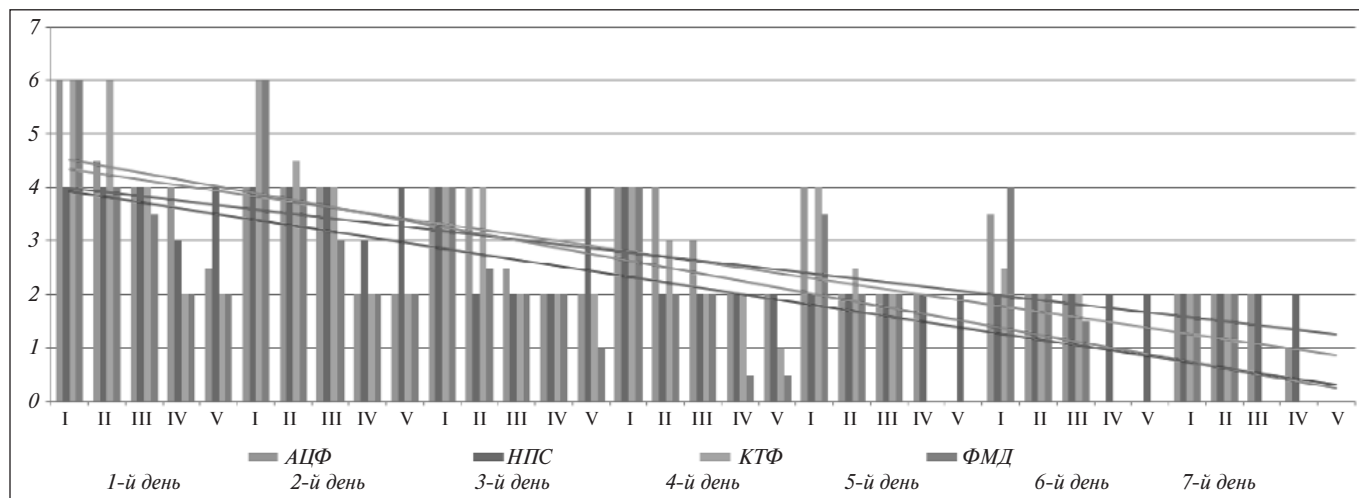


Рис. 2. Динамика выраженности болевого синдрома по ВАШ у пациентов с дорсалгией на фоне лечения различными НПВП, баллы. I – исходно; II – через 30 мин; III – через 1 ч; IV – через 2 ч; V – через 12 ч<sup>1</sup>

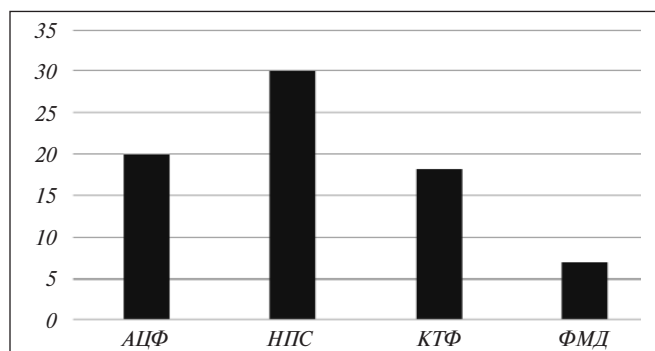


Рис. 3. Частота повышения АД у пациентов с дорсалгией на фоне лечения различными НПВП, %

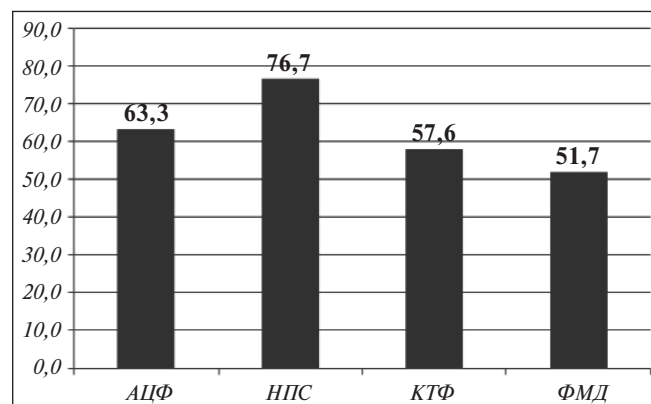


Рис. 4. Частота развития желудочной диспепсии у пациентов с дорсалгией на фоне лечения различными НПВП, %

опросник качества жизни. В динамике лечения повторяли общий и биохимический анализы крови. Если в процессе лечения возникали диспепсия или боль в животе, сразу же выполняли ФГДС и назначали ИПП. Каждый пациент подписал информированное согласие на участие в данном клиническом наблюдении.

**Статистическая обработка результатов.** Обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ MedCalc ver. 15.8, графическое отображение результатов анализа – в программе MS Excel 2007. При анализе количественных показателей в группах оценивали соответствие фактического распределения показателя нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы (Me) и 25-го, 75-го перцентилей, при нормальном распределении данных – в виде среднего и стандартного отклонения. Качественные показатели выражали в виде частот (проценты). Парное сравнение зависимых групп проводили с использованием t-теста Вилкоксона; парные сравнения независимых групп – с помощью

точного критерия Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

**Результаты.** На момент включения в исследование пациенты разных групп не различались по качеству жизни ( $p=0,158$ ). На фоне лечения качество жизни по Ноттингемскому опроснику улучшилось у пациентов во всех группах (рис. 1). Отмечена тенденция к более выраженному улучшению этого показателя в группе декскетопрофена.

Результаты мониторинга болевого синдрома по ВАШ продемонстрировали статистически значимые различия между группами (см. таблицу, рис. 2).

Как видно на рис. 2, степень уменьшения болевого синдрома была наиболее значительной в группе пациентов, принимавших декскетопрофен; выраженность обезболивающего эффекта напроксена и пролонгированного ацеклофенака была статистически значимо меньше ( $p=0,012$  и  $0,002$ ).

Повышение АД отмечалось у пациентов всех групп, но чаще в группе напроксена ( $p=0,05$ ), чем в группе декскетопрофена (рис. 3).

<sup>1</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Гастропатия по типу эрозивного гастрита на фоне лечения была диагностирована у 1 пациента, принимавшего напроксен. Тенденция к снижению частоты диспепсии отмечена в группе декскетопрофена (рис. 4).

**Обсуждение.** Результаты нашего исследования показали высокую эффективность и безопасность применения НПВП коротким курсом (7 дней) при острой боли в шее и спине, что согласуется с рекомендациями экспертов разных стран по ведению пациентов с острой поясничной болью [16–18]. Применение НПВП позволило не только уменьшить боль в шее и спине, но и улучшить качество жизни пациентов, что составляет основу терапевтической тактики [16–18].

В настоящее время, по данным метаанализа, не установлено достоверного преимущества какого-либо одного НПВП перед другими в отношении облегчения неспецифической поясничной боли [19]. Вместе с тем при острой боли в спине нередко наблюдается положительный эффект при приеме определенного НПВП [19], поэтому целесообразно сравнительное исследование различных НПВП. В нашем исследовании отмечено преимущество декскетопрофена перед ацеклофенаком, напроксеном и кетопрофеном в виде более быстрого уменьшения боли и улучшения качества жизни, оцениваемого по Ноттингемскому опроснику.

При назначении НПВП пациентам с болью в шее и спине необходимо избегать побочных эффектов, которые различаются при их приеме [19]. В настоящее время не рекомендуются инструментальные и лабораторные исследо-

вания у пациентов с острой болью в спине, потому что они не имеют специфичности, а их проведение, включая магнитно-резонансную томографию, не улучшает течения заболевания [20]. В нашей работе использовались лабораторные методы исследования и ФГДС для оценки возможных осложнений при приеме НПВП. Не отмечено существенных изменений лабораторных показателей крови при кратковременном применении НПВП, что согласуется с данными литературы [19]. Установленная низкая частота гастропатии на фоне приема НПВП (всего 1 случай в группе напроксена), вероятно, связана со строгим отбором пациентов (исключение из исследования лиц с высоким и средним риском гастропатии), а также с относительно коротким периодом лечения НПВП. Сравнение частоты диспепсии показало, что она встречалась наиболее редко у пациентов, принимавших декскетопрофен. Отсутствие побочных эффектов повышает приверженность приему НПВП у пациентов с болью в спине, что позволяет быстро улучшить их функциональное состояние и вернуть к обычной профессиональной и социальной деятельности.

**Заключение.** Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что декскетопрофен (Фламадекс) может быть препаратом первой линии при острой боли в шее и спине. Применение препарата сопровождается быстрым противовоспалительным и обезболивающим действием, улучшает качество жизни пациентов при минимальном числе побочных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. [http://www.backpainurope.org/web/files/WG1\\_Guidelines.pdf](http://www.backpainurope.org/web/files/WG1_Guidelines.pdf).
- Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2051-8.
- Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute pain management. 3<sup>rd</sup> ed. 2010. <http://www.anzca.edu.au/fpm/resources/books-and-publications/publications-1/Acute Pain - final version.pdf>.
- Joshi GP, Ogunnaik BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am*. 2005 Mar;23(1):21-36.
- Schiller JS, Lucas JW, Ward BW, Perogoy JA. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2010. *Vital Health Stat 10*. 2012 Jan;(252):1-207.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Ambulatory Medical Care Survey: 2009 summary tables. [http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs\\_summary/2009\\_namcs\\_web\\_tables.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2009_namcs_web_tables.pdf).
- Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013 Jun 1;87(11):766-72.
- Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2013) Drug safety update Diclofenac: new contraindications and warnings (MHRA, London) <https://www.gov.uk/drug-safety-update/diclofenac-new-contraindications-and-warnings>.
- Courtney P, Doherty M. Key questions concerning paracetamol and NSAIDs for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Sep;61(9):767-73.
- Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, et al. Rates of deintensification of blood pressure and glycemic medication treatment based on levels of control and life expectancy in older patients with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2015 Dec;175(12):1942-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.5110.
- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1269-1278. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597. Epub 2017 Feb 2.
- Kuritzky L. Pain in the ambulatory setting: the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Primary Care Special Edition*. 2003;(7):9–12.
- Cannon GW, Breedveld FC. Efficacy of cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *Am J Med*. 2001 Feb 19;110 Suppl 3A:6S-12S.
- Pollison R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: practical and theoretical considerations in their selection. *Am J Med*. 1996;100:31S–36S.
- Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 2;147(7):478-91.
- NICE Guideline [NG59] Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management NICE guideline [NG59] Published date: November 2016
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
- Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
- Roudsari B, Jarvik JG. Lumbar Spine MRI for Low Back Pain: Indications and Yield. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Sep;195(3):550-9. doi: 10.2214/AJR.10.4367.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
8.01.2020/2.02.2020/6.02.2020

### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья спонсируется компанией «ФармФирма «Сотекс». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by Sotex PharmFirma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Плотникова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>.

Синькова М.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7604-5481>

Исаков Л.К. <https://orcid.org/0000-0003-0487-3880>

# Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии

Медведев В.Э.<sup>1,3</sup>, Кардашян Р.А.<sup>1,4</sup>, Фролова В.И.<sup>1</sup>, Бурно А.М.<sup>1</sup>, Некрасова С.В.<sup>1</sup>, Салынцеv И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва;

<sup>3</sup>ООО «Международный институт психосоматического здоровья», Москва; <sup>4</sup>ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

<sup>1</sup>Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; <sup>2</sup>Россия, 107150, Москва, ул. Старовольнская, 10;

<sup>3</sup>Россия, 107031, Москва, Неглинная ул., 14, стр. 1а; <sup>4</sup>Россия, 117152, Москва, Ставропольская ул., 27

При приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) у 5–20% пациентов возникает синдром СИОЗС-индуцированной апатии.

**Цель** исследования – изучение возможности и преимуществ перевода пациентов с СИОЗС-индуцированной апатией на лечение селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 105 пациентов с депрессией без психотической симптоматики, у которых на фоне монотерапии (длительностью не менее 6 мес) антидепрессантами из группы СИОЗС отмечалось развитие симптомов СИОЗС-индуцированной апатии. Пациенты были рандомизированы в группы. Пациентов 1-й группы (n=35) переводили на милнаципран (Иксел, 50–100 мг/сут) с одномоментной заменой антидепрессанта. Во 2-й группе (n=35) милнаципран назначали с постепенной (2 нед) отменой предыдущего СИОЗС. Пациентов 3-й группы (n=35) одномоментно переводили на комбинированную терапию милнаципраном (50–100 мг/сут) и сульпиридом (Эглонил, 50 мг/сут). Последний назначали для тестирования гипотезы о преимуществах комбинированной коррекции синдрома СИОЗС-индуцированной апатии. Длительность исследования составляла 3 мес. Динамику состояния пациентов оценивали во время визитов до смены терапии и на 1-й, 2-й, 4-й, 8-й и 12-й неделях. Эффективность антидепрессивной терапии изучали по шкале депрессии Гамильтона (HDRS-21), шкале общего клинического впечатления (CGI); динамику выраженности астенических проявлений – по субъективной шкале оценки астении (MFI-20). Для верификации побочных эффектов использовали шкалу побочных эффектов UKU.

**Результаты и обсуждение.** К 4-й неделе лечения подтвержден значимый ( $p < 0,05$ ) выраженный тимолептический эффект различных схем терапии (одномоментная и постепенная замена на монотерапию милнаципраном, а также комбинация милнаципрана с сульпиридом).

Редукция СИОЗС-индуцированного апатического синдрома при переходе на лечение милнаципраном или милнаципраном с сульпиридом зарегистрирована у 71,4–80% больных. При разных схемах замены терапии обнаружена различная динамика редукции гетерогенной астеноапатической симптоматики. Установлен благоприятный профиль безопасности как монотерапии милнаципраном, так и его комбинации с сульпиридом.

**Заключение.** Антидепрессант милнаципран (до 100 мг/сут) характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью при СИОЗС-индуцированном апатическом синдроме, а также выраженным тимолептическим эффектом, в том числе при комбинации с антипсихотиком сульпиридом (50 мг/сут).

**Ключевые слова:** СИОЗС-индуцированная апатия; лечение; милнаципран; сульпирид.

**Контакты:** Владимир Эрнстович Медведев; [melkocard@mail.ru](mailto:melkocard@mail.ru)

**Для ссылки:** Медведев ВЭ, Кардашян РА, Фролова ВИ и др. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):48–56.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-48-56

## Investigation of the efficiency of various antidepressant replacement regimens in the development of SSRI-induced apathy syndrome Medvedev V.E.<sup>1,3</sup>, Kardashyan R.A.<sup>1,4</sup>, Frolova V.I.<sup>1</sup>, Burno A.M.<sup>1</sup>, Nekrasova S.V.<sup>1</sup>, Salyntsev I.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Clinical Hospital One, Moscow, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow; <sup>3</sup>International Institute of Psychosomatic Health,

<sup>4</sup>N.A. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>1</sup>6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia; <sup>2</sup>10, Starovolynskaya St., Moscow 107150, Russia; <sup>3</sup>14, Neglinnaya St., Build. 1a, Moscow 107031, Russia; <sup>4</sup>27, Stavropolskaya St., Moscow 117152, Russia

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)-induced apathy syndrome occurs in 5–20% of patients taking these drugs.

**Objective:** to investigate the possibility and advantages of switching patients with SSRI-induced apathy to treatment with a SSRI and norepinephrine reuptake inhibitor.



**Patients and methods.** The investigation enrolled 105 depressive patients without psychotic symptoms, who were observed to develop symptoms of SSRI-induced apathy during SSRI antidepressant monotherapy for at least 6 months. The patients were randomized to groups: 1) 35 patients were switched to milnacipran (Ixel 50–100 mg/day) with simultaneous antidepressant replacement; 2) 35 patients were prescribed milnacipran with a 2-week gradual discontinuation of the previous SSRI; 3) 35 patients were switched to combined therapy with milnacipran 50–100 mg/day and sulphiride (Eglonyl 50 mg/day). The latter was prescribed to test the hypothesis for the benefits of combined correction of SSRI-induced apathy syndrome. The duration of the investigation was 3 months. Changes in the condition of the patients were assessed during their visits before and 1, 2, 4, 8, and 12 weeks after changing therapy. The efficiency of antidepressant therapy was studied using the 21-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-21) and the Clinical Global Impression (CGI) rating scale; the changes in the severity of asthenic manifestations were examined according to a subjective asthenia assessment (Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)). The UKU side effect rating scale was used to verify side effects.

**Results and discussion.** A significant ( $p < 0.05$ ) pronounced thymoleptic effect of various treatment regimens (simultaneous and gradual replacement with monnacipran monotherapy, as well as a milnacipran-sulpiride combination) was confirmed at week 4 of treatment.

There was a reduction in SSRI-induced apathy syndrome when switching to treatment with milnacipran or milnacipran-sulpiride in 71.4–80% of patients. Different therapy replacement regimens showed varying changes in the reduction of heterogeneous asthenopathic symptoms.

A favorable safety profile was established for both monotherapy with milnacipran and its combination with sulphiride.

**Conclusion.** The antidepressant milnacipran (up to 100 mg/day) exhibits a high efficacy and a good tolerance in case of SSRI-induced apathy syndrome, as well as by a pronounced thymoleptic effect, including when combined with the antipsychotic sulphiride (50 mg/day).

**Keywords:** SSRI-induced apathy; treatment; milnacipran; sulphiride.

**Contact:** Vladimir Ernstovich Medvedev; melkorcard@mail.ru

**For reference:** Medvedev VE, Kardashyan RA, Frolova VI, et al. Investigation of the efficiency of various antidepressant replacement regimens in the development of SSRI-induced apathy syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):48–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-48-56

В последние годы в зарубежной литературе появляются данные о развитии эмоциональных нарушений (синдрома апатии, синдрома индуцированного безразличия, СИОЗС-индуцированной апатии и др. [1–11]) при длительном применении антидепрессантов, одним из основных или основным механизмом действия которых является ингибирование обратного захвата серотонина [12–14]. В частности, приводятся данные о возможном развитии подобных эмоциональных нарушений на фоне приема пароксетина, флувоксамина, флуоксетина [1, 9, 15–18].

У 5–20% пациентов, принимающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), возникает синдром СИОЗС-индуцированной апатии [1–14]. При синдроме СИОЗС-индуцированной апатии наблюдается редукция интенсивности эмоциональных реакций, как позитивных (радость, энтузиазм, влечение, любовь, счастье), так и негативных (печаль, страдание, гнев, раздражительность, тревога, страх, вина, стыд), а также эмоций, связанных с хобби, музыкой, природой, чувством красоты, вдохновением, воображением, творчеством [1–7]. Кроме того, для данного синдрома характерны апатия (20–33%), снижение мотивации (40%), творческих способностей (24%), способности плакать (20%), интереса к сексу и чувства сексуального удовольствия, потеря целеустремленности, амбициозности (16%), дефицит эмпатии (14%) и эмоциональное отчуждение с самоизоляцией, равнодушием к другим людям и последствиям своих поступков, мнению окружающих, ухудшение концентрации внимания (17%) и памяти (13%) [8–14].

Обязательным условием формирования синдрома считается снижение уровня (исходное или реципрокное) нейромедиаторов — дофамина и норадреналина [14, 16, 19].

В связи с развитием СИОЗС-индуцированной апатии в реальной клинической практике у части больных возникает необходимость в замене СИОЗС препаратами с иным ме-

ханизмом действия, при этом не лишенными полностью влияния на обмен серотонина в нервной системе.

**Целью** исследования являлось изучение возможности и преимуществ перевода пациентов с СИОЗС-индуцированной апатией на лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

**Пациенты и методы. Критерии включения.** Для исследования отбирали пациентов, страдающих депрессией без психотической симптоматики, находящихся на монотерапии антидепрессантами из группы СИОЗС не менее 6 мес и отмечающих на фоне терапии развитие и нарастание симптомов СИОЗС-индуцированной апатии.

В исследование *не включали* пациентов с повреждениями любого генеза в лобной доле; заболеваниями щитовидной железы и другими эндокринопатиями; деменцией (F0); шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F2); депрессивным эпизодом с психотическими симптомами (F31.5); смешанным аффективным состоянием (F31.6); расстройствами влечений (F50–F59); пациентов, употребляющих наркотические препараты (F1), а также имевших суицидальные намерения, суицидальное поведение или суицидальные попытки в анамнезе; беременных и кормящих женщин.

В качестве препарата замены был выбран милнаципран (Иксел). Милнаципран — СИОЗСН с наибольшим норадренергическим эффектом (в дозе до 100 мг/сут) в своей группе антидепрессантов и дозозависимым серотонинергическим и дофаминергическим действием.

В ряде клинических исследований получены данные о превосходстве милнаципрана над СИОЗС (пароксетин) по влиянию на восстановление скорости мышления и речи, концентрации внимания, моторной активности по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS) [20–24]), взаимодействию в социуме по шкале самооценки социальной адаптации (Social

Таблица 1. Социально-демографические характеристики пациентов трех групп

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=35)	Всего (n=105)
Средний возраст, годы	37,9±3,7	39,8±2,1	38,3±1,1	38,1±1,4
Мужчины, %	28,6	22,9	34,3	28,6
Женщины, %	71,4	77,1	65,7	71,4
Социальный статус, %:				
работают/учатся	82,8	80,0	86,7	82,9
временно не работают	14,3	20,0	11,4	15,2
пенсионеры	2,9	0	2,9	1,9
Семейный статус, %:				
проживают в семье	74,3	85,7	80,0	80,0
одиноки/разведены	17,1	5,7	14,3	12,4
вдовы/вдовцы	8,6	8,6	5,7	7,6

Таблица 2. Клинико-динамические характеристики депрессии у пациентов трех групп

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=35)	Всего (n=105)
Тяжесть депрессии по МКБ-10, %:				
легкая	14,3	17,1	8,6	13,3
средняя	80,0	80,0	88,5	82,9
тяжелая	5,7	2,9	2,9	3,8
Средняя длительность лечения депрессии СИОЗС на момент обращения, мес*	7,1±1,7	7,4±0,9	7,3±4,2	7,3±2,1
Предшествующая антидепрессивная терапия, %*:				
пароксетин 20 мг/сут	31,4	14	28,6	33,3
сертралин 100 мг/сут	22,9	11,4	11,4	15,2
циталопрам 20 мг/сут	8,6	5,7	14,4	9,5
флуоксетин 20 мг/сут	20,0	31,4	11,4	21,0
флувоксамин 100 мг/сут	5,7	5,7	17,1	9,5
эсциталопрам 20 мг/сут	11,4	5,7	17,1	11,5
Доминирующая СИОЗС-индуцированная симптоматика, %:				
апатия	32	31	32	90,5
снижение интенсивности эмоциональных реакций	22	25	24	67,6
дефицит эмпатии	19	27	21	63,8
снижение мотивации	15	17	20	49,5
потеря целеустремленности	14	15	11	38,1
ухудшение концентрации внимания и памяти	15	10	12	35,2
снижение либидо	14	10	13	35,2

\*По данным анамнеза и медицинской документации.

Adaptation Self-Evaluation Scale, SASS) [19], нормализации сексуальной функции по сравнению с флуоксетином, пароксетином, сертралином [25–30], что косвенно указывает на потенциально возможный коррекционный эффект милнаципрана при развитии СИОЗС-индуцированной апатии.

Пациенты были случайным образом рандомизированы в три группы.

Во всех группах перевод на милнаципран из-за отсутствия клинически значимого метаболизма в системе цитохрома Р-450 проводился без отмывочного периода.

В исследовании участвовали 105 пациентов. Пациентов 1-й группы (n=35) переводили на милнаципран (Иксел, 50–100 мг/сут) с одномоментной заменой антидепрессанта. Во 2-й группе (n=35) милнаципран назначали с постепенной (2 нед) отменой предшествующего СИОЗС. Пациентов 3-й группы (n=35) одномоментно переводили на комбинированную терапию милнаципраном (50–100мг/сут) и суль-

пиридом (Эглонил, 50 мг/сут) — антипсихотиком с доказанными антидепрессоподобными, антиастеническими и активирующими (в малых дозах) свойствами [31–35]. Последний назначали для тестирования гипотезы о преимуществах комбинированной коррекции синдрома СИОЗС-индуцированной апатии.

Длительность исследования составляла 3 мес. Клиническая и психометрическая оценка динамики состояния пациентов проводилась во время визитов до смены терапии (Н0) и на 1-й, 2-й, 4-й, 8-й и 12-й неделях (Н1, Н2, Н4, Н8, Н12).

Эффективность антидепрессивной терапии изучали по шкале для оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS-21), а также по шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI). Динамику выраженности астенических проявлений определяли с помощью субъективной шкалы оценки

Таблица 3. Доза милнаципрана у пациентов трех групп

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=35)	Всего (n=105)
Милнаципран, %:				
50 мг/сут	8,5	5,7	22,9	12
75 мг/сут	28,6	28,6	25,7	29
100 мг/сут	62,9	65,7	51,4	64

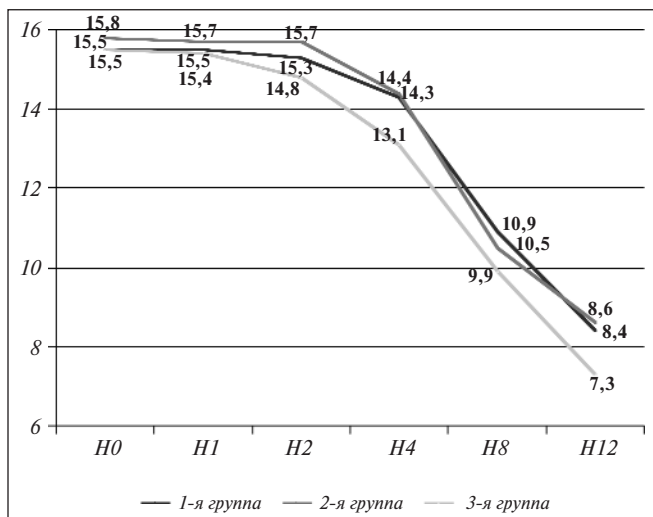


Рис. 1. Динамика среднего балла по шкале HDRS-21 у пациентов трех групп ( $p < 0,05$ )

астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), позволяющей выявить не только общую астению (вопросы № 1, 5, 12, 16), но и уровень активности (вопросы № 3, 6, 10, 17), мотивации (вопросы № 4, 9, 15, 18), физической (вопросы № 2, 8, 14, 20) и психической (вопросы № 7, 11, 13, 19) утомляемости. Респондерами служили больные более чем с 50% снижением первоначальной суммы баллов по MFI-20.

При оценке переносимости и безопасности схем перевода и используемых препаратов учитывали следующие показатели: 1) нежелательные явления (НЯ), выявленные в результате спонтанных жалоб пациентов и целенаправленных вопросов при обследовании во время каждого из визитов; 2) изменения в стартовых лабораторных и инструментальных показателях соматического статуса на фоне терапии.

Методы обследования соответствовали стандартам ведения больных в медицинских учреждениях, на базе которых проводилось исследование, и включали оценку на момент H0 и H12 динамики массы тела, артериального давления (АД) в состоянии покоя, частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателей электрокардиографии (ЭКГ), лабораторных данных (биохимический и общий анализы крови, мочи, уровень пролактина в крови). Для верификации побочных эффектов использовали шкалу побочных эффектов UKU (UKU Side-Effect Rating Scale).

Полученный материал обрабатывали с помощью программы Statistica 13.0 (StatSoft, США). Для оценки значимости межгрупповых различий применяли U-критерий Манна–Уитни (количественные переменные) и точный двусторонний критерий Фишера (качественные переменные). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Все пациенты завершили исследование. Сравнение социально-демографических характеристик

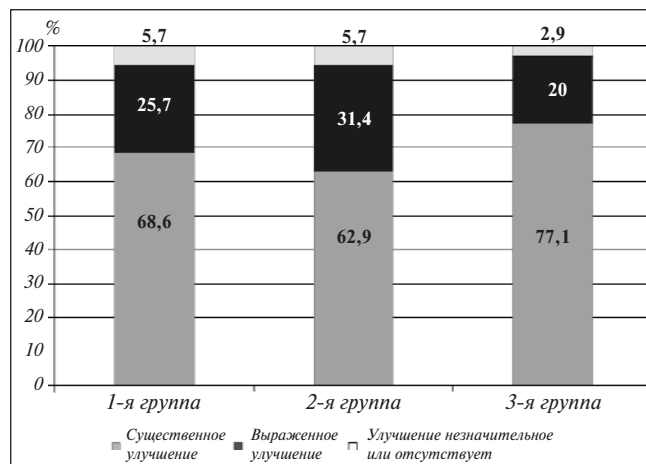


Рис. 2. Доля пациентов трех групп с разной степенью выраженности улучшения по шкале CGI-I к моменту завершения исследования ( $p < 0,05$ )

представлено в табл. 1. Отсутствие значимых различий по всем показателям сравнения в группах позволяет рассчитывать на валидность полученных данных.

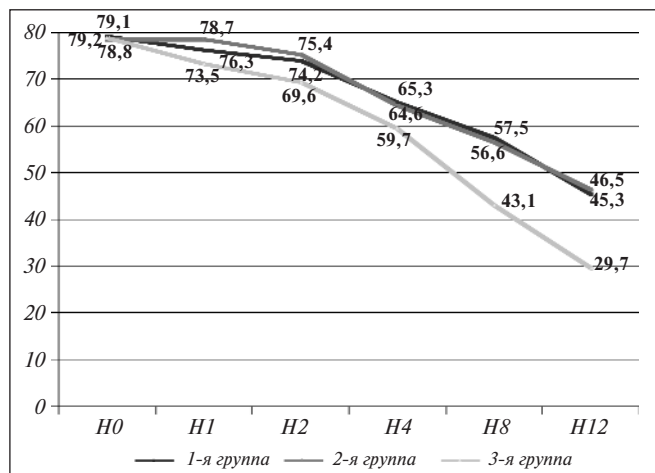
Клинико-динамические показатели депрессии у пациентов приведены в табл. 2.

Частота назначения различных доз милнаципрана в группах представлена в табл. 3. Большинство пациентов на момент завершения исследования принимали милнаципран в дозе 100 мг/сут.

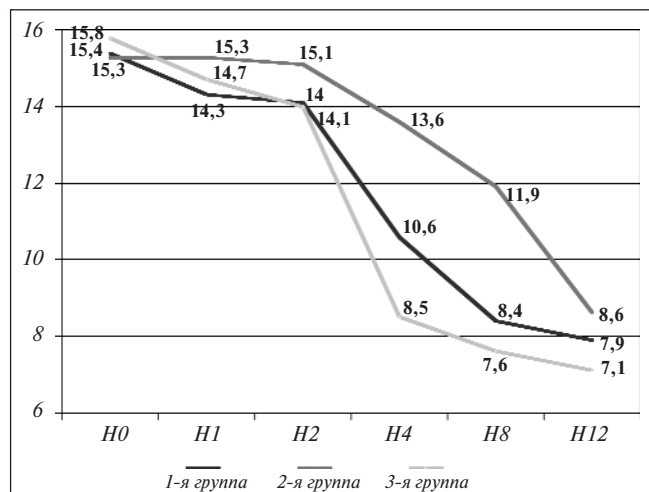
**Эффективность антидепрессивной терапии.** По шкале HDRS-21 отмечена различная динамика улучшения состояния у пациентов трех групп (рис. 1). Так, в 3-й группе уже со 2-й недели лечения наблюдались значимые различия ( $p < 0,05$ ) в показателях эффективности монотерапии милнаципраном и комбинированной терапии милнаципраном и сульпиридом в пользу последней. На всем протяжении исследования не выявлено значимых различий в динамике антидепрессивной эффективности между группами пациентов с одномоментной (1-я группа) или постепенной (2-я группа) заменой предшествующей терапии СИОЗС на милнаципран.

В 3-й группе, в отличие от 1-й и 2-й групп, достоверно большая эффективность достигалась на фоне меньших доз милнаципрана (48,6% больных получали менее 100 мг/сут, см. табл. 3). Аналогично значимо ( $p < 0,05$ ) большая эффективность комбинированной терапии установлена в 3-й группе по шкале CGI-I: к моменту завершения исследования существенное улучшение отмечено у 77,1% пациентов и выраженное улучшение – у 20% против 68,6 и 62,9% и 25,7 и 31,4% в 1-й и 2-й группах соответственно (рис. 2).

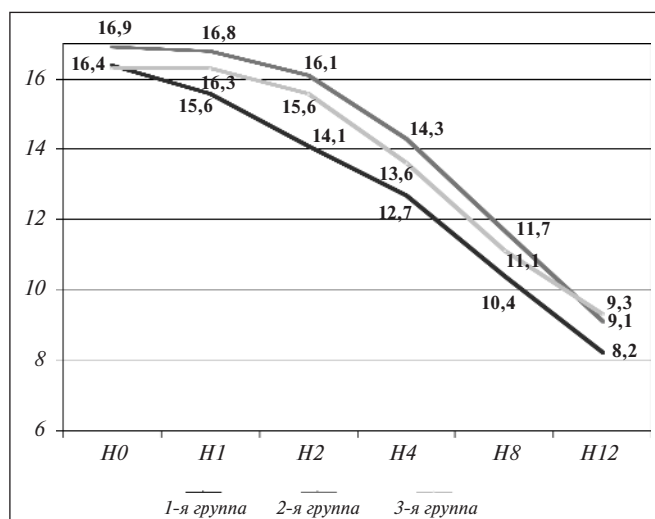
По шкале CGI-S на момент завершающей оценки исходный средний показатель, составлявший 4,1 балла, сни-



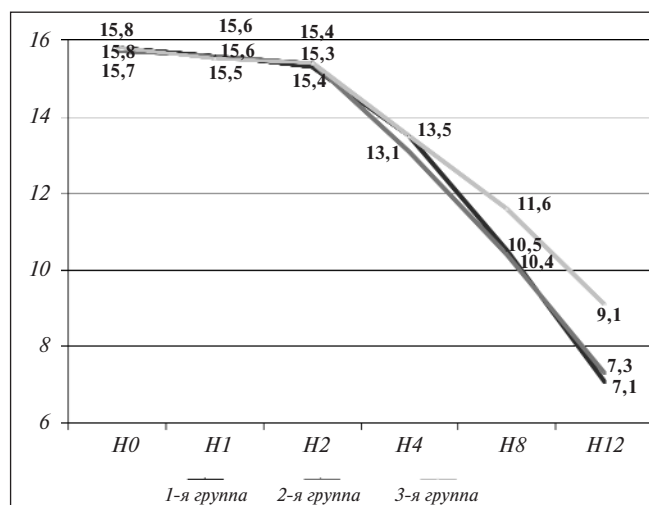
**Рис. 3.** Динамика общего среднего балла по шкале MFI-20 у пациентов трех групп ( $p=0,001$ )



**Рис. 4.** Динамика среднего балла по показателю «общая астения» шкалы MFI-20 ( $p<0,05$ ) у пациентов трех групп



**Рис. 5.** Динамика среднего балла по показателю «пониженная активность» шкалы MFI-20 ( $p<0,05$ )



**Рис. 6.** Динамика среднего балла по показателю «снижение мотивации» шкалы MFI-20 ( $p<0,05$ ) у пациентов трех групп

зился до  $\leq 2$  баллов у 71,4; 68,6 и 74,3% пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно.

**Коррекция СИОЗС-индуцированной апатии.** Исходный общий средний показатель по шкале MFI-20 у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп составил соответственно 79,2; 78,8 и 79,1 балла. Количество респондеров по принятым в исследовании критериям к концу наблюдения достигло в этих группах 71,4; 74,3 и 80,0% соответственно ( $p<0,05$ ).

Статистически значимое снижение суммы баллов по шкале MFI-20 отмечалось у пациентов 1-й и 3-й групп к концу 1-й недели лечения, у больных 2-й группы – к концу 2-й недели лечения ( $p<0,05$ ).

Дальнейшая динамика показателей MFI-20 была более выраженной и характеризовалась непрерывным улучшением вплоть до 12-й недели терапии ( $p=0,001$ ) с очевидным преобладанием ( $p=0,001$ ) антиастенического эффекта у пациентов 3-й группы (рис. 3). Эффективность терапии в отношении СИОЗС-индуцированной астенической симптоматики не коррелировала с предшествующей длительностью депрессивного состояния.

При дифференцированной оценке параметров астении по шкале MFI-20 установлены различия во влиянии трех схем терапии на динамику астенических проявлений (рис. 4–8).

В 1-й группе положительная динамика ( $p<0,05$ ) в отношении СИОЗС-индуцированной апатии отмечалась к H4 и нарастала на всем протяжении терапии по всем показателям шкалы MFI-20. Наиболее значимые ( $p<0,001$ ) положительные эффекты реализовались в этой группе по показателям «общая астения», «пониженная активность» и «снижение мотивации».

Во 2-й группе значимое ( $p<0,001$ ) уменьшение исходных баллов по всем показателям шкалы достигнуто лишь к H8, однако к концу исследования оно уже было сопоставимо с показателями в 1-й группе.

В 3-й группе на протяжении исследования отмечена разноплановая динамика параметров шкалы MFI-20. Комбинированная терапия позволила получить более выраженный эффект, чем монотерапия милнаципраном, в отношении таких параметров, как «общая астения» и «психическая астения», на момент H2 и H4 соответственно. В то же время



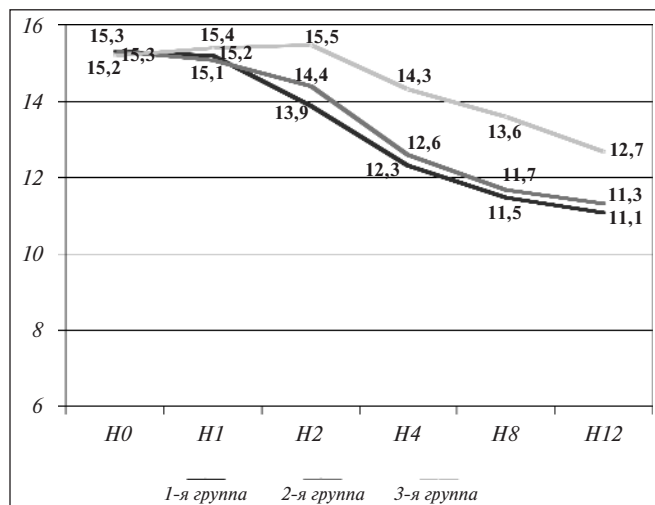


Рис. 7. Динамика среднего балла по показателю «физическая астения» шкалы MFI-20 ( $p < 0,05$ ) у пациентов трех групп

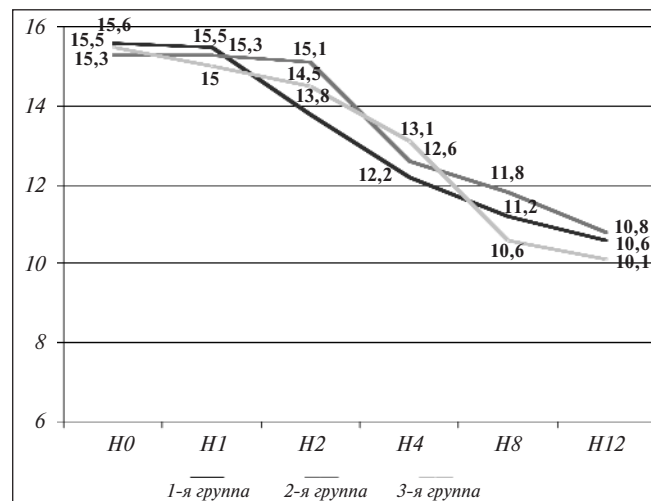


Рис. 8. Динамика среднего балла по показателю «психическая астения» шкалы MFI-20

уменьшение среднего балла по показателям «пониженная активность», «снижение мотивации» и «физическая астения» происходило медленнее ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов 1-й и 2-й групп

**Переносимость терапии.** Установлен благоприятный профиль безопасности как монотерапии милнаципраном, так и комбинированной с сульпиридом терапии у больных с СИОЗС-индуцированной апатией. К окончанию терапии у пациентов не зафиксировано появлений аритмии и/или внутрисердечных блокад, клинически значимого изменения АД, а также существенного нарушения ЧСС; не обнаружено значимого влияния на клинические и биохимические показатели крови.

НЯ (спонтанные и по шкале UKU) на фоне терапии (тошнота, головная боль, боль в мышцах, экстрапирамидные расстройства – ЭПР, тахикардия, колебания АД) отмечались у 29 (27,6%) пациентов преимущественно в первые 2 нед лечения, были невыраженными и не потребовали отмены терапии (табл. 4).

Отмена милнаципрана после 12 нед терапии у 28 больных 1-й и 2-й групп не сопровождалась развитием синдрома отмены.

**Обсуждение.** В настоящем исследовании получены новые данные о преимуществах различных схем перевода пациентов с СИОЗС-индуцированной апатией на лечение антидепрессантом с двойным механизмом действия – милнаципраном.

Из представленных результатов видно, что СИОЗС-индуцированная апатия чаще развивается у женщин (71,4%) на фоне приема пароксетина (33,3%), флуоксетина (21%) и сертралина (15,2%) при средней продолжительности лечения не менее  $7,3 \pm 2,1$  мес. Аналогичные данные о частоте развития СИОЗС-индуцированной апатии у женщин приводят и другие авторы [1–6].

В большинстве наблюдений тяжесть сохраняющейся на фоне лечения депрессии была средней (82,9%), что может отражать как недостаточную эффективность курсовой терапии СИОЗС, так и влияние СИОЗС-индуцированной апатии на оценку тяжести состояния врачом у данной категории пациентов.

Среди СИОЗС-индуцированных симптомов преобладали апатия (90,5%), снижение эмоциональности (67,6%) и эмпатии (63,8%), что соотносится с данными зарубежных исследований [7–12].

То, что в обследованных группах не оказалось досрочно выбывших по любой причине пациентов, косвенно указывает на хорошую эффективность и переносимость терапии. Действительно, к 4-й неделе лечения установлен значимый выраженный тимолептический эффект всех трех видов терапии с применением милнаципрана, что соответствует данным литературы об эффективности этого препарата [25–35]. При этом у пациентов 3-й группы, в отличие от пациентов 1-й и 2-й групп, значимо большая эффективность достигалась на фоне меньших доз милнаципрана (48,6% больных получали менее 100 мг/сут). Очевидно, это связано с комбинацией антидепрессанта с сульпиридом.

В настоящем исследовании подтверждена рабочая гипотеза о возможности нивелирования синдрома СИОЗС-индуцированной апатии при переходе на лечение милнаципраном или милнаципраном с сульпиридом, что мы наблюдали у 71,4–80% больных.

При коррекции СИОЗС-индуцированной апатии статистически значимое уменьшение суммы баллов по шкале MFI-20 по всем показателям (кроме параметра «снижение мотивации»), отмечавшееся у пациентов 1-й и 3-й групп с конца 1-й недели лечения, а у больных 2-й группы только к 8-й неделе, можно связать с постепенной отменой предшествующего лечения СИОЗС, приведшего к формированию астенической симптоматики.

Комбинированная терапия милнаципраном (Иксел) и сульпиридом (Эглонил) позволяет достигать более выраженного эффекта, чем монотерапия милнаципраном, в отношении «общей астении» и «психической астении», но в то же время уменьшение среднего балла по показателю «пониженная активность», «снижение мотивации» и «физическая астения» происходит медленнее, чем при монотерапии антидепрессантом. При этом разноплановая динамика параметров шкалы MFI-20 в 3-й группе может быть обусловлена механизмами действия использованного в качестве

Таблица 4. Частота НЯ в ходе плановых визитов, %

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=35)	Всего* (n=105)
<b>Тошнота:</b>				8,6
Н1	2,9	8,6	2,9	4,8
Н2	5,7	11,4	8,6	8,6
Н4	8,6	8,6	2,9	5,7
Н8	5,7	2,9	0	2,9
Н12	0	0	0	0
<b>Колебания АД:</b>				4,8
Н1	2,9	5,7	2,9	3,8
Н2	2,9	2,9	5,7	3,8
Н4	0	0	2,9	1,0
Н8	0	0	0	0
Н12	0	0	0	0
<b>Головная боль:</b>				2,9
Н1	0	0	2,9	1,0
Н2	5,7	0	2,9	2,9
Н4	2,9	2,9	0	1,9
Н8	2,9	0	0	1,9
Н12	2,9	0	2,9	1,0
<b>Тахикардия:</b>				7,6
Н1	0	2,9	2,9	1,9
Н2	8,6	5,7	8,6	7,6
Н4	8,6	5,7	8,6	7,6
Н8	5,7	2,9	2,9	3,8
Н12	2,9	2,9	2,9	2,9
<b>Боль в мышцах:</b>				3,8
Н1	2,9	2,9	0	1,9
Н2	5,7	2,9	2,9	3,8
Н4	2,9	0	2,9	1,9
Н8	0	5,7	2,9	2,9
Н12	5,7	2,9	2,9	3,8
<b>ЭПР:</b>				2,9
Н1	—	—	0	0
Н2	—	—	2,9	1,0
Н4	—	—	2,9	1,0
Н8	—	—	5,7	1,9
Н12	—	—	5,7	1,9

\*В разное время у 3 (2,9%) пациентов зарегистрировано более 1 НЯ.

аугментирующего средства сульпирида – блокатора D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов.

Установлен благоприятный профиль безопасности как монотерапии милнаципраном, так и комбинированной с сульпиридом терапии у больных с СИОЗС-индуцированной апатией.

Однако результаты сравнения частоты и спектра НЯ у пациентов трех групп указывают на важное значение схемы перехода с СИОЗС на милнаципран и наличия аугментирующих средств (сульпирид). Одномоментный перевод больных на терапию милнаципраном реже сопровождался развитием НЯ, чем в случае даже временного (до 2 нед) переходного периода с постепенным уменьшением дозы предшествующего антидепрессанта (СИОЗС) или при переходе

на комбинированную терапию.

Оценивая переносимость терапии, следует подчеркнуть отсутствие у пациентов 3-й группы пролактинемии, описанной в литературе на фоне приема сульпирида [22, 31, 36], что может объясняться сравнительно небольшой стабильной дозой сульпирида (50 мг/сут) и непродолжительным периодом наблюдения (3 мес).

**Заключение.** Таким образом, антидепрессант из группы СИОЗСН милнаципран (Иксел, до 100 мг/сут) продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость при редукции синдрома СИОЗС-индуцированной апатии, а также выраженный тимолептический эффект, в том числе при комбинации с антипсихотиком сульпиридом (Эглонил, 50 мг/сут).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Петрова НН, Маркин АВ. Синдром апатии у депрессивных пациентов, получавших лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(1):111-7. [Petrova NN, Markin AV. Apathy syndrome in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Zhurnal Nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):111-7. (In Russ.)].
2. Barnhart WJ, Makela EH, Lotocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatr Pract*. 2004 May;10(3):196-9. doi: 10.1097/00131746-200405000-00010
3. Garland EJ, Baerg EA. Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001 Summer; 11(2):181-6. doi: 10.1089/104454601750284090
4. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord*. 2017 Oct 15;221:31-35. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.048. Epub 2017 Jun 6.
5. Kim HG, Koo BH, Lee SW, Cheon EJ. Apathy syndrome in a patient previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors for depression. *Yeungnam Univ J Med*. 2019 Sep; 36(3):249-253. doi: 10.12701/yujm.2019.00150. Epub 2019 Mar 15.
6. Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, et al. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002 Jun;5(2):147-51. doi: 10.1017/S1461145702002870.
7. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry*. 2009 Sep; 195(3):211-7. doi: 10.1192/bjp.bp.108.051110.
8. Price J, Goodwin G. Emotional blunting or reduced reactivity following remission of major depression. *Medicographia*. 2009;31:152-6.
9. Reinblatt SP, Riddle MA. Selective serotonin reuptake inhibitor- induced apathy: a pediatric case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Feb-Apr;16(1-2):227-33. doi: 10.1089/cap.2006.16.227
10. Sansone RA, Sansone LA. Bupropion-induced neck and shoulder pain. *Pharmacopsychiatry*. 2009 Sep;42(5):203-4. doi: 10.1055/s-0029-1220934. Epub 2009 Sep 1.
11. Wongpakaran N, van Reekum R, Wongpakaran T, Clarke D. Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. *Ann Gen Psychiatry*. 2007 Feb 21;6:7.
12. Bolling MY, Kohlenberg RJ. Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patients satisfaction. *Psychother Psychosom*. 2004 Nov-Dec;73(6):380-5.
13. Чернова ЕВ, Кожечкина ОВ, Тер-Израелян АЮ, Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при терапии эндогенных депрессий в условиях дневного стационара. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016; 116(10):43-6. [Chernova EV, Kozhechikina OV, Ter-Israelyan AYU, Medvedev VE. Efficacy and tolerability of agomelatin (valdoxan) in the treatment of endogenous depression in a day hospital. *Zhurnal Nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 116(10):43-6. (In Russ.)].
14. Sato S. Reconsidering the term 'disinhibition' in selective serotonin reuptake inhibitors-induced apathy syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Aug;72(8):624. doi: 10.1111/pcn.12678.
15. Hoehn-Seric R, Lipsey JR, Mcleod DR. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 1990 Oct;10(5):343-5.
16. McCabe C, Mishor Z, Cowen PJ, Harmer CJ. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):439-45. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.001. Epub 2009 Dec 24.
17. Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2018;118(11):109-17. [Medvedev VE. Effectiveness and tolerability of modern antidepressants : results of network meta-analyses and Russian experience. *Zhurnal Nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118(11):109-17. (In Russ.)].
18. Медведев ВЭ. Дисморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):49-55. [Medvedev VE. Dysmorphic disorders: clinical and nosological heterogeneity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1): 49-55. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-49-55
19. Briley M. Improvement of social adaptation in depression with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Oct 5;6:647-55. doi: 10.2147/NDT.S13171.
20. Добрушина ОР, Медведев ВЭ. Сочетанная терапия невращения в общей медицинской практике. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):95-9. [Dobrushina OR, Medvedev VE. Combined therapy of neurasthenia in general medical practice. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):95-9. (In Russ.)].
21. Кардашян РА, Добрушина ОР, Медведев ВЭ. Купирование симптомов невращения в общей медицинской практике. Лечащий врач. 2015;(12):63-7. [Kardashyan RA, Dobrushina OR, Medvedev VE. Relieving symptoms of neurasthenia in general medical practice. *Lechashchii vrach*. 2015;(12): 63-7. (In Russ.)].
22. Медведев ВЭ. Дифференцированный подход к терапии депрессий. Психическое здоровье. 2015;(3):45-53. [Medvedev VE. Differentiated approach in depression therapy. *Psikhicheskoe zdorovie*. 2015;(3):45-53. (In Russ.)].
23. Медведев ВЭ. Новые возможности лечения астенических расстройств в психиатрической, неврологической и соматической практике. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013;(4):53-9. [Medvedev VE. New opportunities for treatment of asthenic disorders in psychiatric, neurological and somatic practice. *Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2013;(4):53-9. (In Russ.)].
24. Bisscherbe JC. Clinical utility of milnacipran in comparison with other antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Jun;17 Suppl 1: S43-50. doi: 10.1097/00004850-200206001-00006
25. Медведев ВЭ, Коровякова ЭА, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):131-40. [Medvedev VE, Korovyakova EA, Frolova VI, Gushanskaya EV. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):131-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140
26. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Тер-Израелян АЮ и др. Терапия депрессивных расстройств, протекающих с циркануальными ритмами. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018;20(5):38-43. [Medvedev VE, Frolova VI, Ter-Israelyan AYU, et al. Therapy of depressive disorders that occur with circannual rhythms. *Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2018;20(5):38-43. (In Russ.)].
27. Baldwin D, Moreno RA, Briley M. Resolution of sexual dysfunction during acute treatment of major depression with milnacipran. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Aug; 23(6):527-32. doi: 10.1002/hup.955.
28. Chang TT, Leng CH, Wu JY, et al. Lower side effects of milnacipran than paroxetine in the treatment of major depression disorder among Han Chinese in Taiwan. *Chin J Physiol*. 2008 Dec 31;51(6):387-93.
29. Puozzo C, Hermann P, Chassard D. Lack of pharmacokinetic interaction when switching from fluoxetine to milnacipran. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 May;21(3):153-8.
30. Sechter D, Vandel P, Weiller E, et al. A comparative study of milnacipran and paroxetine in outpatients with major depression. *J Affect Disord*. 2004 Dec;83(2-3):233-6. doi: 10.1016/j.jad.2004.07.002

31. Медведев ВЭ. Депрессивные расстройства. В кн.: Мартынов АИ, редактор. Современное руководство для практикующих врачей. Том 6. Москва: Бионика Медиа; 2018. С. 57-69.  
[Medvedev VE. Depressive disorders. In: Martynov AI, editor. *Sovremennoe rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei [Modern guide for medical practitioners]*. Vol. 6. Moscow: Bionika Media; 2018. P. 57-69.]
32. Медведев ВЭ, Добровольский АВ, Троснова АП. Исследование эффективности и переносимости Иксела при лечении депрессивных расстройств у больных кардиологического стационара. Психические расстройства в общей медицине. 2007;(4):37-40. [Medvedev VE, Dobrovolskii AV, Trosnova AP. Research of effectiveness and tolerability of Ixel in the treatment of depressive disorders in patients of cardiological hospital. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2007;(4):37-40. (In Russ.)].
33. Медведев ВЭ. Милнаципран (Иксел) в психиатрии и общей медицине. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;(2):18-25. [Medvedev VE. Milnacipran (Ixel) in psychiatry and general medicine. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2016;(2):18-25. (In Russ.)].
34. Медведев ВЭ, Тер-Исраелян АЮ, Фролова ВИ и др. Опыт применения вальдокса-на при депрессиях, протекающих с когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2018; 118(2):77-80. [Medvedev VE, Ter-Israelyan AYu, Frolova VI, et al. Experience of use of valdoxan in depression, occurring with cognitive disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118(2):77-80. (In Russ.)].
35. Rouillon F, Berdeaux G, Bisserte JC, et al. Prevention of recurrent depressive episodes with milnacipran : consequences on quality of life. *J Affect Disord*. 2000 Jun;58(3):171-80. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00109-3

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
10.02.2020/18.03.2020/20.03.2020

### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Фарм Фирма «Сотекс». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by Sotex PharmFirma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Медведев В.Э. [orcid.org/0000-0001-8653-596X](https://orcid.org/0000-0001-8653-596X),  
Фролова В.И. [orcid.org/0000-0003-2261-3812](https://orcid.org/0000-0003-2261-3812),  
Кардашян Р.А. <https://orcid.org/0000-0002-5216-1813>  
Бурно А.М. <https://orcid.org/0000-0001-6493-2227>  
Некрасова С.В. <https://orcid.org/0000-0001-5136-1680>  
Салынцев И.В. <https://orcid.org/0000-0001-8623-8455>



# Миофасциальный болевой синдром у пациенток с хронической неспецифической болью в спине: диагностика и лечение

Рожков Д.О.<sup>1</sup>, Зиновьева О.Е.<sup>2</sup>, Баринов А.Н.<sup>2</sup>, Вихлянцев И.М.<sup>3,4</sup>, Михайлова Г.З.<sup>3,4</sup>, Пеньков Н.В.<sup>5</sup>, Носовский А.М.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Клиника нервных болезней и <sup>2</sup>кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; <sup>3</sup>ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пушchino; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Пушчинский государственный естественно-научный институт», Пушchino; <sup>5</sup>Институт биофизики клетки РАН — обособленное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушчинский научный центр биологических исследований РАН»;

<sup>6</sup>ГНЦ Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва  
<sup>1,2</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>3</sup>Россия, 142290, Пушchino, Институтская ул., 3;  
<sup>4,5</sup>Россия, 142290, Пушchino, проспект Науки, 3; <sup>6</sup>Россия, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А

**Цель исследования** — выяснение частоты и патогенеза миофасциального болевого синдрома (МФБС) при хронической неспецифической боли в нижней части спины (ХНБНЧС), а также оптимизация диагностики и лечения МФБС при ХНБНЧС.

**Пациенты и методы.** В исследовании участвовала 121 пациентка с ХНБНЧС. Средний возраст больных составил  $42,1 \pm 10,5$  года, длительность боли —  $7,9 \pm 4,3$  мес. Определялись возможные причины ХНБНЧС: фасеточные суставы (ФС); крестцово-подвздошные сочленения (КПС); скелетные мышцы с формированием МФБС; МФБС в сочетании с ФС; МФБС в сочетании с КПС. У 20 пациенток был изолированный МФБС (средняя длительность  $5,3 \pm 2,2$  мес, средняя интенсивность боли  $6,5 \pm 1,1$  балла по числовой рейтинговой шкале).

У 6 пациенток исследованы биоптаты мышцы, выпрямляющей позвоночник, полученные методом открытой биопсии; группу сравнения составили 3 здоровые женщины, сопоставимые по возрасту и полу.

Пациенткам назначали терапию ацеклофенаком по 200 мг/сут в сочетании с толперизоном по 450 мг/сут и немедикаментозную терапию (когнитивно-поведенческая, кинезио- и эрготерапия). В случаях недостаточной эффективности лечения дополнительно проводили УЗИ мышцы, выпрямляющей позвоночник, локальное введение анестетика в миофасциальные триггерные точки (МТТ).

**Результаты и обсуждение.** МФБС явился причиной болевого синдрома у 63 (52%) пациенток, при этом МФБС был изолированной причиной боли в 20 (16,5%) случаях, сочетался с остеоартритом ФС — в 23 (19%), с дисфункцией КПС — в 20 (16,5%). При УЗИ мышцы у пациенток с МФБС выявлены МТТ, а при исследовании биоптатов мышцы, выпрямляющей позвоночник, отсутствовали признаки некроза, фиброза, воспалительной инфильтрации при наличии трансформации миофибриллярного фенотипа в сторону увеличения доли быстро утомляемых мышечных волокон II типа. Результаты ДСН-гель-электрофореза указывали на снижение содержания титина и небулина — белков саркомерного цитоскелета, участвующих в поддержании сократительной способности мышцы. После 2-недельного курса терапии ацеклофенаком и толперизоном у 5 (25%) из 20 пациенток болевой синдром регрессировал, у 15 (75%) интенсивность боли в спине уменьшилась, однако боль нарастала при физической нагрузке и препятствовала активной реабилитации. Дополнительное введение анестетиков в МТТ, продолжение приема ацеклофенака и толперизона в комбинации с кинезиотерапией позволили купировать болевой синдром и увеличить двигательную активность.

**Заключение.** МФБС имелся более чем у половины пациенток с ХНБНЧС изолированно или в сочетании с суставной патологией (ФС и КПС). Выявленные у пациенток с ХНБНЧС изменения в биоптатах мышцы спины потенциально обратимы и могут регрессировать на фоне кинезиотерапии.

**Ключевые слова:** хроническая неспецифическая боль в спине; миофасциальный болевой синдром; миофасциальные триггерные точки; ультразвуковое исследование мышцы; биопсия мышцы; нестероидные противовоспалительные препараты; миорелаксанты центрального действия; кинезиотерапия; эрготерапия.

**Контакты:** Дмитрий Олегович Рожков; [rozhkov\\_do@mail.ru](mailto:rozhkov_do@mail.ru)

**Для ссылки:** Рожков ДО, Зиновьева ОЕ, Баринов АН и др. Миофасциальный болевой синдром у пациенток с хронической неспецифической болью в спине: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):57–63. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-57-63

## *Myofascial pain syndrome in female patients with chronic nonspecific back pain: diagnosis and treatment*

*Rozhkov D.O.<sup>1</sup>, Zinovyeva O.E.<sup>2</sup>, Barinov A.N.<sup>2</sup>, Vikhlyantsev I.M.<sup>3,4</sup>, Mikhailova G.Z.<sup>3,4</sup>, Penkov N.V.<sup>5</sup>, Nosovsky A.M.<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>Clinic for Nervous System Diseases and <sup>2</sup>Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region; <sup>4</sup>Pushchino State Natural Science Institute, Pushchino, Moscow Region; <sup>5</sup>Institute of Cell Biophysics, Separate Subdivision, Pushchino Biological Research Center,

Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region; <sup>6</sup>Institute of Biomedical Problems, State Research Center of the Russian Federation, Russian Academy of Sciences, Moscow  
<sup>1,2</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; <sup>3</sup>3, Institutskaya St., Pushchino 142290, Russia; <sup>4,5</sup>3, Nauka Prospect, Pushchino 142290, Russia; <sup>6</sup>76A, Khoroshevskoe Shosse, Moscow 123007, Russia

**Objective:** to elucidate the frequency and pathogenesis of myofascial pain syndrome (MFPS) in chronic nonspecific lower back pain (CNLBP) and to optimize the diagnosis and treatment of MFPS in CNLBP.

**Patients and methods.** The investigation covered 121 patients with CNLBP. The patients' mean age was  $42.1 \pm 10.5$  years; the pain duration was  $7.9 \pm 4.3$  months. The possible causes of CNLBP were determined: these were facet joints (FJs); sacroiliac joints (SIJs); skeletal muscles with the development of MFPS; MFPS concurrent with FJs; MFPS concurrent with SIJs. Twenty patients had MFPS only (its mean duration was  $5.3 \pm 2.2$  months; the mean pain intensity scores were  $6.5 \pm 1.1$  on a numerical rating scale).

Six patients underwent examinations of open biopsy specimens of the muscle straightening the spinal column; a comparison group consisted of 3 healthy women matched for age and gender.

The patients were prescribed therapy with aceclofenac 200 mg/day in combination with tolperisone 450 mg/day and nondrug therapy (cognitive behavioral therapy and kinesio- and ergotherapy). When the treatment was insufficiently effective, ultrasonography of the muscle straightening the spinal column was additionally performed; a local anesthetic was injected into myofascial trigger points (MTPs).

**Results and discussion.** MFPS was a cause of pain syndrome in 63 (52%) patients, while MFPS this was an isolated cause of pain in 20 (16.5%) cases and was concurrent with FJ osteoarthritis in 23 (19%), and with SIJ dysfunction in 20 (16.5%). Muscle ultrasonography in patients with MFPS revealed MTPs, whereas examinations of biopsy specimens of the muscle straightening the spinal column showed no evidence of necrosis, fibrosis, or inflammatory infiltration in the presence of transformation of the myosin phenotype, by increasing the proportion of rapidly fatigued type II muscle fibers. The results of sodium dodecyl sulfate (SDS) gel electrophoresis indicated a decrease in the content of titin and nebulin, the sarcomeric cytoskeletal proteins involved in maintaining muscle contractility.

A two-week cycle of therapy with aceclofenac and tolperisone reversed pain syndrome in 5 (25%) of the 20 patients and reduced the intensity of back pain in 15 (75%), but the pain increased during physical exercise and impeded active rehabilitation. The additional administration of anesthetics into MTPs and the continuous intake of aceclofenac and tolperisone in combination with kinesiotherapy could relieve pain syndrome and enhance motor activity.

**Conclusion.** More than half of the patients with CNLBP had MFPS only or concurrent with joint pathology (FS and FJs). The changes found in the back muscle biopsy specimens of patients with CNLBP are potentially reversible and can be reversed during kinesiotherapy.

**Keywords:** chronic nonspecific back pain; myofascial pain syndrome; myofascial trigger points; muscle ultrasonography; muscle biopsy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; centrally acting muscle relaxants; kinesiotherapy; ergotherapy.

**Contact:** Dmitry Olegovich Rozhkov; rozhkov\_do@mail.ru

**For reference:** Rozhkov DO, Zinovyeva OE, Barinov AN, et al. Myofascial pain syndrome in female patients with chronic nonspecific back pain: diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):57–63.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2020-2-57-63

Вероятность возникновения эпизода острой боли в спине в течение жизни достигает 84%, при этом страдают преимущественно лица трудоспособного возраста 30–45 лет [1]. Частота острой скелетно-мышечной боли в спине в популяции в среднем составляет 31%, при этом переход в хроническую форму отмечается у 38% пациентов, в 40% случаев купировать хронический болевой синдром не удается [2]. Источником боли в спине может служить любая анатомическая структура, содержащая болевые рецепторы: межпозвоночные суставы, мышцы, связки, фасции, надкостница, внешняя треть фиброзного кольца межпозвоночного диска, что расценивается как неспецифическая боль в спине [3, 4]. Скелетная мышца как один из источников ноцицептивной импульсации давно и активно изучается [5, 6]. Обсуждаются механизмы формирования миофасциальной триггерной точки (МТТ) как проявления миофасциального болевого синдрома (МФБС) при хронической неспецифической боли в спине.

**Цель** настоящего исследования – оценка роли МФБС в поддержании хронической неспецифической боли в нижней части спины (ХНБНЧС).

**Пациенты и методы.** На базе Клиники нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова обследована 121 пациентка в возрасте от 22 до 59 лет (средний возраст  $42,1 \pm 10,48$  го-

да) с ХНБНЧС продолжительностью от 3 до 20 мес (в среднем  $7,9 \pm 4,3$  мес).

**Критерии включения:** 1) диагностированная ХНБНЧС; 2) отсутствие других причин боли в нижней части спины; 3) согласие пациентки на проведение исследования и обработку персональных данных.

Обследование предполагало сбор жалоб, анамнеза, оценку неврологического и нейроортопедического статуса, анализ результатов ранее проведенных методов инструментальной диагностики. Из анамнеза известно, что все пациентки для лечения боли в спине ранее эпизодически использовали различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), витамины группы В, хондропротекторы с временным эффектом. Из-за боязни усиления боли они предпочитали соблюдать охранительный режим, избегали физических нагрузок.

Диагноз ХНБНЧС устанавливали после исключения специфических причин болевого синдрома по данным нейровизуализации (магнитно-резонансной и компьютерной томографии) пояснично-крестцового отдела позвоночника при отсутствии признаков системного воспаления и отклонений в показателях периферической крови. Пациентки были проконсультированы терапевтом, проходили регулярные скрининговые осмотры гинеколога.

Интенсивность боли оценивали по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), степень нарушения жизнедеятельности – по опроснику Освестри. Нейроортопедическое тестирование, включавшее стандартный набор тестов для определения ноцицептивного паттерна, проводилось последовательно двумя независимыми экспертами. Пальпация паравертебральных мышц была направлена на выявление диагностических критериев Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP, 2017), требуется наличие трех минимально необходимых (1–3) и шести дополнительных (4–9) диагностических клинических критериев МФБС [7].

На основании анализа результатов нейроортопедического обследования пациентки были разделены на группы в зависимости от предполагаемого источника болевой импульсации, в качестве которого рассматривались: фасеточные суставы (ФС), крестцово-подвздошные сочленения (КПС), скелетные мышцы с формированием МФБС; МФБС в сочетании с ФС; МФБС в сочетании с КПС.

Всем пациенткам были разъяснены причины боли в спине, роль выявленных болевых триггеров, в доступной форме представлены механизмы хронизации боли. Образовательная программа включала коррекцию неправильных представлений пациенток о природе болевых ощущений, информацию о доброкачественном характере и благоприятном прогнозе заболевания. Стратегия преодоления боли вырабатывалась индивидуально, подчеркивалась важность сохранения двигательной активности с избеганием поз и движений, которые приводят к усилению боли. Анализировали опыт регулярных физических нагрузок в прошлом, характер текущей социальной и бытовой активности. Каждую пациентку обучали приемам кинезио- и эрготерапии. Для медикаментозного лечения использовали НПВП и миорелаксанты в соответствии с отечественными и международными рекомендациями по ведению пациентов с ХНБНЧС [8–11].

В качестве симптоматической терапии боли пациенткам с изолированным суставным болевым синдромом (ФС и КПС) назначали НПВП. Пациентки с признаками вовлечения в патологический процесс скелетной мышцы (МФБС и сочетание МФБС с другими болевыми триггерами), помимо НПВП – ацеклофенак (Аэртал) по 100 мг 2 раза в сутки, принимали миорелаксант центрального действия – толперизон (Мидокалм) 450 мг/сут.

Повторную оценку интенсивности боли, степени ограничения жизнедеятельности, а также нейроортопедическое обследование проводили после 2-недельного курса неинвазивной консервативной терапии.

Для определения дальнейшей тактики лечения у пациенток с сохраняющимся болевым синдромом была продолжена верификация болевого триггера. Всем пациенткам выполнено УЗИ мышцы, выпрямляющей позвоночник, которая наиболее часто вовлекается в МФБС, так как участвует в поддержании постурального тонуса. УЗИ проведено в В-режиме линейным датчиком с частотой 15 МГц в поперечной и продольной плоскостях сканирования мышечных волокон с уточнением их структуры и экзогенности; дополнительно использовали режим энергетического доплера с наложением на В-режим для определения немой зоны отсутствия эхосигналов в зоне триггера при распространении колебаний от источника

внешней вибрации. Для подтверждения источника боли в зону предполагаемого триггера дважды (с интервалом в 7 дней) последовательно вводили местные анестетики короткого и пролонгированного действия (прокаин 0,5% 1,0 мл и ропивокаин 0,75% 1,0 мл). Визуализация положения инъекционной иглы осуществлялась с помощью ультразвуковой навигации для ФС и МТТ и рентгенологического контроля для КПС.

С целью оценки структурного состояния мышечной ткани в области МТТ 6 пациенткам выполнена открытая биопсия мышцы, выпрямляющей позвоночник, с последующим морфологическим, морфометрическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата. Методом ДСН-гель-электрофореза проведено определение изоформного состава титина и небулина в мышечной ткани. Содержание изоформ титина и небулина оценивали по отношению к содержанию тяжелых цепей миозина (ТЦМ) [12]. Контрольную группу составили 3 здоровые женщины, сопоставимые по возрасту, которым была проведена биопсия мышцы, выпрямляющей позвоночник, с последующим морфологическим, морфометрическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата.

Интенсивность болевого синдрома по ЧРШ и степень нарушения жизнедеятельности по опроснику Освестри оценивали после каждого лечебно-диагностического введения местного анестетика. Прием ранее назначенной симптоматической медикаментозной терапии продолжался в течение 7–10 дней до купирования болевого синдрома. Во время каждого визита использовали образовательную программу, направленную на изменение ошибочных представлений пациенток о причинах болевого синдрома и его хронизации, мотивацию на активное преодоление боли. Проводилась также коррекция приемов и техники выполнения упражнений кинезиотерапии.

Выделена группа из 20 пациенток 23–56 лет (средний возраст  $41 \pm 11,5$  года) с изолированным МФБС длительностью от 3 до 9 мес (в среднем  $5,3 \pm 2,2$  мес). Интенсивность боли по ЧРШ у этих больных составляла от 5 до 9 баллов (в среднем  $6,5 \pm 1,1$  балла). При оценке нейроортопедического статуса тесты, направленные на выявление ФС или дисфункции КПС, были отрицательными. Результаты пальпации удовлетворяли необходимым критериям верификации МФБС [7]. Боль возникала преимущественно после длительной вертикальной нагрузки, физических упражнений с вовлечением паравертебральных мышц, при разгибании после наклона вперед.

У 15 пациенток отмечался недостаточный эффект консервативной терапии. В этих случаях в область верифицированных МТТ под контролем УЗИ вводили анестетики короткого и пролонгированного действия. Был продлен (в среднем на 7–10 дней) курс комбинированной терапии НПВП и миорелаксантами, проводились коррекция выполнения лечебных упражнений, сеансы когнитивно-поведенческой психотерапии. У 6 пациенток с сохраняющимся болевым синдромом и наличием МТТ по данным УЗИ выполнена биопсия мышцы, выпрямляющей позвоночник.

Полученные данные анализировали с помощью стандартных статистических программ Statistica версия 12.5 и Statgrafix версия 18, позволяющих оценить МФБС у пациенток с хронической неспецифической болью в спине.



Таблица 1. *Предполагаемая причина ХНБНЧС и интенсивность боли*

Предполагаемый болевой триггер	Число пациенток, n (%)	ЧРШ, баллы
ФС	30 (24,8)	6,1±1,0
КПС	28 (23,2)	6,0±1,1
МФБС	20 (16,5)	6,5±1,1
Сочетание триггеров, в том числе:	43 (35,5)	5,9±1,1
ФС + МФБС	23 (19,0)	5,8±1,0
КПС + МФБС	20 (16,5)	5,9±1,1
Всего	121 (100)	6,1±1,1

Таблица 2. *Показатели интенсивности боли по ЧРШ и инвалидности на фоне 2-недельного курса консервативного лечения, баллы*

Показатель	ЧРШ		Опросник Освестри	
	исходно	на фоне лечения	исходно	на фоне лечения
Пациентки с МФБС (n=20)	6,5±1,1	4,5±2,3	36,2±11,2	24,9±13,7
Выздоровели (n=5)	6,4±0,5	1,0±0,8*	31,6±8,3	5,4±2,0*
Продолжили лечение (n=15)	6,5±1,2	5,4±0,6	37,8±11,8	31,4±8,6

\*p<0,05.

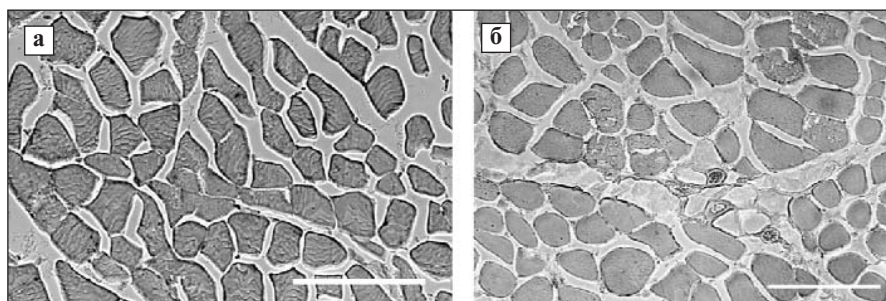


Рис. 1. Морфологическое исследование биоптата мышцы, выпрямляющей позвоночник (окраска гематоксилином и эозином, ув. 20): а – контроль; б – пациентка с ХНБНЧС. Отсутствуют признаки некроза, фиброза, воспаления

**Результаты.** Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Результаты физикального осмотра позволили предположить наличие МФБС как причины болевого синдрома у 63 (52%) пациенток, при этом МФБС был изолированной причиной боли у 20 (16,5%). Значимых различий в интенсивности болевого синдрома в этих группах по сравнению с другими группами не наблюдалось.

В целом у пациенток с МФБС через 14 дней консервативной терапии (ацеклофенак в сочетании с толперизоном) отмечалась тенденция к снижению интенсивности боли в спине и улучшению качества жизни (табл. 2). Индивидуальный анализ показал, что в 5 (25%) случаях имел место регресс или значимое снижение боли, что позволило пациенткам выполнять рекомендации врача по кинезио- и эрготерапии в полном объеме (см. табл. 2). Остальные 15 (75%) больных с МФБС также отмечали уменьшение интенсивности боли и увеличение двигательной активности, однако со-

общали, что не могут следовать рекомендациям по кинезиотерапии в связи с усилением боли при физической нагрузке.

При УЗИ паравертебральных мышц МТТ выявлены у всех пациенток. В 9 случаях имелась 1 МТТ, в 4 – 2 и в 2 – 3. Наиболее частая локализация МТТ в мышце, выпрямляющей позвоночник, отмечалась на уровне L<sub>iv</sub>. Локальное введение анестетика (прокаин и ропивокаин), помимо кратковременного обезболивающего эффекта, способствовало определению болевого триггера.

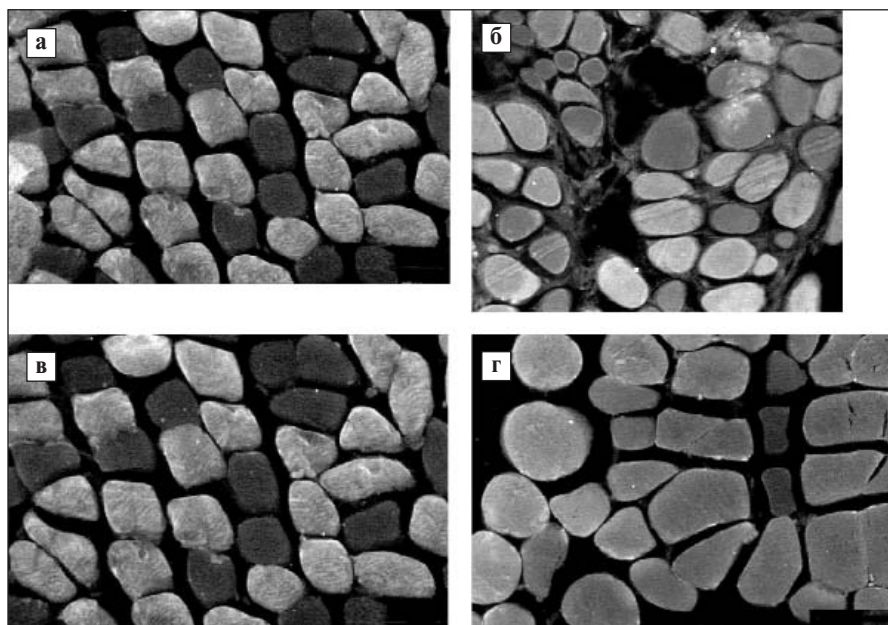
При морфологическом исследовании биоптата мышечной ткани у 6 пациенток с МФБС не обнаружено признаков некроза, фиброза, воспалительной инфильтрации (рис. 1). Иммуногистохимическое типирование мышечных волокон показало наличие трансформации миоцинового фенотипа в сторону увеличения доли мышечных волокон II типа, содержащих «быстрые» ТЦМ (рис. 2, табл. 3).

При морфометрическом исследовании отмечалось достоверное уменьшение площади поперечного сечения (ППС) мышечных волокон II типа при увеличении вариабельности размеров волокон I и II типов (см. табл. 3). Результаты гель-электрофореза (рис. 3) выявили снижение содержания титина и небулина – белков саркомерного цитоскелета, участвующих в поддержании высокоупорядоченной саркомерной структуры и сократительной способности мышцы. При этом уменьшение содержания интактного титина сопровождалось увеличением уровня продуктов его деградации (см. рис. 3).

На фоне комбинированного лечения, включавшего введение анестетиков в МТТ, прием ацеклофенака и толперизона, а также кинезиотерапию, болевой синдром регрессировал во всех случаях, что позволило пациенткам вести активный образ жизни. Нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) не отмечалось.

**Обсуждение.** Целью настоящего исследования было выяснение роли МФБС в поддержании ХНБНЧС. По данным клинического неврологического и нейроортопедического обследования признаки МФБС были выявлены у половины (52%) пациенток, причем у части из них (16,5%) МФБС рассматривался как изолированный источник боли. Наиболее часто отмечались признаки поражения мышцы, выпрямляющей позвоночник, испытывающей постуральные нагрузки, что соответствует результатам, полученным в других исследованиях [13]. Для наблюдаемой группы боль-





**Рис. 2.** Фотографии поперечных срезов мышцы, обработанных по методике иммуногистохимического двойного мечения (масштаб – 100 мкм): а, б – ярко окрашенные волокна относятся к волокнам, содержащим ТЦМ «медленного» типа (ТЦМ I), неярко окрашенные волокна – к волокнам, содержащим ТЦМ «быстрого» типа (ТЦМ II). В контроле доля ТЦМ I составляет 67% (а), у пациентки с ХНБНЧС – 42% (б); в, г – ярко окрашенные волокна – ТЦМ II. В контроле доля ТЦМ II – 33% (в), у пациентки с ХНБНЧС – 58% (г)

ных с МФБС была характерна постоянная ноющая разлитая боль без четкой локализации, усиливавшаяся при длительном пребывании в вертикальном положении, интенсивность которой не отличалась от таковой при остеоартрите ФС и/или КПС. В соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ХНБНЧС нами была использована комбинация лекарственных (НПВП, миорелаксанты) и нелекарственных (кинезиотерапия, мануальная терапия, психологические приемы) методов лечения [3, 9, 11].

На сегодняшний день НПВП – одна из самых многочисленных групп препаратов, зачастую близких по эффективности, поэтому при выборе препарата важно учитывать возможные нежелательные явления со стороны ЖКТ и ССС [14, 15]. Ацеклофенак используется в клинической практике для лечения острой и хронической боли в спине с конца 80-х годов XX в. В Российской Федерации препарат зарегистрирован в 2002 г. под торговым названием «Аэртал». Исследования показали, что Аэртал обладает мощным противовоспалительным действием и при этом низкой вероятностью развития побочных эффектов со стороны ЖКТ и

ССС [16]. Известно, что совместное применение НПВП и миорелаксанта центрального действия позволяет сократить общую продолжительность боли в спине и сохранить активность пациентов, необходимую для скорейшего восстановления [15, 17]. Контролируемые клинические исследования показали эффективность и безопасность толперизона в терапии хронической боли в спине [18]. Для лечения пациенток, у которых причиной ХНБНЧС был МФБС, нами использована комбинация Аэртала (200 мг/сут) и Мидокалма (450 мг/сут) в сочетании с кинезио- и эрготерапией. В 25% случаев болевой синдром удалось купировать в течение 2 нед, что позволило больным в полном объеме выполнять рекомендации врача по кинезиотерапии и быстро вернуться к активной жизни. Важно отметить, что эти пациентки ранее имели опыт регулярных занятий физкультурой и демонстрировали большую приверженность лечению. В остальных случаях, несмотря на снижение интенсивности боли по ЧРШ, активная двигательная реабилитация была затруднена из-за усиления боли при физической нагрузке.

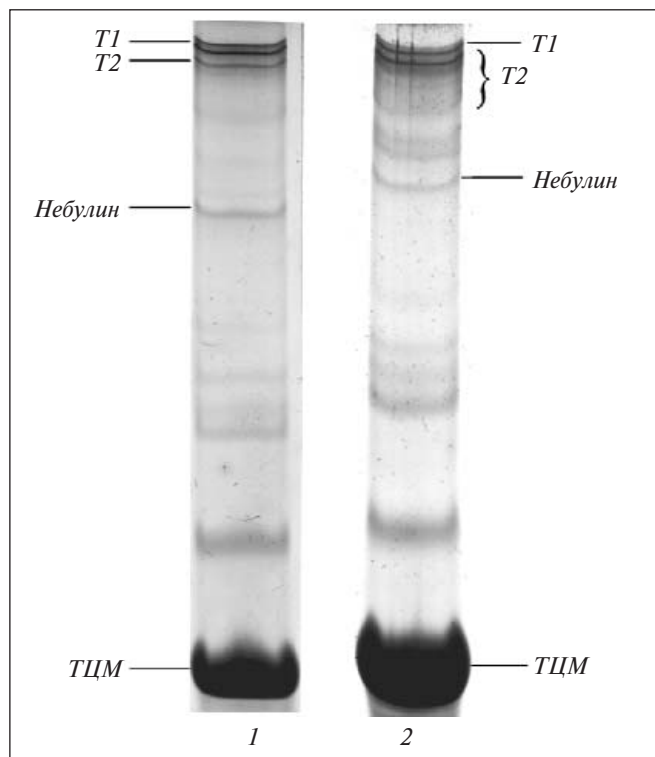
Пациенткам было проведено дополнительное обследование, включавшее выявление МТТ с помощью УЗИ, с последующим локальным введением анестетика (прокаин и ропивокаин), они также продолжили прием ацеклофенака и толперизона. Предложенный комплексный подход к лечению МФБС во всех случаях способствовал значительному уменьшению выраженности болевого синдрома, расширению двигательной активности, повышению приверженности терапии и укреплению доверия к лечащему врачу.

В литературе встречаются единичные исследования, посвященные оценке морфологических изменений вовлеченной в патологический процесс скелетной мышцы у пациентов с ХНБНЧС [13, 19]. Проведенное нами исследование биоптата мышцы, выпрямляющей позвоночник, показало отсутствие в ней значимых структурных изменений в виде некроза, фиброза, воспалительной инфильтрации. Выявленное при иммуногистохимическом исследовании преобладание «быстрых» мышечных волокон II типа в сочетании с их атрофией указывает на изменение метаболизма и, как следствие, на нарушение сократительной функции ске-

Таблица 3. Характеристика миозинового состава мышцы

Показатель	Мышечные волокна I типа		Мышечные волокна II типа	
	контроль	пациентки с ХНБНЧС	контроль	пациентки с ХНБНЧС
Доля мышечных волокон II типа, %	69,0±4,0	49,6±2,0*	31,5±4,0	50,2±2,1*
ППС, μm <sup>2</sup>	3994,0±7,0	3349,0±43,6	3157,0±32,0	1901,0±30,0*
Вариабельность размера волокон, %	11,0±1,5	23,0±1,3*	14,3±0,9	28,0±2,0*

\*p<0,05 при сравнении показателей в контрольной группе и у пациенток с ХНБНЧС.



**Рис. 3.** Изменение содержания титина и небулина в мышце, выпрямляющей позвоночник: контроль (1) – пациент (2). Содержание титина и небулина оценивалось по отношению к содержанию ТЦМ. Т1 – титин; Т2 – протеолитические фрагменты изоформ интактного Т1

летной мышцы. В настоящее время установлено, что мышечные волокна, экспрессирующие медленные ТЦМ I типа, отличаются выносливостью при низкой скорости сокращения. Для волокон, экспрессирующих быстрые ТЦМ II типа, характерна повышенная утомляемость при высокой скорости сокращения [19]. Изменения функциональной ак-

тивности мышцы могут приводить к трансформации ее фенотипических свойств. Экспериментальные работы показали, что снижение активности скелетной мышцы индуцирует сдвиг экспрессии ТЦМ от медленных к быстрым фенотипам и, следовательно, изменение метаболизма с аэробно-окислительного на гликолитический. Напротив, увеличение мышечной активности приводит к сдвигу в сторону медленного фенотипа с аэробно-окислительным метаболизмом [20, 21]. Известно, что наиболее ранние изменения происходят на уровне белков саркомерного цитоскелета – титина и небулина, участвующих в сборке и стабилизации актиновых и миозиновых нитей, составляющих основу сократительного аппарата мышцы [22]. Выявленное в настоящем исследовании снижение содержания интактного титина и небулина в сочетании с увеличением продуктов деградации титина указывает на активацию процессов протеолиза и нарушение сократительной способности исследованной мышцы.

Полученные результаты позволяют предположить, что при МФБС индивидуально подобранная кинезиотерапия должна способствовать функциональному восстановлению скелетной мышцы. В то же время очевидно, что активная двигательная реабилитация возможна при адекватном обезболивании. Высокую эффективность и безопасность в лечении ХНБНЧС при наличии мышечных болевых триггеров показало использование в течение 2–4 нед комбинации ацеклофенака и толперизона.

**Заключение.** Скелетная мышца нередко является источником болевой импульсации при ХНБНЧС. МФБС может являться как изолированным источником болевой импульсации, так и сочетаться с суставной патологией (ФС и КПС). Выявленные у пациенток с ХНБНЧС изменения в биоптатах мышцы спины потенциально обратимы и могут регрессировать на фоне кинезиотерапии. Лечение МФБС как причины ХНБНЧС должно быть направлено на купирование боли (НПВП в комбинации с миорелаксантом) и последующую двигательную реабилитацию пациентов (кинезио-, эрготерапия).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012 Jun;64(6):2028-37. doi: 10.1002/art.34347. Epub 2012 Jan 9.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006 May;10(4):287-333. Epub 2005 Aug 10.
- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2S):7-16. [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2S):7-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16.
- Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Jun;33(3):101415. doi: 10.1016/j.berh.2019.04.007. Epub 2019 May 13.
- Shah JP, Thaker N, Heimur J. Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective. *PMR.* 2015 Jul;7(7):746-61. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.01.024. Epub 2015 Feb 24
- Chiarotto A, Clijnsen R, Fernandez-de-las-Penas C, Barbero M. Prevalence of Myofascial Trigger Points in Spinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016 Feb;97(2):316-37. doi: 10.1016/j.apmr.2015.09.021. Epub 2015 Oct 17.
- <https://www.iasp-pain.org/Advocacy/Content.aspx?ItemNumber=1101>
- Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017 Apr 4;166(7):480-492. doi: 10.7326/M16-2458. Epub 2017 Feb 14.
- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):247-65. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):247-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RL, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Apr 4;

- 166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
11. Wong JJ, Cote P, Sutton DA, et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017 Feb; 21(2):201-216. doi: 10.1002/ejp.931. Epub 2016 Oct 6.
12. Vikhlyantsev IM, Podlubnaya ZA. Nuances of gel electrophoresis study of titin/connectin. *Biophys Rev*. 2017 Jun;9(3):189-199. doi: 10.1007/s12551-017-0266-6. Epub 2017 May 29.
13. Mannion AF, Käser L, Weber E, et al. Influence of age and duration of symptoms on fibre type distribution and size of the back muscles in chronic low back pain patients. *Eur Spine J*. 2000 Aug;9(4):273-81. doi: 10.1007/s005860000189
14. Roelofs P, Deyo R, Koes B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
15. Saraf S. Aceclofenac: A potent non steroidal anti-inflammatory drug in latest reviews. *Latest Rev*. 2006;4(3):119-124
16. Lidbury P, Vojnovic I, Warner T. COX-2/COX-1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(suppl B):40.
17. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
18. Чибя Л, Жусупова АС, Лихачев СА и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(12):100-13.
- [Chiba L, Zhusupova AS, Likhachev SA, et al. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12):100-13. (In Russ.)].
19. Ponten EM, Stal PS. Decreased capillarization and a shift to fast myosin heavy chain IIx in the biceps brachii muscle from young adults with spastic paresis. *J Neurol Sci*. 2007 Feb 15; 253(1-2):25-33. Epub 2006 Dec 29.
20. Pette D, Staron RS. Mammalian skeletal muscle fiber type transitions. *Int Rev Cytol*. 1997; 170:143-223.
21. Pette D, Staron RS. Transitions of muscle fiber phenotypic profiles. *Histochem Cell Biol*. 2001 May;115(5):359-72.
22. Tskhovrebova L, Trinick J. Titin and nebulin in thick and thin filament length regulation. *Subcell Biochem*. 2017;82:285-318. doi: 10.1007/978-3-319-49674-0\_10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.03.2020/30.03.2020/5.04.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Гедеон Рихтер Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by Gedeon Richter. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Рожков Д.О. <https://orcid.org/0000-0002-0951-5284>

Зиновьева О.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>

Баринов А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7146-2024>

Вихлянцев И.М. <https://orcid.org/0000-0001-6063-6789>

Михайлова Г.З. <https://orcid.org/0000-0002-9785-4584>

Пеньков Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-2212-5640>

Носовский А.М. <https://orcid.org/0000-0002-2657-2723>

# Систематический анализ молекулярной патофизиологии тендовагинита: перспективность применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата

Торшин И.Ю.<sup>1,2</sup>, Громова О.А.<sup>1,2</sup>, Лиля А.М.<sup>3,4</sup>, Лиманова О.А.<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт фармакоинформатики, Москва; <sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; <sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>4</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

<sup>1</sup>Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; <sup>2</sup>Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1;

<sup>3</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>4</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>5</sup>Россия, 153012, Иваново, Шереметевский просп., 8

Хондропротекторы глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС) проявляют комплексное противовоспалительное действие и поэтому могут использоваться в терапии многих заболеваний, коморбидных остеоартриту (ОА).

**Цель исследования** — систематический анализ взаимосвязи молекулярной патофизиологии тендовагинита и потенциальных механизмов патогенетического действия ХС/ГС при этом заболевании.

**Материал и методы.** Проведена систематизация текстов 15 097 публикаций посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации.

**Результаты и обсуждение.** Получена карта молекулярной патофизиологии тендовагинита, включающая 15 молекулярных механизмов и 27 коморбидных заболеваний. Выделены механизмы, посредством которых ХС/ГС могут противодействовать развитию тендовагинита: ингибирование эффектов провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ8,  $\gamma$ -интерферона, фактора некроза опухолей  $\alpha$ , а также воспалительного белка макрофагов MCP1, инфламмасомы NLRP3, сигнальных путей NF- $\kappa$ B и JAK/STAT, O-глюкозаминирования белков протеома.

До настоящего времени не проводилось рандомизированных клинических или когортных (неинтервенционных) исследований эффектов ХС/ГС у пациентов с тендовагинитом и коморбидными заболеваниями. Однако в доклинических исследованиях ГС и ХС при лечении тендинопатий проявляли обезболивающие свойства, уменьшали хроническое воспаление, отек, улучшали вызревание коллагеновых пучков и, следовательно, механические свойства соединительной ткани сухожилий и связок.

**Заключение.** Результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на перспективность использования при тендовагините препаратов ХС/ГС на основе фармацевтических субстанций с высокой степенью стандартизации.

**Ключевые слова:** тендовагинит; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; интеллектуальный анализ данных; системная биология.

**Контакты:** Ольга Алексеевна Громова; [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**Для ссылки:** Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ, Лиманова ОА. Систематический анализ молекулярной патофизиологии тендовагинита: перспективность применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):64–71. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-64-71

## Systematic analysis of the molecular pathophysiology of tenosynovitis: promise for using chondroitin sulfate and glucosamine sulfate

Torshin I.Yu.<sup>1,2</sup>, Gromova O.A.<sup>1,2</sup>, Lila A.M.<sup>3,4</sup>, Limanova O.A.<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>Big Data Storage and Analysis Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; <sup>3</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>4</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>5</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

<sup>1</sup>44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; <sup>2</sup>1, Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia; <sup>3</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>4</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>5</sup>8, Sheremetevsky Prosp., Ivanovo 153012, Russia

The chondroprotectors glucosamine sulfate (GS) and chondroitin sulfate (CS) show a complex anti-inflammatory effect and therefore may be used in the therapy of many diseases concurrent with osteoarthritis.

**Objective:** to carry out a systematic analysis of the relationship between the molecular pathophysiology of tenosynovitis and the potential mechanisms of pathogenic action of CS/GS in this disease.

**Material and methods.** The texts of 15 097 publications were systemized using the current methods for topographic big data analysis, which had been developed as part of topological and metric approaches to recognition/classification problems.

**Results and discussion.** The investigators created a map showing the molecular pathophysiology of tenosynovitis and including 15 molecular



*mechanisms and 27 comorbidities and identified mechanisms, through which GS/CS could prevent the development of tenosynovitis, such as inhibition of the effects of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-8,  $\gamma$ -interferon, and TNF- $\alpha$ ), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein, NLRP3 inflammasome, NF- $\kappa$ B and JAK/STAT signaling pathways, and O-glucosamination of proteome proteins.*

*To date, no randomized clinical or cohort (non-interventional) studies of the effects of CS/GS have been conducted in patients with tenosynovitis and comorbidities. However, preclinical studies of GS and CS in the treatment of tendinopathies showed that the drugs had analgesic properties, alleviated chronic inflammation and edema, and improved the maturation of collagen bundles and therefore the mechanical properties of connective tissue in the tendons and ligaments.*

*Conclusion. The experimental and clinical studies indicate that pharmaceutical-grade GS/CS preparations of high standardization are promising in treating tenosynovitis.*

**Keywords:** tenosynovitis; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; data mining; systems biology.

**Contact:** Olga Alekseevna Gromova; [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**For reference:** Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, Limanova OA. Systematic analysis of the molecular pathophysiology of tenosynovitis: promise for using chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):64–71. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-64-71

Тендовагинит — воспаление синовиальной оболочки фиброзного влагалища сухожилия мышцы. Асептический тендовагинит возникает при продолжительной микротравматизации и перенапряжении сухожилий вследствие травм, особенностей профессиональной или спортивной активности. Инфекционный тендовагинит развивается при поражении фиброзных влагалищ сухожилий патогенными стафилококками, стрептококками, микобактериями и другими микроорганизмами.

Лечение тендовагинита и других тендинопатий включает в себя покой, использование ортезов легкой степени фиксации, выбор уровня физической активности по принципу «без боли», разработку объема движений суставов, растяжку укороченных мышц, поперечный массаж, специальную тренировку ослабленных мышц, физиотерапевтические процедуры (криотерапия, лазеротерапия, электрофорез, магнитотерапия). В качестве фармакотерапии используются противоотечные и противовоспалительные средства, в том числе глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а в случае инфекционного компонента — антибиотики [1].

Причиной тендовагинита могут являться не только травмы сухожилий или инфекционные заболевания, но и ревматоидный артрит (РА) и остеоартрит (ОА), которые способны стимулировать его развитие вследствие системного хронического воспаления. Фармацевтически стандартизированные хондроитина сульфат<sup>1</sup> (ХС) и глюкозамина сульфат<sup>2</sup> (ГС) повсеместно используемые в терапии ОА и РА, проявляют ярко выраженные противовоспалительные свойства, подтверждаемые результатами хемореактомных [2], хемотранскриптомных [3] и протеомных [4–6] исследований. Поэтому ХС/ГС могут быть полезны и в терапии тендовагинита.

**Цель** исследования — систематический анализ взаимосвязи молекулярной патофизиологии тендовагинита и потенциальных механизмов патогенетического действия ХС/ГС при этом заболевании.

**Материал и методы.** В настоящей работе представлены результаты систематического анализа литературы, посвященной молекулярной и клеточной патофизиологии тендовагинита. По запросу «tendovaginitis OR tenosynovitis OR trigger finger OR tendinopathy» в базе данных биомедицинских публикаций Pubmed было найдено 15 097 ссылок, по запро-

су «glucosamine OR chondroitin» — 42 442 ссылки. В то же время по запросу «(tendovaginitis OR tenosynovitis OR trigger finger OR tendinopathy) AND (glucosamine OR chondroitin)» было обнаружено всего 15 ссылок. Поэтому сначала мы провели систематический компьютеризированный анализ 15 097 публикаций с целью выявления основных механизмов молекулярной патофизиологии тендовагинита. Затем на основании выявленных механизмов проанализировали, как ХС/ГС могут оказывать патогенетическое воздействие на тендовагинит. Анализ литературы осуществлен посредством современных методов анализа больших данных [7, 8], развиваемых в рамках топологического и метрического подходов [9] к задачам распознавания/классификации [10].

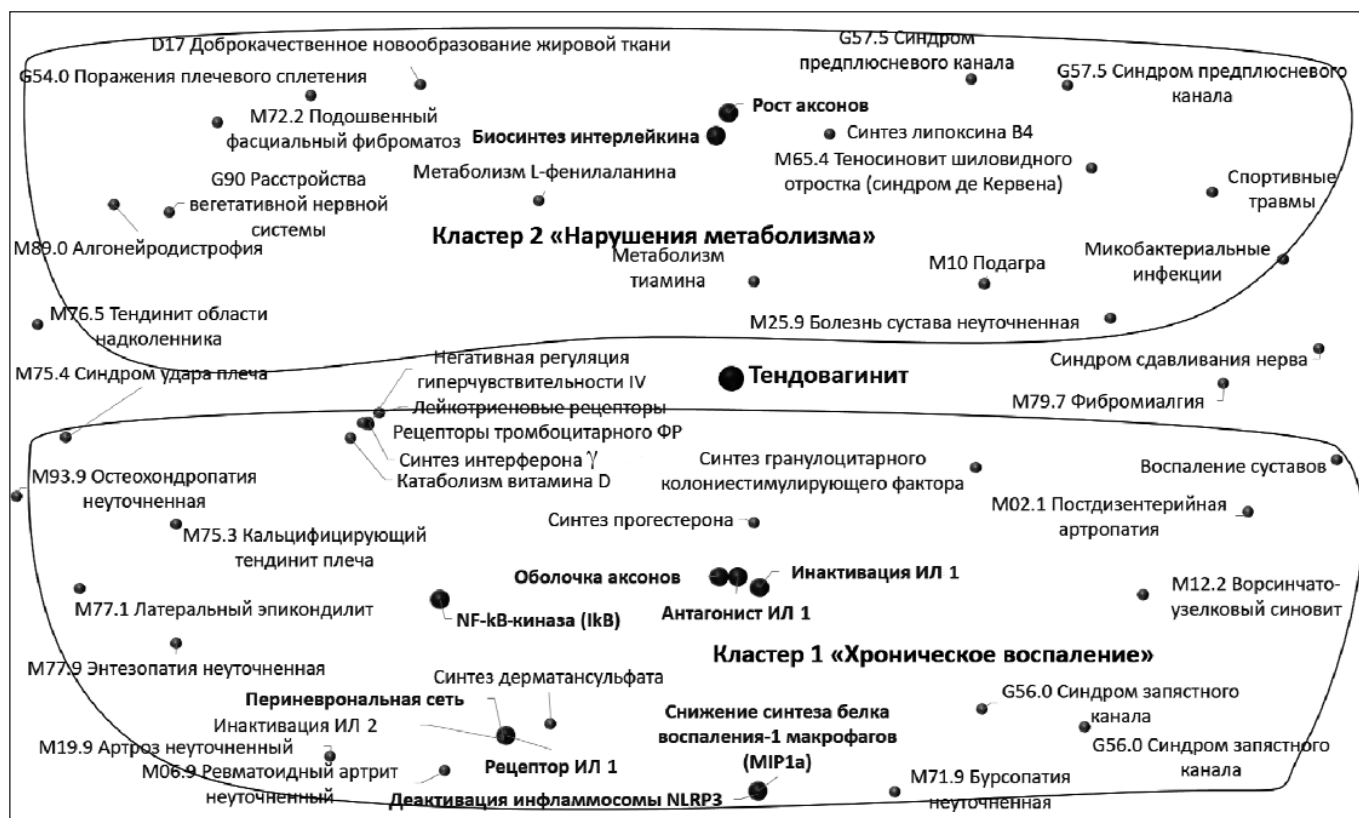
**Результаты.** В ходе систематического компьютеризированного анализа литературы были выделены более 520 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по патофизиологии тендовагинита от публикаций в контроле. В качестве контрольной выборки использовались 15 000 случайно выбранных статей из 19 999 743 источников, найденных по запросу «(human OR animal OR cell OR tissue OR medicine OR biology) NOT tendovaginitis NOT tenosynovitis NOT «trigger finger» NOT tendinopathy NOT chondroitin NOT glucosamine».

Аннотация полученных терминов посредством референсных таблиц SNAP [11] позволила рубрицировать тексты исследований по соответствующим молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой GO (Gene Ontology) [12]. Экспертный анализ полученного списка рубрик GO выявил 15 наиболее информативных из них, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по ХС/ГС, чем в контроле (в 10–500 раз чаще;  $p < 0,05$  для каждого из 15 терминов). В результате была получена своего рода «карта» молекулярной патофизиологии тендовагинита, включающая 15 молекулярных механизмов и 27 коморбидных заболеваний (рис. 1).

Анализ метрической диаграммы на рис. 1 показывает, что наиболее информативные ключевые слова естественным образом группируются в два кластера: кластер 1 — «Хроническое воспаление» и кластер 2 — «Нарушения метаболизма». При этом молекулярные механизмы патофизиологии тендовагинита, на которые могут воздействовать ХС/ГС, в частности рецептор интерлейкина (ИЛ) 1, деакти-

<sup>1</sup>Хондрогард®.

<sup>2</sup>Сустагард® Артро.



**Рис. 1.** Метрическая диаграмма, отражающая «карту» патофизиологии тендовагинита (в соответствии с международной номенклатурой GO). Выделены патофизиологические механизмы, на которые могут воздействовать молекулы ХС и ГС. Также приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы и биологические процессы. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще отмечается совместное употребление двух соответствующих терминов)

вазия инфламмосомы NLRP3, оболочка аксонов, NF-κВ-киназа и др., расположены преимущественно в кластере 1. Отметим, что на развитие воспаления также влияет недостаточный синтез в почках активных форм витамина D [13], что стимулирует хроническое воспаление и нарушения фосфорно-кальциевого обмена, приводящие к кальцификации соединительной ткани.

Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам МКБ-10 и по отдельным симптомам показал, что с тендовагинитом достоверно ассоциированы специфические диагнозы по МКБ-10 (рис. 2). Эти диагнозы указывают на дополнительные механизмы патофизиологии тендовагинита и коморбидных ему заболеваний: *инфекции* (A54 Гонококковая инфекция, M02.1 Постдизентерийная артропатия, микобактерии) [14], *травма* (M75.4 Синдром удара плеча), *нарушения обмена кальция* (M75.3 Кальцифицирующий тендинит плеча, катаболизм витамина D) и *уратов* (M10 Подагра). Тендовагинит, очевидно, ассоциирован с *патологией суставов* (M25.9 Болезнь сустава неуточненная, M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный, M93.9 Остеохондропатия неуточненная), *нейродистрофическими* (M89.0 Алгонейродистрофия, M77.9 Энтезопатия неуточненная, G56.0 Синдром запястного канала), *G57.5 Синдром предплюсневой канала*, *M71.9 Бурсопатия неуточненная*, *M79.7 Фибромиалгия*) и *фибротическими* (M72.2 Подошвенный фасциальный фиброматоз, M72.9 Фибробластические нарушения неуточненные) заболеваниями.

Таким образом, в результате проведенного анализа были выделены 15 наиболее информативных молекулярно-биологических терминов, достоверно отличающих публикации по тендовагиниту от публикаций в контроле. Дополнительные поиски в базе данных Pubmed с использованием соответствующих этим терминам ключевых слов позволили выявить связь между патофизиологией тендовагинита и фармакологическими эффектами ХС/ГС.

**Обсуждение.** В результате систематического анализа литературы были выделены наиболее важные, на наш взгляд, механизмы патогенетического воздействия ХС/ГС на тендовагинит: блокирование эффектов провоспалительных ИЛ, прежде всего ИЛ1β, и фактора некроза опухоли (ФНО) α, включая влияние на структуру соединительной ткани связок. Участие ХС/ГС в поддержании структуры аксонов, соединительнотканых перинеурональных сетей и др. было рассмотрено нами ранее [15].

**Провоспалительные ИЛ в патофизиологии тендовагинита и эффекты ХС/ГС.** На модели повреждения сухожилий животных показано, что уровни провоспалительных ИЛ1β, ИЛ6, а также ФНОα повышаются в ранней фазе заживления повреждений сухожилий, а затем постепенно снижаются. Если заживление не происходит быстро, то наблюдается хронизация воспаления [16].

ИЛ1β является одним из основных медиаторов воспаления и иммунитета и синтезируется многими клетками организма (активированными макрофагами, кератиноцита-

ми, стимулированными В-клетками и фибробластами). Активность ИЛ1 $\beta$  играет главную роль в нейровоспалении, и ее блокада является стандартной терапией при аутоиммунных заболеваниях и лимфомах. Важно отметить, что с избыточной активностью ИЛ1 $\beta$  связано развитие ОА, РА и тендовагинита [17]. Чрезмерные механические нагрузки мышц и сухожилий на растяжение усугубляют тендовагинит за счет усиления деполимеризации F-актина, повышающей воспалительную активность инфламмосомы NLRP3. Параллельно в клетках мышц и сухожилий нарастает окислительный стресс, усиливаются синтез и секреция провоспалительных цитокинов ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИЛ6 [18].

Цитокин ИЛ1 $\beta$  существенно отличается от цитокина ИЛ1 $\alpha$  по биологическим эффектам. Молекула ИЛ1 $\beta$  сразу синтезируется в активной форме, а образование ИЛ1 $\beta$  проходит в два этапа. На первом этапе при активации Toll-подобных рецепторов возникает неактивный белок-предшественник ИЛ1 $\beta$ , который на втором этапе расщепляется каспазой 1 или матриксными металлопротеиназами (ММП). Активированная молекула ИЛ1 $\beta$  (рис. 3) взаимодействует с рецептором IL1R, сигнал от которого передается при участии сигнальных путей IRAK/TRAF, NF- $\kappa$ B, JAK/STAT и JNK/p38-MAPK.

Экспериментальные исследования на моделях тендиновитита у крыс показали, что блокада рецептора IL1R тормозит развитие заболевания. По сравнению с группой животных, получавших блокатор рецептора IL1R, в группе плацебо (физиологический раствор) отмечались укорочение длины сухожилий (до  $7,81 \pm 0,44$  мм, при ингибировании IL1R —  $8,34 \pm 0,52$  мм;  $p < 0,05$ ) и также более выраженные гистопатологические изменения (инфильтрация сухожилий клетками воспаления, дезорганизация коллагена соединительной ткани, деформации ядер и др.). Края сухожилий были более четкими и ровными в группе животных, получавших блокатор рецептора IL1R [19].

Блокада передачи сигнала от рецептора IL1R также тормозит развитие тендинопатии. Например, ацетилсалициловая кислота ингибировала воспаление и образование рубцов при заживлении поврежденных сухожилий посредством регуляции сигнального пути JNK/STAT-3, активируемого передачей сигналов ИЛ1 $\beta$  [20].

В другом экспериментальном исследовании было показано, что глюкозамин и ХС могут сдерживать экспрессию

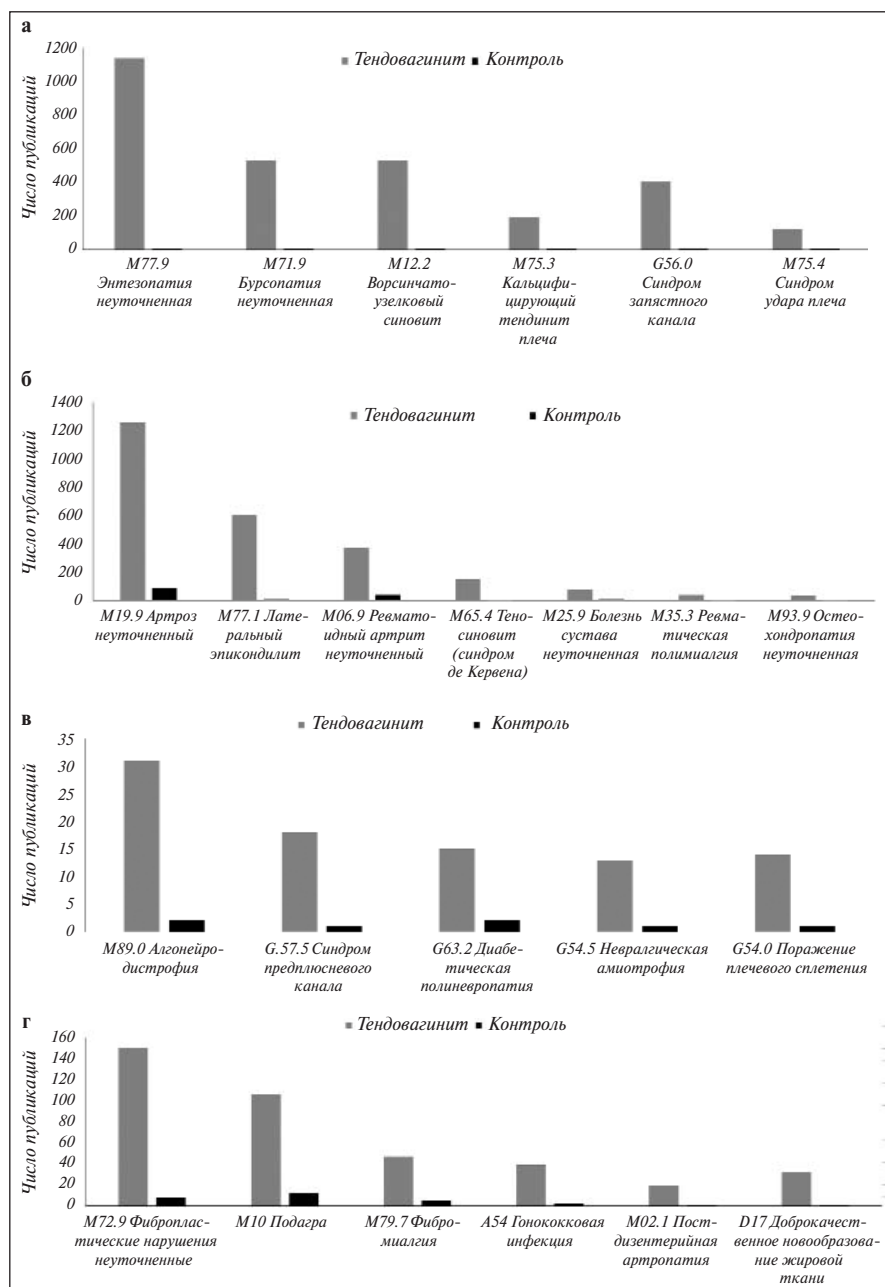


Рис. 2. Результаты рубрикации публикаций по тендовагиниту в соответствии с диагнозами МКБ-10. В качестве контрольной выборки публикаций использовались исследования, не имеющие отношения к патофизиологии тендовагинита (а–г)

и активность ИЛ1 $\beta$ . ГС и ХС ингибировали индуцированную ИЛ1 $\beta$  экспрессию гена циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и продукцию простагландина E<sub>2</sub> в клетках сухожилий в культуре [21]. Глюкозамин подавляет синтез ИЛ8, индуцированный ИЛ1 $\beta$  [22], защищает клетки пульпозного ядра межпозвоночного диска, обработанные ИЛ1 $\beta$ , предотвращая их апоптоз [23], и др.

Глюкозамин ингибирует экспрессию ИЛ1 $\beta$ , сохраняя целостность митохондрий и нарушая сборку инфламмосомы NLRP3, избыточная активность которой способствует развитию метаболических, нейродегенеративных и инфекционных заболеваний. Глюкозамин подавляет экспрессию NLRP3 и ИЛ1 $\beta$ , уменьшая активацию NF- $\kappa$ B и блокируя



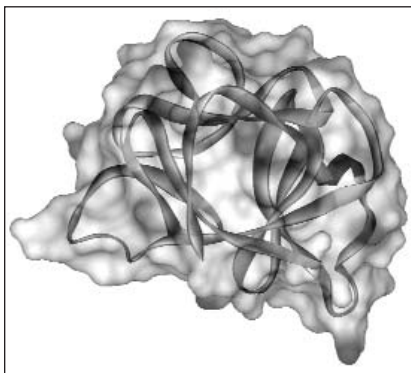
образование в митохондриях макрофагов активных форм кислорода (АФК), активированных липополисахаридами (ЛПС). В модели поражения перитонеальной связки у мышей, воспроизведенной посредством введения взвеси кристаллов мочевой кислоты в связку, пероральный прием ГС уменьшал инфильтрацию перитонеальными нейтрофилами и концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, МСР1 и ФНО $\alpha$  [24].

Влияние ГС на *активность ИЛ1 $\beta$*  было наиболее полно изучено в синовиоцитах. Полногеномные исследования на клетках в культуре позволили установить комплексную картину блокады биологической активности ИЛ1 $\beta$  молекулами хондропротекторов. В частности, в синовиоцитах человека *глюкозамин подавляет индуцированную ИЛ1 $\beta$  экспрессию 187 генов* (включая гены, кодирующие провоспалительные цитокины). Важно подчеркнуть, что глюкозамин сдерживал экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ8, ИЛ24 и ФНО $\alpha$ . Эксперименты с аллоксаном (ингибитор О-глюкозаминтрансферазы) показали, что ГС-опосредованная модификация О-глюкозаминирования участвует в подавлении экспрессии генов ФНО $\alpha$  и ИЛ8, но не генов ИЛ6 и ИЛ24 [25]. Таким образом, ГС подавляет эффекты ИЛ1 $\beta$  с помощью как зависимых, так и не зависимых от О-глюкозаминирования белков протеома механизмов.

*Глюкозамин защищает клетки соединительной ткани от повреждающего воздействия ИЛ1 $\beta$* . Хотя глюкозамин не оказывал заметного стимулирующего влияния на транскрипцию генов первичного хрящевого матрикса (агрекан, коллаген типа II) или генов, участвующих в синтезе гликозаминогликана, он оказался мощным ингибитором широкого спектра воздействия ИЛ1 $\beta$  на транскрипцию генов. Из 2813 генов, транскрипция которых была изменена стимуляцией ИЛ1 $\beta$  ( $p < 0,0001$ ), глюкозамин блокировал ответ 2055 генов (приблизительно 73%), в том числе кодирующих провоспалительные цитокины, белки биосинтеза простагландина E $_2$ , MMP3, MMP9, MMP10, MMP12 и ADAMTS1 [26].

**Тендовагинит и ХС/ГС: торможение сигналов от рецептора ФНО $\alpha$** . Сигнальный путь NF- $\kappa$ B является одним из целевых путей, ингибирование которых перспективно в терапии тендинопатий [27]. Изучение биопсий ахиллова сухожилия, полученных у пациентов с симптомами тендинопатии или травмы связок, показало повышенную экспрессию клеточных маркеров CD14+ (липополисахаридный рецептор макрофагов) и CD68+ (маркер активированных моноцитов) на фоне активации сигнальных путей NF- $\kappa$ B, интерферона  $\gamma$  и STAT6 [28]. Блокирование передачи сигналов от толл-подобного рецептора TLR4 тормозило активацию этих провоспалительных каскадов [29].

Сигнальный путь NF- $\kappa$ B опосредует воздействие самых разных провоспалительных факторов на сухожилия. Например, *высокий уровень холестерина у мышей, активируя передачу сигналов по каскаде NF- $\kappa$ B*, ингибирует экспрессию генов синтеза соединительной ткани в стволочных клетках сухожилий. У мышей, в рационе которых было значительное содержание насыщенных жиров, высокий уровень хо-



**Рис. 3.** Пространственная структура активной формы ИЛ1 $\beta$  (на основе PDB 2M1B)

лестерина увеличивал концентрацию АФК, снижал экспрессию коллагена I и тенотулина [30].

ОА, РА и многие заболевания, представленные на «карте» (см. рис. 2), ассоциированы с нарушениями процессов регуляции воспаления, которые осуществляются в сигнальном каскаде NF- $\kappa$ B при участии киназы I $\kappa$ B. Напомним, что одним из основных механизмов хондропротективного действия экзогенных ХС/ГС является активация рецептора CD44, приводящая к ингибированию каскада NF- $\kappa$ B через сохранение взаимодействия белка NF- $\kappa$ B с киназой I $\kappa$ B [5, 6].

*Транскриптомный анализ ранней тендинопатии* ротаторной манжеты выявил увеличение передачи сигналов по каскаду NF- $\kappa$ B, включая повышенную экспрессию регуляторной субъединицы киназы I $\kappa$ B (ген *IKKB*), активирующей фактор NF- $\kappa$ B. Инактивация гена *IKKB* в фибробластах сухожилий уменьшала проявления хронической тендинопатии у мышей и улучшала восстановление после хирургического вмешательства [31].

Экспериментальные исследования многократно подтвердили ингибирующее действие ХС/ГС на активность сигнального пути NF- $\kappa$ B не только в хондроцитах и синовиоцитах, но и во многих других типах клеток. Например, ХС ослабляет воспалительные реакции в макрофагах [32], ингибируя активность в них фактора NF- $\kappa$ B, индуцированную липополисахаридными агонистами толл-подобных рецепторов типа TLR2/4 [33]. Посредством ингибирования фактора транскрипции NF- $\kappa$ B ГС *тормозит ЛПС-индуцированную экспрессию ЦОГ2 в макрофагах* [34, 35], снижает воспаление в кишечнике при экспериментальном колите у мышей [36], ослабляет воспалительное повреждение легких, вызванное сигаретным дымом [37], и др. Поэтому, ингибирование NF- $\kappa$ B посредством ХС/ГС важно для нейтрализации негативных эффектов провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$  в самых разных тканях.

Поскольку сигнальный путь NF- $\kappa$ B принципиально необходим для реализации биологических эффектов ФНО $\alpha$ , то ингибирование NF- $\kappa$ B посредством ГС (при приеме *per os*) улучшало баллы при оценке артрита и гистопатологические баллы в моделях мышей с РА, что сопровождалось снижением уровней ФНО $\alpha$  и ИЛ6 в сыворотке крови по сравнению с таковыми в контрольной группе [38].

Хотя основным молекулярным механизмом действия ХС/ГС на NF- $\kappa$ B является, по всей видимости, активация рецептора CD44, возможны и другие целевые механизмы. Например, в эксперименте производное глюкозамина НК-4 оказывало противовоспалительное действие, *подавляя связывание субъединицы c-Rel в составе фактора NF- $\kappa$ B с сайтами связывания NF- $\kappa$ B* на целевой геномной ДНК [39]. Активация транскрипционной активности субъединицы c-Rel в составе фактора NF- $\kappa$ B происходит *при участии О-глюкозаминирования*, которое усиливается в условиях гипергликемии и оксидативного стресса. Субъединица c-Rel фактора NF- $\kappa$ B активируется О-глюкозаминированием по остатку серин-350, который участвует в связывании ДНК. Блокирование О-глюкозаминирования этого остатка отменяет c-Rel-опосредованную экспрес-



сию генов, кодирующих провоспалительные цитокины ИЛ2, IFN $\gamma$  и CSF2 в ответ на активацию рецептора Т-клеток [40].

**Цитокины ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ХС/ГС и патология соединительной ткани при тендовагините.** Повышенные уровни ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  стимулируют разрушение структуры соединительной ткани сухожилий и связок. Дезорганизованная структура волокон соединительной ткани негативно влияет на прикрепление клеток, экспрессию генов и предрасполагает сухожилия к дальнейшим дегенеративным изменениям посредством усиления провоспалительного ремоделирования [41]. Анализ гликозаминогликанов в биоптатах сухожилий, полученных у пациентов с хроническим тендинитом (n=53), выявил острое воспаление и фиброз, в отличие от биоптатов, взятых *post mortem* в отсутствие патологии сухожилий [42].

**Избыточный апоптоз фибробластов связок является одной из основных причин тендинопатий.** Ингибирование рецептора CD44 индуцирует апоптоз, воспаление и избыточную экспрессию MMP, приводящую к деградации соединительной ткани при тендинопатии. В клиническом исследовании, включавшем пациентов с тендинопатией длинных головок бицепсов, количество апоптотических клеток в сухожильной ткани положительно коррелировало с тяжестью тендинопатии. Блокирование сигнальных путей CD44 в первичных теноцитах крысы вызывало апоптоз, повышение уровней медиаторов воспаления ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$ , ЦОГ2 и фосфорилированного NF- $\kappa$ B, MMP1, MMP3, MMP9, MMP13, разрушающих соединительную ткань сухожилий и связок [43].

И наоборот, как было отмечено выше, активация сигнального пути рецептора CD44 посредством ХС/ГС оказывает антиапоптотическое и противовоспалительное действие на фибробласты и теноциты. Активируя рецептор CD44, экзогенные ХС/ГС стимулируют деградацию экзогенных и эндогенных хондроитинсульфатных протеогликанов и обновление соединительнотканной основы различных тканей. Например, расщепление ХС-протеогликанов посредством генной терапии хондроитиназой ABC, сопровождаемое модуляцией фенотипа макрофагов, приводило к улучшению реабилитации животных при ушибе спинного мозга [44].

**Поддерживая регенерацию структуры соединительной ткани, ХС/ГС способствуют снижению хронического воспаления.** В случае ГС данный эффект связан с модуляцией функции нейтрофилов. ГС ингибирует высвобождение гранулированного фермента лизоцима из фагоцитирующих нейтрофилов, подавляет нейтрофильный хемотаксис [45]. При этом ГС тормозит синтез белка-адгезина ICAM1, который синтезируется под действием провоспалительных цитокинов, и уменьшает адгезию нейтрофилов к клеткам. Снижение синтеза ICAM1 посредством ГС происходило через ингибирование активации и внутриядерной транслокации NF- $\kappa$ B [46, 47], а также через подавление фосфорилирования белка STAT1 в сигнальном каскаде ИЛ1 $\beta$  [48].

Интересно, что в эксперименте была установлена *возможность существования эпигенетических эффектов ГС*, что соответствует долговременному влиянию ГС на процессы воспаления. ГС в 4 раза снижал экспрессию ИЛ1 $\beta$  в культуре хондроцитов человека. Средний процент эпигенетического метилирования сайта «-256 CpG» в промоторе ИЛ1 $\beta$  составил 65% в интактном контроле и уменьшался до 36% при воздействии на клетки ИЛ1 $\beta$ . При использовании ГС уровни метилирования повышались до 44% и приближались к таковым в контроле [49].

К сожалению, до настоящего времени не было проведено рандомизированных клинических или когортных (неинтервенционных) исследований эффектов ХС/ГС у пациентов с тендовагинитом и коморбидными заболеваниями. Однако систематический обзор нутрицевтиков при лечении тендинопатий показал, что в доклинических исследованиях ГС и ХС проявляли обезболивающие свойства, уменьшали хроническое воспаление, отек, улучшали вызревание коллагеновых пучков и, следовательно, механические свойства соединительной ткани сухожилий и связок [50].

**Закключение.** Ингибирование провоспалительных процессов с помощью хондропротекторов ХС/ГС не ограничивается контролем воспаления только в хондроцитах или только в синовиоцитах. Поэтому комплексное противовоспалительное действие ХС/ГС важно при лечении не только РА и ОА, но и тендовагинита. Компьютерный анализ 15 097 публикаций позволил описать 15 молекулярных механизмов патофизиологии тендовагинита. ХС/ГС могут воздействовать по меньшей мере на 5 из этих 15 механизмов (воспалительный белок макрофагов MCP1, инфламмосома NLRP3, сигнальные пути NF- $\kappa$ B и JAK/STAT, O-гликозаминирование белков протеома), тормозя эффекты провоспалительных цитокинов ИЛ1, ИЛ8 и ФНО $\alpha$ .

Таким образом, в настоящей работе показана перспективность дальнейшего изучения и возможности использования ХС/ГС при тендовагините. Курсы лечения хондропротекторами весьма длительны и могут проводиться на протяжении нескольких лет. В условиях столь продолжительной фармакотерапии весьма важно использовать хондропротекторы, полученные из качественного сырья с высокой степенью очистки и стандартизации. Примером препаратов на основе таких субстанций являются Хондрогард (99,9% чистоты, на основе микрокристаллического ХС, фармацевтическая субстанция БиоИберика, Испания, Европейский сертификат качества) и Сустагард Артро (на основе фармацевтической микрокристаллической субстанции ГС, 99,9% чистоты, производство БиоИберика, Испания, Европейский сертификат качества) [51]. Результаты всех процитированных в настоящей статье работ были получены в экспериментальных исследованиях со стандартизированными субстанциями ХС/ГС (более 99% ХС/ГС).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арьков ВВ, Бадтиева ВА, Семенова ЕС. Этапная реабилитация пациентов с травмами голеностопного сустава. Методические рекомендации (пособие для врачей). Москва: Клиника спортивной медицины ГБУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстанови-

тельной и спортивной медицины департамента здравоохранения города Москвы»; 2015. 31 с. [Ar'kov VV, Badtieva VA, Semenova ES. *Etapnaya reabilitatsiya patsientov s travmami golenostopnogo sustava. Metodicheskie rekomendatsii (posobie dlya vrachei)* [Stage-by-stage

rehabilitation of patients with ankle injuries. Guidelines (manual for doctors)]. Moscow: Klinika sportivnoi meditsiny GbuZ «Moskovskii nauchno-prakticheskii tsentr meditsinskoi reabilitatsii, vosstanovitel'noi i sportivnoi meditsiny departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy»; 2015. 31 p.]

2. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. Хемореактомный анализ антитромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2019;13(1):129–34.  
[Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Chemoreactome analysis of the antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):129–34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134
3. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. Современная ревматология. 2018;12(4):129–36.  
[Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129–36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):38–44.  
[Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38–44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
5. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):17–24.  
[Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):17–24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-17-24
6. Лиля АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97.  
[Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88–97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
7. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(2):184–99.
8. Torshin IYu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013; 23(2):319–27.
9. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274.
10. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483–96.
11. Zitnik M, Sosic R, Maheshwari S, Leskovec J. BioSNAP Datasets: Stanford Biomedical Network Dataset Collection, Aug 2018. <http://snap.stanford.edu/biodata>
12. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jan 8;47(D1): D330–D338. doi: 10.1093/nar/gky1055.
13. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D. Смена парадигмы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с.  
[Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D. *Smena paradigmny* [Vitamin D. Paradigm shift]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 568 p.]
14. Simner PJ, Hyle EP, Buckwalter SP, et al. Tenosynovitis caused by a novel nontuberculous Mycobacterium species initially misidentified as a member of the Mycobacterium tuberculosis complex. *J Clin Microbiol*. 2014 Dec;52(12): 4414–8. doi: 10.1128/JCM.00967-14. Epub 2014 Sep 24.
15. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):137–43.  
[Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11(3):137–43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143.
16. Morita W, Dakin SG, Snelling SJB, Carr AJ. Cytokines in tendon disease: A Systematic Review. *Bone Joint Res*. 2017 Dec;6(12): 656–664. doi: 10.1302/2046-3758.6.12. BJR-2017-0112.R1.
17. Mobasher A, Shakibaei M. Is tendinitis an inflammatory disease initiated and driven by pro-inflammatory cytokines such as interleukin 1beta? *Histol Histopathol*. 2013 Aug;28(8):955–64. doi: 10.14670/HH-28.955. Epub 2013 Mar 6.
18. Chen Q, Zhou J, Zhang B, et al. Cyclic Stretching Exacerbates Tendinitis by Enhancing NLRP3 Inflammasome Activity via F-Actin Depolymerization. *Inflammation*. 2018 Oct;41(5): 1731–1743. doi: 10.1007/s10753-018-0816-5.
19. Eskildsen SM, Berkoff DJ, Kallianos SA, Weinhold PS. The use of an IL1-receptor antagonist to reverse the changes associated with established tendinopathy in a rat model. *Scand J Med Sci Sports*. 2019 Jan;29(1):82–88. doi: 10.1111/sms.13310. Epub 2018 Oct 15.
20. Wang Y, He G, Tang H, et al. Aspirin inhibits inflammation and scar formation in the injury tendon healing through regulating JNK/STAT-3 signalling pathway. *Cell Prolif*. 2019 Jul;52(4):e12650. doi: 10.1111/cpr.12650. Epub 2019 Jun 21.
21. Grzanna MW, Au RY, Au AY, et al. Avocado/Soybean Unsaponifiables, Glucosamine and Chondroitin Sulfate Combination Inhibits Proinflammatory COX-2 Expression and Prostaglandin E2 Production in Tendon-Derived Cells. *J Med Food*. 2020 Feb;23(2): 139–146. doi: 10.1089/jmf.2019.0022. Epub 2019 Sep 5.
22. Hua J, Sakamoto K, Kikukawa T, et al. Evaluation of the suppressive actions of glucosamine on the interleukin-1beta-mediated activation of synoviocytes. *Inflamm Res*. 2007 Oct;56(10):432–8. doi: 10.1007/s00011-007-7020-7.
23. Jiang L, Jin Y, Wang H, et al. Glucosamine protects nucleus pulposus cells and induces autophagy via the mTOR-dependent pathway. *J Orthop Res*. 2014 Nov;32(11):1532–42. doi: 10.1002/jor.22699. Epub 2014 Aug 2.
24. Chiu HW, Li LH, Hsieh CY, et al. Glucosamine inhibits IL-1beta expression by preserving mitochondrial integrity and disrupting assembly of the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep*. 2019 Apr 3;9(1):5603. doi: 10.1038/s41598-019-42130-z.
25. Someya A, Ikegami T, Sakamoto K, Nagaoka I. Glucosamine Downregulates the IL-1beta-Induced Expression of Proinflammatory Cytokine Genes in Human Synovial MH7A Cells by O-GlcNAc Modification-Dependent and -Independent Mechanisms. *PLoS One*. 2016 Oct 24;11(10):e0165158. doi: 10.1371/journal.pone.0165158. eCollection 2016.
26. Gouze JN, Gouze E, Popp MP, et al. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1beta. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R173. doi: 10.1186/ar2082.
27. McHugh J. Targeting NF-kappaB in tendinopathy. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 May;15(5):251. doi: 10.1038/s41584-019-0206-x.
28. Dakin SG, Newton J, Martinez FO, et al. Chronic inflammation is a feature of Achilles tendinopathy and rupture. *Br J Sports Med*. 2018 Mar;52(6):359–367. doi: 10.1136/bjsports-2017-098161. Epub 2017 Nov 8.
29. Akbar M, Gilchrist DS, Kitson SM, et al. Targeting danger molecules in tendinopathy:

- the HMGB1/TLR4 axis. *RMD Open*. 2017 Jul 28;3(2):e000456. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000456. eCollection 2017.
30. Li K, Deng G, Deng Y, et al. High cholesterol inhibits tendon-related gene expressions in tendon-derived stem cells through reactive oxygen species-activated nuclear factor-kappaB signaling. *J Cell Physiol*. 2019 Aug;234(10):18017-18028. doi: 10.1002/jcp.28433. Epub 2019 Mar 1.
31. Abraham AC, Shah SA, Golman M, et al. Targeting the NF-kappaB signaling pathway in chronic tendon disease. *Sci Transl Med*. 2019 Feb 27;11(481). pii: 11/481/eaav4319. doi: 10.1126/scitranslmed.aav4319.
32. Tan GK, Tabata Y. Chondroitin-6-sulfate attenuates inflammatory responses in murine macrophages via suppression of NF-kappaB nuclear translocation. *Acta Biomater*. 2014 Jun;10(6):2684-92. doi: 10.1016/j.actbio.2014.02.025. Epub 2014 Feb 21.
33. Stabler TV, Huang Z, Montell E, et al. Chondroitin sulphate inhibits NF-kappaB activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jan;25(1):166-174. doi: 10.1016/j.joca.2016.08.012. Epub 2016 Sep 7.
34. Rafi MM, Yadav PN, Rossi AO. Glucosamine inhibits LPS-induced COX-2 and iNOS expression in mouse macrophage cells (RAW 264.7) by inhibition of p38-MAP kinase and transcription factor NF-kappaB. *Mol Nutr Food Res*. 2007 May;51(5):587-93. doi: 10.1002/mnfr.200600226.
35. Kim JA, Ahn BN, Kong CS, Kim SK. Anti-inflammatory action of sulfated glucosamine on cytokine regulation in LPS-activated PMA-differentiated THP-1 macrophages. *Inflamm Res*. 2011 Dec;60(12):1131-8. doi: 10.1007/s00011-011-0377-7. Epub 2011 Aug 30.
36. Bak YK, Lampe JW, Sung MK. Effects of dietary supplementation of glucosamine sulfate on intestinal inflammation in a mouse model of experimental colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;29(5):957-63. doi: 10.1111/jgh.12485.
37. Wu YL, Lin AH, Chen CH, et al. Glucosamine attenuates cigarette smoke-induced lung inflammation by inhibiting ROS-sensitive inflammatory signaling. *Free Radic Biol Med*. 2014 Apr;69:208-18. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.026. Epub 2014 Jan 28.
38. Azuma K, Osaki T, Wakuda T, et al. Suppressive effects of N-acetyl-D-glucosamine on rheumatoid arthritis mouse models. *Inflammation*. 2012 Aug;35(4):1462-5. doi: 10.1007/s10753-012-9459-0.
39. Shin JA, Hwang JS, Kim SY, et al. A novel glucosamine derivative exerts anti-inflammatory actions via inhibition of nuclear factor-kappaB. *Neurosci Lett*. 2013 Aug 29;550:162-7. doi: 10.1016/j.neulet.2013.06.053. Epub 2013 Jul 3.
40. Ramakrishnan P, Clark PM, Mason DE, et al. Activation of the transcriptional function of the NF-kappaB protein c-Rel by O-GlcNAc glycosylation. *Sci Signal*. 2013 Aug 27;6(290):ra75. doi: 10.1126/scisignal.2004097.
41. Schoenenberger AD, Foolen J, Moor P, et al. Substrate fiber alignment mediates tendon cell response to inflammatory signaling. *Acta Biomater*. 2018 Apr 15;71:306-317. doi: 10.1016/j.actbio.2018.03.004. Epub 2018 Mar 10.
42. Riley GP, Harrall RL, Constant CR, et al. Glycosaminoglycans of human rotator cuff tendons: changes with age and in chronic rotator cuff tendinitis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Jun;53(6):367-76. doi: 10.1136/ard.53.6.367.
43. Wu PT, Su WR, Li CL, et al. Inhibition of CD44 induces apoptosis, inflammation, and matrix metalloproteinase expression in tendinopathy. *J Biol Chem*. 2019 Dec 27;294(52):20177-20184. doi: 10.1074/jbc.RA119.009675. Epub 2019 Nov 15.
44. Bartus K, James ND, Didangelos A, et al. Large-scale chondroitin sulfate proteoglycan digestion with chondroitinase gene therapy leads to reduced pathology and modulates macrophage phenotype following spinal cord contusion injury. *J Neurosci*. 2014 Apr 2;34(14):4822-36. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4369-13.2014.
45. Hua J, Sakamoto K, Nagaoka I. Inhibitory actions of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on the functions of neutrophils. *J Leukoc Biol*. 2002 Apr;71(4):632-40.
46. Chen JT, Chen CH, Horng CT, et al. Glucosamine sulfate inhibits proinflammatory cytokine-induced icam-1 production in human conjunctival cells in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006 Dec;22(6):402-16. doi: 10.1089/jop.2006.22.402.
47. Chen JT, Chen PL, Chang YH, et al. Glucosamine sulfate inhibits leukocyte adhesion in response to cytokine stimulation of retinal pigment epithelial cells in vitro. *Exp Eye Res*. 2006 Nov;83(5):1052-62. doi: 10.1016/j.exer.2006.05.010. Epub 2006 Jul 5.
48. Chen JT, Liang JB, Chou CL, et al. Glucosamine sulfate inhibits TNF-alpha and IFN-gamma-induced production of ICAM-1 in human retinal pigment epithelial cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Feb;47(2):664-72. doi: 10.1167/iovs.05-1008.
49. Imagawa K, de Andres MC, Hashimoto K, et al. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF-kB) inhibitor on primary human chondrocytes-implications for osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Feb 18;405(3):362-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.01.007. Epub 2011 Jan 8.
50. Fusini F, Bisicchia S, Bottegoni C, et al. Nutraceutical supplement in the management of tendinopathies: a systematic review. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016 May 19;6(1):48-57. doi: 10.11138/mltj/2016.6.1.048. eCollection 2016 Jan-Mar.
51. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. Том 1. Москва; 2018. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. 14th ed. Vol. 1. Moscow; 2018.]

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
2.02.2020/29.02.2020/7.03.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект №20-07-00537. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research, Projects No.20-07-00537. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>  
Громова О.А. 0000-0002-7663-710X  
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
Лиманова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-2342-3036>



# Инсульт, ассоциированный с открытым овальным окном: подходы к диагностике и возможности эндоваскулярной профилактики (клинические наблюдения и обзор литературы)

Кулеш А.А.<sup>1,3</sup>, Огнерубов Д.В.<sup>2</sup>, Мехряков С.А.<sup>1,3</sup>, Меркулов Е.В.<sup>2</sup>, Сыромятникова Л.И.<sup>1,3</sup>, Терещенко А.С.<sup>2</sup>, Самко А.Н.<sup>2</sup>, Шестаков В.В.<sup>1</sup>, Каракулова Ю.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь

<sup>1</sup>Россия, 614107, Пермь, ул. Ким, 2; <sup>2</sup>Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а;

<sup>3</sup>Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Представлено описание трех клинических случаев ишемического инсульта (ИИ) на фоне открытого овального окна (ООО) у молодых женщин. Первая пациентка перенесла два эпизода очагового неврологического дефицита, связанных с физической нагрузкой. Очаг инфаркта мозжечка визуализирован при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. У второй пациентки, страдающей мигренью с аурой, во время эмоционального стресса развилась транзиторная слабость в правых конечностях, верифицирован очаг инфаркта левой теменной доли. У третьей больной утром после пробуждения внезапно возникли асимметрия лица и онемение левой руки. Больной проведен внутривенный тромболитис, при контрольной МРТ выявлен инфаркт правой теменной доли головного мозга. У всех пациенток при стандартном обследовании причина ИИ не была установлена. При транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой и последующей чреспищеводной эхокардиографии выявлено ООО, расцененное как клинически значимое. Всем пациенткам успешно выполнена эндоваскулярная окклюзия. Обсуждаются проблемы вторичной профилактики ООО-ассоциированного инсульта, предложен лечебно-диагностический алгоритм при этом заболевании.

**Ключевые слова:** открытое овальное окно; криптогенный инсульт; парадоксальная эмболия; эндоваскулярная окклюзия; профилактика.

**Контакты:** Алексей Александрович Кулеш; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**Для ссылки:** Кулеш АА, Огнерубов ДВ, Мехряков СА и др. Инсульт, ассоциированный с открытым овальным окном: подходы к диагностике и возможности эндоваскулярной профилактики (клинические наблюдения и обзор литературы). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):72–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-72-78

## Patent foramen ovale-related stroke: diagnostic approaches and the possibility of endovascular prophylaxis (clinical cases and literature review)

Kulesh A.A.<sup>1,3</sup>, Ognerubov D.V.<sup>2</sup>, Mekhryakov S.A.<sup>1,3</sup>, Merkulov E.V.<sup>2</sup>, Syromyatnikova L.I.<sup>1,3</sup>, Tereshchenko A.S.<sup>2</sup>, Samko A.N.<sup>2</sup>, Shestakov V.V.<sup>1</sup>, Karakulova Yu.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm;

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>City Clinical Hospital Four, Perm

<sup>1</sup>2, Kim St., Perm 614107, Russia; <sup>2</sup>15a, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552, Russia;

<sup>3</sup>26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

The paper describes three clinical cases of ischemic stroke (IS) in the presence of patent foramen ovale (PFO) in young women. The first patient has experienced two episodes of focal neurological deficit related to physical exercise. A cerebellar stroke focus was visualized by brain magnetic resonance imaging (MRI). During emotional stress, the second patient having migraine with aura developed transient weakness in the right extremities, and a stroke focus was verified in the left parietal lobe. The third patient suddenly had facial asymmetry and left arm numbness after awakening in the morning. The patient underwent intravenous thrombolysis; control brain MRI revealed a right parietal lobe stroke. Standard examinations of all the patients established no cause of IS. Transcranial Doppler with a bubble test and subsequent transesophageal echocardiography revealed PFO that was regarded as clinically significant. Endovascular occlusion was successfully accomplished in all the patients. The paper discusses the problems of secondary prevention of PFO-related stroke and proposes an algorithm for the diagnosis and treatment of this disease.

**Keywords:** patent foramen ovale; cryptogenic stroke; paradoxical embolism; endovascular occlusion; prevention.

**Contact:** Aleksey Aleksandrovich Kulesh; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**For reference:** Kulesh AA, Ognerubov DV, Mekhryakov SA, et al. Patent foramen ovale-related stroke: diagnostic approaches and the possibility of endovascular prophylaxis (clinical cases and literature review). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(2):72–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-72-78



Открытое овальное окно (ООО) является распространенной кардиальной аномалией, встречающейся у 20–34% взрослого населения [1]. У большинства пациентов ООО остается безобидной диагностической находкой, однако в некоторых случаях этой аномалии реализуется механизм парадоксальной эмболии, что приводит к развитию ишемического инсульта (ИИ) и системной эмболии. ООО-ассоциированный ИИ характеризуется рядом клинических особенностей: возникновением симптоматики после периода иммобилизации, при пробуждении или при активности, аналогичной маневру Вальсальвы; наличием в анамнезе тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, а также мигрени с аурой [2, 3]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) часто определяется поражение вертебробазилярного бассейна [4], при массивном праволевом шунте (ПЛШ) могут наблюдаться мелкие рассеянные по нескольким сосудистым бассейнам кортикальные инфаркты [5].

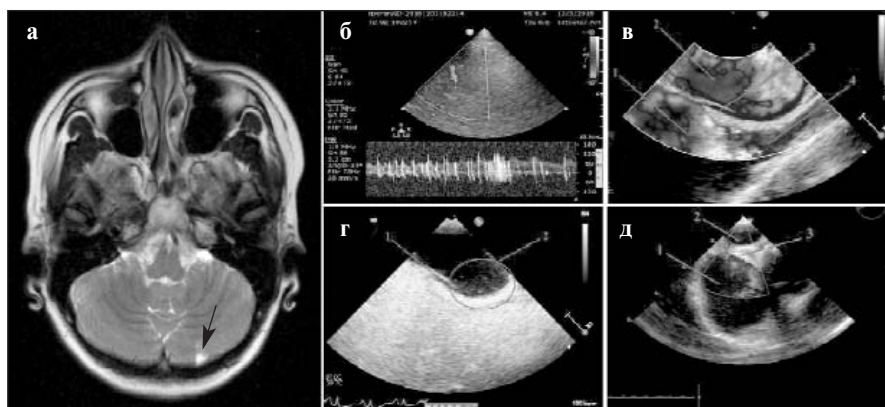
Диагностический алгоритм при подозрении на ООО-ассоциированный ИИ включает транскраниальную доплерографию (ТКДГ) с пузырьковой пробой (ТКДГ-ПП) и чреспищеводную эхокардиографию (ЧП-ЭхоКГ) [6]. Особую сложность для диагностики представляет доказательство причинной роли аномалии сердца в развитии инсульта в сочетании с исключением других причин криптогенного инсульта [7]. Несовершенство данного этапа диагностики, вероятно, объясняется противоречивостью роли ООО в развитии инсульта, что констатировалось в течение нескольких десятилетий и наряду с техническими недостатками окклюдизирующих устройств определяло неуспех первых попыток эндоваскулярной окклюзии ООО для вторичной профилактики ИИ [8–14]. Недавние рандомизированные исследования, основанные на тщательном отборе пациентов с криптогенным инсультом, показали, что эндоваскулярное закрытие ООО по сравнению с антитромботической терапией приводит к снижению частоты рецидивов мозговой катастрофы [13, 15–17]. Несмотря на имеющиеся успехи, повсеместное внедрение эндоваскулярной окклюзии ООО в клиническую практику сталкивается с рядом трудностей, основными среди которых являются: низкая осведомленность специалистов (неврологов, кардиологов, кардиохирургов, рентгенохирургов и врачей ультразвуковой диагностики) о роли данной патологии в развитии острого нарушения мозгового кровообращения; отсутствие в России общепринятого протокола УЗИ при подозрении на ООО, а также несовершенство подходов к поиску потенциальных причин криптогенного инсульта. Кроме того, технические возможности для проведения эндоваскулярной окклюзии ООО появились в нашей стране сравнительно недавно.

Представляем три клинических случая ООО-ассоциированного ИИ, в которых успешно проведена эндоваску-

лярная окклюзия аномалии. Приводим также обсуждение оптимального диагностического и лечебного алгоритма при данной патологии.

## Клинический случай №1

**Пациентка Б., 22 лет,** до возникновения настоящего заболевания считала себя здоровой. После поднятия 5-литровой емкости с водой 06.10.2018 г. почувствовала головную боль в левой лобной области и онемение левой руки, которые сохранялись около 10 мин. В последующие 3 нед самочувствие было хорошим, за медицинской помощью не обращалась. Повторное ухудшение состояния возникло после кратковременной экстраординарной физической нагрузки, когда на протяжении 30 мин пациентка ощущала слабость в правой руке и трудность при подборе слов. С этими жалобами 02.11. обратилась к неврологу по месту жительства. При МРТ головного мозга 09.11 обнаружены признаки перенесенного инфаркта левого полушария мозжечка (рис. 1, а). Пациентка в экстренном порядке госпитализирована в неврологическое отделение регионального сосудистого центра № 4

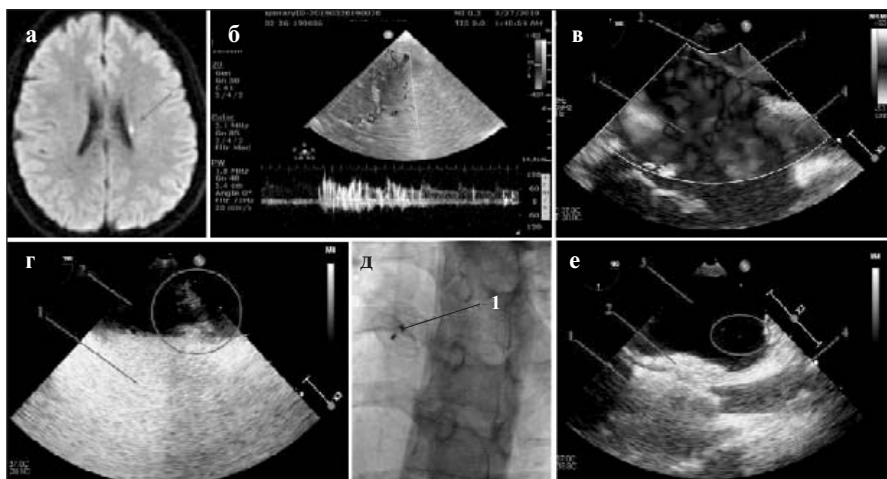


**Рис. 1.** Результаты обследования пациентки Б., 22 лет: а – МРТ головного мозга в режиме T2, стрелкой показана киста, являющаяся последствием перенесенного эмболического инфаркта левого полушария мозжечка; б – ТКДГ-ПП, 3-я степень выраженности ПЛШ; в – ЧП-ЭхоКГ до процедуры, бикавальная проекция. Четкого сброса через ООО не выявлено. Правое (1), левое (2) предсердия, ООО (3), верхняя полая вена (4); г – ЧП-ЭхоКГ с контрастированием, бикавальная проекция. ООО (1), пузырьки воздуха (2) в полости левого предсердия (более 10 в кадре – средний шунт); д – ЧП-ЭхоКГ сразу после эндоваскулярного закрытия ООО. Правое (1), левое (2) предсердия, окклюдер в ООО (3)<sup>1</sup>

г. Перми для поиска причин развития инсульта, определения программы вторичной профилактики. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, трансторакальной Эхо-КГ, 24-часового холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) отклонений не выявлено.

Выполнена ТКДГ-ПП с введением азрированного физиологического раствора (NaCl 0,9% 9 мл + 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 мл), при проведении пробы Вальсальвы в режиме импульсно-волнового доплера в средней мозговой артерии на фоне кровотока с нормальным спектром зарегистрированы множественные (более 25) сигналы (high intensity transient signals, HITS; рис. 1, б). Ввиду положительного результата пробы выполнена ЧП-ЭхоКГ, при которой визуализировано ООО диаметром 2 мм, убедительных данных о наличии сброса при цветовом доплеровском картировании не получено.

<sup>1</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net



**Рис. 2.** Результаты обследования пациентки М., 43 лет: а – МРТ головного мозга в режиме диффузионно-взвешенного изображения. Виден очаг острого инфаркта в глубинных отделах левой теменной доли; б – ТКДГ-ПП, 3-я степень выраженности ПЛШ; в – ЧП-ЭхоКГ до вмешательства, бикавальная проекция. Правое (1), левое (2) предсердия, МПП (3), верхняя полая вена (4); г – ЧП-ЭхоКГ с контрастированием до вмешательства, бикавальная проекция. Правое предсердие (1), «туго» заполненное пузырьками воздуха (2), наблюдается поступление большого числа микропузырьков в его полость (обведено красной линией); д – ангиография в прямой проекции. Окклюдер в межпредсердной перегородке (МПП; 1); е – ЧП-ЭхоКГ сразу после имплантации окклюдера с контрастированием, бикавальная проекция. Поступление нескольких пузырьков воздуха (выделено красной линией). Левое предсердие (1), окклюдер в МПП (2), правое предсердие (3), верхняя полая вена (4)

На основании проведенного обследования установлен диагноз рецидивирующего острого нарушения мозгового кровообращения с формированием инфаркта левого полушария мозжечка по механизму парадоксальной эмболии на фоне ООС. Оценка по шкале риска парадоксальной эмболии (Risk of Paradoxical Embolism Score, RoPE) – 10 баллов, что свидетельствовало о максимальной этиологической значимости выявленной аномалии. Пациентка направлена на эндоваскулярную окклюзию в Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России (НМИЦ кардиологии).

С целью определения показаний для имплантации окклюдера, подбора его размера повторно выполнена ЧП-ЭхоКГ. Подтверждено наличие ООС, данных о наличии сброса в покое и при пробе Вальсальвы также не получено (рис. 1, в). Для повышения чувствительности ЧП-ЭхоКГ введен азрированный физиологический раствор. В покое поступления микропузырьков воздуха через ООС не зафиксировано, однако после пробы Вальсальвы наблюдалось проникновение более 10 микропузырьков в полость левого предсердия (рис. 1, г).

Пациентке в условиях рентгеноперационной под местной анестезией и легкой седацией раствором диазепама 5 мг внутривенно выполнено эндоваскулярное закрытие ООС. Имплантирован окклюдер ООС 16/18 мм. При контрольной ЧП-ЭхоКГ и рентгенографии устройство плотно фиксировано, рефлюкс по периметру и через устройство отсутствовал (рис. 1, д).

Пациентка выписана на 2-е сутки после операции, рекомендован прием двойной антиагрегантной терапии (100 мг ацетилсалициловой кислоты – АСК – и 75 мг клопидогрела) утром в течение 6 мес с последующим длительным ис-

пользованием одного из препаратов. Через 1 мес после операции пациентка осмотрена неврологом и кардиологом в консультативно-диагностическом центре по месту жительства. При контрольной ТКДГ-ПП признаков ПЛШ не выявлено.

## Клинический случай №2

**Пациентка М., 43 лет**, в детстве перенесла миокардит, гистологическая верификация не проводилась. С 30 лет страдает мигренью без ауры. 20.03.2018 г. в 9 утра на фоне эмоционального стресса внезапно развилась слабость в правых конечностях. Через 2 ч после появления симптомов бригадой скорой помощи экстренно доставлена в неврологическое отделение регионального сосудистого центра № 4 г. Перми. На момент поступления отклонений в неврологическом статусе не зафиксировано (0 баллов по National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), показаний для проведения внутривенной тромболитической терапии не установлено. При поступлении выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, очагов поражения мозга не визуализировано.

Как и в первом клиническом примере, проведено стандартное обследование, направленное на поиск причин острого нарушения мозгового кровообращения, отклонений не выявлено. На 5-й день стационарного лечения при МРТ головного мозга в глубинных отделах левой теменной доли визуализирован очаг с ограниченной диффузией размером 6 мм (рис. 2, а).

С целью поиска причины криптогенного инсульта проведена ТКДГ-ПП, которая оказалась положительной, при этом зарегистрировано более 25 НИТС (рис. 2, б). При ЧП-ЭхоКГ визуализировано ООС размером 2 мм со сбросом слева направо, оценка по шкале RoPE – 8 баллов.

Таким образом, у пациентки диагностирован ООС-ассоциированный ИИ, и она направлена на консультацию в НМИЦ кардиологии, где при повторной ЧП-ЭхоКГ подтверждено наличие ООС и сброса крови слева направо (рис. 2, в). При контрастировании правых камер сердца азрированным физиологическим раствором во время проведения пробы Вальсальвы зарегистрировано поступление большого числа микропузырьков в полость правого предсердия (рис. 2, г).

Пациентке успешно выполнена имплантация окклюдера ООС 23/25 мм, при контрольной рентгенографии устройство плотно фиксировано (рис. 2, д). В процессе контрастирования азрированным физиологическим раствором отмечено поступление нескольких микропузырьков воздуха через окклюдер при пробе Вальсальвы, рефлюкс по периметру и через устройство отсутствовал (рис. 2, е).

При выписке пациентке назначена двойная антиромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрел) длительностью 6 мес. При ТКДГ-ПП, выполненной через 1 мес, признаков ПЛШ не выявлено.



**Клинический случай №3**

**Пациентка Н., 35 лет, в анамнезе – редкие приступы мигренозной головной боли без ауры. 05.11.2018 г., около 6 ч 30 мин утра, после пробуждения возникли асимметрия лица, покалывание и онемение в левой руке. В связи с указанной симптоматикой госпитализирована бригадой скорой помощи в неврологическое отделение больницы № 4 г. Перми. На момент осмотра определялись легкий левосторонний гемипарез, гемигипестезия и центральный парез мимических мышц (3 балла по NIHSS). Экстренно выполнена МРТ головного мозга, очагового поражения не выявлено. Так как пациентка находилась в «терапевтическом окне», проведен внутривенный тромболизис, по завершении которого отмечен полный регресс симптоматики. Через 5 дней по данным контрольной МРТ головного мозга с контрастированием визуализирован малых размеров кортикальный инфаркт в правой теменной доле (рис. 3, а). Нарушения проходимости церебральных артерий не наблюдалось.**

Стандартное обследование причину ИИ не выявило. Однако при трансторакальной Эхо-КГ визуализирована аневризма МПП R-типа без достоверного сброса при цветовом доплеровском картировании. При ТКДГ-ПП определялись множественные НГТС с эффектом «занавеса» (рис. 3, б).

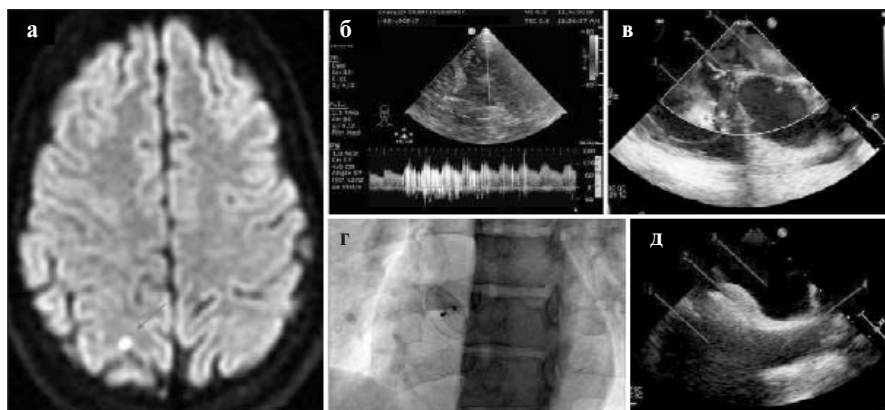
Проведена ЧП-ЭхоКГ, при которой диагностировано ООО размером 2,5 мм со сбросом слева направо, подтверждена аневризма МПП R-типа (основание 16 мм, глубина 10 мм; рис. 3, в).

Диагностирован кардиоэмболический инсульт по механизму парадоксальной эмболии на фоне ООО, оценка по шкале RoPE – 8 баллов. Пациентка направлена на эндоваскулярное лечение, выполнена имплантация окклюдера ООО 23/25 мм. При контрольной рентгенографии устройство плотно фиксировано (рис. 3, г). При контрастировании азрированным физиологическим раствором отмечено поступление нескольких микропузырьков воздуха через окклюдер при пробе Вальсальвы, рефлюкс по периметру и через устройство отсутствовал (рис. 3, д).

Для профилактики тромбозэмболических осложнений в течение периода эпителизации окклюдера этой пациентке, как и в двух предыдущих случаях, назначена двойная антиагрегантная терапия длительностью 6 мес.

**Обсуждение**

В статье представлены современные возможности диагностики и вторичной профилактики при ИИ, ассоциированном с ООО. Описанные случаи схожи молодым возрастом пациенток, малым неврологическим дефицитом в дебюте заболевания и возможностью верификации ИИ только с помощью МРТ. У всех больных клиническая картина оказалась не столь очевидной, что характерно для ИИ в молодом возрасте, и могла быть расценена как одна из «масок» инсульта, к которым в данных случаях относятся доброкачественное позиционное головокру-

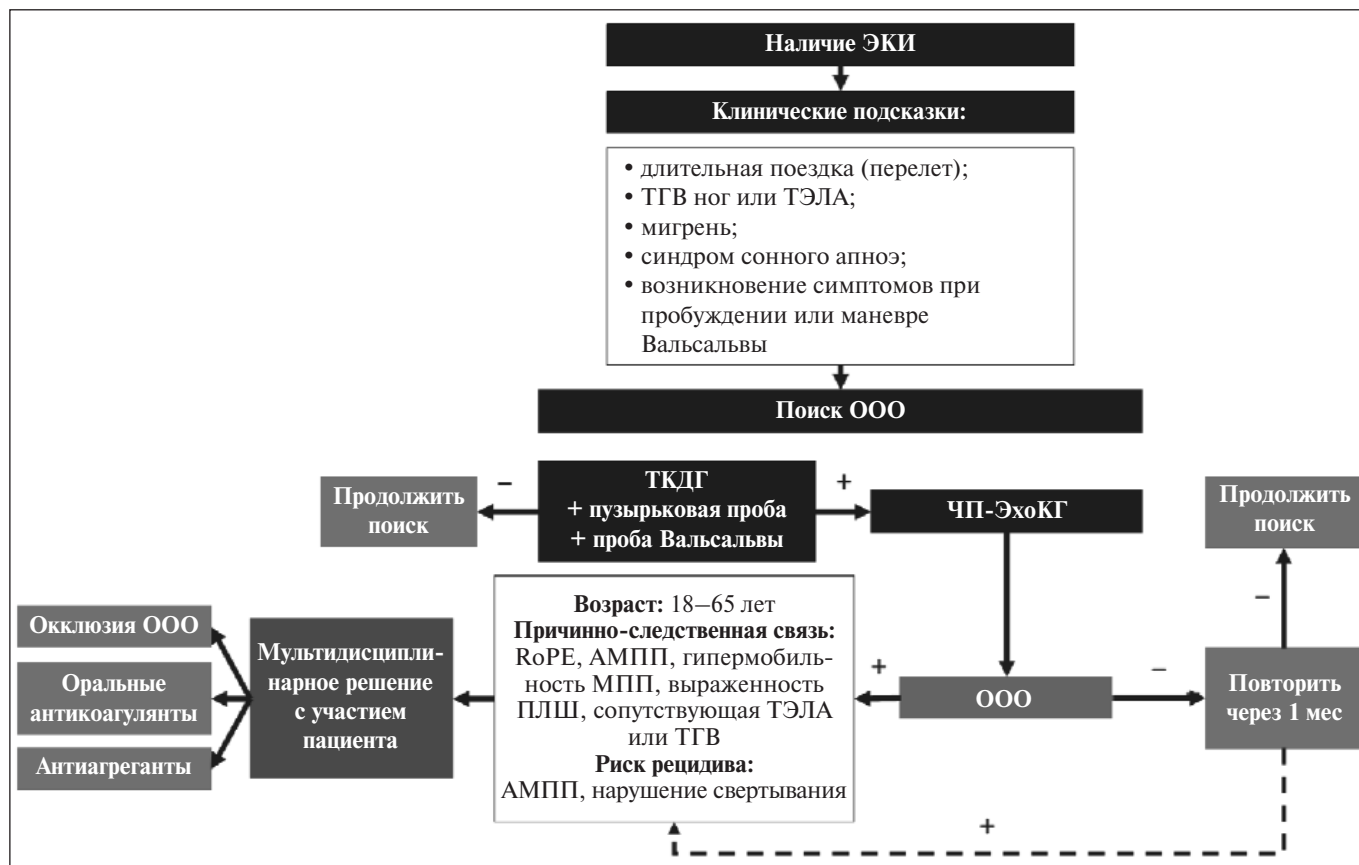


**Рис. 3.** Результаты обследования пациентки Н., 35 лет: а – МРТ головного мозга в режиме диффузионно-взвешенного изображения. Миллиарный кортикальный инфаркт в правой теменной доле; б – ТКДГ-ПП, 4-я степень выраженности ПЛШ; в – ЧП-ЭхоКГ до вмешательства, аортальная проекция. Правое предсердие (1), ООО с аневризмой МПП (2), левое предсердие (3); г – ангиография после установления окклюдера, левая боковая проекция; д – ЧП-ЭхоКГ после вмешательства. Правое предсердие (1), окклюдер в МПП (2), левое предсердие (3), верхняя полая вена (4)

жение, мигренозная аура и тревожное расстройство [18–21].

Вместе с тем при подозрении на инсульт сам возраст пациентов может служить подсказкой для определения его этиологии. У больных с криптогенным ИИ молодого и среднего возраста вероятность выявления ООО в 3 раза выше, чем у пациентов с установленной причиной инсульта, и в 73% наблюдений аномалия значима в развитии мозговой катастрофы [22, 23]. Мигрень не должна служить поводом для отклонения предположения о парадоксальной эмболии, так как у пациентов 18–60 лет с криптогенным ИИ и мигренью вероятность обнаружения ООО составляет 79%, а при мигрени с аурой достигает 93% [24]. Наличие напряжения, аналогичного маневру Вальсальвы (подъем тяжестей, натуживание при дефекации, половой акт, кашель, чиханье, смех и рвота), в дебюте развития симптомов инсульта также может указывать на парадоксальную эмболию. Однако физическая нагрузка часто играет роль механического триггера и при ИИ вследствие диссекции артерии [3, 25]. Возникновение симптомов при пробуждении у пациентов с ООО может быть связано с наличием синдрома ночного апноэ [26].

Так как рассмотренные клинические подсказки, имевшиеся и в наших наблюдениях, обладают низкой специфичностью, мы полагаем, что все пациенты с ИИ или транзиторной ишемической атакой молодого и среднего возраста должны пройти скрининг на наличие механизма парадоксальной эмболии. Согласно Европейскому консенсусу по ведению пациентов с ООО, контрастная ТКДГ рассматривается в качестве диагностической методики выбора при определении ПЛШ [6]. ЧП-ЭхоКГ, используемая на втором этапе диагностики, обладает примерно 90% чувствительностью и 95% специфичностью при сопоставлении с данными аутопсии [27] и позволяет принять решение о лечебной тактике на основании следующих параметров: морфология ООО (размер, расположение, длина тоннеля); пространственное соотношение и расстояние между ООО и корнем аорты, полую вену, клапанами и свободными



**Рис. 4.** Лечебно-диагностический алгоритм при подозрении на ООО-ассоциированный ИИ у пациентов моложе 65 лет: ЭКИ – эмболический криптогенный инсульт; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; АМПП – аневризма межпредсердной перегородки; ТГВ – тромбоз глубоких вен

стенками предсердия; наличие аневризмы МПП, особенности ее движения, а также другие дефекты и аномалии развития сердца; наличие евстахиева клапана и сети Хиари; толщина *septum primum* и *secundum*; функционирование шунта в покое и после маневра Вальсальвы [6]. Оптимальен, на наш взгляд, диагностический алгоритм, представленный на рис. 4.

Важно отметить, что ввиду достаточно низкого риска повторного ИИ у пациентов с ООО (1,2% в год) на фоне консервативной терапии решение о направлении на эндоваскулярное лечение должно приниматься коллегиально, с обязательным участием самого пациента. Ключевым условием направления на операцию является уверенность в том, что ООО послужило причиной ИИ. Исследование RoPE, результаты которого опубликованы в 2013 г., представляет собой метаанализ, включавший данные более 3000 пациентов с криптогенным инсультом. На основании анализа предложена одноименная шкала, содержащая такие факторы, как наличие гипертонической болезни, сахарного диабета, курения, перенесенных инсультов или транзиторных ишемических атак, возраст пациента, а также корковая локализация очага инфаркта мозга [28]. У наших пациенток результат RoPE превысил 7 баллов, что свидетельствовало о 71% вероятности наличия связи между ИИ и ООО. При этом результат шкалы RoPE не должен служить решающим аргументом при диагностике, так как этиологическая значимость ООО по данной шкале в большой степени опреде-

ляется возрастом, и пациенты старших возрастных групп заведомо получают низкий балл. В то же время вероятность причинно-следственной связи между ООО и криптогенным ИИ повышают такие факторы, как венозные тромбозы и/или тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, а также характеристики ООО: выраженность ПЛШ и его наличие в покое, сопутствующая аневризма (обнаружена у пациентки Н.) или гипермобильность МПП [27]. R. Nakayama и соавт. [29] предложили эхокардиографическую шкалу для оценки риска криптогенного ИИ, связанного с ООО. Согласно данной шкале, факторами риска служат: размер тоннеля  $\geq 10$  мм, гипермобильность МПП, наличие евстахиева клапана или сети Хиари, большой ПЛШ в процессе маневра Вальсальвы и угол, образованный ООО и нижней полой веной  $\leq 10^\circ$ . Наличие двух и более из указанных факторов ассоциировано с криптогенным инсультом.

В соответствии с европейским положением по ведению пациентов с ООО чрескожная окклюзия ООО показана тщательно отобранному пациенту 18–65 лет с подтвержденным криптогенным инсультом, транзиторной ишемической атакой или системной эмболией и предполагаемой высокой вероятностью причинной роли ООО по клиническим, анатомическим и нейровизуализационным данным. На индивидуальной основе решение в пользу эндоваскулярного лечения может быть принято и у пациентов младше 18 или старше 65 лет. При отказе от операции пациенту пожизненно показана антитромботическая терапия, выбор между



антиагрегантами и оральным антикоагулянтом (варфарин) должен быть индивидуальным. После эндоваскулярной окклюзии ООО целесообразна двойная антиагрегантная терапия длительностью от 1 до 6 мес с последующим приемом антиагреганта в течение по меньшей мере 5 лет [6].

Возникает закономерный вопрос о профилактической роли антиагреганта у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском после эндоваскулярной окклюзии ООО. В этом отношении интересны результаты исследования J. Wintzer-Wehekind и соавт. [30]. Изучив данные 453 пациентов (средний возраст 48 лет), перенесших окклюзию ООО и наблюдавшихся в среднем 8 лет (от 4 до 11 лет), авторы продемонстрировали, что при отмене антитромботической терапии в течение первого года (у 82 пациентов) не наблюдалось ни одного острого нарушения мозгового кровообращения. В целом частота повторных ИИ и транзиторных ишемических атак за время наблюдения составила 0,9 и 2,6% соответственно, тогда как частота кровотечений — 6,0% (в том числе у 4 пациентов развилось внутримозговое кровоизлияние). Необходимо уточнить, что все случаи кровотечений возникли на фоне приема АСК. Поэтому при выполнении эндоваскулярной окклюзии ООО назначение двойной терапии, а в последующем монотерапии антиагрегантом, вероятно, не имеет смысла спустя год с момента операции при отсутствии других показаний. Этими же авторами проанализирован долгосрочный прогноз у пациентов после окклюзии ООО. Установлено, что при среднем периоде наблюдения 12 лет острые нарушения мозгового кровообращения возникли у 8 из 201 пациента (2 неинвалидизирующих ИИ и 6 транзиторных ишемических атак), что определило величину риска повторного ИИ <1%. Примечательно, что у 3 из 7 пациентов с повторным острым наруше-

нием мозгового кровообращения имела место тромбофилия [31]. Наличие тромбофилии (врожденной или приобретенной) ассоциировано с повышенным риском рецидива ИИ у пациентов с ООО, который сохраняется и после окклюзии ООО, что оправдывает необходимость пожизненной антиагрегантной, а при наличии дополнительных специфических показаний — антикоагулянтной терапии [32].

Как показывает наш опыт, целесообразно послеоперационное наблюдение пациентов через 1, 3, 6 и 12 мес с выполнением ТКДГ-ПП. В случае отсутствия ПЛШ через 1 мес мы рекомендуем через 6 мес провести ЧП-ЭхоКГ для визуализации окклюдера.

## Заключение

Таким образом, ООО является важной причиной развития ИИ у пациентов, особенно молодого и среднего возраста; необходимость поиска ООО и доказательства его этиологической значимости требует внедрения в неврологических отделениях для больных с острым нарушением мозгового кровообращения стандартизированного диагностического алгоритма, включающего МРТ головного мозга, ТКДГ-ПП и ЧП-ЭхоКГ; эндоваскулярная окклюзия ООО представляет собой эффективную и безопасную технологию вторичной профилактики для пациентов, у которых значимость ООО убедительно доказана; решение о направлении на операцию принимается мультидисциплинарной бригадой специалистов с активным участием пациента; после проведения окклюзии пациент нуждается в динамическом наблюдении.

Важность проблемы ООО-ассоциированного криптогенного ИИ, на наш взгляд, требует регламентации подходов к его диагностике и лечению в отечественных клинических рекомендациях.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Giblett J, Abdul-Samad O, Shapiro L, et al. Patent Foramen Ovale Closure in 2019. *Interv Cardiol*. 2019 Feb;14(1):34-41. doi: 10.15420/icr.2018.33.2.
- Кулеш АА, Шестаков ВВ. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):4-11. [Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11
- Ozdemir AO, Tamayo A, Munoz C, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci*. 2008 Dec 15;275(1-2):121-7. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.018. Epub 2008 Sep 26.
- Ryoo S, Chung JW, Lee MJ, et al. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 22;5(3):e002975. doi: 10.1161/JAHA.115.002975.
- Nam KW, Guk HS, Kwon HM, Lee YS. Diffusion-Weighted Imaging Patterns According to the Right-to-Left Shunt Amount in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2019;48(1-2):45-52. doi: 10.1159/000502882. Epub 2019 Sep 6.
- Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention*. 2019 Jan 20;14(13):1389-1402. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00622.
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14-21. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21
- Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988 May 5;318(18):1148-52.
- Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988 Jul 2;2(8601):11-2.
- Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005 Aug 16;112(7):1063-72.
- Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb 20;49(7):797-802. Epub 2007 Feb 5.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):991-9. doi: 10.1056/NEJMoa1009639.
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1092-100. doi: 10.1056/NEJMoa1301440.
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1083-91. doi: 10.1056/NEJMoa1211716.
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1011-1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915.
- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet

- therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1033-1042. doi: 10.1056/NEJMoal707404.
17. Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2335-2342. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046. Epub 2018 Mar 12.
18. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):790-801. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
19. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology*. 2013 Sep 17;81(12):1089-97. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a451. Epub 2013 Aug 14.
20. Quenardelle V, Lauer-Ober V, Zinchenko I, et al. Stroke Mimics in a Stroke Care Pathway Based on MRI Screening. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3-4):205-12. doi: 10.1159/000445956. Epub 2016 Apr 26.
21. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. Ишемический инсульт в молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(8):3-12. [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke at a young age. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):3-12. (In Russ.)].
22. Sun YP, Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J*. 2016 Jul 25;80(8):1665-73. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0534. Epub 2016 Jun 22.
23. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2349-55. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828. Epub 2009 May 14.
24. West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2018 May;49(5):1123-1128. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020160. Epub 2018 Apr 10.
25. Калашникова ЛА. Диссекция внутренних сонных и позвоночных артерий: клиника, диагностика лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(2S):40-5. [Kalashnikova LA. Dissection of internal carotid and vertebral arteries: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2S):40-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2357
26. Mojadidi MK, Bokhoor PI, Gevorgyan R, et al. Sleep apnea in patients with and without a right-to-left shunt. *J Clin Sleep Med*. 2015 Nov 15;11(11):1299-304. doi: 10.5664/jcs.5190.
27. Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1541-1548. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018153. Epub 2018 May 14.
28. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013 Aug 13;81(7):619-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59. Epub 2013 Jul 17.
29. Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, et al. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jul;32(7):811-816. doi: 10.1016/j.echo.2019.03.021. Epub 2019 May 23.
30. Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, et al. Impact of Discontinuation of Antithrombotic Therapy Following Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *Am J Cardiol*. 2019 May 1;123(9):1538-1545. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.01.043. Epub 2019 Feb 8.
31. Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C et al. Long-Term Follow-Up After Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jan 29;73(3):278-287. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.061.
32. Hviid CVB, Simonsen CZ, Hvas AM. Recurrence Risk in Patients with Cryptogenic Stroke, Patent Foramen Ovale, and Thrombophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2019 Nov;119(11):1839-1848. doi: 10.1055/s-0039-1693739. Epub 2019 Aug 4.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.12.2019/20.01.2020/1.02.2020

## Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Огнерубов Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-4781-2773>

Мехряков С.А. <https://orcid.org/0000-0002-6310-9316>

Меркулов Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-9875-2590>

Сыромятникова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Терещенко А.С. <https://orcid.org/0000-0002-4198-0522>

Самко А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1808-3484>

Шестаков В.А. <https://orcid.org/0000-0002-6310-9316>

Каракулова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

# Нейрокожный меланоз в сочетании с кистой задней черепной ямки (комплекс Денди–Уокера) и интрадуральной арахноидальной кистой позвоночного канала

Евзиков Г.Ю.<sup>1,2</sup>, Башлачев М.Г.<sup>2</sup>, Шашкова Е.В.<sup>2</sup>, Белозерских К.А.<sup>2</sup>, Гребенев Ф.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и <sup>2</sup>Клиника нервных болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

<sup>1,2</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Представлено описание пациентки с нейрокожным меланозом (НКМ) в сочетании с аномалией Денди–Уокера и спинальной арахноидальной кистой, находившейся на лечении в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. В течение года у больной нарастала неврологическая симптоматика в виде центрального нижнего парапареза и координаторных расстройств, консервативное лечение было неэффективно. При нейровизуализации выявлены аномалия Денди–Уокера и спинальная арахноидальная киста. Проведено хирургическое вмешательство — фенестрация верхнего и нижнего полюсов арахноидальной кисты на уровне C<sub>VI-VII</sub> и T<sub>IX-X</sub>. В связи с отсутствием клинического результата через 1 мес выполнена повторная операция — иссечение спайки в полости арахноидальной кисты на уровне T<sub>V-VI</sub>; имплантация кистоперитонеального шунта. После операции отмечен регресс неврологических расстройств.

Описанный клинический случай является уникальным, поскольку НКМ — крайне редкая патология, особенно при сочетании аномалии Денди–Уокера и арахноидальной кисты. Помимо этого, представляет интерес то, что манифестация неврологических симптомов и верификация диагноза произошли уже во взрослом возрасте, хотя наиболее часто НКМ диагностируется у детей.

Настоящее наблюдение показывает, что операция, направленная на улучшение ликвородинамики у пациентов с арахноидальными кистами и комплексом Денди–Уокера на фоне НКМ, может приводить к значительному регрессу неврологической симптоматики и улучшению качества жизни, несмотря на грубые структурные изменения мозга, выявляемые при магнитно-резонансной томографии.

**Ключевые слова:** аномалия Денди–Уокера; нейрокожный меланоз; спинальная арахноидальная киста.

**Контакты:** Михаил Григорьевич Башлачев; [bashlachev.m@gmail.com](mailto:bashlachev.m@gmail.com)

**Для ссылки:** Евзиков ГЮ, Башлачев МГ, Шашкова ЕВ и др. Нейрокожный меланоз в сочетании с кистой задней черепной ямки (комплекс Денди–Уокера) и интрадуральной арахноидальной кистой позвоночного канала. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):79–85. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-79-85

## Neurocutaneous melanosis concurrent with a posterior cranial fossa cyst (Dandy–Walker complex) and an intradural arachnoid cyst of the spinal canal

Evzikov G. Yu.<sup>1,2</sup>, Bashlachev M. G.<sup>2</sup>, Shashkova E. V.<sup>2</sup>, Belozerskikh K. A.<sup>2</sup>, Grebenev F. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and <sup>2</sup>Clinic for Nervous System Diseases, Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1,2</sup>11, Rossolimo St, Build. 1, Moscow 119021, Russia

The paper describes a female patient with neurocutaneous melanosis (NCM) concurrent with Dandy–Walker malformation and a spinal arachnoid cyst, who has been treated in the A. Ya. Kozyevnikov Clinic of Nervous System Diseases. Over the course of one year, the patient had progressive neurological symptoms as central lower paraparesis and coordination disorders; her medical treatment was ineffective. Neuroimaging revealed Dandy–Walker malformation and a spinal arachnoid cyst. Surgical intervention (fenestration of the upper and lower poles of the arachnoid cyst at the C<sub>VI-VII</sub> and T<sub>IX-X</sub> level) was performed. After one month, reoperation (commissure resection in the arachnoid cyst cavity at the T<sub>V-VI</sub> level; implantation of a cystoperitoneal shunt) was made because of the absence of a clinical result. Reversal of neurological disorders was noted postoperatively.

The described clinical case is unique, since NCM is an extremely rare abnormality, especially when concurrent with Dandy–Walker malformation and an arachnoid cyst. In addition, it is of interest that the manifestation of neurological symptoms and verification of the diagnosis occurred just in adulthood, although NCM is most commonly diagnosed in children.

The present case shows that an operation aimed at improving cerebrospinal fluid dynamics in patients with arachnoid cysts and Dandy–Walker complex in the presence of NCM can lead to a significant reversal of neurological symptoms and improvement in the quality of life despite gross brain structural changes detected by magnetic resonance imaging.

**Keywords:** Dandy–Walker anomaly; neurocutaneous melanosis; spinal arachnoid cyst.

**Contact:** Mikhail Grigoryevich Bashlachev; [bashlachev.m@gmail.com](mailto:bashlachev.m@gmail.com)

**For reference:** Evzikov GYu, Bashlachev MG, Shashkova EV, et al. Neurocutaneous melanosis concurrent with a posterior cranial fossa cyst (Dandy–Walker complex) and an intradural arachnoid cyst of the spinal canal. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(2):79–85. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-79-85



## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Нейрокожный меланоз (НКМ) – врожденное заболевание из группы гиперпигментозов, характеризующееся наличием на коже меланоцитарных невусов различных размеров, меланоцитарной инфильтрацией лептоменингеальных оболочек, а также высокой вероятностью развития меланомы кожи или меланомы ЦНС [1, 2]. С 1861 г., когда НКМ впервые был описан К. Рокитанским, опубликовано около 200 случаев болезни, что указывает на ее крайне редкую встречаемость. Однако в последнее время диагноз НКМ стал верифицироваться чаще в связи с совершенствованием диагностики [1, 3].

Прогноз заболевания в большинстве случаев неблагоприятный, около половины симптоматических пациентов с НКМ умирает, не дожив до 5-летнего возраста [4]. Проблемы диагностики и лечения данного заболевания связаны с тем, что пациентов с НКМ наблюдают не только невролог и нейрохирург, но и педиатр, дерматовенеролог, онколог, а в ряде случаев психиатр и другие специалисты. Лечебный протокол для таких больных вырабатывается индивидуально в связи с многообразием морфологических изменений кожи и ЦНС, а также широким спектром клинических проявлений заболевания. Патогенетическая терапия НКМ до настоящего времени невозможна, но паллиативное лечение с проведением различных нейрохирургических вмешательств в отдельных случаях может приводить к значительному улучшению качества жизни.

Приводим описание клинического случая.

### Клиническое наблюдение

**Пациентка А., 26 лет, в 2018 г. находилась на лечении в нейрохирургическом отделении Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова по поводу НКМ. Уже при рождении у нее имелись крупные пигментные пятна на коже, при этом какого-либо неврологического дефицита не отмечалось. В детстве магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга не проводилась в связи с отсутствием клинических проявлений. Росла и развивалась нормально. Имеет двоих детей. До 25 лет крупные пигментные пятна на коже являлись для пациентки только косметической проблемой. В июне 2017 г. начала отмечать снижение силы в ногах и шаткость походки, но за медицинской помощью не обращалась. В январе 2018 г. появились болезненные спазмы в мышцах ног. После этого обратилась к неврологу. Больной были назначены миорелаксанты, но консервативное лечение оказалось неэффективным. В марте того же года выполнена МРТ краниовертебрального перехода, шейного и грудного отделов позвоночника. Обнаружены аномалия Денди–Уокера и двухкамерная арахноидальная киста, расположенная в заднем ликвороносном пространстве позвоночного канала, фиксация спинного мозга на уровне нижнего полюса кисты, отек спинного мозга ниже уровня фиксации (рис. 1–3). После консультации нейрохирурга пациентка была госпитализирована в нейрохирургическое отделение нашей клиники с диагнозом НКМ.**

В момент госпитализации при осмотре кожных покровов наблюдались множественные солитарные и сливные меланоцитарные невусы (рис. 4), гигантский меланоцитарный невус в поясничной области.

В неврологическом статусе обнаружены: парез в руках до 4 баллов, в ногах до 3 баллов; оживление сухожильных рефлексов с верхних и нижних конечностей; положительные симпто-

мы Бабинского, Тремнера, Россоломо с двух сторон; повышение тонуса в ногах по спастическому типу; утрата глубокой чувствительности в ногах; неустойчивость в пробе Ромберга и при ходьбе, усиливающаяся при закрывании глаз; легкая атаксия в левой руке и значительная в ногах при выполнении пяточно-коленной пробы; спастико-атаксическая походка. Данные расстройства глубокой чувствительности (поражение задних столбов) и спастический тетрапарез (поражение боковых канатиков) нетипичны для аномалии Денди–Уокера.

В качестве первого этапа лечения было решено выполнить фенестрацию верхнего и нижнего полюсов арахноидаль-



**Рис. 1.** МР-томограммы краниовертебрального перехода в сагиттальной проекции в режимах Т2 (а) и Т1 (б). Визуализируются гипоплазия мозжечка и больших размеров киста в задней черепной ямке



**Рис. 2.** МР-томограммы шейного и верхнегрудного отделов позвоночника в сагиттальной проекции в режимах Т2 (а) и Т1 (б). Стрелкой обозначена верхняя граница арахноидальной кисты



**Рис. 3.** МР-томограммы грудного отдела позвоночника в сагиттальной проекции в режимах Т2 (а) и Т1 (б). Стрелками показаны нижняя граница арахноидальной кисты (нижняя стрелка) и спайка, делящая кисту на две камеры (верхняя стрелка)





Рис. 4. Пациентка А., 26 лет. Видны множественные невусы

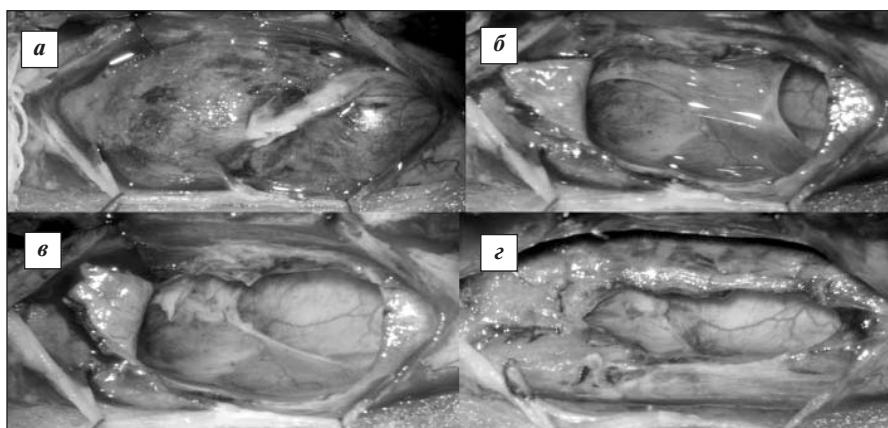


Рис. 6. Микрофотографии (грудной отдел), выполненные в момент вмешательства на нижнем полюсе кисти: а — визуализирована арахноидальная оболочка ликворонного пространства и задней поверхности кисти, пигментированная меланином; б — частично иссечена арахноидальная оболочка задней поверхности кисти и заднего ликворонного пространства под кистой, хорошо видна перемычка между ними; в — перемычка частично иссечена; г — перемычка иссечена полностью. Нижняя камера кисти объединена с задним ликворонным пространством, расположенным ниже

ной кисти позвоночного канала для декомпрессии спинного мозга и при неэффективности фенестрации провести ее дренирование. В качестве второго этапа, при отсутствии клинического эффекта, планировалось провести дренирование кисти задней черепной ямки.

В ходе фенестрации верхнего и нижнего полюсов спинальной арахноидальной кисты на уровне  $C_{VI-VII}$  и  $T_{IX-X}$  была обнажена и иссечена арахноидальная оболочка, которая оказалась резко уплотнена и имела черный цвет в результате накопления миелина (рис. 5, 6).

На 2-й день после операции была проведена МРТ шейного и грудного отделов позвоночника (рис. 7). Обнаружено, что

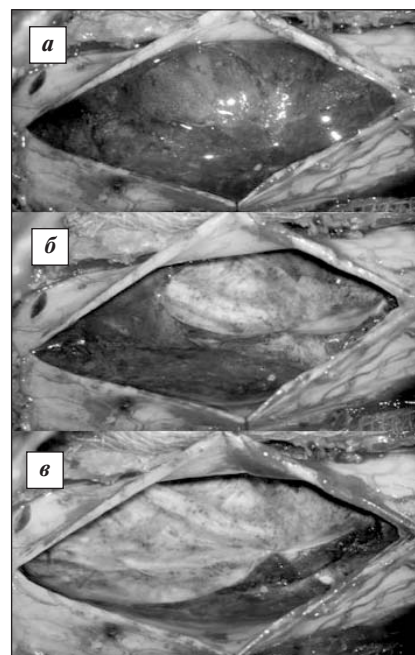


Рис. 5. Микрофотографии (шейный отдел), выполненные в момент вмешательства на верхнем полюсе кисти: а — визуализирована арахноидальная оболочка заднего ликворонного пространства и задней поверхности кисти, пигментированная меланином; б — частично иссечена арахноидальная оболочка заднего ликворонного пространства над кистой; в — иссечена арахноидальная оболочка, которая формировала верхний полюс кисти. Полость верхней камеры кисти соединена с задним ликворонным пространством спинного мозга, расположенным над ней

воздушный пузырь, сформировавшейся в полости нижней части кисти после истечения цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в результате фенестрации, не проходит вверх, что позволило предположить полное разобщение верхней и нижней камер арахноидальной кисты септой, расположенной на уровне  $T_{VI}$ .

После операции отмечались частичный регресс болезненных судорог в ногах и уменьшение верхнего парализа без изменений нижнего спастического парализа и сенситивной атаксии. Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением. Через 2 нед после операции больная была выписана для амбулаторного лечения.

Через 1 мес клиническая картина оставалась неизменной. В связи с отсутствием положительной динамики пациентка вновь госпитализирована в нейрохирургическое отделение нашей клиники. Учитывая наличие перегородки в арахноидальной кисте, расположенной на уровне  $T_{VI}$ , с возможным полным разобщением верхней и нижней камер кисти, для оцен-



**Рис. 7.** МР-томограммы шейного и грудного отделов позвоночника в сагиттальной проекции в режиме T2 в 1-е сутки после операции: а — контроль состояния ликвороносных пространств после вмешательства на верхнем полюсе кисты; б — на нижнем полюсе кисты. Стрелкой обозначена спайка, делящая кисту на две камеры; видно, что воздух, попавший в полость нижней камеры кисты в момент операции, не проходит выше уровня спайки

ки проходимости спинального субарахноидального пространства выполнена рентгеновская компьютерная томография (КТ) — миелография. Обнаружено, что контрастный препарат не поднимается выше спайки в полости кисты на уровне T<sub>v</sub> (рис. 8). Дренажирование нижних отделов кисты при проведении фенестрации признано неадекватным, так как декомпрессия нижних отделов спинного мозга не достигнута.

Пациентке выполнена повторная операция: иссечение спайки в полости аррахноидальной кисты на уровне T<sub>v-vi</sub> и имплантация кистоперитонеального шунта.

Уже в первые 2 нед после операции отмечены частичный регресс нижнего спастического парализа и сенситивной атаксии, улучшение походки. Пациентка выписана под наблюдение невролога и онколога через 2 нед после хирургического вмешательства. Через 6 мес констатированы полный регресс расстройств глубокой чувствительности, значительное уменьшение спастичности и нижнего парализа; сила в ногах составила 4 балла.

Учитывая отсутствие грубых клинических проявлений аномалии Денди—Уокера и изменений размера кисты задней черепной ямки при повторных МРТ-исследованиях, от дренирования этой кисты было решено воздержаться.

## Обсуждение

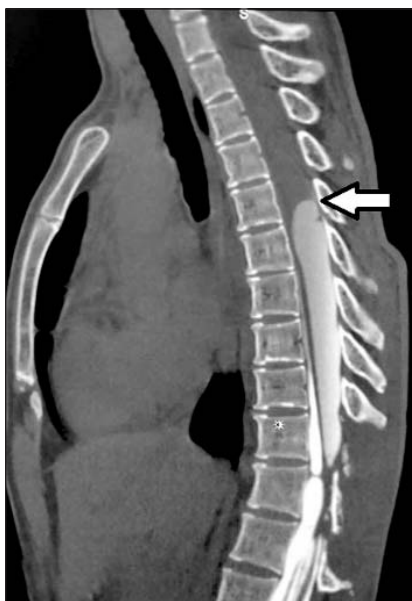
В последнее время НКМ стал выявляться несколько чаще у пациентов с гигантскими врожденными меланоцитарными невусами (ВМН). Это объясняется как увеличением доли пациентов, которым в неонатальном периоде была проведена МРТ, так и более ранним направлением пациентов к детскому неврологу [1, 3]. Этиология данного заболевания точно неизвестна, однако появляются сообщения о

выявлении в пораженных тканях кожи и ЦНС мутаций в 61-м кодоне гена *NRAS*, а также мутаций в гене *BRAF*, которые связывают с развитием как НКМ, так и больших/гигантских ВМН [5–9].

К особой группе риска развития НКМ относятся пациенты с гигантскими невусами (у взрослых более 20 см в диаметре или занимающими всю анатомическую область, у новорожденных более 5 см в диаметре на коже головы или более 10 см на теле), которые встречаются с частотой 1:20 тыс. новорожденных [9–11]. Особенно важно наличие больших или гигантских ВМН в области головы, позвоночника и крестца. Так, в исследовании R.D. Foster и соавт. [12], у 23% бессимптомных детей с описанными ВМН при МРТ головного и спинного мозга были выявлены изменения, характерные для НКМ. Согласно другим исследованиям, возможность верификации диагноза НКМ у пациентов с подобными невусами варьируется от 1 до 12% [13]. Эти данные также подтверждает исследование, в котором 26 (6,9%) из 379 пациентов с гигантскими невусами был поставлен диагноз НКМ [14].

Патогенез заболевания до конца не изучен. Предполагается, что в основе его развития лежит нарушение миграции меланобластов в результате дисрегуляции сигнального пути цитокина HGF/SF, в норме связывающегося с тирозинкиназными рецепторами Met, что было подтверждено в исследовании Н. Такаюта и соавт. [15] на модели животных. По мере развития заболевания меланобласты мигрируют вдоль нервов и сосудистых структур в кожу и лептоменингеальные оболочки, что объясняет наличие крайне характерной для НКМ меланоцитарной инфильтрации в пространствах Вирхова—Робина. Предполагается, что описанные нарушения сигнального пути и меланоцитарная инфильтрация лептоменингеальных оболочек являются препятствием к развитию мозжечка и IV желудочка, а это служит одним из факторов, способствующих развитию комплекса Денди—Уокера (КДУ), который выявляется у 10% больных с НКМ [11, 16–18].

Клинические проявления НКМ можно разделить на кожные и неврологические. При осмотре тела больных выявляются возвышающиеся над поверхностью кожи пятнистые неравномерно пигментированные образования различного размера с неправильными очертаниями. Их окраска варьируется от темно-коричневой до синевато-черной [1]. По данным J.N. Kadonaga и I.J. Frieden [19], у 66% пациентов с НКМ имелись гигантские ВМН, в то время как у остальных 34% они были множественными (3 и более) и меньших размеров. Наиболее распространенной локализацией меланоцитарных невусов была пояснично-крестцовая область, несколько реже они встречались в области головы. Наличие кожных проявлений обязательно для НКМ; согласно диагностическим критериям, невусы не должны иметь признаков кожной меланомы, а при наличии



**Рис. 8.** КТ-миелограмма грудного отдела в сагиттальной проекции. Стрелкой показан уровень спайки внутри кисты, выше которой не проходит контрастное вещество

Клинические проявления НКМ



кожной меланомы зоны поражения ЦНС не должны иметь признаков злокачественного перерождения, что позволяет разграничить больных с НКМ и больных с кожной меланомой и метастатическим поражением ЦНС без НКМ [2, 19].

У 60–70% пациентов с НКМ на момент осмотра имеются клинические проявления поражения ЦНС [3, 12–14]. Чаще всего неврологические симптомы появляются уже в первые 2 года жизни: примерно у 50% пациентов они манифестируют на 1-м году жизни. В более редких случаях неврологические симптомы возникают во 2-м или 3-м десятилетиях жизни, что демонстрирует наше клиническое наблюдение [2, 20]. Основные симптомы чаще всего связаны с повышенным внутричерепным давлением, что является следствием как обструкции ликворопроводящих путей, так и снижения абсорбции ЦСЖ инфильтрованными пахионовыми грануляциями паутинной оболочки [11]. При этом отек диска зрительного нерва отмечается только в 10% случаев, а менингеальные знаки – в 3%. Поскольку основной контингент пациентов – дети, наиболее часто в клинической картине наблюдаются генерализованные судороги (48–50%), рвота (42%). Жалобы на головную боль встречаются реже (35%), не все пациенты на момент клинической манифестации гипертензионного синдрома умеют разговаривать. У грудных детей также может отмечаться выбухание большого родничка.

По мере прогрессирования заболевания у ряда пациентов развивается атаксия, которая в большинстве случаев связана с поражением мозжечка, но в отдельных наблюдениях может быть следствием поражения задних столбов спинного мозга, как у нашей пациентки [1–3, 11, 20, 21]. Помимо этого, в литературе описаны случаи возникновения у пациентов острых и хронических психозов и отставания в психическом развитии [19, 20, 22]. Как уже указывалось, наиболее часто НКМ сочетается с КДУ. У пациентов также могут обнаруживаться: нейрофиброматоз, арахноидальные кисты спинного мозга, энцефалокраниокожный липоматоз и некоторые другие виды патологии [3, 11, 23, 24]. Наличие такого большого спектра сопутствующих заболеваний значительно расширяет круг симптомов.

Наиболее важными для нашего клинического наблюдения являются КДУ и спинальные арахноидальные кисты, поэтому мы опишем их подробнее.

Современная морфологическая классификация спинальных арахноидальных кист, предложенная в 1998 г. M.W. Nabors [25], включает следующие варианты: 1-й тип – экстрадуральные кисты, лишенные нервных волокон (1А – экстрадуральные арахноидальные кисты, 1Б – крестцовое менингоцеле); 2-й тип – экстрадуральные кисты, содержащие нервные волокна: периневральные кисты (кисты Тарлова) и менингеальные дивертикулы; 3-й тип – интрадуральные кисты. Для пациентов с НКМ типичен третий тип кист. Эти кисты формируются в результате нарушения проходности спинальных субарахноидальных пространств на фоне поражения арахноидальной оболочки при сохранности структуры твердой мозговой оболочки.

Понятие «комплекс Денди–Уокера» введено A.J. Varkovich и соавт. [26], оно объединяет следующие нозологии: мальформация Денди–Уокера и вариант Денди–Уокера, кисту кармана Блейка и *mega cisterna magna*. Все эти нарушения формируются внутриутробно в результате аномалий деления крыши IV желудочка (*plica choroidea*) [27, 28]. Во мно-

гих случаях синдром внутричерепной гипертензии при НКМ связан с КДУ [29–32]. Обсуждается также связь между уменьшением массы червя мозжечка и развитием психических нарушений у пациентов детского возраста, однако для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования [33].

Исследование поражений ЦНС при НКМ включает в себя проведение МРТ головного мозга и при необходимости позвоночника и спинного мозга, электроэнцефалографию с целью выявления эпилептогенных очагов, лабораторное исследование ЦСЖ, а также биопсию и гистологическое исследование мозга и его оболочек (при верификации диагноза в сомнительных случаях). В большинстве наблюдений МРТ головного мозга играет ключевую роль в диагностике. На МР-томограммах меланоцитарная инфильтрация лептоменингеальных оболочек проявляется гиперинтенсивностью на T1-взвешенном изображении и гипоинтенсивностью на T2-взвешенном изображении [11, 17, 20]. Наиболее характерными локализациями меланоцитарной инфильтрации являются переднемедиальная зона височной доли, мозжечок, а в более редких случаях – таламус и базальная поверхность лобных долей [3, 17]. Помимо этого, при МРТ головного мозга могут быть выявлены КДУ и арахноидальные кисты позвоночного канала [12, 24]. Необходимо помнить, что по данным МРТ сложно дифференцировать меланоцитарные отложения от нормального миелина или артефакта. Поэтому детям из группы риска рекомендуется проводить МРТ головного мозга в первые 4 мес после рождения, до завершения процесса миелинизации, так как далее обнаружение меланоцитарных очагов может значительно затрудняться [3, 34, 35]. Отсутствие изменений при МРТ не может полностью исключить диагноз НКМ [17]. Изучение клинико-визуализационной корреляции показывает расхождение между радиологической картиной поражения ЦНС и клиническими проявлениями. Не у всех пациентов с выявленным поражением ЦНС развиваются неврологические симптомы [34]. Вместе с тем отсутствие поражения ЦНС по данным МРТ не говорит об отсутствии неврологических нарушений [34, 36, 37].

Люмбальная пункция не является основой диагностики НКМ. Но если ее выполняют, то обнаруживают в ЦСЖ повышение содержания белка, а также клеток и ксантохромии в результате появления гранул меланина [19, 20].

Лечебная тактика при НКМ во многом индивидуальна и зависит от наличия или отсутствия гидроцефалии, повышения внутричерепного давления, наличия КДУ, арахноидальных кист, меланомы кожи или ЦНС и т. д. Со времени первого описания болезни Рокитанского было опробовано много разных подходов к лечению. Этиологическая терапия НКМ не разработана. Химиотерапия и лучевая терапия не дают продолжительного результата [1, 11]. В настоящее время в связи с прогрессом в изучении генетических основ НКМ появилась надежда на успешное использование у части пациентов ингибиторов BRAF, но эффективность такого лечения не имеет четкого подтверждения [6].

В отношении лечения судорожного синдрома отмечено, что существует возможность как спонтанного регресса эпилептических припадков, так и хорошего ответа на терапию антиконвульсантами [3]. В то же время в литературе встречаются сообщения лишь о кратковременном эффекте данной терапии [1].

При повышенном внутричерепном давлении, гидроцефалии, особенно на фоне КДУ, улучшить состояние больного способны шунтирующие операции. Могут быть выполнены вентрикулоперитонеальное шунтирование (установка проксимального конца шунта в боковой желудочек), кисто-перитонеальное шунтирование (установка проксимального конца шунта в кистозно расширенный IV желудочек) или их комбинация [1, 28, 29, 31]. В связи со сложностью оценки ликвородинамики у этих пациентов, а также прогрессированием спаечного процесса в ликвороносных пространствах и брюшной полости подобные операции часто приходится выполнять повторно. При наличии у пациента арахноидальных кист спинного мозга дренирующие операции также являются методом выбора [38, 39]. В представленном наблюдении в результате двух операций удалось добиться практически полного регресса симптоматики, несмотря на грубые морфологические изменения спинного мозга.

При ведении больных с НКМ большое внимание уделяется профилактике развития и лечению меланомы кожи. Для предупреждения меланомы ряд авторов предлагает радикальное иссечение невусов с последующей пластикой [40–42]. Однако и здесь имеются противоречия. Так, некоторые исследователи сообщают, что хирургическая тактика может ухудшить прогноз и течение заболевания [1]. Есть мнение, что множественные иссечения невусов не имеют большого значения, так как риск различных осложнений

заболевания со стороны ЦНС (в том числе развития меланомы ЦНС) выше, чем риск развития меланомы кожи [20].

В целом сегодня, несмотря на усилия врачей разных специальностей, прогноз при НКМ неблагоприятный. Только 10% пациентов, у которых в детском возрасте развились неврологические осложнения, доживают до 25 лет [1]. Согласно другим исследованиям, около 70% пациентов с НКМ умирают, не достигнув 10 лет [19]. В исследовании М. DeDavid и соавт. [4] половина пациентов с НКМ умерли в возрасте до 5 лет. Больные с поздним дебютом клинических проявлений поражения ЦНС имеют более благоприятный прогноз, что подтверждает наше наблюдение.

## Заключение

Современная тактика лечения НКМ – купирование различных симптомов заболевания без четко обоснованной патогенетической терапии. Часто грубые структурные изменения в ЦНС, выявляемые при МРТ, и неблагоприятный в целом прогноз приводят к отказу от любой формы паллиативной помощи таким пациентам. Однако наше наблюдение показывает, что выполнение операций, направленных на улучшение ликвородинамики у пациентов с арахноидальными кистами и КДУ на фоне НКМ, может способствовать значительному регрессу неврологической симптоматики и улучшению качества жизни, несмотря на грубые структурные изменения мозга, выявляемые при МРТ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белопасов ВВ, Сопрунова ИВ, Цоцонава ЖМ, Ажкамалов СИ. Болезнь Рокитанского (Нейрокожный Меланоз). Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2012;(2-3):36-43. [Belopasov VV, Soprunova IV, Tsotsonava ZhM, Azhkamalov SI. Rokitansky's Disease (Neurocutaneous Melanosis). *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2012;(2-3):36-43. (In Russ.)].
2. Kadonaga JN, Barkovich AJ, Edwards MS, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis in association with the Dandy–Walker complex. *Pediatr Dermatol*. 1992 Mar;9(1):37-43.
3. Ramaswamy V, Delaney H, Haque S, et al. Spectrum of central nervous system abnormalities in neurocutaneous melanocytosis. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Jun;54(6):563-8. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04275.x. Epub 2012 Apr 2.
4. DeDavid M, Orlov SJ, Provost N, et al. Neurocutaneous melanosis: clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Oct;35(4):529-38.
5. Kinsler VA, Thomas AC, Ishida M, et al. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol*. 2013 Sep;133(9):2229-36. doi: 10.1038/jid.2013.70. Epub 2013 Feb 7.
6. Salgado CM, Basu D, Nikiforova M, et al. BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dev Pathol*. 2015 Jan-Feb;18(1):1-9. doi: 10.2350/14-10-1566-OA.1. Epub 2014 Dec 9.
7. Küsters-Vandeveldt HV, Willemsen AE, Groenen PJ, et al. Experimental treatment of NRAS-mutated neurocutaneous melanocytosis with MEK162, a MEK-inhibitor. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Apr 8;2:41. doi: 10.1186/2051-5960-2-41.
8. Pedersen M, Küsters-Vandeveldt HVN, Viros A, et al. Primary melanoma of the CNS in children is driven by congenital expression of oncogenic NRAS in melanocytes. *Cancer Discov*. 2013 Apr;3(4):458-469. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0464. Epub 2013 Jan 9.
9. Shah KN. The risk of melanoma and neurocutaneous melanosis associated with congenital melanocytic nevi. In: *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. WB Saunders; 2010.
10. Дорошенко МБ, Утяшев ИА, Демидов ЛВ, Алиев МД. Клинические и биологические особенности гигантских врожденных невусов у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016;(4): 50-6. [Doroshenko MB, Utyashev IA, Demidov LV, Aliev MD. Clinical and biological features of giant congenital nevi in children. *Pediatriya*. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2016;(4): 50-6. (In Russ.)].
11. Marnet D, Vinchon M, Mostofi K, et al. Neurocutaneous melanosis and the Dandy–Walker complex: an uncommon but not so insignificant association. *Childs Nerv Syst*. 2009 Dec;25(12):1533-9. doi: 10.1007/s00381-009-0976-6. Epub 2009 Aug 27.
12. Foster RD, Williams ML, Barkovich AJ, et al. Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. *Plast Reconstr Surg*. 2001 Apr 1;107(4):933-41.
13. Lovett A, Maari C, Decarie JC, Marcoux D, et al. Large congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanocytosis: one pediatric center's experience. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Nov;61(5):766-74. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.022. Epub 2009 Sep 18.
14. Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, et al. Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: a study of cases from an Internet-based registry. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):959-65. Epub 2005 Oct 7.
15. Takayama H, Nagashima Y, Hara M, et al. Immunohistochemical detection of the c-met proto-oncogene product in the congenital melanocytic nevus of an infant with neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Mar;44(3):538-40.
16. Di Rocco F, Sabatino G, Koutzoglou M, et al. Neurocutaneous melanosis. *Childs Nerv Syst*. 2004 Jan;20(1):23-8. Epub 2003 Oct 24.
17. Barkovich A, Frieden I, Williams M. MR of neurocutaneous melanosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 May;15(5):859-67.
18. Chaloupka J, Wolf R, Varma P. Neurocutaneous melanosis with the Dandy–Walker malformation: a possible rare pathoetiologic association. *Neuroradiology*. 1996 Jul;38(5):486-9.
19. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the litera-



- ture. *J Am Acad Dermatol*. 1991 May; 24(5 Pt 1):747-55.
20. Makkar HS, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis. *Semin Cutan Med Surg*. 2004 Jun; 23(2):138-44.
21. Schaffer JV, McNiff JM, Bologna JL. Cerebral mass due to neurocutaneous melanosis: eight years later. *Pediatr Dermatol*. 2001 Sep-Oct; 18(5):369-77.
22. Azzoni A, Argentieri R, Raja M. Neurocutaneous melanosis and psychosis: a case report. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001 Apr; 55(2):93-5.
23. Ahmed I, Tope WD, Young TL, et al. Neurocutaneous melanosis in association with encephalocraniocutaneous lipomatosis. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Aug; 47(2 Suppl): S196-200.
24. Holmes G, Wines N, Ryman W. CASE REPORT Giant congenital melanocytic naevus and symptomatic thoracic arachnoid cyst. *Australas J Dermatol*. 2001 May; 42(2):124-8.
25. Nabors MW, Pait TG, Byrd EB, et al. Updated assessment and current classification of spinal meningeal cysts. *J Neurosurg*. 1988 Mar; 68(3):366-77.
26. Barkovich AJ, Kjos BO, Norman D, Edwards MS. Revised classification of posterior fossa cysts and cystlike malformations based on the results of multiplanar MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Dec; 153(6):1289-300.
27. Tortori-Donati P, Fondelli MP, Rossi A, Carini S. Cystic malformations of the posterior cranial fossa originating from a defect of the posterior membranous area. *Childs Nerv Syst*. 1996 Jun; 12(6):303-8.
28. Spennato P, Mirone G, Nastro A, et al. Hydrocephalus in Dandy–Walker malformation. *Childs Nerv Syst*. 2011 Oct; 27(10):1665-81. doi: 10.1007/s00381-011-1544-4. Epub 2011 Sep 17.
29. Correa GG, Amaral LF, Vedolin LM. Neuroimaging of Dandy–Walker malformation: new concepts. *Top Magn Reson Imaging*. 2011 Dec; 22(6):303-12. doi: 10.1097/RMR.0b013e3182a2ca77.
30. Cho IY, Hwang SK, Kim SH. Dandy–Walker malformation associated with neurocutaneous melanosis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2011 Nov; 50(5):475-7. doi: 10.3340/jkns.2011.50.5.475. Epub 2011 Nov 30.
31. Alexiou GA, Sfakianos G, Prodromou N. Dandy–Walker malformation: analysis of 19 cases. *J Child Neurol*. 2010 Feb; 25(2):188-90. doi: 10.1177/0883073809338410. Epub 2009 Oct 15.
32. Ugur HC, Torun F, Yilmaz E, Kanpolat Y. Trigeminal neuralgia in a patient with Dandy–Walker malformation. *J Clin Neurosci*. 2005 Sep; 12(7):815-7.
33. Prakash R, Singh LK, Kour J, et al. Psychiatric comorbidities in Dandy–Walker variant disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009 Fall; 21(4):477-9. doi: 10.1176/appi.neuropsych.21.4.477-a.
34. Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Oct; 67(4):495.e1-17; quiz 512-4. doi: 10.1016/j.jaad.2012.06.023.
35. Bett BJ. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of neurocutaneous melanocytosis in 1008 persons. *J Am Acad Dermatol*. 2006 May; 54(5):767-77. Epub 2006 Feb 2.
36. Ruiz-Maldonado R, del Rosario Barona-Mazuera M, Hidalgo-Galvan LR, et al. Giant congenital melanocytic nevi, neurocutaneous melanosis and neurological alterations. *Dermatology*. 1997; 195(2):125-8.
37. Kinsler VA, Paine SM, Anderson GW, et al. Neuropathology of neurocutaneous melanosis: histological foci of melanotic neurones and glia may be undetectable on MRI. *Acta Neuropathol*. 2012 Mar; 123(3):453-6. doi: 10.1007/s00401-012-0945-0.
38. Chang IC, Chou MC, Bell WR, Lin ZI. Spinal cord compression caused by extradural arachnoid cysts. Clinical examples and review. *Pediatr Neurosurg*. 2004 Mar-Apr; 40(2):70-4.
39. Lee HJ, Cho DY. Symptomatic spinal intradural arachnoid cysts in the pediatric age group: description of three new cases and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 2001 Oct; 35(4):181-7.
40. Arneja JS, Gosain AK. Giant congenital melanocytic nevi of the trunk and an algorithm for treatment. *J Craniofac Surg*. 2005 Sep; 16(5):886-93.
41. Arneja JS, Gosain AK. Giant congenital melanocytic nevi. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Aug; 120(2):26e-40e.
42. Arneja JS, Gosain AK. Giant congenital melanocytic nevi. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Jul; 124(1 Suppl):1e-13e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181ab11be.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.01.2020/1.03.2020/11.03.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Евзиков Г.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>

Башлачев М. Г. <https://orcid.org/0000-0002-0442-4770>

Гребенев Ф.В. <https://orcid.org/0000-0003-2622-7804>

## Болезнь Крейтцфельда–Якоба в Республике Саха (Якутия)

Попова Т.Е.<sup>1</sup>, Таппахов А.А.<sup>1,2</sup>, Давыдова Т.К.<sup>1</sup>, Николаева Т.Я.<sup>2</sup>, Хабарова Ю.И.<sup>1</sup>,  
Варламова М.А.<sup>1</sup>, Оконешикова Л.Т.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск; <sup>3</sup>ГБУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи», Якутск

<sup>1</sup>Россия, 677000, Якутск, Сергеляхское шоссе, 4; <sup>2</sup>Россия, 677000, Якутск, ул. Белинского, 58;

<sup>3</sup>Россия, 677000, Якутск, ул. Петра Алексеева, 83А

Болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) является редким нейродегенеративным заболеванием, обусловленным накоплением патологической изоформы прионного белка. Классическая клиническая картина БКЯ характеризуется быстро прогрессирующей деменцией, атаксией, миоклонией, а также акинетическим мутизмом в терминальной стадии заболевания. Из инструментальных методов исследования ведущая роль в клинической практике принадлежит магнитно-резонансной томографии головного мозга.

С 2014 по 2019 г. в Республике Саха (Якутия) авторы наблюдали 4 пациентов с вероятной БКЯ. У всех пациентов были примерно одинаковые возраст дебюта заболевания (50–60 лет) и начало с неспецифических церебральных симптомов. Однако последующее развитие быстро прогрессирующей деменции и других характерных признаков позволило предположить БКЯ. У пациентов выявлены показательные нейровизуализационные признаки в виде гиперинтенсивности хвостатых ядер и подушек таламуса в режимах FLAIR и DWI с образованием типичного сигнала «хоккейных клюшек», а также гиперинтенсивность серого вещества в режиме DWI (симптом «ожерелья Венеры»). У 3 пациентов заболевание закончилось фатально в течение года после его дебюта. Четвертая пациентка находится под домашним наблюдением (длительность заболевания 6 мес).

Авторы полагают, что в настоящее время уровень диагностики БКЯ недостаточен из-за схожести ее клинических симптомов в дебюте с другими расстройствами, включая цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания.

**Ключевые слова:** прионные болезни; болезнь Крейтцфельда–Якоба; деменция; миоклонии; губчатые энцефалопатии.

**Контакты:** Алексей Алексеевич Таппахов; [drallex89@mail.ru](mailto:drallex89@mail.ru)

**Для ссылки:** Попова ТЕ, Таппахов АА, Давыдова ТК и др. Болезнь Крейтцфельда–Якоба в Республике Саха (Якутия). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):86–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-86-91

## Creutzfeldt–Jakob disease in the Republic of Sakha (Yakutia)

Popova T.E.<sup>1</sup>, Tappakhov A.A.<sup>1,2</sup>, Davydova T.K.<sup>1</sup>, Nikolaeva T.Ya.<sup>2</sup>, Khabarova Yu.I.<sup>1</sup>, Varlamova M.A.<sup>1</sup>, Okoneshinova L.T.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yakutsk Research Center for Complex Medical Problems, Yakutsk; <sup>2</sup>M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk;

<sup>3</sup>Center for Emergency Medical Care, Republican Hospital Two, Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia)

<sup>1</sup>4, Sergelyakhskoe Shosse, Yakutsk 677000, Russia; <sup>2</sup>58, Belinsky St., Yakutsk 677000, Russia; <sup>3</sup>83A, Petr Alekseev St., Yakutsk 677000, Russia

Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) is a rare neurodegenerative disease caused by the accumulation of the pathological isoform of prion protein. The classic clinical presentation of CJD is characterized by rapidly progressive dementia, ataxia, myoclonus, and akinetic mutism at the terminal stage of the disease. Of the instrumental techniques, brain magnetic resonance imaging plays a leading role in clinical practice.

The authors followed up 4 patients with probable CJD in the Republic of Sakha (Yakutia) in 2014 to 2019. All the patients had approximately the same age (50–60 years) at disease onset and onset with non-specific cerebral symptoms. However, the subsequent development of rapidly progressive dementia and other characteristic features might suggest CJD. The patients were found to have characteristic neuroimaging signs as hyperintensity of the caudate nuclei and pulvinars in the fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and diffusion weighted imaging (DWI) modes to form the typical signal of hockey sticks, as well as hyperintensity of the gray matter in the DWI mode (the symptom of the «Venus necklaces»). In 3 patients, the disease ended fatally within a year of its onset. The fourth patient with a disease duration of 6 months is being supervised at home.

The authors reason that the diagnosis of CJD is now insufficient due to the similarity of its clinical symptoms at the onset with other disorders, including cerebrovascular and neurodegenerative diseases.

**Keywords:** prion diseases; Creutzfeldt–Jakob disease; dementia; myoclonus; spongiform encephalopathies.

**Contact:** Aleksey Alekseevich Tappakhov; [drallex89@mail.ru](mailto:drallex89@mail.ru)

**For reference:** Popova TE, Tappakhov AA, Davydova TK, et al. Creutzfeldt–Jakob disease in the Republic of Sakha (Yakutia). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(2):86–91.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-86-91

Болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) является редким нейродегенеративным заболеванием, которое относится к группе трансмиссивных губчатых энцефалопатий, вызванных патологической изоформой прионного белка PrPSc [1, 2]. Общая распространенность ее составляет около 1–2 случая на 1 млн населения [3, 4]. Классическая клиническая картина БКЯ представлена быстро прогрессирующей

шей деменцией, атаксией, миоклонией, а также акинетическим мутизмом в терминальной стадии заболевания [5]. Последние диагностические критерии БКЯ предложены в 2015 г. (см. таблицу) [6].

На долю БКЯ приходится около 85% случаев всех прионных энцефалопатий, заболевание встречается во всех этнических, гендерных и возрастных группах и характеризует-

Диагностические критерии БКЯ [6]

А	В	С	D
Быстро прогрессирующая деменция	1. Миоклонии 2. Зрительные или мозжечковые симптомы 3. Пирамидные/экстрапирамидные знаки 4. Акинетический мутизм 5. Генотип VV2 гена <i>PRNP</i> с превалированием атаксии без миоклонии на ранней стадии 6. Генотип MV2 гена <i>PRNP</i> с длительным течением болезни (>12 мес) и превалирование атаксии на ранней стадии 7. Генотип MM2 гена <i>PRNP</i> и изменения височных долей на МРТ без повреждения базальных ганглиев 8. Генотип VV1 гена <i>PRNP</i> и раннее начало (<50 лет), медленное прогрессирование с лобно-височной деменцией	1. Периодические острые волны на ЭЭГ 2. Наличие в ЦСЖ белка 14-3-3 3. При МРТ – гиперинтенсивный сигнал от хвостатых ядер и/или скорлупы в режиме DWI или FLAIR	Регулярные исследования, которые исключают другой диагноз

**Примечание.** МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭЭГ – электроэнцефалограмма; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость. Достоверная БКЯ диагностируется при неврологическом осмотре, и/или подтверждении наличия белка PrP<sup>sc</sup> в ЦСЖ или носовой слизи. Вероятная БКЯ диагностируется при наличии критерия А + по крайней мере 2 признаков (из 1–4) критерия В + по крайней мере одного положительного исследования из критериев С + D. Возможная БКЯ диагностируется при наличии критерия А + по крайней мере 2 признаков из критерия В + отсутствие критерия С + отсутствие критерия D.

ся высокой контагиозностью и неизбежным летальным исходом [1, 7]. В зависимости от клинических проявлений и причины развития выделяют следующие формы БКЯ: спорадическая – сБКЯ (85%), семейная (10–15%), ятрогенная (<1%) и новый вариант БКЯ (<1%) [1, 8].

Поскольку сБКЯ чаще возникает в пожилом возрасте (67 лет), случаи заболевания могут быть скрыты среди более распространенных, но так же быстро прогрессирующих неврологических заболеваний, которые наблюдаются у данной категории пациентов. В литературе имеются многочисленные сообщения о сБКЯ, имитирующей инсульт [9], острую периферическую невропатию [10], гиперпаратиреоз [11], различные формы первичных деменций [12, 13], энцефалит [13], первичные афазии [14], психические заболевания [15] и двигательные расстройства [13, 16].

В связи с этим представляют интерес клинические наблюдения вероятной БКЯ, которая была диагностирована нами в 2014 по 2019 г. в Республике Саха (Якутия).

**Клиническое наблюдение 1**

**Пациентка Г.,** саха, 53 года, поступила в неврологическое отделение 10.02.2014 г. из Вилюйского района. Из анамнеза известно, что с начала ноября 2013 г. отмечала эпизоды сильного головокружения с нарушением походки. Была осмотрена фельдшером, получала сосудистую и ноотропную терапию без эффекта. В декабре того же года присоединились замедленность мышления, снижение мотивации, нарушение речи (дисартрия), выраженная шаткость походки, слабость в конечностях, из-за чего могла передвигаться только с посторонней поддержкой. Параллельно развились тяжелые когнитивные нарушения прогрессирующего характера, перестала узнавать родных, появились тазовые расстройства по типу недержания мочи и кала. В неврологическом отделении на 16-е сутки госпитализации впервые развился генерализованный тонико-клонический судорожный приступ. На 17-е сутки переведена в отделение реанимации ввиду появления дыхательной недостаточности.

*Семейный анамнез не отягощен по неврологической патологии. В последние годы нигде не работала, жила с дочерью. В 1992 г. перенесла гемотранфузию из-за послеродовых осложнений. После этого постоянно чувствовала себя ослабленной, жаловалась на головную боль.*

*В неврологическом статусе определяется парез взора влево, за молоточком не следит. Положительные симптомы орального автоматизма. Активных движений в нижних конечностях нет, миоклонии от уровня плечевых суставов. Мышечный тонус повышен в конечностях по смешанному (пирамидный и экстрапирамидный) типу. Симптом Бабинского слева. Выраженная атаксия. Положительные менингеальные симптомы. Акинетический мутизм.*

*При МРТ головного мозга выявлялись симметричное поражение базальных ядер (скорлупы, головки хвостатого ядра, таламуса, бледного шара, ножек мозга с обеих сторон), парасагиттальных корковых отделов (преимущественно лобных), медиальных областей височных долей, атрофические изменения мозжечка. С учетом клинических данных можно было предположить БКЯ.*

*По данным видео-ЭЭГ-мониторинга имелись грубые органические изменения биоэлектрической активности головного мозга, выраженное замедление корковой ритмики; периодическая билатерально-синхронная активность в виде комплексов острых волн.*

*В общем анализе крови – лейкоцитоз до 20,6·10<sup>9</sup>/л, ЦСЖ без изменений.*

*На 21-е сутки пребывания в стационаре произошла внезапная остановка сердечной деятельности. Аутопсия не проводилась.*

**Клиническое наблюдение 2**

**Пациент П.,** саха, 59 лет, из Чурапчинского района, госпитализирован в неврологическое отделение 26.01.2016 г. С 2012 г. страдал артериальной гипертензией, часто жаловался на головную боль. В сентябре 2013 г. из-за резкой потери зрения (был водителем) попал в дорожно-транспортное происшествие, ударил-



ся головой, отмечалась кратковременная потеря сознания. После этого появились головокружение и шаткость при ходьбе, стал медлительным, малоразговорчивым, апатичным, безынициативным, забывчивым, жаловался на бессонницу, потерю интереса к любимому хобби — охоте. С конца сентября 2015 г. усилились нарушения сна, беспокоили ночные эпизоды гипергидроза с чувством жара. В конце ноября был госпитализирован в районную больницу в связи с нарастанием шаткости и изменениями речи (дизартрия). Во время стационарного лечения появились нарушения глотания, перестал разговаривать, присоединились тазовые расстройства. Службой санитарной авиации доставлен в Якутск.

При поступлении состояние крайне тяжелое. Оглушение. Артериальное давление (АД) — 123/92 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений — 92 в минуту. Выполняет простые команды. Контакт затруднен из-за речевых нарушений. Тонус мышц повышен по экстрапирамидному типу. Тетрапарез. Анизорефлексия, S>D. Положительные менингеальные симптомы. Миоклонии в конечностях.

Состояние прогрессивно ухудшалось, на 6-е сутки переведен на искусственную вентиляцию легких, установлены трахеостомическая трубка и назогастральный зонд.

На МР-томограммах головного мозга выявлены признаки поражения базальных ядер (головки хвостатого ядра, скорлупы) и коркового вещества лобно-теменных долей справа, отложение гемосидерина в правой височной доле, кальцинаты головки хвостатого ядра справа, кистозно-глиозные изменения в островке справа.

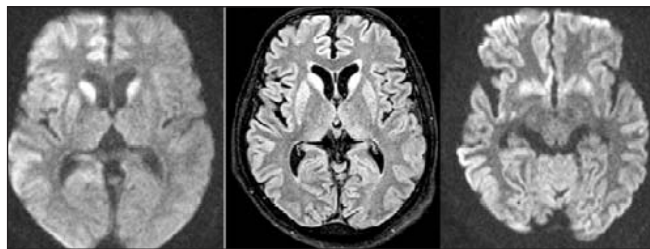
При видео-ЭЭГ-мониторинге обнаружены выраженные диффузные изменения, фокальная активность в передневисочной области справа (TIRDA).

В общем анализе крови — лейкоцитоз, ЦСЖ без изменений.

После выписки наступил фатальный исход. Аутопсия не проводилась.

### Клиническое наблюдение 3

**Пациент Е.**, саха, 58 лет, из Сунтарского района, госпитализирован в неврологическое отделение 12.01.2017 г. Около 5 лет беспокоило приступообразное головокружение, в основном в межсезонье, с продолжительными ремиссиями. Несколько раз поступал в терапевтическое отделение с приступами головокружения, тошнотой, рвотой. На фоне сосудистой терапии отмечался полный регресс симптомов. Ухудшение произошло с осени 2016 г., когда головокружение стало постоянным с приступообразным усилением, сопровождалось тошнотой и повторной рвотой. Параллельно появились нарушения сна по типу инверсии. Со слов жены, в ноябре пациент в небольших количествах употреблял алкогольные напитки. В начале декабря того же года усилились головокружение, шаткость, что сопровождалось многократной рвотой, в связи с чем лечился стационарно в терапевтическом отделении районной больницы. С 17.12 возникли тревожность, беспокойство, говорил невпопад, периодами был неадекватным, развилась психотическая реакция: на фоне крайнего возбуждения кричал, что «был взрыв». Впоследствии жаловался на ощущение нереальности происходящего либо ощущение уже виденного и слышанного, был крайне тревожным и беспокойным. Высказывал мысль, что «в моем организме замкнули нейроны, аксоны», внезапно становился раздражительным, агрессивным, начал собирать вещи, одеваться и пытался уйти из стационара, говорил, что персонал «отравляет его психотропными веществами». На фоне нейролептической терапии эпизоды психоза



**Рис. 1.** МР-томограммы головного мозга пациента Е. Гиперинтенсивность хвостатых ядер (в режимах FLAIR, DWI) и подушек таламуса (в режиме FLAIR) с образованием типичного сигнала «хоккейных клюшек». В режиме DWI визуализируется гиперинтенсивность серого вещества правого полушария (симптом «ожерелья Венеры»)

не повторялись. Позже возникли апатия, аспонтанность, дезориентация, перестал узнавать знакомых, наблюдались мышечная ригидность, поструральная неустойчивость, передвигался только с посторонней поддержкой. В начале января 2017 г. в течение недели полностью потерял навыки самообслуживания: перестал ходить, самостоятельно принимать пищу и говорить. 04.01 осмотрен психиатром на дому, установлен диагноз: смешанная энцефалопатия с выраженными когнитивными нарушениями. С 12.01 присоединились миоклонии головы и левой руки. Был доставлен в Якутск и госпитализирован в неврологическое отделение.

При поступлении состояние тяжелое. Лежит с закрытыми глазами в позе лягушки. Продуктивного контакта нет. Задания не выполняет, на вопросы не отвечает. Grimace боли на лице. Блефароспазм. За молоточком не следит. Сглажена правая носогубная складка. Тризм жевательных мышц. Вызываются хватательный, хоботковый рефлекс, отмечаются причмокивания, облизывание губ. Рефлексы с рук повышены, с ног живые, равные. Брюшные рефлексы снижены. Четких парезов нет. Миоклонии в левых конечностях. Диффузная мышечная ригидность. Чувствительность проверить не представляется возможным. Координаторные пробы не выполняет. Ригидность шейных мышц. Симптом Кернига 70° с обеих сторон, скуловой симптом Бехтерева с обеих сторон. Симптом Бабинского спонтанный с обеих сторон. Положительные симптомы Шеффера, Гордона с обеих сторон.

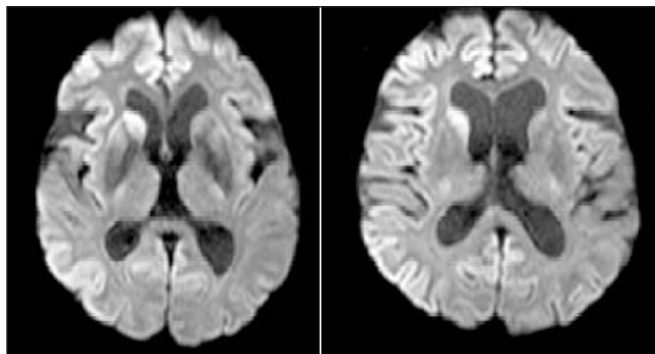
На ЭЭГ зарегистрированы патологические феномены типа фокальных периодических FIRDA-комплексов. ЦСЖ без изменений.

На МР-томограммах головного мозга — ограничение коэффициента диффузии серого вещества в лобно-височных отделах с обеих сторон, головки хвостатого ядра и скорлупы с обеих сторон, умеренная гиперинтенсивность на TIRM в медиальных отделах обеих таламусов. Заключение: избирательное поражение серого вещества головного мозга. Создается впечатление о дебюте нейродегенеративного заболевания (БКЯ), меньше данных в пользу метаболических нарушений (рис. 1). Проведена заочная телемедицинская консультация с сотрудниками Научного центра неврологии (Москва), которые согласились с предполагаемым диагнозом. На дому после выписки — фатальный исход. Аутопсия не проводилась.

### Клиническое наблюдение 4

**Пациентка Б.**, русская, 65 лет, поступила в неврологическое отделение 05.09.2019 г. из Олекминского района. В ию-





**Рис. 2.** МР-томограммы головного мозга пациентки Б. Определяется гиперинтенсивность правого хвостатого ядра и серого вещества правого полушария (в режиме DWI)

ле 2019 г. родственники стали замечать у нее забывчивость и рассеянность: не помнила, зачем приходила на кухню, пропускала приемы лекарств и т. д. Осмотрена неврологом, установлен диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия 2–3 степени, назначено амбулаторное лечение сосудистыми и ноотропными препаратами. Снижение памяти прогрессировало: стала забывать, что делала вчера, несколько дней назад. Примерно через неделю резко появились головокружение несистемного характера, без тошноты, рвоты, шаткость при ходьбе, стала вялой и сонливой. Экстренно госпитализирована в терапевтическое отделение районной больницы с подозрением на инсульт на фоне повышения АД до 190/100 мм рт. ст. За время лечения АД стабилизировалось до 130/80 мм рт. ст., но сохранялись головокружение, неустойчивость и пошатывание при ходьбе. Снижение памяти нарастало, появилась дезориентация в пространстве: не могла найти свою палату, туалетную комнату, койку в палате. Перестала узнавать близких. В начале сентября 2019 г. возникло недержание мочи, не могла самостоятельно передвигаться.

Со слов сына пациентки, в течение многих лет до 2017 г. она держала скот, сырое мясо диких и домашних животных не употребляла, падежа скота в хозяйстве не было. В 1986 г. перенесла внематочную беременность, проводилась гемотрансфузия. Наследственность по неврологической патологии не отягощена.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Недержание мочи. Поведение спокойное. При разговоре отвращается, вид растерянный. Ответы односложные: «да» — «нет». В датах и местоположении не ориентируется. Конвергенция недостаточная с обеих сторон. Легкая дизартрия. Глотание не нарушено. Положительные симптомы Маринеску—Радовичи, хоботковый и нижнечелюстной. Сила мышц достаточная, парезов нет. Сухожильные и периостальные рефлексы равные, высокие. Астазия. Абазия. Менингеальных знаков нет.

На 5-е сутки госпитализации присоединилась задержка мочи с развитием уроинфекции. На 11-е сутки появилось острое нарушение глотания, стала поперхиваться жидкой пищей, затем возникли децеребрационная ригидность с повышением тонуса во всех конечностях и разгибателях шеи, миоклонии в области передней брюшной стенки и левой руке, акинетический мутизм.

При МРТ головного мозга обнаружены признаки повышения МР-сигнала от коркового вещества правой теменной доли и базальных ядер (более выраженные справа), что требовало

дифференциации с БКЯ (рис. 2). На ЭЭГ — диффузное замедление фоновой активности. Общий и биохимический анализы ЦСЖ без изменений.

Пациентка выписана для наблюдения по месту жительства.

### Обсуждение

Представленные случаи являются первыми диагностированными в крупном регионе России — Республике Саха (Якутия). Вызывает интерес, что все пациентки проживали в центральных районах Якутии (Вилкойский, Сунтарский, Олекминский и Чурапчинский). У всех пациентов были примерно одинаковый возраст дебюта заболевания и начало с неспецифических церебральных симптомов, которые связывали с цереброваскулярной патологией. Согласно данным литературы, в большинстве случаев первым симптомом БКЯ являются нарушения в познавательной сфере (особенно расстройство памяти) и только у 9% пациентов — двигательные расстройства, преимущественно экстрапирамидные [5]. Редко начальным симптомом БКЯ могут выступать зрительные нарушения в виде прогрессирующего ухудшения и развития дефектов полей зрения. Такие случаи известны как вариант Хайденхайна [17].

В анамнезе у женщин имелись указания на гемотрансфузии, что может навести на мысль о ятрогенной БКЯ. Известно, что ятрогенная форма болезни может развиваться при введении внутримозговых электродов, трансплантации роговицы, трансплантации твердой мозговой оболочки и инъекции гормона роста [6]. Случаи ятрогенной БКЯ, вызванной введением гормона роста в детстве, были подробно описаны в 2015 г. группой ученых из Великобритании. Средний возраст пациентов составил 42,7 года, наиболее частыми симптомами выступали атаксия и дизестезия в нижних конечностях, кроме того, встречались пирамидная недостаточность и миоклонии при относительной сохранности когнитивных функций в дебюте заболевания. Инкубационный период приближался к 40 годам, продолжительность заболевания — от 5 до 32 мес (в среднем 14 мес) [18].

У пациента П. (клинический случай №2), учитывая увлечение охотой, заболевание могло быть спровоцировано употреблением мяса зараженного животного. Однако в связи с продолжительным инкубационным периодом БКЯ, который может длиться более 20 лет, пути заражения в большинстве случаев установить невозможно.

Согласно клинической картине, в представленных случаях, вероятнее всего, имеет место сБКЯ, которая характеризуется быстро прогрессирующей деменцией, акинетическим мутизмом, мозжечковыми нарушениями, экстрапирамидной или пирамидной дисфункцией, миоклонусом. Продолжительность заболевания в большинстве случаев — менее 2 лет, в среднем — 3–6 мес. Возможно наличие психиатрических симптомов, включая депрессию, психоз и нарушения сна, которые в дебюте могут быть единственными признаками заболевания и имитировать первичное психиатрическое расстройство [19, 20].

Семейная форма БКЯ ассоциирована с мутацией в гене *PRNP* (кодирует прионный белок PrP) и, по некоторым данным, отличается ранним началом (в среднем в возрасте 29–33 лет). Другие симптомы такие же, как и при сБКЯ [21].

При МРТ головного мозга, особенно при сБКЯ, обнаруживается гиперинтенсивный сигнал от базальных ганглиев и коры в режиме DWI и FLAIR (чувствительность 96%, специфичность 93%) [22]. Аналогичная картина МРТ наблюдалась и у наших пациентов.

На ЭЭГ при БКЯ, главным образом в поздних стадиях, выявляются типичные изменения в виде периодических двух- и трехфазных комплексов острых волн с частотой 1–2 Гц [23], которые у наших пациентов также присутствовали.

В общем анализе ЦСЖ при БКЯ патологии не отмечается, могут быть обнаружены такие биомаркеры, как белок 14-3-3, белок S100-бета, нейрон-специфическая енолаза и тау-протеин. Однако данные белки не являются прион-специфическими и считаются маркерами повреждения нейрона [24]. У наших пациентов анализ ЦСЖ не был изменен. Исследование на наличие белка 14-3-3 не проводилось в связи с отсутствием реактивов. Представляется перспективным обнаружение белка PrP<sup>Sc</sup> в ЦСЖ методом RT-QuIC (Real-time quaking-induced conversion – индуцированная вибрацией конверсия в режиме реального времени), чувствительность которого составляет 80%, а специфичность – 100% [25].

Подтверждение диагноза возможно только по данным биопсии или аутопсии головного мозга, что является проблемой мирового уровня [26]. Например, в Великобритании аутопсия проводится только у половины всех умерших [27]. Исходя из этого, истинные эпидемиологические показатели БКЯ могут быть занижены в связи с отсутствием патологоанатомического исследования и сведением имеющихся симптомов к течению другого нейродегенеративного заболевания.

Выявление БКЯ можно улучшить при надлежащем эпидемиологическом надзоре, соответствующей осведомленности медицинских работников о заболевании и достаточном количестве неврологов. Это подтверждают исследования, проведенные в Австралии: показано, что интенсивность эпидемиологического надзора способна повлиять на заболеваемость БКЯ [28, 29].

## Заключение

В заключение отметим, что по аналогии с США и европейскими странами в России необходимо проведение мониторинга прионных энцефалопатий и при выявлении возможных, вероятных или достоверных случаев БКЯ экстренное оповещение о них органов здравоохранения и эпидемиологического надзора.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шнайдер НА. Болезнь Крейтцфельда-Якоба: новый взгляд на старую проблему (история изучения, этиология и патогенез). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(4):72-9. [Shneider NA. Creutzfeldt-Jakob disease: a new look at the old problem (history of study, etiology and pathogenesis). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(4):72-9. (in Russ.)].
2. Jacobs DA, Lesser RL, Mourelatos Z, et al. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathologic, and neuroimaging findings. *J Neuroophthalmol*. 2001;21(2):99-102. doi: 10.1097/00041327-200106000-00008.
3. Uttley L, Carroll C, Wong R, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(1):e2-e10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
4. Creutzfeldt-Jakob Disease International Surveillance Network. CJD surveillance data 1993–2018. 2018. <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance%20data%201.html>
5. Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):286-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000196440.00297.67.
6. Manix M, Kalakoti P, Henri M, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015;39(5):E2. doi: 10.3171/2015.8.FOCUS15328.
7. Parchi P, De Boni L, Saverioni D, et al. Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol*. 2012 Oct;124(4):517-29. doi: 10.1007/s00401-012-1002-8.
8. Fragoso DC, Goncalves Filho AL, Pacheco FT, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging patterns and their differential diagnosis. *Radiographics*. 2017;37(1):234-257. doi: 10.1148/rg.2017160075.
9. Hirst CL. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting as a stroke mimic. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011;72(10):590-591. doi: 10.12968/hmed.2011.72.10.590.
10. Hanumanthu R, Alchaki A, Nyaboga A, et al. An unusual case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting as acute neuropathy. *Mov Disord*. 2017;32:563-4.
11. Karatas H, Dericioglu N, Kursun O, et al. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as hyperparathyroidism and generalized tonic status epilepticus. *Clin EEG Neurosci*. 2007 Oct;38(4):203-6. doi: 10.1177/155005940703800404.
12. Pachalska M, Kurzbauer H, Forminska-Kapuscik M, et al. Atypical features of dementia in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease. *Med Sci Monit*. 2007 Jan;13(1):CS9-19. Epub 2006 Dec 18.
13. Litzroth A, Cras P, De Vil B, Quoilin S. Overview and evaluation of 15 years of Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Belgium, 1998–2012. *BMC Neurol*. 2015 Dec 2;15:250. doi: 10.1186/s12883-015-0507-x.
14. Mahboob HB, Kaokaf KH, Gonda JM. Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting as Expressive Aphasia and Nonconvulsive Status Epilepticus. *Case Rep Crit Care*. 2018;5053175. doi: 10.1155/2018/5053175.
15. Ali R, Baborie A, Larner AJ, et al. Psychiatric presentation of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a challenge to current diagnostic criteria. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(4):335-8. doi: 10.1176/appi.neuropsych.13020025.
16. Rodriguez-Porcel F, Ciarlariello VB, Dwivedi AK, et al. Movement Disorders in Prionopathies: A Systematic Review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2019;9. doi: 10.7916/tohm.v0.712. eCollection 2019.
17. Sakuma T, Watanabe S, Ouchi A, et al. Three Cases of Creutzfeldt-Jakob Disease with Visual Disturbances as Initial Manifestation. *Case Rep Ophthalmol*. 2019 Oct 23;10(3):349-356. doi: 10.1159/000503274. eCollection 2019 Sep-Dec.
18. Rudge P, Jaunmuktane Z, Adlard P, et al. Iatrogenic CJD due to pituitary-derived growth hormone with genetically determined incubation times of up to 40 years. *Brain*. 2015;138(11):3386–3399. doi: 10.1093/brain/awv235.
19. Thompson A, MacKay A, Rudge P, et al. Behavioral and psychiatric symptoms in prion disease. *Am J Psychiatry*. 2014;171(3):265-274. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12111460.
20. Переседова АВ, Стойда НИ, Гнездицкий ВВ и др. Спорадическая болезнь Крейтцфельда-Якоба: клиническое наблюдение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011;5(4):52-6. [Peresedova AV, Stoida NI, Gnezditskii VV, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a clinical observation. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2011;5(4):52-6. (In Russ.)].
21. Курушина ОВ, Мирошникова ВВ, Кривоножкина ПС. Случай семейной формы болезни Крейтцфельда-Якоба. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):94-7.

- [Kurushina OV, Miroshnikova VV, Krivonozhkina PS. A case of familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(9): 94-7. (In Russ.)].
22. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology*. 2011;76(20):1711-1719. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821a4439.
23. Zerr I, Kallenberg K, Summers D, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009;132(10): 2659-2668. doi: 10.1093/brain/awp191.
24. Geschwind MD. Prion diseases. *Continuum (Minneapolis)*. 2015 Dec;21(6 Neuroinfectious Disease):1612-38. doi: 10.1212/CON.0000000000000251.
25. McGuire LI, Peden AH, Orru CD, et al. Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2012;72(2):278-285. doi: 10.1002/ana.23589.
26. Satoh K, Fuse T, Nonaka T, et al. Postmortem Quantitative Analysis of Prion Seeding Activity in the Digestive System. *Molecules*. 2019 Dec 16;24(24). pii: E4601. doi: 10.3390/molecules24244601.
27. Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF, et al. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet*. 2001 Jul 21;358(9277):171-80. doi: 10.1016/s0140-6736(01)05403-4.
28. Klug GM, Wand H, Boyd A, et al. Enhanced geographically restricted surveillance simulates sporadic Creutzfeldt-Jakob disease cluster. *Brain*. 2009 Feb;132(Pt 2):493-501. doi: 10.1093/brain/awn303. Epub 2008 Nov 28.
29. Klug GM, Wand H, Simpson M, et al. Intensity of human prion disease surveillance predicts observed disease incidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Dec;84(12):1372-7. doi: 10.1136/jnnp-2012-304820. Epub 2013 Aug 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.02.2020/2.03.2020/6.03.2020

### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Попова Т.Е. <https://orcid.org/0000-0003-1062-1540>

Таппахов А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4159-500X>

Давыдова Т.К. <https://orcid.org/0000-0001-9525-1512>

Николаева Т.Я. <https://orcid.org/0000-0002-4201-8570>

Хабарова Ю.И. <https://orcid.org/0000-0002-5674-4426>

Варламова М.А. <https://orcid.org/0000-0001-9904-1555>

## Доумеренное когнитивное снижение

Коберская Н.Н.<sup>1,3</sup>, Остроумова Т.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; <sup>2</sup>ФГБУН Центр информационных технологий в проектировании РАН, Москва; <sup>3</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 143003, Московская область, Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, 7А; <sup>3</sup>Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Ведение пациентов с когнитивными нарушениями — одна из наиболее актуальных и значимых проблем неврологии. Выявление когнитивных нарушений особенно важно на ранних (додементных) стадиях, когда при проведении соответствующих медицинских мероприятий прогрессирование когнитивного снижения может быть замедлено или приостановлено. В пожилом и старческом возрасте доумеренное когнитивное снижение (ДУКС) может быть предиктором развития клинически значимых когнитивных нарушений вплоть до деменции. В большинстве западных работ ДУКС ассоциируется с субъективным когнитивным снижением (СКС), но более правомерным было бы выделение среди ДУКС формы (стадии) легкого когнитивного снижения. Предполагается, что ДУКС необязательно является предвестником более тяжелых когнитивных нарушений — оно может быть проявлением возрастных изменений, эмоционально-аффективных расстройств, неврологических и соматических заболеваний, хотя их наличие существенно увеличивает риск возникновения умеренных и тяжелых когнитивных нарушений.

В обзоре приводятся современные представления о начальных формах когнитивного снижения, а также данные нейровизуализации у таких пациентов. Рассматривается влияние эмоционально-аффективных и сердечно-сосудистых факторов на развитие когнитивного дефицита.

**Ключевые слова:** доумеренное когнитивное снижение; субъективное когнитивное снижение; легкое когнитивное снижение; когнитивные функции.

**Контакты:** Надежда Николаевна Коберская; [koberskaya\\_n\\_n@mail.ru](mailto:koberskaya_n_n@mail.ru)

**Для ссылки:** Коберская НН, Остроумова ТМ. Доумеренное когнитивное снижение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):92–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-92-97

### Near-moderate cognitive decline

Koberskaya N.N.<sup>1,3</sup>, Ostroumova T.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Center for Information Technologies in Design, Russian Academy of Sciences, Moscow; <sup>3</sup>Russian Research and Clinical Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; <sup>2</sup>7A, Marshal Biryuzov St., Odintsovo, Moscow Region 143003, Russia;

<sup>3</sup>16, First Leonov St., Moscow 129226, Russia

Management of patients with cognitive impairment is one of the most relevant and important problems of neurology. It is especially important to identify cognitive impairment at the early (pre-dementia) stages, when appropriate medical measures are implemented, the progression of cognitive decline can be slowed down or stopped. Near-moderate cognitive decline (NMCD) at elderly and senile ages may be a predictor for the development of clinically significant cognitive impairment up to dementia. In most Western works, NMCD is associated with subjective cognitive decline, but it would be more legitimate to distinguish a form (a stage) of mild cognitive decline among NMCDs. It is assumed that NMCD is not necessarily a precursor to more severe cognitive impairment — the former can be a manifestation of age-related changes, emotional-affective disorders, and neurological and somatic diseases, although their presence substantially increases the risk of moderate and severe cognitive impairment.

The review provides current ideas about the initial forms of cognitive decline, as well as neuroimaging data in these patients. It considers the influence of emotional-affective and cardiovascular factors on the development of cognitive deficit.

**Keywords:** near-moderate cognitive decline; subjective cognitive decline; mild cognitive decline; cognitive functions.

**Contact:** Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; [koberskaya\\_n\\_n@mail.ru](mailto:koberskaya_n_n@mail.ru)

**For reference:** Koberskaya NN, Ostroumova TM. Near-moderate cognitive decline. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):92–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-92-97

### Вопросы классификации и диагностики

Первоначально додементное когнитивное снижение обозначалось как «умеренные когнитивные нарушения» — УКН (англ. mild cognitive impairment) [1]. Последующее изучение позволило выделить стадию, предшествующую УКН, —

легкое когнитивное снижение (ЛКС) [1–6] — состояние, характеризующееся снижением когнитивных функций, которое находит отражение в жалобах пациента и проявляется клинически при выполнении чувствительных нейропсихологических тестов (показатели скрининговых шкал у таких



пациентов нормальные). На этой стадии когнитивное снижение значимо не затрудняет обычную профессиональную и социальную деятельность. Нами были предложены следующие критерии ЛКС [7]:

- снижение когнитивных способностей по сравнению со средним возрастным и образовательным уровнем, которое может иметь отражение в жалобах пациента или не осознаваться субъективно;

- отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал, например краткой шкалы оценки психического статуса;

- отсутствие объективных нарушений или трудностей повседневного функционирования;

- выявление при расширенном нейропсихологическом исследовании легких изменений по ряду тестов, не выходящих за пределы различий более чем на 1,5 сигмы (среднеквадратичного отклонения), по сравнению с нормальными показателями.

В ряде зарубежных работ также выделяются группы пациентов с *доумеренным когнитивным снижением* – ДУКС (англ. *subtle cognitive decline*), у которых клинически значимое снижение показателей при нейропсихологическом исследовании не достигает уровня УКН [8–14]. В зарубежной литературе любое ДУКС принято обозначать как «субъективное когнитивное снижение» – СКС (англ. *subjective cognitive decline*) [8–14]. СКС диагностируется при наличии жалоб пациентов на ухудшение когнитивных функций и отсутствии объективных признаков когнитивного снижения – при обследовании показатели когнитивного тестирования не изменены. СКС было описано как возможный этап, предшествующий УКН и деменции [10, 14]. Для определения когнитивного снижения, не достигающего степени УКН, также используют термин «предумеренное когнитивное снижение» (англ. *premilde cognitive impairment*) [14, 15]. Критерием разделения УКН и СКС предлагается считать снижение показателей нейропсихологических тестов более чем на 1,5 сигмы по сравнению с нормальными возрастными, гендерными, образовательными характеристиками [2–4, 6, 14].

Наше представление о ДУКС отличается от западного. Мы показали, что ДУКС следует разделять на СКС, в случае которого при наличии жалоб пациентов на ухудшение памяти или других когнитивных функций нейропсихологическое исследование не выявляет отклонений от среднестатистической нормы, и ЛКС, характеризующееся небольшим (менее 1–1,5 сигмы) снижением нескольких показателей при расширенном нейропсихологическом исследовании [3–7]. Больные могут высказывать жалобы на повышенную забывчивость, снижение концентрации внимания, повышенную утомляемость при умственной работе, иногда на трудности подбора нужного слова при разговоре. Указанные жалобы представляют собой серьезную проблему для пациента и служит поводом для обращения к врачу. Пациенты при этом полностью сохраняют независимость в повседневной жизни. Субъективные и легкие когнитивные симптомы имеют гетерогенное происхождение и могут развиваться по различным направлениям: прогрессировать вплоть до деменции или оставаться стабильными либо колебаться. ДУКС может отражать индивидуальный процесс старения. Кроме того, ДУКС бывает вызвано другими факторами, такими как соматические или эмоционально-аф-

фективные расстройства. Оно может отражать характерологические черты пациентов, связанные с отрицательной самооценкой и тревожными нарушениями. Сложная гетерогенность затрудняет интерпретацию этих нарушений.

СКС было описано как возможный этап, предшествующий ЛКС, УКН и деменции. При изучении заболеваний, сопровождающихся развитием деменции, естественно возникает вопрос – какие симптомы являются начальными и как можно их выявить и оценить? В этой ситуации СКС рассматривается в континууме деменции. Шведскими исследователями разработан опросник SASC1-Q (Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire) для пациентов с СКС, позволяющий дифференцировать СКС от нормы [8]. Пациенты с СКС характеризовались относительно молодым возрастом, высоким образовательным уровнем, значительной представленностью депрессивных симптомов и наследственного анамнеза деменции. Примерно у 40% пациентов с СКС наблюдалось когнитивное снижение, из них у 25% развилась деменция более чем за  $4 \pm 2,9$  года [8].

В повседневной жизни СКС, часто упоминаемое как «проблемы с памятью», широко распространено. Встречаемость «жалоб на нарушение памяти», по данным исследований, составляет 25–50% [8, 9], а различная методология оценки СКС является, вероятно, причиной большого разброса этого показателя. В крупном норвежском исследовании установлено, что почти у половины участников отмечались незначительные субъективные проблемы с памятью, увеличивающиеся с возрастом [9]. В португальском исследовании сравнивались жалобы на нарушение памяти у здоровых взрослых людей в зависимости от возраста. Обнаружено, что эти жалобы часто встречаются в разных возрастных группах, но имеют особенности: например, более пожилые люди предъявляют жалобы общего характера, а более молодые люди чаще отмечают забывчивость [10]. У лиц, обращающихся за помощью в клиники памяти (обычно это пациенты с СКС, УКН или дебютом деменции), распространенность СКС составляет от 18 до 55% [9–15].

Международной группой исследователей предложена концепция СКС [9]. Утверждается, что использование термина «субъективное когнитивное снижение» более уместно, так как он указывает на ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем. Акцентируется внимание именно на снижении различных когнитивных функций, а не памяти, так как первые проявления болезни Альцгеймера (БА) могут не ограничиваться только нарушениями памяти. Международная группа предлагает определять СКС как *ощущаемое пациентом снижение любой когнитивной функции по сравнению с исходным уровнем*. Признается, что СКС не связано с каким-либо конкретным заболеванием. Эта же рабочая группа подготовила *дополнительные критерии – СКС-плюс* для диагностики доклинического этапа БА, которые включают:

- субъективное снижение памяти (а не других когнитивных функций);
- развитие СКС в течение последних 5 лет;
- дебют СКС в возрасте  $\geq 60$  лет;
- субъективное ощущение проблемы, связанной с СКС;
- субъективное ощущение снижения производительности деятельности по сравнению с людьми того же возраста.

*Дополнительные критерии:*

- подтверждение когнитивного снижения информатором (родственником);
- наличие генотипа аполипопротеина E  $\epsilon$ 4;
- положительные результаты исследования на биомаркеры БА (что свидетельствует о доклиническом этапе БА).

Критериями исключения являются УКН и деменция, а также наличие психиатрических или неврологических заболеваний (кроме БА) либо злоупотребление психоактивными веществами, которые могут объяснить имеющиеся симптомы. Признаки депрессии или тревоги, которые не достигают пороговых значений, не считаются критериями исключения [9].

В принятых критериях СКС не указано, какие методы рекомендованы для оценки конкретных симптомов СКС, вероятно, это связано с тем, что множество различных методов (от отдельных вопросов до всеобъемлющих анкет) уже применяются в текущих исследованиях. В настоящее время не существует «золотого стандарта» для оценки СКС [10, 15]. В специализированных учреждениях (клиники памяти) у пациентов может диагностироваться СКС уже только потому, что они обратились за помощью по поводу когнитивных симптомов, хотя когнитивные нарушения не удалось подтвердить при нейропсихологическом тестировании [13]. У специалистов нет рекомендаций по использованию конкретных методов или вопросников для диагностики СКС. В 39% исследований субъективное ухудшение памяти определяли на основании положительного или отрицательного ответа пациента на один вопрос: «есть ли у вас проблемы с памятью?» (наиболее частый вариант). Ряд авторов критиковал этот метод за его неспецифичность [14].

**Связь ДУКС с депрессивной и тревожной симптоматикой**

Ассоциация между отрицательной оценкой собственного когнитивного статуса и пониженным настроением понятна. Депрессивное состояние приводит к негативному самовосприятию, что, в свою очередь, может усиливать общую тенденцию сообщать о различных проблемах. Связь между депрессивной симптоматикой, чувством тревоги и СКС подтверждается как в клинических, так и в популяционных исследованиях [16–24]. В нашей работе не обнаружено значимой связи между наличием легких и умеренных тревожно-депрессивных проявлений и когнитивным статусом пациентов с ЛКС [5]. То, что эмоциональные расстройства наиболее часто имелись у пациентов среднего возраста и лишь у 13% больных старше 75 лет, говорит о вторичности эмоциональных нарушений, естественной реакции тревоги на снижение когнитивного статуса. В пользу этого предположения свидетельствует доминирование женщин среди пациентов с эмоциональными нарушениями [5]. Проведенное нами сравнение подгрупп пациентов с СКС и легкими эмоционально-аффективными расстройствами и без таковых значимых различий в показателях когнитивных функций не обнаружило [6]. В крупном американском популяционном исследовании установлено, что эта ассоциация была сходной в разных возрастных группах у взрослых пациентов [18]. В датском исследовании выявлено, что у лиц моложе 65 лет с аффективным расстройством имелись более выраженные субъективные когнитивные симптомы, чем у пациентов других групп с нарушениями памяти (деменция,

УКН, группа здоровых без когнитивных нарушений) [25]. М.В. Paradise и соавт. [26] показали, что СКС чаще ассоциируется с психологическим расстройством, чем с сосудистыми факторами риска. В исследовании, проведенном в Осло, депрессивные симптомы обнаружены у 40% пациентов с нарушениями памяти [27]. Однако авторы не нашли связи между депрессивными симптомами и изменениями головного мозга альцгеймеровского типа (аномальная концентрация биомаркеров в цереброспинальной жидкости – ЦСЖ – и структурно-функциональные маркеры нейровизуализации головного мозга) ни у пациентов с СКС, ни у пациентов с УКН [27]. R. Buckley и соавт. [17] показали, что у здоровых добровольцев с высокими результатами когнитивных тестов по мере возникновения субъективных когнитивных симптомов проявлялись более выраженные депрессивные симптомы по сравнению с испытуемыми с более низкими баллами когнитивных тестов. Это было особенно характерно для лиц без изменения уровня бета-амилоида в ЦСЖ [17].

Несмотря на наличие связи между ДУКС и аффективными расстройствами, выявленной в ряде исследований, она не абсолютна и возможны разные причинно-следственные отношения между этими состояниями.

**Нейровизуализационные изменения при ДУКС**

При нейровизуализации у пациентов с деменцией определяются как анатомические, так и функциональные изменения: уменьшение объема структур головного мозга, важных для формирования памяти, таких как гиппокамп; аномальный метаболизм глюкозы в областях мозга, отвечающих за обеспечение функции памяти; нарушение активации этих зон головного мозга при выполнении когнитивных задач. Некоторые изменения головного мозга, связанные с деменцией, были обнаружены и при СКС. Доказательства морфологических, функциональных и метаболических изменений были получены как в клинических, так и в популяционных исследованиях. В частности, по данным некоторых авторов, СКС ассоциируется с уменьшением объема гиппокампа [28–31] и энторинальной коры [28]; атрофией коры головного мозга в других лобно-височных зонах [29]; поражением белого вещества головного мозга в височных отделах и подкорковых отделах теменно-затылочной области [32]; изменением метаболизма глюкозы в теменно-височных областях, особенно в медиальной области височной доли, включающей гиппокампальные и парагиппокампальные структуры, а также в области предклинья [30]; уменьшением активации преимущественно правого гиппокампа во время когнитивного теста на нагрузку эпизодической памяти [33]. Было обнаружено, что схемы активации головного мозга (сниженная активация коры в медиальной зоне левой височной доли, в зрительных буграх с двух сторон, задней поясной извилине и хвостом ядра) схожи у пациентов с СКС и УКН [34], а также у пациентов с СКС и БА [35]. Однако в австралийском исследовании не выявлено различий в объемах гиппокампа или миндалин у пациентов с СКС и здоровых лиц [36]. Португальские авторы не обнаружили связи между СКС и возрастными изменениями белого вещества головного мозга [37].

В кросс-секционном исследовании RUN DMC (Radboud University Nijmegen Diffusion tensor and Magnetic

resonance imaging Cohort) [38], включавшем 503 пациента с болезнью малых сосудов головного мозга, СКС было ассоциировано с наличием церебральных микрокровоизлияний в независимости от наличия очагового поражения белого вещества головного мозга и/или лакунарных инфарктов. Аналогичные результаты получены и у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и СКС [39]. При использовании диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии у пациентов с СКС по сравнению с лицами без СКС отмечено снижение микроструктурной целостности в кортико-спинальном тракте, верхнем и нижнем продольном пучке, гиппокампе, мозолистом теле [40], области медиальной височной доли [41].

Х. Ли и соавт. [42] выявили ассоциацию СКС с уменьшением фракционной анизотропии (ФА) в колоне и валике мозолистого тела, лучистом венце, верхнем продольном пучке, при этом у лиц без СКС эти изменения отсутствовали. Однако статистически значимых различий при сравнении с пациентами с УКН получено не было. Противоположные результаты представлены в другой работе: у лиц с СКС значения ФА в области медиальной височной доли были статистически значимо выше, чем у пациентов с УКН и БА, но не отличались от таковых в группе контроля [43]. Наконец, у пациентов с СКС, в отличие от пациентов с БА, был более высокий общий церебральный кровоток ( $82 \pm 24$  против  $70 \pm 26$  мл/100 г/мин;  $p < 0,05$ ) [44].

Описанные различия в оценке структурных изменений при СКС могут быть связаны, по нашему мнению, с неодинаковыми критериями СКС, в том числе с расширенным толкованием этого состояния.

### ДУКС и сердечно-сосудистые факторы риска

Поскольку СКС изучалось в основном у пациентов с БА, имеется лишь небольшое число публикаций о влиянии различных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска на развитие и прогрессирование ДУКС. Отмечается взаимосвязь СКС с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и инсультом [45, 46]. При этом риск развития СКС увеличивается при наличии двух и более хронических заболеваний [47]. В американском исследовании, проведенном методом телефонного опроса, у 220 221 участника в возрасте 45 лет и старше с СКС отмечалось большее количество сопутствующих заболеваний по сравнению с лицами без СКС [48]. Наибольшее число пациентов с СКС имели инсульт или заболевание сердца в анамнезе. Доля пациентов с СКС среди респондентов 45–64 лет была в 3,4 раза выше в группе лиц, перенесших инсульт и в 2,8 раза выше в группе

лиц с заболеваниями сердца. Доля пациентов с СКС среди респондентов 65 лет и старше также была в 2,1 раза выше среди лиц, перенесших инсульт, и в 1,8 раза выше среди лиц с заболеваниями сердца. При этом СКС у пациентов, перенесших инсульт, было статистически значимо связано с острыми лакунарными инфарктами в области базальных ганглиев [49]. В другой аналогичной работе (302 008 респондентов в возрасте 45 лет и старше) сравнивалось влияние различных факторов (курение, высокий уровень холестерина, наличие АГ и др.) на риск развития СКС и сердечно-сосудистых заболеваний [50]. Авторы выяснили, что на высокий популяционный риск СКС влияли только курение и малоподвижный образ жизни, а наличие АГ являлось фактором риска только у участников, стареющих СКС и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Курение также было независимо ассоциировано с СКС в Австралийском кросс-секционном когортном исследовании 45 and Up Study (45 532 участника, возраст 45 лет – 64 года, СКС у 12%) [26]. При этом наличие АГ увеличивает риск развития СКС у молодых лиц (18–39 лет) с низким уровнем образования в 4,1 раза [51]. В когортном исследовании 6327 участников в возрасте 50 лет и старше было выявлено, что лица с СКС, высоким уровнем артериального давления (АД) и наличием депрессии имели высокий риск развития когнитивных нарушений в дальнейшем [52]. В другой работе (280 участников с СКС, средний возраст  $78,3 \pm 6,3$  года, 78,6% страдали АГ) риск прогрессирования СКС у пациентов с эпизодами снижения среднесуточного систолического АД  $< 100$  мм рт. ст. возрастал в 11 раз [53].

Имеются данные о взаимосвязи различных показателей липидного спектра и СКС. В ранее упомянутом исследовании 45 and Up Study [26] была выявлена ассоциация между СКС и гиперхолестеринемией. В другой работе [54] высокий уровень липопротеинов высокой плотности был связан с прогрессированием СКС.

### Заключение

В пожилом и старческом возрасте развитие ДУКС может быть предиктором появления клинически значимых когнитивных нарушений вплоть до деменции. В большинстве западных работ ДУКС приравнивается к СКС, но, на наш взгляд, среди ДУКС правомерно выделение формы (стадии) ЛКС. Предполагается, что ДУКС необязательно является предвестником более тяжелых когнитивных нарушений, оно может быть проявлением возрастных изменений, эмоционально-аффективных расстройств, неврологических и соматических заболеваний, хотя их наличие действительно значимо повышает риск развития умеренных и тяжелых когнитивных нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Захаров ВВ, Яхно НН. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте – диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2004;12(10):573-6. [Zakharov VV, Yakhno NN. Moderate cognitive impairment syndrome in the elderly-diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12(10):573-6. (In Russ.)].
- Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006;11(Прил. 1):4-12.
- Яхно НН, Захаров ВВ, Коберская НН и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. Неврологический журнал. 2017;22(4):198-204. [Yakhno NN, Zakharov VV, Koberskaya NN, et al. «Intentional» (subjective and mild) cognitive disorders. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2017;22(4):198-204. (In Russ.)].
- Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возрастного фактора на «доумеренное» когнитивное снижение. Российский неврологический журнал. 2019;24(5):32-7. [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. Influence of age factor on «pre-moderate» cognitive decline. *Rossiiskii nevrologicheskii zhurnal*. 2019;24(5):32-7. (In Russ.)].
- Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сер-



- дечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. Неврологический журнал. 2018;23(6):309-15. [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. Influence of age, comorbid cardiovascular and emotional factors on mild cognitive decline in middle, elderly and senile age. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2018;23(6):309-15. (In Russ.)].
6. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных, сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. Неврологический журнал. 2018;23(4):184-90. [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. Influence of age, gender, comorbid, cardiovascular, and emotional factors on subjective cognitive decline. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2018;23(4):184-90. (In Russ.)].
7. Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврологический журнал. 2006;11(Прил. 1):57-63. [Lokshina AB, Zakharov VV. Mild to moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(Pril. 1):57-63. (In Russ.)].
8. Eckerström M, Skoogh J, Rolstad S, et al. Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI-Q) – a research tool discriminating between subjectively cognitively impaired patients and healthy controls. *Int Psychogeriatr*. 2013 Mar;25(3):420-30. doi: 10.1017/S1041610212001846. Epub 2012 Dec 4.
9. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3.
10. Mendonça MD, Alves L, Bugalho P. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk?: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016 Mar;31(2):105-14.
11. Gifford KA, Liu D, Lu Z, et al. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimers Dement*. 2014 May;10(3):319-27. doi: 10.1016/j.jalz.2013.02.007. Epub 2013 Jul 16.
12. Kaup AR, Nettiksimmons J, LeBlanc ES, et al. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology*. 2015 Nov 24;85(21):1852-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002153. Epub 2015 Oct 28.
13. Neto AS, Nitrini R. Subjective cognitive decline of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010 Jan;6(1):11-24. doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.002.
14. Studart A Neto, Nitrini R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dement Neuropsychol*. 2016 Jul-Sep;10(3):170-177. doi: 10.1590/S1980-5764-2016DN1003002.
15. Koppa A, Wagner M, Lange C, et al. Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015 May 2;1(2):194-205. doi: 10.1016/j.dadm.2015.02.005. eCollection 2015 Jun.
16. Lehrner J, Moser D, Klug S, et al. Subjective memory complaints, depressive symptoms and cognition in patients attending a memory outpatient clinic. *Int Psychogeriatr*. 2014 Mar;26(3):463-73. doi: 10.1017/S1041610213002263. Epub 2013 Dec 5.
17. Buckley R, Saling MM, Ames D, et al. Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age. *Int Psychogeriatr*. 2013 Aug;25(8):1307-15. doi: 10.1017/S1041610213000665. Epub 2013 May 22.
18. Rowell SF, Green JS, Teachman BA, Salthouse TA. Age does not matter: Memory complaints are related to negative affect throughout adulthood. *Aging Ment Health*. 2016 Dec;20(12):1255-1263. Epub 2015 Aug 25.
19. Bolla KI, Lindgren KN, Bonaccorsy C, Bleecker ML. Memory complaints in older adults. Fact or fiction? *Arch Neurol*. 1991 Jan;48(1):61-4.
20. Sachs-Ericsson N, Joiner T, Blazer DG. The influence of lifetime depression on self-reported memory and cognitive problems: results from the National Comorbidity Survey-Replication. *Aging Ment Health*. 2008 Mar;12(2):183-92. doi: 10.1080/13607860801951739.
21. Kessing LV. Depression and the risk for dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012 Nov;25(6):457-61. doi: 10.1097/YCO.0b013e328356c368.
22. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, et al. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jan 1;74(1):58-67. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3162.
23. Ballard C, Bannister C, Solis M, et al. The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *J Affect Disord*. 1996 Jan 22;36(3-4):135-44.
24. Lyketsos CG, Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol Psychiatry*. 2002 Aug 1;52(3):243-52.
25. Salem LC, Vogel A, Ebstrup J, et al. Subjective cognitive complaints included in diagnostic evaluation of dementia helps accurate diagnosis in a mixed memory clinic cohort. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Dec;30(12):1177-85. doi: 10.1002/gps.4272. Epub 2015 Apr 17.
26. Paradise MB, Glozier NS, Naismith SL, et al. Subjective memory complaints, vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2011 Jul 1;11:108. doi: 10.1186/1471-244X-11-108.
27. Auning E, Selnes P, Grambaite R, et al. Neurobiological correlates of depressive symptoms in people with subjective and mild cognitive impairment. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Feb;131(2):139-47. doi: 10.1111/acps.12352. Epub 2014 Oct 25.
28. Jessen F, Feyen L, Freymann K, et al. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging*. 2006 Dec;27(12):1751-6. Epub 2005 Nov 23.
29. Stewart R, Dufouil C, Godin O, et al. Neuroimaging correlates of subjective memory deficits in a community population. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1601-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000310982.99438.54.
30. Scheef L, Spottke A, Daerr M, et al. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13):1332-9. Epub 2012 Aug 22.
31. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):834-42.
32. Stenset V, Hofoss D, Berstad AE, et al. White matter lesion subtypes and cognitive deficits in patients with memory impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(5):424-31. doi: 10.1159/000165355. Epub 2008 Oct 23.
33. Erk S, Spottke A, Meisen A, et al. Evidence of neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Aug;68(8):845-52. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.80.
34. Maestu F, Yubero R, Moratti S, et al. Brain activity patterns in stable and progressive mild cognitive impairment during working memory as evidenced by magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 2011 Apr;28(2):202-9. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182121743.
35. Rodda J, Dannhauser T, Cutinha DJ, et al. Subjective cognitive impairment: functional MRI during a divided attention task. *Eur Psychiatry*. 2011 Oct;26(7):457-62. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.07.003. Epub 2010 Oct 8.
36. Jorm AF, Butterworth P, Anstey KJ, et al. Memory complaints in a community sample aged 60–64 years: associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities. *Psychol Med*. 2004 Nov;34(8):1495-506.
37. Miranda B, Madureira S, Verdelho A, et al. Self-perceived memory impairment and cognitive performance in an elderly independent population with age-related white matter changes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Aug;79(8):869-73. Epub 2007 Dec 12.
38. Van Norden AG, van Uden IW, de Laat KF, et al. Cerebral microbleeds are related to subjective cognitive failures: the RUN DMC study. *Neurobiol Aging*. 2013 Sep;34(9):2225-30. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.021. Epub 2013 Apr 24.
39. Uiterwijk R, Huijts M, Staals J, et al. Subjective Cognitive Failures in Patients With Hypertension Are Related to Cognitive Performance and Cerebral Microbleeds. *Hypertension*. 2014 Sep;64(3):653-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03621. Epub 2014 Jun 9.



40. Ohlhauser L, Parker A, Smart C, et al. White matter and its relationship with cognition in subjective cognitive decline. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018 Dec 14;11:28-35. doi: 10.1016/j.dadm.2018.10.008. eCollection 2019 Dec.
41. Selnes P, Aarsland D, Bjørnerud A, et al. Diffusion tensor imaging surpasses cerebrospinal fluid as predictor of cognitive decline and medial temporal lobe atrophy in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(3):723-36. doi: 10.3233/JAD-2012-121603.
42. Li X, Tang ZC, Sun Y, et al. White matter degeneration in subjective cognitive decline: a diffusion tensor imaging study. *Oncotarget*. 2016 Aug 23; 7(34): 54405-54414
43. Kiuchi K, Kitamura S, Taoka T, et al. Gray and White Matter Changes in Subjective Cognitive Impairment, Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Voxel-Based Analysis Study. *PLoS One*. 2014 Aug 5;9(8):e104007. doi: 10.1371/journal.pone.0104007. eCollection 2014.
44. Leijenaara JF, van Maurik IS, Kuijter JPA, et al. Lower cerebral blood flow in subjects with Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and subjective cognitive decline using two-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Nov 2;9:76-83. doi: 10.1016/j.dadm.2017.10.001. eCollection 2017.
45. Blom K, Koek HL, Zwartbol MHT, et al. Subjective cognitive decline, brain imaging biomarkers, and cognitive functioning in patients with a history of vascular disease: the SMART-Medea study. *Neurobiol Aging*. 2019 Dec;84:33-40. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.07.011. Epub 2019 Jul 24.
46. Langballe EM, Tambs K, Saltvedt I, et al. The association between vascular factors and subjective memory impairment in older people: The HUNT Study. *Norsk Epidemiologi*. 2012; 22(2):209-15.
47. Caracciolo B, Gatz M, Xu W, et al. Relation of multimorbidity to subjective and objective cognitive impairment: a population-based twin study. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(2):275-84. doi: 10.3233/JAD-122050
48. Taylor CA, Bouldin ED, Greenlund KJ, et al. Comorbid Chronic Conditions Among Older Adults with Subjective Cognitive Decline, United States, 2015–2017. *Innov Aging*. 2020 Jan 1;4(1): igz 045. doi: Innov Aging. 2020 Jan 1;4(1):igz045. doi: 10.1093/geroni/igz045. eCollection 2020.
49. Narasimhalu K, Wiryasaputra L, Sitoh YY, et al. Post-stroke subjective cognitive impairment is associated with acute lacunar infarcts in the basal ganglia. *Eur J Neurol*. 2013 Mar;20(3):547-51. doi: 10.1111/ene.12032. Epub 2012 Nov 22.
50. Adams ML, Grandpre J, Katz DL, et al. Cognitive Impairment and Cardiovascular Disease: A Comparison of Risk Factors, Disability, Quality of Life, and Access to Health Care. *Public Health Rep*. 2020 Jan;135(1):132-140. doi: 10.1177/0033354919893030.
51. Chen ST, Siddarth P, Ercoli LM, et al. Modifiable Risk Factors for Alzheimer Disease and Subjective Memory Impairment across Age Groups. *PLoS One*. 2014 Jun 4;9(6):e98630. doi: 10.1371/journal.pone.0098630. eCollection 2014.
52. Borda MG, Santacruz JM, Aarsland D, et al. Association of depressive symptoms and subjective memory complaints with the incidence of cognitive impairment in older adults with high blood pressure. *Eur Geriatr Med*. 2019 Jun;10(3):413-420. doi: 10.1007/s41999-019-00185-1.
53. Scuteri A, Tesaro M, Guglini L, et al. Aortic stiffness and hypotension episodes are associated with impaired cognitive function in older subjects with subjective complaints of memory loss. *Int J Cardiol*. 2013 Nov 20;169(5):371-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.09.009. Epub 2013 Oct 3.
54. De Leeuw FA, van der Flier WM, Tijms BM, et al. Specific Nutritional Biomarker Profiles in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline Are Associated With Clinical Progression: The NUDAD Project. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Jan 27. pii: S1525-8610(19)30869-2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.009. [Epub ahead of print]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.01.2020/27.02.2020/1.03.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 19-29-01112 мк. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research, Projects № 19-29-01112 мк. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Коверская Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X3>

# Атипичная депрессия: критерии выделения, систематика, подходы к терапии

Тювина Н.А., Вербицкая М.С., Столярова А.Е.

Кафедра психиатрии и наркологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме атипичной депрессии (АтД). Изложены исторические аспекты выделения АтД в числе других депрессивных расстройств: прослежен путь от депрессии с отдельными нетипичными проявлениями до синдрома с очерченной структурой и критериями включения в международных классификациях DSM-4 и DSM-5. Приведены эпидемиологические показатели, показана их разноплановость, обусловленная различными подходами к определению и клинической оценке АтД. Проанализированы результаты исследований АтД в рамках таких аффективных расстройств, как рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, психогенная депрессия, отмечена их разнородность как по симптоматике, так и по генезу. Приведены подходы к терапии АтД и результаты исследований медикаментозных (антидепрессанты) и нелекарственных (когнитивно-поведенческая психотерапия, лечение повышением физических нагрузок) методов лечения.

**Ключевые слова:** атипичная депрессия; рекуррентное депрессивное расстройство; биполярное аффективное расстройство; психогенная депрессия; терапия; антидепрессанты; когнитивно-поведенческая психотерапия.

**Контакты:** Нина Аркадьевна Тювина; [natuvina@yandex.ru](mailto:natuvina@yandex.ru)

**Для ссылки:** Тювина НА, Вербицкая МС, Столярова АЕ. Атипичная депрессия: критерии выделения, систематика, подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):98–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-98-103

## *Atypical depression: selection criteria, systematics, approaches to therapy*

*Tyuvina N.A., Verbitskaya M.S., Stolyarova A.E.*

*Department of Psychiatry and Narcology, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow 11, Rossolimo St, Build. 9, Moscow 119021, Russia*

The paper reviews Russian and foreign literature on atypical depression (AtD). It sets forth the historical aspects of identifying AtD among other depressive disorders: the authors have traced the path from depression with individual atypical manifestations to a syndrome with a clearly defined pattern and inclusion criteria in the international DSM-4 and DSM-5 classifications. The paper gives epidemiological indicators and shows their diversity due to various approaches to the determination and clinical assessment of AtD. It analyzes the results of studying AtD in the presence of various affective disorders, such as recurrent depressive disorder, bipolar affective disorder, and psychogenic depression, and notes their heterogeneity in both symptoms and genesis. The authors present approaches to treating AtD and the results of investigating drug (antidepressant) and non-drug (cognitive-behavioral psychotherapy, increased physical activity therapy) treatments.

**Keywords:** atypical depression; recurrent depressive disorder; bipolar affective disorder; psychogenic depression; therapy; antidepressants; cognitive behavioral psychotherapy.

**Contact:** Nina Arkadyevna Tyuvina; [natuvina@yandex.ru](mailto:natuvina@yandex.ru)

**For reference:** Tyuvina NA, Verbitskaya MS, Stolyarova AE. Atypical depression: selection criteria, systematics, approaches to therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):98–103.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-98-103

### История термина «атипичная депрессия», определение, эпидемиология

Впервые термин «атипичная депрессия» (АтД) применили в 1948 г. Р.Е. Huston и Л.М. Locker [1] для описания пациентов с депрессией, сопровождающейся возбуждением, психотическими эпизодами и более выраженным положительным реагированием на электросудорожную терапию (ЭСТ) по сравнению с пациентами с типичной депрессией без психотических эпизодов. Вслед за ними Е.Д. West и Р.Далли [2] стали называть «атипичными» резистентные к терапии депрессии с выраженной тревогой, которые хорошо поддавались лечению ипрониазидом (не-

селективным ингибитором моноаминоксидазы, МАО) и не сопровождались чувством вины, потерей массы тела и нарушениями ночного сна.

С тех пор в зарубежной литературе термин «атипичная депрессия» претерпел ряд значительных трансформаций — из депрессии с отдельными нетипичными чертами в синдром с очерченной по DSM-4 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), а затем DSM-5 структурой, требующей обязательного критерия в виде реактивности настроения и по крайней мере двух из следующих симптомов: повышенный аппетит (гиперфагия) и/или увеличение массы тела, гиперсомния, свинцовый паралич (тяжесть в руках

и ногах) и повышенная чувствительность к происходящим событиям и межличностному общению (сенситивность) [3].

Под реактивностью настроения понимается повышенное реагирование на внешние факторы при сохранении способности получать удовольствие и удовлетворение в ответ на позитивные события. Сопутствующее увеличение массы тела как следствие переедания должно составлять не менее 3–5 кг за последние 3 мес. Гиперсомния подразумевает сон более 10 ч в сутки минимум 3 дня в неделю на протяжении не менее 3 мес. Свинцовым параличом называют ощущение тяжести либо слабости в руках или ногах, продолжающееся не менее 1 ч в день не менее 3 дней в неделю в течение 3 мес.

В отечественной психиатрии «атипичной» традиционно называли депрессию, которая отличается от типичной меланхолической депрессии, характеризующейся депрессивной триадой, отсутствием реактивности настроения, более подавленным настроением в утренние часы, ранними утренними пробуждениями, снижением аппетита и/или потерей массы тела. АтД более широко выходит за рамки классической депрессивной триады и сопровождается рядом дополнительных признаков: гиперсомнией, тревогой, различными алгиями и соматовегетативными проявлениями, дерелизационно-деперсонализационным синдромом, обсессивно-компульсивными и фобическими нарушениями, ипохондрической симптоматикой [4–6]. Различное сочетание этих и типичных симптомов отражает многообразие и разновидности депрессивного синдрома и объясняет необходимость дополнительной классификации депрессий: меланхолическая, тревожная, апатическая, ипохондрическая, маскированная, анестетическая, депрессия с идеями самообвинения и самоуничтожения, депрессия с навязчивыми сомнениями, размышлениями, действиями [7–10].

В МКБ-10 АтД не выделяется. Депрессии с нетипичными чертами относятся к категории: F32.8 Другие депрессивные эпизоды, F38 Другие расстройства настроения и F39 Расстройство настроения неуточненное, а также к некоторым из категорий F40–48 [11].

В связи с различными подходами к определению и диагностике АтД показатели ее распространенности сильно варьируются. Результаты эпидемиологических исследований с использованием критериев DSM-5 свидетельствуют о том, что 15–29% пациентов с депрессией имеют АтД, по данным клинических исследований распространенность АтД составляет 18–36% [12]. При этом у большинства пациентов наблюдаются смешанные признаки АтД и меланхолической депрессии. Классические меланхолические депрессии составляют только 25–30%, а АтД – 15–30% [13].

#### Нейробиологические, клинические и гендерные особенности АтД

Неоднозначность трактовки АтД постоянно повышает интерес к изучению ее эпидемиологических, нейробиологических, генетических и клинических особенностей.

Биологические механизмы АтД, как и любой депрессии, связаны с нарушением работы норадренергической, серотонинергической и дофаминергической систем. Подавленное настроение, двигательную заторможенность, анергию, замедление мышления и нарушение концентрации внимания, утомляемость и боль принято относить к дисфункции норадренергической системы головного мозга.

Снижение настроения, тревога, фобии, приступы паники, обсессии и компульсии, пищевой крейвинг и булимия, боль являются следствием дефицита серотонина. Такие симптомы, как ангедония, апатия, аспонтанность, эмоциональная отгороженность, уплощенный аффект, затрудненное абстрактное мышление, нарушение плавности и содержательности мышления, отмечаются при дефиците дофамина [14].

За рубежом давно изучается роль лептина и грелина в регуляции пищевого поведения и их влияние на формирование аффективной патологии. Известно, что лептин снижает аппетит и синтезируется в жировой ткани, грелин же, напротив, аппетит повышает и вырабатывается в желудке. Оба эти вещества модулируют нейромедиацию серотонина и дофамина, таким образом принимая непосредственное участие в формировании механизмов депрессии [15, 16].

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что АтД чаще ассоциируется с женским полом [17–20], более молодым возрастом начала, большей частотой и выраженностью соматовегетативных симптомов, большим числом эпизодов депрессии [21–24] и главным образом – с неблагоприятными жизненными событиями [17, 25].

Также АтД сочетается с тревогой, различными зависимостями, передаванием и психотическими расстройствами [26, 27]. У таких пациентов более высокие индекс массы тела [28], показатели биологических коррелятов (уровни компонентов метаболического синдрома, маркеров воспаления и дисрегуляции лептина) [29–31] и большая частота наследственной предрасположенности к аффективным расстройствам, чем у больных типичной (меланхолической депрессией). У пациентов с АтД в преморбиде чаще встречается циклотимный темперамент, который предположительно является диатезом не только для АтД, но и для биполярного аффективного расстройства (БАР), тревожных расстройств и пограничного расстройства личности [32]. У лиц с АтД выявлена высокая коморбидность с нарциссическим, истерическим, пограничным и зависимым расстройствами личности [33]. Частота личностных нарушений при АтД достигает 90%, что может быть расценено как проявление самой АтД [27]. У пациентов с АтД преобладают такие качества, как импульсивность, гневливая агрессивность и сниженный самоконтроль [34].

У женщин депрессии в целом возникают в 2 раза чаще, чем у мужчин [20]. АтД и соматические проявления депрессии у них также наблюдаются чаще [35], что подтверждается при исследовании близнецов и сестер. При оценке психического состояния 94 пар женщин-близнецов были выделены типичные депрессии и АтД [35]. АтД сопровождалась повышением аппетита, гиперсомнией, ее эпизоды были более частыми, но короткими. Однако отсутствие сравнения с мужскими парами близнецов не позволило сделать выводы об очевидности различий депрессивных симптомов у женщин и мужчин. Такое исследование было проведено Канадским эпидемиологическим сообществом: проанализированы проявления рекуррентной депрессии у 650 пациентов. Авторы сообщили о существовании атипичных симптомов в 11% случаев. И в группе типичной депрессии, и в группе АтД женщины составляли большинство – 77 и 75% соответственно [36].

При исследовании близнецовых пар установлена большая частота атипичных симптомов (повышение аппетита, увеличение массы тела, гиперсомния, усталость) у

женщин. У них также отмечались плаксивость, идеи виновности, суточные колебания самочувствия с ухудшением в утренние часы, заторможенность. У сестер по сравнению с братьями имелись более раннее начало болезни и более длительный депрессивный эпизод [37].

Важным социальным аспектом, заслуживающим внимания, является суицидальный риск, которому могут быть подвержены пациенты с АтД. В ряде исследований у пациентов с АтД в рамках рекуррентной депрессии и БАР II типа (БАР II) выявлен более высокий суицидальный риск по сравнению с пациентами с типичной клинической картиной депрессии [17]. Причем атипичная депрессия у таких пациентов чаще связана с расстройствами личности, тревожными расстройствами, женским полом, смешанными состояниями и наследственной аффективной патологией [23, 32]. Кроме того, в ряде исследований больший риск суицида (12–60%) отмечен при БАР II [23, 32, 38–41], чем при рекуррентной депрессии [38–41]. Суицидальный риск при АтД в рамках БАР I типа (БАР I) на сегодняшний день требует дальнейших исследований и не имеет достаточной доказательной базы.

#### АтД в рамках БАР

Концепция АтД, связанной с биполярным расстройством, была выдвинута группой Питтсбургского университета на рубеже XX–XXI вв. Исследователями было заявлено, что АтД имеет общие черты с БАР II [38–41]. Эта идея была подтверждена результатами польского кросс-секционного исследования, в котором у пациентов с депрессией в рамках БАР была обнаружена значительно более высокая частота атипичных депрессивных симптомов (гиперсомнии и гиперфагии), чем у пациентов с рекуррентной депрессией [42].

Во многих исследованиях также показано, что для АтД в рамках БАР более характерны высокий уровень психомоторной заторможенности и свинцового паралича (ощущение тяжести в руках или ногах) [35, 36], лабильность эмоций, гиперфагия, сопровождающаяся увеличением массы тела, и гиперсомния [37, 40, 43]. При БАР чаще развиваются депрессии с психотическими симптомами и суицидальным поведением [44]. Раздражительность, даже без выраженного снижения настроения, сочетается с депрессивными идеями, особенно у подростков и пожилых пациентов [43]. Депрессия при БАР чаще отличается отягощенным психическими заболеваниями семейным анамнезом и более ранним началом (до 25 лет) [45].

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2012 г. в США [24], в общей популяции больных депрессией у пациентов с АтД имелись значительно более высокие показатели сродства с депрессией в рамках БАР I по сравнению с пациентами с депрессией без атипичных симптомов. Пациенты с АтД и диагнозом БАР отличались от пациентов с рекуррентной депрессией большей частотой сопутствующих психических расстройств, более молодым возрастом начала заболевания, большим количеством эпизодов, более высокими показателями депрессий в семейном анамнезе, тревожностью и сенситивностью, а также более частыми суицидальными мыслями и попытками самоубийства. Критерии атипичного депрессивного синдрома, хотя и являются общими для обоих расстройств, более демонстративны при БАР, чем при рекуррентном расстройстве с атипичными признаками [24].

Пациенты с АтД имеют значительную сопутствующую патологию в виде различных тревожных расстройств (панические атаки, социальная фобия), нарушений пищевого поведения [46], страдают так называемыми сезонными депрессиями. Гиперсомния, гиперфагия и анергия, в свою очередь, чаще регистрируются при сезонном депрессивном расстройстве. Однако только 10% пациентов с АтД сообщают о сезонном характере аффективных эпизодов, а различия между АтД и сезонной депрессией с точки зрения симптомов позволяют предположить, что они образуют отдельные подтипы депрессии с перекрывающейся симптоматикой [47, 48].

#### АтД в рамках рекуррентного депрессивного расстройства

Первоначально АтД рассматривалась исключительно в рамках униполярной депрессии [22], хотя С.У. Рае и соавт. [46], Т. Дете и соавт. [49] указывали, что такие атипичные симптомы, как гиперсомния и гиперфагия, чаще встречаются при депрессии в структуре биполярной патологии. Н.С. Акискал и Ф. Бенazzi [50] описывали атипичную депрессию либо в рамках БАР II, либо как переходный синдром, своеобразный «мост» от монополярной депрессии к БАР II.

По данным отечественных исследователей, АтД выявлена у 20% пациентов с монополярной эндогенной депрессией, преимущественно у женщин (95%) [51]. Наиболее часто отмечались повышение аппетита и увеличение массы тела, гиперсомния, реже – реактивность настроения и свинцовый паралич. У большинства пациентов с АтД были выявлены алгии и сенестопатии, атипичное паническое расстройство с включением конверсионной симптоматики.

Исследование отдельных симптомов и типологии АтД при монополярном аффективном расстройстве и БАР [52] позволило авторам выделить три ее варианта с преобладанием: 1) реактивности настроения; 2) инвертированных вегетативных симптомов (гиперфагия, гиперсомния); 3) чувствительности к неприятию. При этом 1-й и 3-й варианты были более характерны для рекуррентной депрессии, а 2-й – для депрессии в рамках БАР. Эти данные лишней раз подтверждают предположение о гетерогенности АтД, требующей уточнения ее места в классификации аффективных расстройств.

#### Атипичный депрессивный синдром в рамках психогенных депрессий

Как известно, психогенная депрессия возникает после сильного эмоционально потрясения в результате потери близких, работы, имущества, лишения родительской любви, морального притеснения, издевательства, ущемления прав и т. д. По тяжести такую депрессию подразделяют на невротическую и реактивную [53]. Клиническая картина реактивной депрессии характеризуется обычно коротким периодом оцепенения, нарушением сна, снижением аппетита и массы тела с последующим нарастанием аффективных расстройств, чувства вины и раскаяния в конкретной ситуации, вызвавшей депрессию. Когда острота переживаний стихает, больные могут переключаться с психогенной ситуации на свое здоровье, что зачастую приводит к развитию ипохондрической симптоматики.



При невротической депрессии эмоциональные нарушения менее выражены, не достигают состояния ступора, мрачной безысходности и бесперспективности, доходящей до нежелания жить. Суицидальные мысли при невротической депрессии представлены обычно на вербальном уровне и вызваны пессимистической оценкой будущего и временным отсутствием утешающей перспективы. У таких больных часто нарушено засыпание из-за постоянных воспоминаний, связанных с травмирующей ситуацией, сон поверхностный, с пробуждениями.

Психогенная депрессия у женщин в период климактерия часто сопровождается тревогой, перепадом и прибавкой веса, климактерическими соматовегетативными симптомами [53], что соответствует клинике АтД.

В зарубежной литературе встречается информация о том, что симптомы АтД могут появляться после сильного стресса и это может быть оценено как значимый реактивный компонент в генезе АтД [54]. Существует мнение, что АтД возникает как реакция декомпенсации в ответ на действие стрессогенных факторов [17, 30, 35, 42, 52]. Поэтому такие признаки АтД, как реактивность настроения и повышенная чувствительность к межличностным проблемам, требуют дальнейшего изучения и уточнения их роли в генезе АтД, особенно в составе психогенных депрессий.

#### Лечение АтД

Хотя изначально к АтД относили те случаи, которые лучше поддавались ЭСТ [1], эффективность ее применения оценивалась неоднозначно, так как не проводились масштабные сравнительные исследования в этой области. В 2008 г. М.М. Husain и соавт. [55] изучили результаты лечения с применением билатеральной ЭСТ у пациентов с большим депрессивным расстройством (диагноз по DSM-5), разделенных на типичную ( $n=453$ ) и атипичную ( $n=36$ ) группы. Ремиссия была получена у 67,1% пациентов с типичной депрессией и у 80,6% с АтД, что подтверждает эффективность применения ЭСТ при АтД.

Как упоминалось ранее, АтД отличалась положительным ответом на терапию ингибиторами МАО, в частности ипрониазидом [2]. Однако в настоящее время эта группа препаратов практически не применяется в нашей стране в связи с большим перечнем ограничений и высоким риском побочных эффектов. В отличие от них, хорошо себя зарекомендовала группа антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Эффективность флуоксетина при АтД составляет 51–60% [56, 57]. В открытом сравнительном исследовании продемонстрирована почти одинаковая эффективность флуоксетина и фенелзина при АтД [58]. При сравнении эффективности флуоксетина и моклобемида в лечении АтД положительная динамика отмечалась у 60% больных, получавших флуоксетин, и 71% леченных моклобемидом [59].

Данные об обоснованной эффективности СИОЗС при АтД подтверждаются результатами исследования

громкости слуховых вызванных потенциалов (Loudness Dependence of Auditory Evoked Potentials, LDAEP), которые регистрировались на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и были сильнее у пациентов с АтД, чем у пациентов без ее симптомов. А поскольку LDAEP считается биомаркером активности серотонина, эти результаты свидетельствуют об относительно недостаточной серотонинергической активности у пациентов с АтД, что объясняет, в свою очередь, наличие реактивности настроения [60], а также тревожно-фобических расстройств, гиперфагии и различных алгий в клинической картине АтД.

Такие симптомы АтД, как перепады и сонливость, а также «вялость» (усталость), характерные также для сезонного аффективного расстройства (диагноз по DSM-5), пытались лечить с использованием световой терапии, но результаты оказались отрицательными [61].

Положительный эффект получен при увеличении уровня физической нагрузки на фоне психофармакотерапии у пациентов с депрессией, что сопровождалось постепенным уменьшением гиперсомнии и индекса массы тела, в большей степени при АтД, чем при меланхолической депрессии [62].

Психотерапия, особенно когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), широко используется при АтД. Ее позитивное влияние у таких пациентов было показано в сравнительном исследовании психотерапии и антидепрессантов – фенелзина [63], сертралина [64–66]. J.C. Fournier и соавт. [67] изучали динамику симптомов депрессии на протяжении 16-недельного курса лечения пароксетином или КПТ. Оба метода уменьшали когнитивные и суицидальные симптомы, однако КПТ в большей степени влияла на атипично-вегетативные симптомы, чем антидепрессанты.

Лечение АтД у пациентов с различными нозологиями требует персонализированного подхода с учетом клинической картины, нейробиологического субстрата, личностных особенностей, а также гендерной и возрастной принадлежности. Поскольку пациенты с АтД чаще страдают ожирением [68] и имеют резистентность к лептину, им следует назначать препараты, которые не влияют на аппетит и массу тела [69].

#### Заключение

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования АтД, до сих пор не существует единых критериев ее выделения в самостоятельную клиническую форму. Разные диагностические подходы влекут за собой значительные расхождения в результатах эпидемиологических исследований, классификации аффективных нарушений. Недостаточно изучены нейробиологические механизмы АтД, гендерные особенности, связь с биологическими ритмами (суточными, сезонными) и полярностью в течении аффективных расстройств. Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать совершенствованию диагностики и лечения депрессивных расстройств, а также их профилактики.

1. Huston PE, Locker LM. Manic-depressive psychosis; course when treated and untreated with electric shock. *Arch Neurol Psychiatry*. 1948 Jul;60(1):37-48.
2. West ED, Dally PJ. Effect of iproniazid in depressive syndromes. *Br Med J*. 1959 Jun 13; 1(5136):1491-4.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5<sup>th</sup> ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
4. Крылов ВИ. Аффективные расстройства. Междисциплинарный подход. В кн.: Сборник научных трудов, посвященный памяти профессора Ю.Л. Нуллера. Санкт-Петербург: НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2009. С. 102-7. [Krylov VI. Affective disorders. Interdisciplinary approach. In: *Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennyi pamyati professora Yu.L. Nullera* [Collection of scientific proceedings dedicated to professor Yu. L. Nuller]. Saint-Petersburg: NIPNI im. V.M. Bekhtereva; 2009. P. 102-7].
5. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. Ленинград: Медицина; 1981. 207 с. [Nuller Yu.L. *Depressiya i depersonalizatsiya* [Depression and depersonalization]. Leningrad: Meditsina; 1981. 207 p.]
6. Тиганов АС, редактор. Руководство по психиатрии. Том 1. Москва: Медицина; 1999. 712 с. [Tiganov AS, editor. *Rukovodstvo po psikiatrii* [Guide to psychiatry]. Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1999. 712 p.]
7. Корзнев АВ, Абриталин ЕЮ. Преодоление резистентности депрессивных расстройств методом нейроэлектростимуляции. Бюллетень СО РАМН. 2010;30(5):30-2. [Korzenev AV, Abritalin EYu. Overcoming of depressive disorders resistance using neuroelectrostimulation. *Byulleten' SO RAMN*. 2010; 30(5):30-2. (In Russ.)].
8. Краснов ВН. Расстройства аффективного спектра. Москва: Практическая медицина; 2011. 432 с. [Krasnov VN. *Rasstroistva affektivnogo spectra* [Disorders of the affective spectrum]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2011. 432 p.]
9. Мосолов СН. Атипичные депрессии. Медицина для всех. 1997;2(4):19-21. [Mosolov SN. Atypical depressions. *Meditsina dlya vseh*. 1997;2(4):19-21. (In Russ.)].
10. Смудевич АБ. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. Москва: МИА; 2007. 256 с. [Smulevich AB. *Depressii v obshchei meditsine: Rukovodstvo dlya vrachei* [Depression in General medicine: a guide for doctors]. Moscow: MIA; 2007. 256 p.]
11. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотр. Женева, ВОЗ. Москва: Медицина; 1995. Том 1. С. 338, 342-354. [МКБ-10. *Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em, 10 peresmotr. Zheneva, VOZ* [ICD-10. International statistical classification of diseases and related health problems, 10 revision. Geneva, WHO]. Moscow: Meditsina; 1995. Vol. 1. P. 338, 342-354].
12. Dorota Lojko, Janusz K Rybakowski. Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Sep 20;13:2447-2456. doi: 10.2147/NDT.S147317. eCollection 2017.
13. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002;7(3):254-75.
14. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4<sup>th</sup> edition. New York: Cambridge University Press; 2013. P. 55-73.
15. Fulton S, Pissios P, Manchon RP. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron*. 2006 Sep 21;51(6):811-22.
16. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*. 2006 Sep 21; 51(6):801-10.
17. Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW. Depression with atypical features in the national comorbidity survey: classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Aug;60(8):817-26.
18. Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Melancholia and atypical depression in the Zurich study: epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidity and personality. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(433):72-84.
19. Lee S, Ng KL, Tsang A. Prevalence and correlates of depression with atypical symptoms in Hong Kong. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009 Dec; 43(12):1147-54. doi: 10.3109/00048670903279895.
20. Тювина НА, Балабанова ВВ, Воронина ЕО. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):75-9. [Tyuvina NA, Balabanova VV, Voronina EO. Gender features of depressive disorders in women. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):75-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-75-79
21. Stewart JW, McGrath PJ, Rabkin JG, Quitkin FM. Atypical depression. A valid clinical entity? *Psychiatr Clin North Am*. 1993 Sep; 16(3):479-95.
22. Nierenberg AA, Alpert JE, Pava J, et al. Course and treatment of atypical depression. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 18:5-9.
23. Agosti V, Stewart JW. Atypical and non-atypical subtypes of depression: comparison of social functioning, symptoms, course of illness, co-morbidity and demographic features. *J Affect Disord*. 2001 Jun;65(1):75-9.
24. Blanco C, Vesga-Lopez O, Stewart JW, et al. Epidemiology of major depression with atypical features: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry*. 2012 Feb;73(2): 224-32. doi: 10.4088/JCP.10m06227. Epub 2011 Sep 6.
25. Withers AC, Tarasoff JM, Stewart JW. Is depression with atypical features associated with trauma history? *J Clin Psychiatry*. 2013 May;74(5):500-6. doi: 10.4088/JCP.12m07870.
26. Angst J, Gamma A, Sellaro R, et al. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J Affect Disord*. 2002 Nov;72(2):125-38.
27. McGinn LK, Asnis GM, Suchday S, Kaplan M. Increased personality disorders and Axis I comorbidity in atypical depression. *Compr Psychiatry*. 2005 Nov-Dec;46(6):428-32.
28. Lasserre AM, Glaus J, Vandeleur CL, et al. Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: a prospective, population-based study. *JAMA Psychiatry*. 2014 Aug;71(8): 880-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.411.
29. Lamers F, Beekman AT, van Hemert AM, et al. Six-year longitudinal course and outcomes of subtypes of depression. *Br J Psychiatry*. 2016 Jan;208(1):62-8. doi: 10.1192/bjp.bp.114.153098. Epub 2015 Aug 20.
30. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, et al. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*. 2013 Jun;18(6):692-9. doi: 10.1038/mp.2012.144. Epub 2012 Oct 23.
31. Milaneschi Y, Lamers F, Bot M, et al. Leptin dysregulation is specifically associated With Major depression With atypical features: evidence for a mechanism connecting obesity and depression. *Biol Psychiatry*. 2017 May 1; 81(9):807-814. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.10.023. Epub 2015 Nov 17.
32. Perugi G, Toni C, Traverso MC, Akiskal HS. The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):87-98.
33. Perugi G, Toni C, Passino MC, et al. Bulimia nervosa in atypical depression: The mediating role of cyclothymic temperament. *J Affect Disord*. 2019 Dec 1;259:91-97. doi: 10.1016/j.jad.2019.08.057. Epub 2019 Aug 19.
34. Chopra KK, Bagby MR, Dickens S, et al. Dimensional approach to personality in atypical depression. *Psychiatry Res*. 2005 Apr 15; 134(2):161-7.
35. Benazzi F. Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry*. 1999 Jan-Feb;40(1):80-3.
36. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(2):62-5.
37. Тювина НА, Коробкова ИГ. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; (8)1:22-8. [Tyuvina NA, Korobkova IG. Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8)1: 22-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-22-28
38. Stewart J. Atypical depression: history and future. *Psychiatr Ann*. 2014;44(12):557-62.
39. Benazzi F. Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000; 250(1):53-5.

40. Benazzi F. Atypical bipolar II depression compared with atypical unipolar depression and nonatypical bipolar II depression. *Psychopathology*. 2000 Mar-Apr;33(2):100-2.
41. Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Atypical depressive syndromes in varying definitions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Feb;256(1):44-54. Epub 2005 Jul 27.
42. Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D, et al. Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: results of the Polish DEP-BI study. *Psychopathology*. 2007;40(3):153-8. Epub 2007 Feb 22.
43. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, et al. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 1997 May;58(5):212-6.
44. Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Serv*. 2001 Jan;52(1):51-5.
45. Corwell W. Bipolar II disorder: The importance of hypomania. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 1999.
46. Pae CU, Tharwani H, Marks DM, et al. Atypical depression: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2009 Dec;23(12):1023-37. doi: 10.2165/11310990-000000000-00000.
47. Tam EM, Lam RW, Robertson HA, et al. Atypical depressive symptoms in seasonal and non-seasonal mood disorders. *J Affect Disord*. 1997 Jun;44(1):39-44.
48. Juruena MF, Cleare AJ. Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. *Braz J Psychiatry*. 2007 May;29 Suppl 1:S19-26.
49. Detre T, Himmelhoch J, Swartzburg M. Hypersomnia and manic-depressive disease. *Am J Psychiatry*. 1972 Apr;128(10):1303-5.
50. Akiskal HS, Benazzi F. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *J Affect Disord*. 2005 Feb;84(2-3):209-17.
51. Петрунько ОВ, Швецова АВ, Магонова ЕГ, Хамарханова АА. Атипичная симптоматика в клинике монополярной депрессии. Сибирский медицинский журнал. 2009;(5):72-5. [Petrun'ko OV, Shvetsova AV, Magonova EG, Khamarkhanova AA. Atypical symptoms of bipolar depression. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2009;(5):72-5. (In Russ.)].
52. Аведисова АС, Марачев МП. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(3):18-24. [Avedisova AS, Marachev MP. Clinical typology of atypical depression and its relation to bipolar disorder. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(3):18-24. (In Russ.)].
53. Тювина НА. Дифференциальная диагностика и лечение депрессивных расстройств у женщин в период климактерия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):66-71. [Tyuvina NA. The differential diagnosis and treatment of depressive disorders in menopausal women. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2011;3(1):66-71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-137
54. Farabaugh AH, Mischoulon D, Fava M, et al. The potential relationship between levels of perceived stress and subtypes of major depressive disorder (MDD). *Acta Psychiatr Scand*. 2004 Dec;110(6):465-70.
55. Husain MM, McClintock SM, Rush AJ, et al. The efficacy of acute electroconvulsive therapy in atypical depression. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):406-11.
56. Keller J, Schatzberg AF, Maj M. Current issues in the Classification of Psychotic Major Depression. *Schizophr Bull*. 2007 Jul;33(4):877-85. Epub 2007 Jun 4.
57. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, et al. Phenomenology and prognostic significance of delusions in major depressive disorder: a 10-year prospective follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2007 Sep;68(9):1411-7.
58. Pande AC, Birkett M, Fechner-Bates S, et al. Fluoxetine versus phenelzine in atypical depression. *Biol Psychiatry*. 1996 Nov 15;40(10):1017-20.
59. Lonnqvist J, Sihvo S, Syvalahti E, Kiviruusu OJ. Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial. *J Affect Disord*. 1994 Nov;32(3):169-77.
60. Lee SH, Park YC, Yoon S, et al. Clinical implications of loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with atypical depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Oct 3;54:7-12. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.05.010. Epub 2014 May 24.
61. Stewart JW, Quitkin FM, Terman M, Terman JS. Is seasonal affective disorder a variant of atypical depression? Differential response to light therapy. *Psychiatry Res*. 1990 Aug;33(2):121-8.
62. Rethorst CD, Tu J, Carmody TJ, et al. Atypical depressive symptoms as a predictor of treatment response to exercise in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2016 Aug;200:156-8. doi: 10.1016/j.jad.2016.01.052. Epub 2016 Apr 23.
63. Mercier MA, Stewart JW, Quitkin FM. A pilot sequential study of cognitive therapy and pharmacotherapy of atypical depression. *J Clin Psychiatry*. 1992 May;53(5):166-70.
64. Jarrett RB, Schaffer M, McIntire D, et al. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 May;56(5):431-7.
65. Jarrett RB, Kraft D, Schaffer M, et al. Reducing relapse in depressed outpatients with atypical features: a pilot study. *Psychother Psychosom*. 2000 Sep-Oct;69(5):232-9.
66. Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, et al. Treatment of atypical depression: post-hoc analysis of a randomized controlled study testing the efficacy of sertraline and cognitive behavioural therapy in mildly depressed outpatients. *Eur Psychiatry*. 2010 Dec;25(8):491-8. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.01.010. Epub 2010 Jun 8.
67. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Differential change in specific depressive symptoms during antidepressant medication or cognitive therapy. *Behav Res Ther*. 2013 Jul;51(7):392-8. doi: 10.1016/j.brat.2013.03.010. Epub 2013 Apr 12.
68. Buzuk G, Lojko D, Owecki M, et al. Depression with atypical features in various kinds of affective disorders. *Psychiatr Pol*. 2016;50(4):827-838. doi: 10.12740/PP/44680.
69. Milaneschi Y, Lamers F, Bot M, et al. Leptin dysregulation is specifically associated with major depression with atypical features: evidence for a mechanism connecting obesity and depression. *Biol Psychiatry*. 2017 May 1;81(9):807-814. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.10.023. Epub 2015 Nov 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.02.2020/4.03.2020/7.03.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1407>

Вербицкая М.С. <https://orcid.org/0000-0002-7394-8623>

Столярова А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-9611-0762>



# История миансерина и мirtазапина: изучение нейрохимической активности и определение положения в классификации антидепрессантов

Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г., Морозова В.Д.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 и кафедра психиатрии и наркологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Систематизирована история изучения нейрохимической активности миансерина и мirtазапина. Показано, что единое признание получила концепция развития антидепрессивного эффекта этих препаратов за счет стимуляции высвобождения в синаптическую щель норадреналина. Данные о проявлении их тимолептического действия вследствие стимуляции высвобождения в синаптическую щель серотонина оспаривались. Другие нейрохимические теории развития антидепрессивной активности миансерина и мirtазапина не доказаны или отвергнуты. Обобщена история определения положения миансерина и мirtазапина в классификации антидепрессантов. Показана неоднозначность подходов к данному вопросу. Как оказалось, правомерность использования термина «норадреналинергический и специфический серотонинергический антидепрессант» подвергалась критике. На основании анализа исторических фактов определена рациональность отнесения миансерина и мirtазапина в одну нейрохимическую группу и ее обозначение термином «стимуляторы высвобождения норадреналина и (предположительно) серотонина – блокаторы  $\alpha_2$ -адренорецепторов и серотониновых 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов».

**Ключевые слова:** миансерин; мirtазапин;  $\alpha_2$ -адренорецепторы; серотониновые 5-HT<sub>2</sub>-рецепторы; норадреналин; серотонин; блокаторы  $\alpha_2$ -адренорецепторов; норадреналинергические и специфические серотонинергические антидепрессанты; стимуляторы высвобождения норадреналина и серотонина – блокаторы  $\alpha_2$ -адренорецепторов и серотониновых 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов; история антидепрессантов.

**Контакты:** Дмитрий Сергеевич Данилов; [clinica2001@inbox.ru](mailto:clinica2001@inbox.ru)

**Для ссылки:** Данилов ДС, Тюльпин ЮГ, Морозова ВД. История миансерина и мirtазапина: изучение нейрохимической активности и определение положения в классификации антидепрессантов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):104–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-104-108

## *The history of mianserin and mirtazapine: study of their neurochemical activity and determination of their position in the classification of antidepressants*

*Danilov D.S., Tyulpin Yu.G., Morozova V.D.*

*S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, University Clinical Hospital Three and Department of Psychiatry and Narcology, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow 11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia*

The paper systematizes the history of studying the neurochemical activity of mianserin and mirtazapine. The concept of the development of the antidepressant effect of these drugs, by stimulating the release of norepinephrine into the synaptic cleft, is shown to have gained unanimous acceptance. The data on manifestation of their thymoleptic effect due to stimulation of the release of serotonin into the synaptic cleft have been disputed. Other neurochemical theories of the development of the antidepressant activity of mianserin and mirtazapine have been unproven or rejected. The history of identifying the position of mianserin and mirtazapine in the classification of antidepressants has been generalized. The paper shows the ambiguity of approaches to this issue. As turned out, the legality of using the term «noradrenalinergic and specific serotonergic antidepressant» has been criticized. Analysis of historical facts has identified that it is rational to assign mianserin and mirtazapine to one neurochemical group and its designation by the term «norepinephrine and (presumably) serotonin release stimulators –  $\alpha_2$ -adrenergic receptor and serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor blockers».

**Keywords:** mianserin; mirtazapine;  $\alpha_2$ -adrenergic receptors; serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors; norepinephrine; serotonin;  $\alpha_2$ -adrenergic receptor blockers; noradrenalinergic and specific serotonergic antidepressants; norepinephrine and serotonin release stimulators –  $\alpha_2$ -adrenergic and serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor blockers; history of antidepressants.

**Contact:** Dmitry Sergeevich Danilov; [clinica2001@inbox.ru](mailto:clinica2001@inbox.ru)

**For reference:** Danilov DS, Tyulpin YuG, Morozova VD. The history of mianserin and mirtazapine: study of their neurochemical activity and determination of their position in the classification of antidepressants. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):104–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-104-108



Миансерин был синтезирован в 1966 г. в нидерландской фармацевтической компании Organon и в 1974 г. зарегистрирован в качестве антидепрессанта в Европе. Для применения в США он одобрен не был. Появление миансерина пошатнуло существовавшую в 50-е – 70-е гг. концепцию, в соответствии с которой антидепрессивное действие развивается исключительно за счет блокирования захвата моноаминов или ингибирования моноаминоксидазы, так как было установлено, что он не обладает такими эффектами.

Начиная с середины 70-х гг. стали поступать сообщения о том, что миансерин блокирует пресинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы в периферических тканях, а с начала 80-х гг. — о таком же его эффекте в головном мозге. Одним из основных доказательств того, что миансерин обладает этой активностью, послужили данные о его способности подавлять эффекты клонидина. Подчеркивалось, что в отношении пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов миансерин в десятки и даже сотни раз активнее, чем трициклические антидепрессанты (ТЦА). На стыке 70-х и 80-х гг. даже высказывалось предположение, что такое различие может определять большую эффективность лечения пациентов с депрессией миансерином по сравнению с ТЦА.

В первой половине 70-х гг. S.Z. Langer и его коллеги доказали, что блокада пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов приводит к усилению высвобождения норадреналина в синаптическую щель, это послужило лучшему пониманию механизма развития антидепрессивного эффекта миансерина. Сложилось представление о том, что вызванная миансерином блокада пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов приводит к повышению концентрации норадреналина в синаптической щели за счет активации его выброса. С начала 80-х гг., т. е. после разделения  $\alpha$ -адренорецепторов на подтипы, механизм развития антидепрессивного действия миансерина стали объяснять его способностью блокировать пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы [1].

Хотя исследования, проведенные в начале 70-х гг., не выявили способности миансерина влиять на обратный захват норадреналина, во второй половине 70-х — в 80-е гг. в ряде работ все-таки было установлено, что он угнетает захват норадреналина. Однако тогда считалось, что у миансерина этот эффект выражен гораздо слабее, чем у ТЦА. Позже — в конце XX в. — приводились данные о том, что активность миансерина в отношении белка — переносчика норадреналина всего лишь в 2 раза слабее, чем активность имипрамина, амитриптилина и кломипрамина, и примерно сопоставима с таковой милнаципрапа [2]. Однако, несмотря на довольно высокую оценку силы этого нейрхимического эффекта, при описании механизма действия миансерина внимание на нем обычно не акцентировалось.

В начале 80-х гг. J. Maj [3] предположил, что серотониновые рецепторы, расположенные на терминалях норадреналинергических нейронов, ответственны за регулирование высвобождения норадреналина в синаптическую щель. Тогда же окончательно оформилось понимание того, что миансерин является антагонистом серотониновых 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов и что, блокируя эти рецепторы, он усиливает выделение норадреналина в синаптическую щель. Таким образом, в это время способность миансерина усиливать норадреналинергическую передачу стала объясняться двумя механизмами — блокадой  $\alpha_2$ -адренорецепторов и блокадой серотониновых рецепторов, расположенных на терминалях норадреналинергических ней-

ронов. Однако в середине 80-х гг. были получены противоположные данные о том, что блокада миансерином пресинаптических серотониновых рецепторов не влияет на активность высвобождения серотонина в синаптическую щель [4].

В 1973 г. K. Starke и его коллеги предположили, что стимуляция норадреналином  $\alpha_2$ -адренорецепторов, расположенных на терминалях серотонинергических нейронов, приводит к угнетению высвобождения в синаптическую щель серотонина. Позже эта гипотеза была доказана экспериментально. На ней основывались опубликованные в 1983 г. данные о том, что миансерин подавляет процесс ингибирования высвобождения серотонина, вызванный введением экзогенного норадреналина [5]. Иными словами, представленные данные могли свидетельствовать о том, что блокада миансерином  $\alpha_2$ -адренорецепторов, расположенных на пресинаптических серотонинергических нейронах, вызывает усиление выброса серотонина в синаптическую щель.

Новый виток исследований, посвященных оценке способности миансерина влиять на высвобождение серотонина во внеклеточное пространство за счет блокады  $\alpha_2$ -адренорецепторов, относится к середине 90-х гг. Однако данные, полученные в этот период, оказались противоречивыми. Результаты одних исследований свидетельствовали о том, что миансерин усиливает высвобождение серотонина, других — что он не влияет на этот процесс. В 1996 г. сотрудники Organon продемонстрировали, что миансерин, созданный ими в 60-е гг., в отличие от мirtазапина, созданного ими же в 70-е гг., не воздействует на уровень внеклеточного серотонина [6]. После этого изучение способности миансерина активировать серотонинергическую нейротрансмиссию прекратилось на многие годы. Лишь в 2013 г. японские исследователи вновь показали, что введение миансерина (как и введение мirtазапина) не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина [7].

В 70-е гг. специалисты Organon синтезировали мirtазапин, молекула которого представляла собой видоизмененную молекулу миансерина — 6-азамиансерин. В 1994 г. мirtазапин был разрешен для лечения больных депрессией в Европе, а в 1996 г. он стал доступен для применения в США.

Нейрхимический механизм действия мirtазапина был изучен быстрее, чем миансерина. Во второй половине 80-х гг. предполагалось, что его антидепрессивный эффект развивается благодаря блокаде  $\alpha_2$ -адренорецепторов [8]. Считалось, что антагонизм мirtазапина к  $\alpha_2$ -адренорецепторам, расположенным на терминалях норадреналинергических нейронов, приводит к усилению выброса норадреналина в синаптическую щель.

В середине 90-х гг. была высказана точка зрения, подкрепленная результатами экспериментальных исследований, что блокада мirtазапином пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов, расположенных на терминалях серотонинергических нейронов, способствует усилению высвобождения в синаптическую щель серотонина [9]. Эти данные легли в основу широко распространенного в дальнейшем мнения о том, что антидепрессивное действие мirtазапина развивается благодаря не только стимуляции норадреналинергической системы, но и активации серотонинергической нейротрансмиссии.

В середине 90-х гг. активно изучалась способность мirtазапина воздействовать на серотониновые рецепторы. Было показано, что он является сильным антагонистом се-

ротониновых 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов [10]. Во второй половине 90-х гг. внимание многих исследователей сосредоточилось на оценке способности мirtазапина влиять на серотониновые 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы. Такой интерес был связан с выдвинутой в тот период гипотезой об участии этого типа рецепторов в реализации антидепрессивной активности тимолептиков. Было установлено, что мirtазапин обладает аффинитетом к 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам. Однако в дальнейшем оказалось, что такая его активность очень слаба [11] и поэтому клинически незначима.

Результаты, полученные в XXI в., изменили представление о мirtазапине как об антидепрессанте, активирующем серотонинергическую нейротрансмиссию. В 2000 г. M.J. Millan и соавт. [12] выяснили, что ни кратковременное, ни длительное применение мirtазапина не сопровождаются развитием такого эффекта. В 1999–2000 гг. H.J. Bengtsson и соавт. [13] писали: «...неожиданно, но работа в нашей лаборатории не смогла подтвердить способность мirtазапина усиливать высвобождение серотонина». Таким образом, результаты этих исследований опровергли данные, полученные в середине 90-х гг. сотрудниками Organon. После появления сообщений M.J. Millan и H.J. Bengtsson изучение воздействия мirtазапина на высвобождение серотонина было приостановлено. В 2013 г. японские ученые вновь сообщили, что введение мirtазапина и миансерина не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина [7].

Эволюцию определения положения миансерина и мirtазапина в нейрохимической классификации антидепрессантов трудно описать как стройную хронологическую последовательность событий. В течение всего периода их существования каждый из этих препаратов причисляли то к одной, то к другой классификационной единице, вместе их относили то к разным нейрохимическим систематическим категориям (гораздо чаще), то к антидепрессантам одной нейрохимической группы (реже). Вероятно, такие разногласия были связаны не столько с объективными данными об особенностях нейрохимического действия миансерина и мirtазапина на различных этапах его изучения, сколько с недостаточной осведомленностью о нем специалистов или даже, возможно, с их заинтересованностью в большей популяризации эффектов одного из этих тимолептиков. Такие разногласия сохраняются до сих пор (хотя анализ истории изучения нейрохимической активности миансерина и мirtазапина свидетельствует больше о схожести их нейрохимической активности, чем о ее различии).

В 1995 г. T. de Boer [10] впервые назвал мirtазапин норадреналинергическим и специфическим серотонинергическим антидепрессантом. В дальнейшем такая характеристика мirtазапина получила очень широкое распространение. Этот термин общепринят до сих пор для обозначения отдельной группы антидепрессантов, первым и единственным представителем которой обычно называют мirtазапин. Несмотря на то, что история изучения способности мirtазапина активировать серотонинергическую нейротрансмиссию фактически повторила историю оценки этого эффекта у миансерина, в отличие от мirtазапина, термин «норадреналинергический и специфический серотонинергический антидепрессант» применительно к миансерину почти не использовался. В литературе нам удалось найти лишь несколько источников, в которых миансерин (вместе с мirtазапином) обозначался бы этим понятием.

В XXI в. было высказано мнение, что широко используемое обозначение мirtазапина как «норадреналинергического и специфического серотонинергического антидепрессанта» неоправданно, так как не существует убедительных доказательств его (как и миансерина) способности изменять концентрацию серотонина в синаптической щели [14, 15]. Эта точка зрения была обоснована тем, что первоначальные данные о подобной активности мirtазапина, полученные специалистами Organon, в дальнейшем не были подтверждены независимыми исследователями.

Во второй половине 90-х гг., учитывая способность мirtазапина одновременно воздействовать на норадреналинергическую и серотонинергическую системы, сотрудники Organon и другие исследователи стали называть его антидепрессантом «двойного действия». Они приравнивали профиль его нейрохимической активности к профилю нейрохимической активности венлафаксина [16]. Отношение к мirtазапину как к антидепрессанту двойного действия сохранилось и в XXI в.: при классификации антидепрессантов его иногда рассматривают в одной группе с антидепрессантами двойного действия — венлафаксином, милнаципраном и дулоксетином.

В 1998 г. J.P. Feighner [17] назвал мirtазапин «мультирецепторным антидепрессантом», поставив его в один ряд с тразодоном, нефазодоном и, вероятно ошибочно, с бупропионом и венлафаксином. Он подчеркнул, что такая классификация отражает способность перечисленных антидепрессантов прямо воздействовать на рецепторы моноаминов, участвующих в развитии антидепрессивного эффекта. Характеристика мirtазапина как «мультирецепторного антидепрессанта» распространения не получила, хотя в наши дни иногда выделяется смешанная классификационная единица «антидепрессанты, действующие на рецепторные мишени», в которой мirtазапин объединяется, например, с тразодоном и агомелатином [18].

Положение миансерина в нейрохимической классификации тимолептиков на всем протяжении его существования было более определенным, чем мirtазапина. Акцент (с некоторыми вариациями) делался только на его норадреналинергическую активность. Миансерин причисляли к группам: «антидепрессанты со специфическим норадреналинергическим действием» (наряду с виллоксазином и метапрамином, но не с мапротилином); «селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина» (наряду с мапротилином), вероятно не вполне обоснованно, или «селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина/антагонисты норадреналина» (наряду с мапротилином); «блокаторы  $\alpha_2$ -адренорецепторов» (наряду с сепиптилином).

Хотя при классификации антидепрессантов большинство исследователей не объединяли миансерин и мirtазапин в одну нейрохимическую группу, некоторые специалисты все-таки рассматривали их как соединения, схожие по нейрохимической активности. Ряд исследователей даже высказывал мнение об отсутствии различий в профиле и силе нейрохимической активности миансерина и мirtазапина, которые могли бы иметь клиническое значение [14].

Начиная с 80-х — 90-х гг., учитывая представление о том, что антидепрессивный эффект миансерина и мirtазапина развивается благодаря их способности блокировать  $\alpha_2$ -адренорецепторы, каждый из них нередко обозначали термином «блокатор  $\alpha_2$ -адренорецепторов». Не раз  $\alpha_2$ -адреноблокирующая активность миансерина и мirtазапина становилась

критерием, по которому их относили к одной группе и отделяли от других групп тимолептиков при планировании экспериментальных исследований [6]. Однако обнаружить источники, в которых бы при классификации антидепрессантов миансерин и мirtазапин строго объединялись в группу «блокаторы  $\alpha_2$ -адренорецепторов», не удалось.

В 1995 г. С.Н. Мосолов [19] охарактеризовал миансерин и мirtазапин как тимолептики рецепторного действия с одинаковым профилем нейрoхимической активности (хотя ошибочно причислял их к «блокаторам пресинаптического захвата» наряду с ТЦА и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина). В 1999 г. Ф.Д. Яничка и его американские коллеги [20] описывали два этих препарата в одном подразделе — «мirtазапин и миансерин», тем самым фактически объединяя их в единую группу. В 2001 г. Р. Балдессарини [2] и в 2005 г. S. Montgomery [21] включили миансерин и мirtазапин в группу блокаторов  $\alpha_2$ -, 5HT2- и 5HT3-рецепторов. В 2001 г. К.С. Раевский [22] и в 2005 г. М.П. Андрусенко [23] рассматривали миансерин и мirtазапин в группе «антидепрессанты преимущественно с рецепторным действием», подчеркивая, что миансерин стал ее родоначальником. В 2010 г. С.Н. Мосолов [24] относил миансерин и мirtазапин к группе «антагонисты серотониновых и  $\alpha_2$ -адренорецепторов», хотя и к разным ее подгруппам.

В 2018 г. авторы российского национального руководства «Психиатрия» объединили миансерин и мirtазапин в группу «антагонисты серотониновых и  $\alpha_2$ -адренорецепторов», хотя разнесли их в разные подгруппы [25]. Наконец, в этом же году В.Л. Козловский [26] объединил миансерин и мirtазапин в группу «антагонисты рецепторов — либераторы высвобождения моноаминов». В конце 2019 г. на сайте Российского общества психиатров был размещен проект клинических рекомендаций «Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство» [27]. В нем миансерин и мirtазапин, вероятно, впервые в российской истории были отнесены к одной группе — «норадреналинергические и специфические серотонинергические антидепрессанты».

Факт объединения в 2019 г. в проекте клинических рекомендаций «Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство» миансерина и мirtазапина в единую группу свидетельствует об осознании психиатрами значительного сходства нейрoхимической активности обоих тимолептиков. Однако, учитывая спорность данных об их способности стимулировать серотонинергическую систему, такое название не является оптимальным. По всей видимости, пока наиболее удачным остается определение, предложенное в 2018 г. В.Л. Козловским, поскольку оно наиболее полно и правильно описывает механизм действия обоих антидепрессантов, а также схожесть их нейрoхимической активности.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что история изучения нейрoхимической активности

миансерина и мirtазапина богата событиями. Это связано с многокомпонентностью и неоднозначностью их нейрoхимического действия. Обсуждались различные механизмы развития их тимолептического эффекта: первичная блокада пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов с последующим усилением выброса норадреналина в синаптическую щель; первичная блокада пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов с последующим усилением выброса серотонина в синаптическую щель; первичная блокада пресинаптических серотониновых 5HT2-рецепторов с последующим усилением выброса норадреналина в синаптическую щель и др. Однако общее признание получил только эффект первичной блокады пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов с последующим усилением выброса норадреналина в синаптическую щель. Остальные нейрoхимические эффекты оспариваются или отвергнуты.

Процесс определения положения миансерина и мirtазапина в нейрoхимической классификации антидепрессантов не был последовательным. Разные авторы относили каждый из них к различным группам антидепрессантов: «блокаторы  $\alpha_2$ -адренорецепторов», «антидепрессанты со специфическим норадреналинергическим действием», «селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина», «селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина/антагонисты норадреналина», «норадреналинергические и специфические серотонинергические антидепрессанты», «антидепрессанты двойного действия», «мультирецепторные антидепрессанты». Порой такое подразделение не было обоснованным с нейрoхимических позиций. Миансерин и мirtазапин почти никогда не объединяли в одну нейрoхимическую группу.

Анализ исторических фактов свидетельствует о рациональности причисления миансерина и мirtазапина к одной нейрoхимической группе и обозначения ее термином «антидепрессанты — стимуляторы высвобождения норадреналина и (предположительно) серотонина — блокаторы  $\alpha_2$ -адренорецепторов и серотониновых 5HT2-рецепторов». Такое обозначение подчеркивает: 1) сходство механизма развития тимолептической активности этих средств и антидепрессантов других групп — увеличение концентрации моноаминов в синаптической щели [вынесение словосочетания «стимуляторы высвобождения норадреналина и (предположительно) серотонина» на первое место в названии]; 2) противоречивость мнений о способности этих средств повышать концентрацию серотонина в синаптической щели (употребление в названии слова «предположительно»); 3) «пусковую», но не определяющую роль в реализации тимолептического действия и других клинических эффектов этих средств блокады  $\alpha_2$ -адренорецепторов и серотониновых 5HT2-рецепторов (постановка словосочетания «блокаторы  $\alpha_2$ -адренорецепторов и серотониновых 5HT2-рецепторов» на второе место в названии).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marshall RJ. The pharmacology of mianserin — an update. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15 Suppl 2:263S-268S.
2. Балдессарини Р. Медикаментозное лечение депрессии и тревожных расстройств. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Москва: Практика; 2006. С. 350-82.
3. [Baldessarini R. Medikamentoznoe lechenie depressii i trevozhnykh rasstroistv. V kn.: Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu. Moskva: Praktika; 2006. S. 350-82. In: *Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu* [Clinical pharmacology by Goodman and Gilman]. Moscow: Praktika; 2006. P. 350-82].
3. Maj J. Serotonergic mechanisms of antidepressant drugs. *Gesundheitswesen.* 2015 Nov; 77(11):880. doi: 10.1055/s-0035-1563376. Epub 2015 Nov 25.
4. Pettibone DJ, Pflueger AB. Effects of methiothepin and lysergic acid diethylamide on

- serotonin release in vitro and serotonin synthesis in vivo: possible relation to serotonin autoreceptor function. *J Neurochem*. 1984 Jul; 43(1):83-90.
5. Raiteri M, Maura G, Versace P. Functional evidence for two stereochemically different alpha-2 adrenoceptors regulating central norepinephrine and serotonin release. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983 Mar; 224(3):679-84.
6. de Boer TH, Nefkens F, van Helvoirt A, et al. Differences in modulation of noradrenergic and serotonergic transmission by the alpha-2 adrenoceptor antagonists, mirtazapine, mianserin and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996 May; 277(2):852-60.
7. Nagayasu K, Kitaichi M, Nishitani N, et al. Chronic effects of antidepressants on serotonin release in rat raphe slice cultures: high potency of milnacipran in the augmentation of serotonin release. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Nov; 16(10):2295-306. doi: 10.1017/S1461145713000771. Epub 2013 Aug 7.
8. de Boer TH, Maura G, Raiteri M, et al. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. *Neuropharmacology*. 1988 Apr; 27(4):399-408.
9. Westenberg HG. Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity? *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 Suppl 17:4-8.
10. de Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 Dec; 10 Suppl 4:19-23.
11. de Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57 Suppl 4:19-25.
12. Millan MJ, Gobert A, Rivet JM, et al. Mirtazapine enhances frontocortical dopaminergic and corticolimbic adrenergic, but not serotonergic, transmission by blockade of alpha2-adrenergic and serotonin2C receptors: a comparison with citalopram. *Eur J Neurosci*. 2000 Mar; 12(3):1079-95.
13. Bengtsson HJ, Kele J, Johansson J, et al. Interaction of the antidepressant mirtazapine with alpha2-adrenoceptors modulating the release of 5-HT in different rat brain regions in vivo. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2000 Nov; 362(4-5):406-12.
14. Gillman PK. A systematic review of the serotonergic effects of mirtazapine: implications for its dual action status. *Hum Psychopharmacol*. 2006 Mar; 21(2):117-25.
15. Gillman PK. Mirtazapine, a paradigm of mediocre science in a deficient regulatory environment. <https://psychotropic.com/mirtazapine-a-paradigm-of-mediocre-science/>
16. Pinder RM. Designing a new generation of antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1997; 391:7-13.
17. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 Suppl 4:4-11.
18. Сюняков ТС. Аффективные расстройства – междисциплинарная проблема. Новые возможности в диагностике, лечении и профилактике (обзор материалов конференции). Психиатрия и психофармакотерапия. 2012; 14(1):69-72. [Syunyakov TS. Affective disorders are an interdisciplinary problem. New opportunities in diagnostics, treatment and prevention (review of conference materials). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2012; 14(1):69-72. (In Russ.)].
19. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. Санкт-Петербург: МИА; 1995. 564 с. [Mosolov SN. *Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov* [Clinical use of modern antidepressants]. Saint-Petersburg: MIA; 1995. 564 p.].
20. Яничак ФД, Дэвис ДМ, Прескорн ШХ и др. Принципы и практика психофармакотерапии. Киев: Ника-Центр; 1999. 728 с. [Yanichak FD, Devis DM, Preskorn ShKh, et al. *Printsipy i praktika psikhofarmakoterapii* [Principles and practice of psychopharmacotherapy]. Kiev: Nika-Tsentr; 1999. 728 p.].
21. Montgomery S. Why do we need new and improved antidepressants? *Medicographia*. 2005; 27(3):213-6.
22. Раевский КС. Антидепрессанты: нейрохимические аспекты механизма действия. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; 3(5):162-6. [Raevskii KS. Antidepressants: neurochemical aspects of the mechanism of action. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2001; 3(5):162-6. (In Russ.)].
23. Андрусенко МП. Антидепрессанты: соотношение особенностей нейрохимического действия и клинических эффектов при лечении депрессий. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7(5):273-9. [Andrusenko MP. Antidepressants: correlation of neurochemical properties and clinical effects in the treatment of depression. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2005; 7(5):273-9. (In Russ.)].
24. Мосолов СН. Фармакотерапия психических расстройств. В кн.: Гофман АГ, редактор. Психиатрия: справочник практического врача. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-Информ; 2010. С. 371-445. [Mosolov SN. Pharmacotherapy of mental disorders. In: Gofman AG, editor. *Psikhiatriya: spravochnik prakticheskogo vracha* [Psychiatry: a Handbook of a practical physician]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-Inform; 2010. P. 371-445].
25. Александровский ЮА, Незнанов НГ, редакторы. Психиатрия: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1008 с. [Aleksandrovsii YuA, Neznanov NG, editors. *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo* [Psychiatry: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1008 p.].
26. Козловский ВЛ. Психотропные препараты: от теории к практике. Санкт-Петербург: Спецлит; 2018. 175 с. [Kozlovskii VL. *Psikhotropnye preparaty: ot teorii k praktike* [Psychotropic drugs: from theory to practice]. Saint-Petersburg: Spetslit; 2018. 175 p.].
27. Ахапкин РВ, Букреева НД, Вазагаева ТИ и др. Проект клинических рекомендаций «Депрессивный эпизод, Рекуррентной депрессивное расстройство». Российское общество психиатров. 2019. 67 с. [Akhapkin RV, Bukreeva ND, Vazagaeva TI, et al. The project of clinical recommendations «Depressive episode, Recurrent depressive disorder». *Rossiiskoe obshchestvo psikhiatrov*. 2019. 67 p.].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.01.2020/17.02.2020/21.02.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Данилов Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-9589-3707>

Тюльпин Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0003-2957-3956>

Морозова В.Д. <https://orcid.org/0000-0002-1148-7518>



# Оценка популяционной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в рамках общеевропейской программы SOS: фокус на ацеклофенак

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

С 2008 г. в рамках Седьмой рамочной программы Европейского союза по развитию научных исследований и технологий (2007–2013) группа международных экспертов проводит изучение популяционного риска серьезных осложнений, связанных с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП (проект Safety Of nonSteroidal anti-inflammatory drugs, SOS). За минувшее время опубликованы четыре масштабные работы, посвященные оценке индивидуального риска развития желудочно-кишечных кровотечений, сердечной недостаточности (СН), ишемического инсульта (ИИ) и инфаркта миокарда (ИМ) на фоне приема различных НПВП. По данным метаанализа 28 популяционных исследований, риск развития желудочно-кишечных кровотечений был минимальным для ацеклофенака: относительный риск – 1,43 (95% доверительный интервал, ДИ 0,65–3,15). Как показал анализ национальных баз данных Голландии, Италии, Германии и Великобритании, ацеклофенак не повышает риск госпитализации по поводу СН: отношение шансов (ОШ) – 1,03 (95% ДИ 0,91–1,15) и развития ИМ: ОШ 1,04 (95% ДИ 0,90–1,19). Риск ИИ при использовании ацеклофенака оказался несколько повышен – ОШ 1,17 (95% ДИ 0,98–1,39), однако статистически незначимо. Таким образом, согласно результатам общеевропейской программы SOS, ацеклофенак характеризуется очень низким риском развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; риск осложнений; желудочно-кишечное кровотечение; сердечная недостаточность; ишемический инсульт; инфаркт миокарда.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Для ссылки:** Каратеев АЕ. Оценка популяционной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в рамках общеевропейской программы SOS: фокус на ацеклофенак. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):109–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-109-113

## *Evaluation of the population safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the framework of the Pan-European SOS program: focus on aceclofenac*

Каратеев А.Е.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Since 2008, a group of international experts has been studying the population risk of serious complications of NSAIDs (the Safety Of nonSteroidal anti-inflammatory drugs (SOS) project) as part of the Seventh Framework Program of the European Union for Research and Technological Development (2007–2013). Four large-scale studies assessing the individual risk of gastrointestinal bleeding, heart failure (HF), ischemic stroke (IS), and myocardial infarction (MI) while taking various NSAIDs have been published over the past time. Meta-analysis of 28 population studies has shown that the risk of bleeding is minimal for aceclofenac: the relative risk is 1.43 (95% confidence interval (CI), 0.65–3.15). Analysis of national databases in the Netherlands, Italy, Germany, and the UK has indicated that aceclofenac does not increase the risk of hospitalization for heart failure (odds ratio (OR), 1.03; 95% CI, 0.91–1.15) and MI (OR, 1.04; 95% CI, 0.90–1.19). The risk of IS from the use of aceclofenac is slightly increased (OR, 1.17; 95% CI, 0.98–1.39), but is not statistically significant. Thus, according to the Pan-European SOS program, aceclofenac is characterized by a very low risk of gastrointestinal and cardiovascular events.

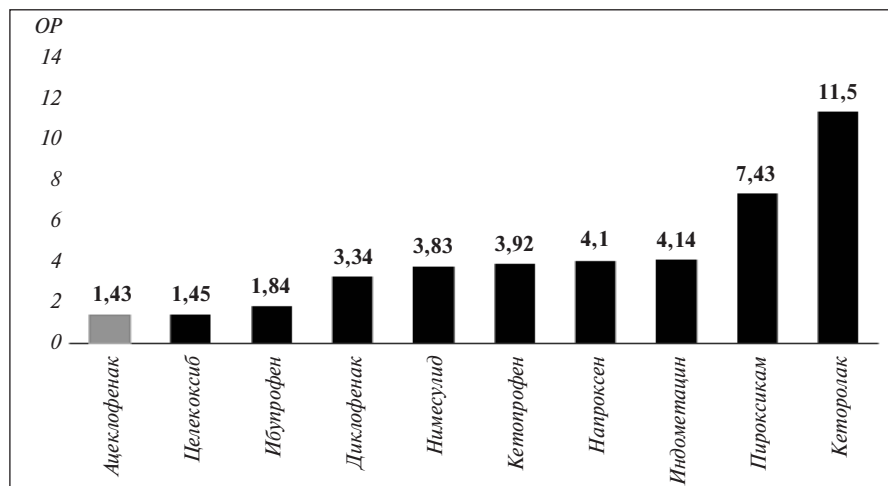
**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; risk of complications; gastrointestinal bleeding; heart failure; ischemic stroke; myocardial infarction.

**Contact:** Andrey Evgenyevich Karateev; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**For reference:** Karateev AE. Evaluation of the population safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the framework of the Pan-European SOS program: focus on aceclofenac. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):109–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-109-113

Современный человек не желает мириться с ограничениями, связанными с возрастом и болезнями. Даже при наличии хронических заболеваний или последствий травм подавляющее большинство жителей развитых стран настроены

на сохранение высокого качества жизни и социальной активности. Такая позиция определяет непримиримое отношение медицины и общества к боли – самому тягостному проявлению любой патологии, вызывающему основные



**Рис. 1.** Вероятность (ОР) развития желудочно-кишечного кровотечения при использовании различных НПВП, по данным метаанализа 28 популяционных исследований (адаптировано из [11])

страдания, ограничение трудоспособности, нарушение психического и физического благополучия. Боль, независимо от ее природы и характера, необходимо устранять максимально полно, анальгетическая терапия должна считаться одним из главных элементов медицинской помощи, а неадекватный или неполный контроль боли следует рассматривать как ущемление естественных прав человека [1–3]. Этот подход привел к широкому использованию анальгетиков как в клинической практике, так и в повседневной жизни и сделал обезболивающие средства одним из наиболее востребованных классов лекарственных препаратов.

К сожалению, анальгетические средства, как и любые другие медикаменты, способны провоцировать различные нежелательные реакции (НР), в том числе угрожающие жизни и здоровью пациентов. В последние десятилетия число НР, связанных с использованием обезболивающих препаратов, неуклонно росло, что не могло не вызвать серьезного беспокойства у мирового медицинского сообщества и организаторов здравоохранения. Одной из наиболее обсуждаемых тем в медицинской литературе стала так называемая опиоидная эпидемия – проблема значительного увеличения потребления наркотических анальгетиков среди онкологических больных, а, следовательно, и серьезных НР, обусловленных этими препаратами [4, 5]. С 2000 по 2016 г. число летальных исходов, связанных с приемом опиоидов, выросло в США на 345%, в Великобритании – на 12%, во Франции – на 146% [6].

Несколько ранее пристальное внимание руководителей здравоохранения привлекла проблема осложнений, вызванных применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [7]. Этот класс анальгетиков, несомненно, является самым популярным в мире. Так, в США с 2000 по 2007 г. ежегодно регистрировалось 143,3 млн назначений НПВП [8]. С 2006 по 2015 г. число назначений «неопиоидных анальгетиков» амбулаторным пациентам (от общего числа любых выписанных врачами препаратов) увеличилось в этой стране с 9,7 до 13,7% [9]. По данным европейских и американских ученых, НПВП регулярно используют более половины пациентов с остеоартритом и хронической неспецифической болью в спине – это основная группа лиц

с хронической болью в современной популяции [8, 10].

Как известно, применение НПВП ассоциируется с широким спектром осложнений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [7]. Повсеместное использование НПВП сделало эти НР глобальной медицинской и социальной проблемой. Поэтому решение вопросов оптимизации применения НПВП и контроля связанных с ними осложнений и вышло на государственный и даже надгосударственный уровень.

Так, в ходе Седьмой рамочной программы Европейского союза по развитию научных исследований и технологий (2007–2013 гг.) был предложен общеевропейский проект по

изучению популяционной частоты осложнений, ассоциированных с приемом НПВП. Это исследование получило «говорящее» название – SOS (Safety Of nonSteroidal anti-inflammatory drugs – безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов). Программа SOS предусматривала оценку и последующий метаанализ всех доступных эпидемиологических данных о частоте НР, связанных с НПВП, в популяциях различных стран мира [11].

Программа SOS стартовала в 2008 г. с анализа риска желудочно-кишечных кровотечений. Международная группа ученых оценила данные 28 популяционных работ, выполненных с 1991 по 2007 г., 3 из которых представляли собой когортные исследования, 10 – сгруппированные исследования случай-контроль и 15 – исследования случай-контроль. Охваченная метаанализом популяция суммарно включала 23,8 млн жителей Австралии, Великобритании, Венгрии, Дании, Испании, Италии, Канады, Новой Зеландии, США, Тайваня, Финляндии, Франции, Швеции и Японии. Относительный риск (ОР) желудочно-кишечных кровотечений был рассчитан для 16 различных НПВП. Опасность (ОР) развития этого серьезного осложнения существенно варьировалась при использовании разных препаратов: от 1,43 (95% доверительный интервал, ДИ 0,65–3,15) для ацеклофенака до 18,45 (95% ДИ 10,99–30,97) для азапропазона [11]. ОР желудочно-кишечного кровотечения для НПВП, которые используются в нашей стране, представлен на рис. 1. В целом авторы данного исследования отметили 3 наиболее безопасных НПВП: *ацеклофенак*, *целекоксиб* и *ибупрофен*: «Aceclofenac, celecoxib and ibuprofen (analgesic and anti-inflammatory doses combined) were the NSAIDs with the lowest RR». При этом, если риск желудочно-кишечного кровотечения при использовании ацеклофенака и целекоксиба оказался практически одинаковым – ОР 1,43 (95% ДИ 0,65–3,15) и 1,45 (95% ДИ 1,17–1,81), то для ибупрофена он был заметно выше – ОР 1,84 (95% ДИ 1,54–2,20) [11].

Следующим направлением в проекте SOS стало изучение частоты госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью (СН), одним из наиболее частых и тяжелых осложнений ССС. Источником информации для этой работы

служили национальные базы данных четырех европейских стран – Голландии (PHARMO), Италии (SISR и OSSIFF), Германии (GePaRD) и Великобритании (THIN), включавшие сведения об осложнениях ССС в общей популяции (37,4 млн человек), возникших с 1999 по 2010 г. Всего было отмечено 92 163 эпизода госпитализаций вследствие развития или прогрессирования СН, выбранный контроль составили лица соответствующего возраста и пола ( $n=8\ 246\ 403$ ). Была проведена оценка связи между приемом 27 различных НПВП и развитием данного осложнения с расчетом отношения шансов (ОШ) [12].

Согласно полученным данным, риск госпитализации по поводу СН был повышен для 9 НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид, пироксикам, рофекоксиб и эторикоксиб), причем в наименьшей степени – для напроксена (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,07–1,27) и в наибольшей – для кеторолака (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,66–2,02). Использование ацеклофенака не увеличивало риск развития СН (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,91–1,15; рис. 2) [12].

В рамках программы SOS было проведено также анализ влияния 32 различных НПВП на развитие ишемического инсульта (ИИ). Как и в предыдущей работе, материалом для анализа служили национальные базы данных Голландии, Италии, Германии и Великобритании. При этом к уже указанным выше базам данных добавилась еще одна голландская база данных – IPSC. Суммарно, исследование охватило популяцию из 32 млн жителей, из них 4 593 778 получали НПВП. С 1999 по 2010 г. в этой популяции было зафиксировано 49 170 случаев ИИ [13].

Согласно проведенным расчетам, риск ИИ был статистически значимо повышен при использовании 7 НПВП: кеторолака, диклофенака, индометацина, рофекоксиба, ибупрофена, нимесулида и мелоксикама. При этом самый высокий риск был показан для кеторолака: ОШ 1,46 (95% ДИ 1,19–1,78). На фоне приема ацеклофенака отмечалось небольшое увеличение вероятности развития ИИ – ОШ 1,17 (95% ДИ 0,98–1,39), однако оно не было статистически значимым по сравнению с популяционной частотой данного осложнения [13].

Последней на сегодня частью проекта SOS стало изучение связи между приемом НПВП и развитием наиболее часто и опасного осложнения со стороны ССС – инфаркта миокарда (ИМ). В этом исследовании также были использованы национальные базы данных Голландии, Италии, Германии и Великобритании, включавшие сведения более чем о 32 млн человек; с 1999 по 2011 г. среди них зафиксировано 8,5 млн пациентов, получавших 28 различных

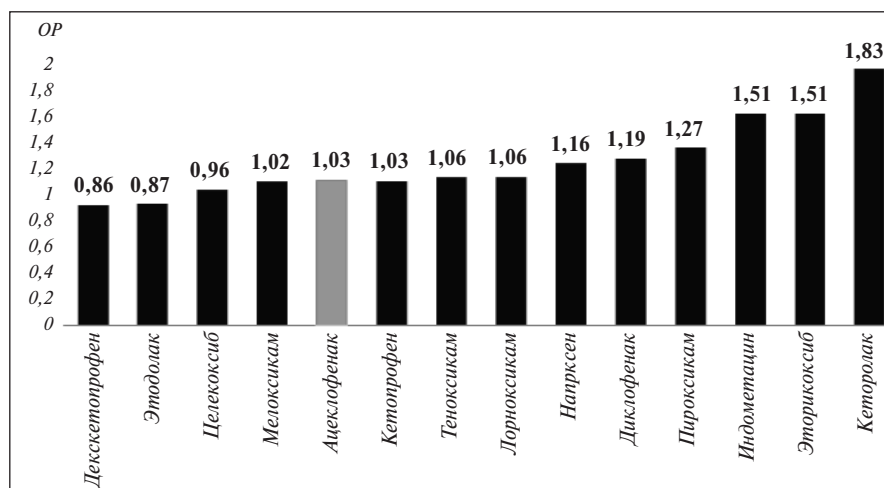


Рис. 2. Вероятность (ОР) госпитализации по поводу СН при использовании различных НПВП, по данным метаанализа 5 популяционных исследований (адаптировано из [12])

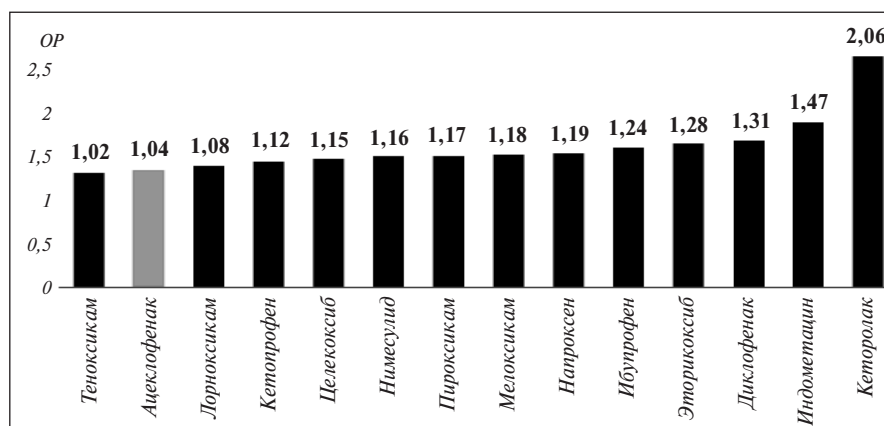


Рис. 3. Вероятность (ОР) развития ИМ при использовании различных НПВП, по данным метаанализа 6 популяционных исследований (адаптировано из [14])

НПВП. Суммарно на фоне приема этих препаратов было отмечено 79 553 эпизода ИМ. Для определения риска ИМ на каждый случай этого осложнения было подобрано не менее 100 контрольных случаев, соответствующих по возрасту и полу [14].

По данным метаанализа, статистически значимое повышение риска ИМ зафиксировано для 12 НПВП: кеторолака, индометацина, эторикоксиба, рофекоксиба, диклофенака, пироксикама, ибупрофена, напроксена, целекоксиба, мелоксикама, нимесулида и кетопрофена. При этом наиболее высокий риск ИМ отмечен при использовании кеторолака – ОШ 2,06 (95% ДИ 1,83–2,32). В то же время, как показали результаты исследования, рофекоксиб, который перестал применяться именно из-за высокого риска развития сердечно-сосудистых катастроф, ассоциировался с относительно умеренным повышением вероятности ИМ: ОШ 1,26 (95% ДИ 1,17–1,36). Прием ацеклофенака не сопровождался увеличением риска ИМ: ОШ 1,04 (95% ДИ 0,90–1,19; рис. 3) [14].

Анализ большого массива данных, полученных в ходе серии популяционных исследований, позволяет сделать вывод, что минимальный уровень серьезных НР отмечался на

фоне использования ацеклофенака. Этот препарат характеризовался самым низким риском развития желудочно-кишечных кровотечений; при его использовании фактически не отмечалось увеличения частоты ИМ и госпитализаций по поводу СН. Повышение риска развития ИИ на фоне приема ацеклофенака было недостоверным по сравнению с популяционным уровнем данного осложнения.

Важно отметить, что речь идет о весьма веских результатах, представленных международной группой экспертов и поддержанных Европейским медицинским агентством. Уровень доказательности данных, полученных в ходе метаанализа серии исследований, очень высок и превышает значимость результатов какого-либо одного популяционного или клинического исследования.

Важно напомнить, что ацеклофенак, имеющий, по данным проекта SOS, столь удачный профиль безопасности, является одним из наиболее популярных в мире НПВП. Он был создан исследовательским отделом испанской фирмы *Almirall Prodespharma S.A.* в 1983 г. и используется в клинической практике с 1993 г. Сегодня ацеклофенак зарегистрирован в 18 государствах Европейского союза – Болгарии, Бельгии, Великобритании, Венгрии, Голландии, Германии, Греции, Испании, Италии, Латвии, Литве, Португалии, Словакии, Румынии, Франции, Швеции, Эстонии и на Кипре [15]. Кроме того, он активно применяется в странах СНГ, а также в Индии, Южной Корее, Китае и Бразилии. Согласно данным, размещенным на сайте [www.drugs.com](http://www.drugs.com), в мире зарегистрирован 591 (!) коммерческий препарат, содержащий ацеклофенак, в том числе в комбинации с парацетамолом, диацереином, различными миорелаксантами и ингибиторами протонной помпы [16].

Эффективность ацеклофенака была подтверждена результатами большого числа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных клинических работ, в которых оценивалось его применение в реальной клинической практике. Это продемонстрировано М. Dolley и соавт. [17] в метаанализе 13 РКИ с активным контролем ( $n=3574$ ), а также в ряде наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований ( $n=142\,746$ ). Было показано, что ацеклофенак эффективно купирует боль у пациен-

тов с ревматическими и неревматическими заболеваниями и способствует улучшению функции пораженных суставов и позвоночника. По анальгетическому и противовоспалительному действию при наиболее распространенных ревматических заболеваниях (остеоартрите, ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите) он не уступал таким НПВП, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен, или превосходил их. Важно отметить, что число НР при использовании ацеклофенака, особенно со стороны ЖКТ, было достоверно меньше, чем при приеме других традиционных НПВП. Эффективность и относительная безопасность ацеклофенака подтверждена и в недавно опубликованном метаанализе 9 РКИ длительностью от 6 до 12 нед ( $n=2422$ ), в которых ацеклофенак 200 мг/сут сравнивали с диклофенаком 150 мг, напроксеном 1000 мг, пироксикамом 20 мг и парацетамолом 3 г/сут у больных остеоартритом [18].

Выводы о преимуществах ацеклофенака особенно важны для нашей страны, где он широко назначается в клинической практике, прежде всего, для лечения остеоартрита и неспецифической боли в спине [19]. Успешный опыт использования этого препарата в России подтверждает серия из 14 клинических исследований ацеклофенака (Аэртал), проводившихся нашими учеными с 2005 г. Анализ этих работ, включавших 4096 больных, показал хороший анальгетический эффект и благоприятный профиль безопасности ацеклофенака. Так, в среднем снижение интенсивности боли на фоне его приема составило  $52.9 \pm 15.9\%$ , а число НР –  $8.8\%$  (при использовании препаратов контроля –  $20.2\%$ ) [20].

Таким образом, европейская программа изучения осложнений со стороны ЖКТ и ССС при лечении НПВП – SOS, инициированная правительством Европейского союза, продемонстрировала, что одним из наиболее безопасных НПВП является ацеклофенак. Данные программы SOS наряду с результатами многочисленных РКИ и наблюдательных исследований, установивших хороший обезболивающий и противовоспалительный эффект ацеклофенака, позволяют говорить о целесообразности его широкого применения как препарата «первой линии» при наиболее распространенных заболеваниях суставов и позвоночника.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- De Lima L, Radbruch L. The International Association for Hospice and Palliative Care: Advancing Hospice and Palliative Care Worldwide. *J Pain Symptom Manage.* 2018 Feb;55(2S):S96-S103. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.03.023. Epub 2017 Aug 8.
- Brennan F, Carr D, Cousins M. Access to Pain Management—Still Very Much a Human Right. *Pain Med.* 2016 Oct;17(10):1785-1789.
- Lohman D, Schleifer R, Amon JJ. Access to pain treatment as a human right. *BMC Med.* 2010 Jan 20;8:8. doi: 10.1186/1741-7015-8-8.
- Abbasi AB, Salisbury-Afshar E, Berberet CE, et al. Opioid Prescribing Patterns Before Fatal Opioid Overdose. *Am J Prev Med.* 2020 Feb;58(2):250-253. doi: 10.1016/j.amepre.2019.09.022.
- Shipton EA, Shipton EE, Shipton AJ. A Review of the Opioid Epidemic: What Do We Do About It? *Pain Ther.* 2018 Jun;7(1):23-36. doi: 10.1007/s40122-018-0096-7. Epub 2018 Apr 6.
- Trouvin AP, Berenbaum F, Perrot S. The opioid epidemic: helping rheumatologists prevent a crisis. *RMD Open.* 2019 Aug 6;5(2):e001029. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001029. eCollection 2019.
- Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging.* 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
- Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, et al. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014 Sep;20(9):921-8.
- Vijay A, Rhee TG, Ross JS. U.S. prescribing trends of fentanyl, opioids, and other pain medications in outpatient and emergency department visits from 2006 to 2015. *Prev Med.* 2019 Jun;123:123-129. doi: 10.1016/j.ypmed.2019.03.022. Epub 2019 Mar 17.
- Gore M, Tai KS, Sadosky A, et al. Use and costs of prescription medications and alternative treatments in patients with osteoarthritis and chronic low back pain in community-based settings. *Pain Pract.* 2012 Sep;12(7):550-60. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00532.x. Epub 2012 Feb 5.
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/116334700000000000000000.



12. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28; 354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
13. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018 Sep 19;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362. eCollection 2018.
14. Masclee GMC, Straatman H, Arfe A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.
15. List of nationally authorised medicinal products. Active substance(s): aceclofenac. 30 November 2017 EMA/787572/2017 Human Medicines Evaluation Division. <https://www.ema.europa.eu>
16. <https://www.drugs.com/international/aceclofenac.html>
17. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78.
18. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
19. Иголкина ЕВ, Чичасова НВ, Имаметдинова ГР. Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Современная ревматология. 2017;11(3):99-105. [Igolkina EV, Chichasova NV, Imametdinova GR. Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):99-105. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-99-105
20. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89-94. [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
13.02.2020/10.03.2020/16.03.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Гедеон Рихтер Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by Gedeon Richter. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

## «Маски» алкогольной полиневропатии

Пизова Н.В.

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

В статье рассматриваются аспекты клинических проявлений, диагностики и терапевтических подходов при алкогольной полиневропатии (ПНП). Представлены данные литературы о распространенности этого заболевания в разных странах, а также его частота у мужчин и женщин, злоупотребляющих алкоголем. Описаны основные факторы риска развития алкогольной ПНП, такие как недоедание, дефицит тиамина, прямая токсичность алкоголя и наличие алкоголизма в семье. Охарактеризованы важнейшие патогенетические механизмы развития ПНП. Особое внимание уделено клинической картине и диагностике основных форм ПНП – токсической алкогольной (результат прямого воздействия токсических метаболитов алкоголя) и тиамин-дефицитной алкогольной. Представлена тактика ведения пациентов с различными формами алкогольной ПНП, которая включает комплексное лечение и предусматривает воздействие на этиологический фактор заболевания – отказ от употребления алкоголя, сбалансированное питание с добавлением различных препаратов. С учетом имеющейся доказательной базы необходимо назначение таким пациентам витаминов группы В. Отдельное место в лечении занимают препараты альфа-липовой кислоты, оказывающие действие на периферическую и центральную нервную системы.

**Ключевые слова:** алкогольная полиневропатия; факторы риска; клиническая картина; диагностика; тактика ведения; альфа-липовая кислота.

**Контакты:** Наталия Вячеславовна Пизова; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

**Для ссылки:** Пизова НВ. «Маски» алкогольной полиневропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):114–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-114-118

### «Masks» of alcoholic polyneuropathy

Pizova N.V.

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl  
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

The paper considers the aspects of clinical manifestations, diagnosis, and therapeutic approaches in alcoholic polyneuropathy (PNP). It gives the data available in the literature on the prevalence of this disease in different countries and on the frequency of alcohol drinking in men and women. The author describes main risk factors for alcoholic PNP, such as malnutrition, thiamine deficiency, direct alcohol toxicity, and a familial history of alcoholism. She characterizes the most important pathogenetic mechanisms in the development of PNP. Particular attention is paid to the clinical presentations and diagnosis of main types of PNP, such as toxic alcoholic (due to directly toxic effects of alcohol metabolites) and alcohol-related thiamine-deficient ones. The paper presents the management tactics in patients with various types of alcoholic PNP, which include combination treatment and ensure the impact (alcohol refusal; balanced nutrition with the addition of various medications) on the etiologic factor of the disease. Taking into account the available evidence base, it is necessary to prescribe B-group vitamins to these patients. Alpha-lipoic acid preparations that have an effect on the peripheral and central nervous systems occupy a separate place in the treatment.

**Keywords:** alcoholic polyneuropathy; risk factors; clinical presentations; diagnosis; management tactics; alpha-lipoic acid.

**Contact:** Natalia Vyacheslavovna Pizova; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

**For reference:** Pizova NV. «Masks» of alcoholic polyneuropathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):114–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-114-118

### Эпидемиология, факторы риска, патогенез

Периферическая невропатия является широко распространенным патологическим состоянием, затрагивающим 2–7% населения [1]. Полиневропатия (ПНП) – заболевание периферической нервной системы, развивающееся в результате диффузного поражения периферических нервов (их аксонов либо миелиновой оболочки), которое приводит к инвалидности и оказывает негативное влияние на качество жизни больного [2]. К настоящему времени установлено более 100 причин ПНП [3–5]. ПНП, вероятно, является многофакторным заболеванием. Его возникновению, по-видимому, способствуют множественные (известные и неизвестные) причины [6]. Например, не у всех пациентов с сахарным диабетом или алкоголизмом разовьется ПНП, в то же время в клинической практике часто один фа-

ктор или заболевание, например сахарный диабет или злоупотребление алкоголем, рассматривается как основная (достаточная) причина ПНП.

В настоящее время трудно оценить истинную распространенность ПНП среди злоупотребляющих алкоголем. Так, в нескольких работах, включавших 2590 таких лиц, по данным клинического обследования, анамнеза и/или электрофизиологического исследования суммарная распространенность ПНП составила 44,2% (доверительный интервал 35,9–53%) [7]. Результаты российских исследований показали, что латентные бессимптомные формы ПНП обнаруживаются у 97–100% больных алкоголизмом [8]. В Тайване среди 520 лиц с периферическими невропатиями у 8,7% была выявлена невропатия алкогольной этиологии [9].

Алкогольная ПНП связана с несколькими факторами риска, среди которых недоедание, дефицит тиамина, прямая токсичность алкоголя и алкоголизм в семье [10–12], но неясно, что превалирует в развитии невропатии [13]. Алкогольная ПНП чаще встречается у часто и постоянно пьющих пациентов по сравнению с эпизодически пьющими [14]. В исследовании T. Wetterling [15], посвященном распространенности периферической невропатии у хронических алкоголиков (n=242), продемонстрирована ее более высокая частота у постоянно и часто пьющих (29,6 и 29,9% соответственно) по сравнению с эпизодически пьющими (11,3%). G. Vittadini [16] на основании изучения 296 пациентов было установлено, что длительность злоупотребления алкоголем является одним из наиболее важных факторов риска периферической ПНП: ее субъективные симптомы развиваются относительно быстро – уже через 1–5 лет, а тяжелые – после более 10 лет злоупотребления алкоголем. Одни авторы полагают, что частота алкогольной ПНП выше у женщин, [17], другие, наоборот, считают, что она чаще развивается у мужчин [16, 18].

В ряде исследований отмечено, что семейный анамнез злоупотребления алкоголем может быть одним из факторов риска возникновения алкогольной ПНП. A. Ammendola и соавт. [19] установили, что большая доля лиц, злоупотребляющих алкоголем и страдающих ПНП, имели семейную историю алкоголизма, в отличие от тех, у кого не было ПНП.

Отмечена связь между хронической печеночной дисфункцией и невропатией [20]. Предполагается, что дисфункция печени, чаще всего цирроз, может иметь большое значение в патогенезе алкогольной ПНП. T. Zambelis и соавт. [12], наблюдавшие 99 пациентов, злоупотребляющих алкоголем, обнаружили выраженную корреляцию между ПНП и дисфункцией печени. В то же время ряд авторов не выявил существенной связи между печеночной дисфункцией и ПНП [21, 22].

Считается, что еще одним фактором риска развития алкогольной ПНП является недостаточное питание. Однако алкогольная ПНП может возникать и при отсутствии дефицита питательных веществ. Есть мнение, что ни распространенность, ни серьезность алкогольной ПНП не связаны с состоянием питания [10, 12, 19, 23, 24]. Некоторые авторы определенную роль в развитии алкогольной ПНП отводят дефициту тиамина [17, 25].

К основным патогенетическим механизмам развития алкогольной ПНП относят прямое токсическое действие этанола и его метаболитов, а также дефицит витаминов группы В, связанный с недостаточным питанием и/или нарушениями всасывания (синдромом мальабсорбции) [26–28]. Вызванная алкоголем периферическая невропатия исторически рассматривается как невропатия с поражением толстых волокон из-за дефицита тиамина [29–31]. В то же время имеются данные о том, что алкогольная ПНП может развиваться даже при нормальном уровне тиамина [32] и что уже на ранней ее стадии выявляются болезненные парестезии [10]. Это позволило сделать вывод, что алкоголь и его метаболиты оказывают прямое нейротоксическое действие на тонкие С-волокна [33]. Точный механизм, лежащий в основе алкогольной ПНП, еще предстоит полностью прояснить. Обсуждаются прямое нейротоксическое действие алкоголя или его метаболита ацетальдегида [26] через активацию микроглии спинного мозга [34], вовлечение ме-

таболотропных глутаматных (mGlu5) и опиоидных рецепторов [34, 35] спинного мозга, стимулирование окислительного стресса за счет активности метаболизирующих спирт ферментов в печени [36], высвобождение провоспалительных цитокинов в сочетании с фосфорилированием протеинкиназы С [37] и внеклеточных сигнальных киназ [38]. В целом эти различные процессы могут в итоге привести к фрагментации ДНК и нейрональному апоптозу [39].

#### Проявления и диагностика

В зависимости от основного патофизиологического механизма выделяют токсическую алкогольную (результат прямого действия токсических метаболитов алкоголя) и тиамин-дефицитную алкогольную ПНП.

Для *токсической* (собственно алкогольная) ПНП характерны преимущественное поражение тонких волокон, хроническое прогрессирование. Происходит избирательная потеря болевой или температурной чувствительности. Токсическая ПНП начинается со жгучей боли или парестезий в стопах и голенях в условиях отсутствия порезов и при нормальных сухожильных рефлексах [10, 12, 40]. При осмотре наблюдаются гипералгезия, гиперпатия, дизестезия. Прикосновение к коже резко усиливает боль. Нарушения чувствительности (гипо- или гиперестезия), как правило, симметричны и выявляются на начальных этапах в области ладоней и стоп, а по мере прогрессирования болезни распространяются на проксимальные отделы конечностей. В дальнейшем отмечается снижение или выпадение ахилловых рефлексов, примерно в половине случаев ослабляются и выпадают коленные рефлексы и реже – сухожильные рефлексы с верхних конечностей. При длительном течении ПНП присоединяются слабость и атрофия проксимальных отделов ног и мышц кистей. Чувствительные расстройства часто сочетаются с вегетативно-сосудистыми: нарушением зрачковых реакций, гипергидрозом, акроцианозом, мраморностью, синюшностью, отечностью и гиперпигментацией кожи ладоней и стоп, дистрофическими изменениями ногтей. Возможны затруднение мочеиспускания, импотенция, дисфункция желудочно-кишечного тракта, ортостатическая гипотензия, тахикардия покоя [41–43].

При *тиамин-дефицитной* ПНП чаще отмечается острое или подострое развитие неврологических симптомов (в течение 1 мес), но не исключено и длительное прогрессирование (более 1 года). Нижние конечности поражаются практически в 100% случаев, а верхние – более чем в 50%. Начальными проявлениями могут быть не только онемение дистальных отделов ног, но и их слабость. Двигательные нарушения часто доминируют над сенсорными и представлены периферическим нижним парапарезом или тетрапарезом, характерно снижение или выпадение сухожильных и периостальных рефлексов. У пациентов с тиамин-дефицитной формой алкогольной ПНП нарушается не только поверхностная, но и глубокая чувствительность, развивается синдром сенситивной атаксии. Вегетативные расстройства часто отсутствуют или выражены легко. В части случаев в патологический процесс могут вовлекаться черепные нервы, что проявляется легкими бульбарными и глазодвигательными нарушениями [7, 28, 41, 44].

Возможна и *смешанная форма* алкогольной ПНП, когда коморбидный дефицит питательных веществ на фоне алкогольной ПНП может увеличить риск ее развития, либо ПНП,

связанная с дефицитом тиамина, часто «накладывается» на ПНП, вызванную токсическим действием алкоголя или его метаболитов. Такая форма ПНП характеризуется сочетанием двигательных и чувствительных нарушений. Диффузно поражаются верхние и нижние конечности. Характерно развитие симметричного вялого тетрапареза, при вовлечении отдельно нижних конечностей клиническая картина такая же, как и при двигательной форме заболевания, а при поражении только верхних конечностей страдают в основном разгибатели. В зоне парезов также обнаруживаются различные расстройства чувствительности по полиневритическому типу [45].

При биопсии икроножного нерва или кожи у пациентов с алкогольной ПНП в основном выявляется дегенерация аксонов, реже — демиелинизация и ремиелинизация [10, 32, 40, 46–48].

Диагноз «алкогольная полиневропатия» устанавливается на основании данных анамнеза, неврологического и соматического осмотра, лабораторного исследования (оценивают степень поражения печеночной ткани, концентрацию тиамин и других витаминов группы В в сыворотке крови), а также результатов инструментальных методов исследования (электронейромиография — ЭНМГ), количественного сенсорного и автономного тестирования. В ряде работ, в которых изучались результаты ЭНМГ у пациентов с ПНП, выявлены нарушения только в чувствительных нервах [49, 50], а в других — изменения как в чувствительных, так и в двигательных нервах [10, 19, 40, 51, 52]. При ЭНМГ у больных с различными вариантами алкогольной ПНП обнаружены признаки аксонального повреждения. При игольчатой электромиографии регистрировались проявления денервации и реиннервации мышц, особенно нижних конечностей. Как показывают результаты ЭНМГ, при ПНП нервы нижних конечностей поражены в большей степени, чем нервы верхних конечностей. Амплитуда М-ответа и потенциалов действия сенсорных волокон снижена преимущественно с ног. При тиамин-дефицитной ПНП обычно наблюдается более выраженное снижение амплитуды М-ответа, чем при токсической ее форме [10, 17, 19, 53]. Для диагностики поражения тонких волокон периферических нервов при хронической алкогольной ПНП разработаны новые методики: количественное сенсорное тестирование, длиннолатентные вызванные потенциалы на термическую стимуляцию кожи [54].

### Лечение

Лечение алкогольной ПНП должно быть комплексным и включать воздействие на этиологический фактор заболевания — отказ от употребления алкоголя, а также сбалансированное питание с добавлением всех витаминов группы В и реабилитацию [27].

Пациентам с алкогольной ПНП целесообразно назначать в первую очередь препараты витаминов группы В, особенно тиамин. T.J. Peters и соавт. [55] в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (n=253) показали эффективность витаминов В по сравнению с плацебо. В других работах также отмечено положительное влияние витаминов группы В и бенфотиамина по сравнению с плацебо при алкогольной ПНП [56, 57].

Альфа-липовая кислота (АЛК) — наиболее хорошо изученное вещество для лечения периферической невропа-

тии, применяемое на протяжении десятилетий [58]. АЛК, известная также как тиоктовая кислота, впервые выделена из печени быка L.J. Reed в 1950 г. [59]. Тиоктовая кислота — эндогенное витаминоподобное вещество, вырабатывается в организме здорового человека в печени и является мощным естественным антиоксидантом [60].

В ряде экспериментальных исследований, посвященных изучению механизма АЛК у крыс с невропатией, выявлено уменьшение окислительного стресса, улучшение эндоневрального кровотока и повышение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам [61–63]. Помимо того, что АЛК обладает выраженным антиоксидантным эффектом, установлена ее способность повышать выживаемость шванновских клеток, обеспечивающих восстановление оболочки периферических нервов [64]. Наконец, в эксперименте было продемонстрировано, что применение АЛК обеспечивает угнетение процессов апоптоза вследствие ингибирования активности каспаз 3 и 9, благодаря чему в условиях повреждения обеспечивается сохранность тел нейронов и миелиновой оболочки аксонов [65].

Препараты АЛК выпускаются как в инфузионной, так и в таблетированной форме. Стандартный курс лечения начинают с инфузионного введения препарата в дозе 600 мг/сут (внутривенно капельно на 250,0 мл 0,9% физиологического раствора) в течение 3 нед с последующим пероральным приемом в той же дозе в течение 2–3 мес [66]. Многие исследования и клинический опыт свидетельствуют о том, что терапия АЛК ассоциируется с высокой комплаентностью и низким риском побочных эффектов. Одним из первых препаратов АЛК, зарегистрированных в России, является Берлитион®. Его высокая эффективность и безопасность доказаны многочисленными клиническими исследованиями зарубежных и отечественных авторов. Несомненное удобство нескольких форм выпуска Берлитиона® позволяет подбирать индивидуальные схемы лечения в зависимости от тяжести состояния пациента, терапевтических и профилактических целей. Берлитион® выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (300 мг).

В российском исследовании оценивали клинические эффекты Берлитиона® у 48 пациентов (31 мужчина и 17 женщин), злоупотребляющих алкоголем, при условии полной отмены алкоголя. Пациенты получали препарат парентерально в течение 2 нед, после чего переходили на его пероральный прием. Наиболее заметное улучшение наблюдалось в отношении функции ходьбы, болевого синдрома и онемения. При этом у 4 (8,3%) пациентов отмечалось восстановление поверхностной чувствительности в нижних конечностях [45].

Для симптоматической терапии боли рекомендован ряд препаратов, эффективность которых доказана в контролируемых исследованиях [58]:

- антиконвульсанты: прегабалин (уровень доказательности А), габапентин, вальпроаты (уровень доказательности В);
- антидепрессанты: амитриптилин, венлафаксин и дулоксетин (уровень доказательности В);
- опиоиды: трамадол (уровень доказательности В);
- крем с капсаицином (уровень доказательности В).



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA*. 2015 Nov 24;314(20):2172-81. doi: 10.1001/jama.2015.13611.
2. Teunissen LL, Eurelings M, Notermans NC, et al. Quality of life in patients with axonal polyneuropathy. *J Neurol*. 2000 Mar;247(3):195-9. doi: 10.1007/s004150050562.
3. Grantz M, Huan MC. Unusual peripheral neuropathies. Part I: extrinsic causes. *Semin Neurol*. 2010;30(4):387-395. doi: 10.1055/s-0030-1267282.
4. Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part II: intrinsic reactive causes. *Semin Neurol*. 2010;30(4):396-404. doi: 10.1055/s-0030-1267283.
5. Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part III: intrinsic inherited causes. *Semin Neurol*. 2010;30(4):405-415. doi: 10.1055/s-0030-1267284.
6. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005;95(Suppl 1):S144-S150. doi: 10.2105/AJPH.2004.059204.
7. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019 Dec;266(12):2907-2919. doi: 10.1007/s00415-018-9123-1.
8. Азимова ЮЭ, Ищенко КА, Рачин АП. Диагностика и лечение неврологических осложнений алкоголизма: «Новое вино в старых бокалах». Поликлиника. 2016;1(1):50-6. [Azimova YuE, Ishchenko KA, Rachin AP. Diagnostics and treatment of neurological complications of alcoholism: «New wine in old glasses». *Poliklinika*. 2016;1(1):50-6. (In Russ.)].
9. Lin KP, Kwan SY, Chen SY, et al. Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. *Neuroepidemiology*. 1993;12(5):257-61. doi: 10.1159/000110326.
10. Koike H, Iijima M, Sugiura M, et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;54(1):19-29. doi: 10.1002/ana.10550.
11. Koike H, Sobue G. Alcoholic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006 Oct;19(5):481-6. doi: 10.1097/01.wco.0000245371.89941.eb.
12. Zambelis T, Karandreas N, Tzavellas E, et al. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. *J Peripher Nerv Syst*. 2005 Dec;10(4):375-81. doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.00050.x.
13. Palliyath S, Schwartz BD. Peripheral nerve functions improve in chronic alcoholic patients on abstinence. *J Stud Alcohol*. 1993 Nov;54(6):684-6. doi: 10.15288/jsa.1993.54.684.
14. Monforte R, Estruch R, Vallés-Sole J, et al. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. *Arch Neurol*. 1995 Jan;52(1):45-51. doi: 10.1001/archneur.1995.00540250049012.
15. Wetterling T. Drinking pattern and alcohol-related medical disorders. *Alcohol Alcohol*. 1999 May-Jun;34(3):330-6. doi: 10.1093/alcalc/34.3.330.
16. Vittadini G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol*. 2001 Sep-Oct;36(5):393-400. doi: 10.1093/alcalc/36.5.393.
17. Ammendola A, Gemini D, Iannaccone S, et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study. *Alcohol Alcohol*. 2000 Jul-Aug;35(4):368-71. doi: 10.1093/alcalc/35.4.368.
18. Agelink MWI, Malessa R, Weisser U, et al. Alcoholism, peripheral neuropathy (PNP) and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). *J Neurol Sci*. 1998 Dec 11;161(2):135-42. doi: 10.1016/s0022-510x(98)00266-4.
19. Ammendola A, Tata MR, Aurilio C, et al. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol Alcohol*. 2001 May-Jun;36(3):271-5. doi: 10.1093/alcalc/36.3.271.
20. Ng K, Lin CS, Murray NM, et al. Conduction and excitability properties of peripheral nerves in end-stage liver disease. *Muscle Nerve*. 2007 Jun;35(6):730-8. doi: 10.1002/mus.20765.
21. Estruch R, Nicolas JM, Villegas E, et al. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol Alcohol*. 1993 Sep;28(5):543-50.
22. Gonzalez-Reimers E, Alonso-Socas M, Santolaria-Fernandez F, et al. Autonomic and peripheral neuropathy in chronic alcoholic liver disease. *Drug Alcohol Depend*. 1991 May;27(3):219-22. doi: 10.1016/0376-8716(91)90004-i.
23. Claus D, Eggers R, Engelhardt A, et al. Ethanol and polyneuropathy. *Acta Neurol Scand*. 1985 Sep;72(3):312-6. doi: 10.1111/j.1600-0404.1985.tb00876.x.
24. Michalak S, Michalowska-Wender G, Adamcewicz G, Wender MB. Erythrocyte transketolase activity in patients with diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol*. 2013;51(3):222-6. doi: 10.5114/fn.2013.37706.
25. Gimsing P, Melgaard B, Andersen K, et al. Vitamin B-12 and Folate Function in Chronic Alcoholic Men with Peripheral Neuropathy and Encephalopathy. *J Nutr*. 1989 Mar;119(3):416-24. doi: 10.1093/jn/119.3.416.
26. Hammoud N, Jimenez-Shahed J. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clin Liver Dis*. 2019 Feb;23(1):141-155. doi: 10.1016/j.cld.2018.09.010.
27. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Mar;73(3):348-62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x.
28. Dervaux A, Laqueille X. Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence. *Presse Med*. 2017 Mar;46(2 Pt 1):165-171. doi: 10.1016/j.lpm.2016.07.025.
29. Frank O, Luisada-Opper A, Sorrell MF, et al. Vitamin deficits in severe alcoholic fatty liver of man calculated from multiple reference units. *Exp Mol Pathol*. 1971;15(2):191-197. doi: 10.1016/0014-4800(71)90098-0.
30. Hoyumpa AM Jr. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(12):2750-2761. doi: 10.1093/ajcn/33.12.2750.
31. Leevy CM, Baker H, Tenhove W, et al. B-complex vitamins in liver disease of the alcoholic. *Am J Clin Nutr*. 1965;16(4):339-346. doi: 10.1093/ajcn/16.4.339.
32. Koike H, Mori K, Misu K, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1727-32. doi: 10.1212/wnl.56.12.1727.
33. Chen X, Levine JD. Mechanically-evoked C-fiber activity in painful alcohol and AIDS therapy neuropathy in the rat. *Mol Pain*. 2007 Feb 23;3:5. doi: 10.1186/1744-8069-3-5.
34. Narita M, Miyoshi K, Suzuki T. Involvement of microglia in the ethanol-induced neuropathic pain-like state in the rat. *Neurosci Lett*. 2007;414(1):21-25. doi: 10.1016/j.neulet.2006.10.062.
35. Miyoshi K, Narita M, Takatsu M, Suzuki T. mGlu5 receptor and protein kinase C implicated in the development and induction of neuropathic pain following chronic ethanol consumption. *Eur J Pharmacol*. 2007;562(3):208-211. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.01.091.
36. McDonough KH. Antioxidant nutrients and alcohol. *Toxicology*. 2003;189(1-2):89-97. doi: 10.1016/s0300-483x(03)00155-0.
37. Dina OA, Barletta J, Chen X, et al. Key role for the epsilon isoform of protein kinase C in painful alcoholic neuropathy in the rat. *J Neurosci*. 2000;20(22):8614-8619. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-22-08614.2000.
38. Dina OA, Gear RW, Messing RO, Levine JD. Severity of alcohol-induced painful peripheral neuropathy in female rats: role of estrogen and protein kinase (A and Cε) Neuroscience. 2007;145(1):350-356. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.11.053.
39. Jung ME, Gatch MB, Simpkins JW. Estrogen neuroprotection against the neurotoxic effects of ethanol withdrawal: potential mechanisms. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005 Jan;230(1):8-22. doi: 10.1177/153537020523000102.
40. Behse F, Buchthal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological and biopsy findings. *Ann Neurol*. 1977;2:95-110. doi: 10.1002/ana.410020203.
41. Левин ОС, Штульман ДР. Неврология: справочник практического врача. 12-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. 880 с. [Levin OS, Shtul'man DR. *Neurologiya: spravochnik prakticheskogo vracha* [Neurology: a handbook of a practical physician]. 12<sup>th</sup> ed. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 880 p.]
42. Головачева ВА, Строков ИА. Лечение диабетической и алкогольной полинейропатий: возможности и перспективы фармакотерапии. Русский медицинский журнал. 2014;(16):1193. [Golovacheva VA, Strokov IA. Treatment of diabetic and alcoholic polyneu-

- ropathy: opportunities and prospects of pharmacotherapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(16):1193. (In Russ.).
43. Левин ОС. Полиневропатии: Клиническое руководство. Москва: МИА; 2011. 469 с. [Levin OS. *Polinevropatii: Klinicheskoe rukovodstvo* [Polyneuropathies: a Clinical guide]. Moscow: MIA; 2011. 469 p.]
44. Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology*. 2009 Feb;54(3):273-85. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03096.x.
45. Курушина ОВ, Барулин АЕ, Черноволенко ЕП. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии. Медицинский совет. 2019;(1):58-63. [Kurushina OV, Barulin AE, Chernovoleno EP. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnosis and therapy. *Meditsinskii sovet*. 2019;(1):58-63. (In Russ.).]
46. Hamel J, Logigian EL. Acute nutritional axonal neuropathy. *Muscle Nerve*. 2018 Jan; 57(1):33-39. doi: 10.1002/mus.25702. Epub 2017 Jun 19.
47. Tackmann W, Minkenberg R, Streng H. Correlation of electrophysiological and quantitative histological findings in the sural nerve of man. Studies on alcoholic neuropathy. *J Neurol*. 1977 Nov 1;216(4):289-99. doi: 10.1007/bf00314053.
48. Tredici G, Minazzi M. Alcoholic neuropathy. *J Neurol Sci*. 1975 Jul;25(3):333-46. doi: 10.1016/0022-510x(75)90155-0.
49. Blackstock E, Rushworth G, Gath D. Electrophysiological studies in alcoholism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972 Jun;35(3):326-34. doi: 10.1136/jnnp.35.3.326.
50. Mills KR, Ward K, Martin F, Peters TJ. Peripheral neuropathy and myopathy in chronic alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 1986;21(4):357-62.
51. D'Amour ML, Bruneau J, Butterworth RF. Abnormalities of peripheral nerve conduction in relation to thiamine status in alcoholic patients. *Can J Neurol Sci*. 1991 May;18(2):126-8. doi: 10.1017/s0317167100031565.
52. Ono S, Oishi M, Takasu T. Central and peripheral motor conduction time in chronic alcoholics with polyneuropathy and/or spasticity. *Funct Neurol*. 1999;14(1):29-36.
53. Mellion ML, Silbermann E, Gilchrist JM, et al. Small-Fiber Degeneration in Alcohol-Related Peripheral Neuropathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 July;38(7):1965-1972. doi:10.1111/acer.12470.
54. Емельянова АЮ, Зиновьева ОЕ, Федосеев СР, Мисюряева ЕВ. Неврологические осложнения алкогольной болезни и пути их коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):124-8. [Emelyanova AYU, Zinovyeva OE, Fedoseev SR, Misyuryeva EV. Neurological complications of alcoholic disease and ways of their correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):124-8. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-124-128.
55. Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W, et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2006 Nov-Dec;41(6):636-42. Epub 2006 Aug 21. doi: 10.1093/alcac/agl058.
56. Woelk H, Lehl S, Bitsch R, Köpcke W. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol Alcohol*. 1998 Nov-Dec;33(6):631-8. doi: 10.1093/alcac/33.6.631.
57. Анисимова ЕИ. Эффективность бенфотиамин в терапии алкогольной полиневропатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;101(12):32-6. [Anisimova EI. Benfotiamine efficacy in alcoholic polyneuropathy therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;101(12):32-6. (In Russ.).]
58. Пизова НВ. Некоторые клинические проявления поражения нервной системы при сахарном диабете. Медицинский Совет. 2018;(9):104-11. [Pizova NV. Clinical manifestations of nervous system impairments in diabetes mellitus. *Meditsinskii Sovet*. 2018;(9):104-11. (In Russ.).]
59. Reed LJ, De Busk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS. Crystalline alpha-lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*. 1951 Jul 27;114(2952):93-4. doi: 10.1126/science.114.2952.93.
60. Rochette L, Ghibu S, Richard C, et al. Direct and indirect antioxidant properties of alpha-lipoic acid and therapeutic potential. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Jan;57(1):114-25. doi: 10.1002/mnfr.201200608.
61. Kishi Y, Schmelzer JD, Yao JK, et al. Alpha-lipoic acid: effect on glucose uptake, sorbitol pathway, and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1999 Oct; 48(10):2045-51. doi: 10.2337/diabetes.48.10.2045.
62. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X, et al. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2000 Jun;49(6):1006-15. doi: 10.2337/diabetes.49.6.1006.
63. Ford I, Cotter MA, Cameron NE, Greaves M. The effects of treatment with alpha-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism*. 2001;50(8):868-875. doi: 10.1053/meta.2001.24914.
64. Sun LQ, Chen YY, Wang X, et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol*. 2012 Oct 1;84(7):961-73. doi: 10.1016/j.bcp.2012.07.005. Epub 2012 Jul 14.
65. Heitzer T, Finckh B, Albers S, et al. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2001 Jul 1;31(1):53-61. doi: 10.1016/s0891-5849(01)00551-2.
66. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_12514.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_12514.htm).

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
10.03.2020/22.03.2020/26.03.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

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

Пизова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

# Роль цитиколина в лечении дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистых когнитивных нарушений

Головачева В.А.

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

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) — основное проявление дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). По выраженности когнитивных нарушений ДЭП I стадии соответствует легким (субъективным) когнитивным нарушениям, ДЭП II стадии — умеренным когнитивным нарушениям, ДЭП III стадии — выраженным когнитивным нарушениям или сосудистой деменции. Диагностика СКН основывается на наличии когнитивных нарушений, клинических и нейровизуализационных данных, подтверждающих наличие цереброваскулярного заболевания, на результатах нейропсихологического исследования, указывающих на когнитивный дефицит. Лечение СКН включает профилактику инсульта, предупреждение прогрессирования хронического цереброваскулярного заболевания (ХЦВЗ) и назначение препаратов, улучшающих когнитивные функции.

Цитиколин — один из самых часто используемых ноотропных препаратов при цереброваскулярной патологии. Цитиколин был синтезирован в Японии для лечения инсульта, затем он стал широко применяться в разных странах у пациентов с ХЦВЗ и СКН. Данные клинических исследований и Кокрановского систематического обзора доказывают эффективность и безопасность цитиколина у лиц пожилого и старческого возраста с СКН.

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия; хроническое цереброваскулярное заболевание; сосудистые когнитивные нарушения; лечение; цитиколин; нооцил.

**Контакты:** Вероника Александровна Головачева; [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:xoxo.veronicka@gmail.com)

**Для ссылки:** Головачева В.А. Роль цитиколина в лечении дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):119–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-119-124

## *The role of citicoline in the treatment of dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive impairment*

*Golovacheva V.A.*

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

Vascular cognitive impairment (VCI) is the main manifestation of dyscirculatory encephalopathy (DEP). According to the severity of cognitive impairment, Stage I DEP corresponds to mild (subjective) cognitive impairment; stage II DEP to moderate cognitive impairment; stage III DEP to severe cognitive impairment or vascular dementia. VCI is diagnosed on the basis of cognitive impairment, the clinical and neuroimaging findings confirming the presence of cerebrovascular disease, and the neuropsychological study results indicating a cognitive defect.

Citicoline is one of the most widely used nootropic drugs for cerebrovascular pathology. The treatment of VCI involves the prevention of stroke and progressive chronic cerebrovascular disease (CCVD) and the use of drugs improving cognitive functions.

Citicoline is one of the most widely used nootropic drugs for cerebrovascular disease. This drug was synthesized in Japan to treat stroke, then it became widely used in different countries in patients with CCVD and VCI. The data of clinical trials and a Cochrane systematic review prove the efficacy and safety of citicoline in the elderly and senile patients.

**Keywords:** dyscirculatory encephalopathy; chronic cerebrovascular disease; vascular cognitive impairment; treatment; citicoline; noocyl.

**Contact:** Veronika Aleksandrovna Golovacheva; [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:xoxo.veronicka@gmail.com)

**For reference:** Golovacheva V.A. The role of citicoline in the treatment of dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):119–124.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-119-124

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) — одно из самых распространенных заболеваний у лиц старшей возрастной группы [1]. В российской медицине диагнозы «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая ишемия головного мозга» и «хроническое цереброваскулярное заболевание» (ХЦВЗ) считаются синонимами [2] и относятся к рубрике I67 «Другие цереброваскулярные заболевания» [3]. ДЭП — это хроническое сосудистое заболевание головного мозга, которое проявляется расстройством его функции [4]. Наиболее частые патоморфологические признаки ДЭП —

образование лакун и разрежение белого вещества головного мозга (лейкоареоз), которые визуализируются с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгеновской компьютерной томографии (КТ) [1]. Основное клиническое проявление ДЭП — когнитивные расстройства [5].

В современной зарубежной литературе диагнозы «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая ишемия головного мозга» и «хроническое цереброваскулярное заболевание» практически не встречаются [2]. Это связано с тем, что в зарубежной практике используют такие термины, как



«сосудистые когнитивные нарушения» (СКН), «сосудистая деменция» [6, 7]. В отечественной медицине принято считать, что для ДЭП I стадии характерны легкие (субъективные) СКН, для ДЭП II стадии – умеренные СКН [5]. Легкие (субъективные) и умеренные СКН относятся к категории недементных когнитивных нарушений. ДЭП III стадии соответствует выраженным СКН или сосудистой деменции.

Сосудистое поражение головного мозга – вторая по частоте (после болезни Альцгеймера) причина развития деменции [8]. Среди всех видов деменции в 15–20% случаев определяется смешанный тип поражения головного мозга (сочетание болезни Альцгеймера и цереброваскулярного заболевания) [9]. К факторам риска развития СКН относятся инсульт, увеличение возраста, артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, абдоминальное ожирение, низкая физическая активность и низкий уровень образования [10]. Клинически явный или «немой» (выявляемый только при КТ или МРТ головного мозга) инсульт – основной фактор риска развития СКН [2, 11]. Выяснено, что когнитивные нарушения развиваются у половины пациентов, перенесших инсульт, и у 6–32% пациентов достигают степени деменции [9].

Своевременная диагностика недементных СКН позволяет назначить рациональную терапию и предупредить прогрессирование когнитивных нарушений до степени деменции [12]. Если сосудистая деменция уже развилась у пациента, то терапия будет направлена на замедление процессов прогрессирования болезни. В многочисленных исследованиях продемонстрировано: чем раньше начато лечение, тем оно эффективнее. Поэтому подчеркивается важность диагностики и лечения СКН на ранних, недементных этапах болезни [5].

#### Диагностика недементных СКН и сосудистой деменции

Для СКН характерен «неамнестический» тип, который проявляется относительной сохранностью памяти и значимым нарушением исполнительных функций (программирования и контроля) [13]. Для СКН типичны брадифрения, трудности концентрации и переключения внимания, отвлекаемость, снижение критики, нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения. При прогрессировании СКН появляются зрительно-пространственные расстройства.

Диагноз легких или умеренных СКН основывается на следующих критериях: 1) жалобы пациента и (или) его близких на нарушения памяти и другие когнитивные расстройства; 2) наличие легких или умеренных когнитивных нарушений по данным нейропсихологических методов исследования; 3) снижение когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) отсутствие выраженных нарушений повседневной активности и деменции; 5) наличие клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания; 6) отсутствие данных, указывающих на другие заболевания с когнитивными нарушениями [9].

Для выраженных СКН (сосудистой деменции) характерен полифункциональный тип когнитивных расстройств, при котором отмечается снижение по меньшей мере двух когнитивных способностей. Пациент с сосудистой деменцией лишен независимости в повседневных делах, испыты-

вает выраженные затруднения в профессиональной деятельности и социально-бытовой сфере. Нарушения памяти при сосудистой деменции проявляются не так ярко, как при болезни Альцгеймера. Ведущие симптомы при сосудистой деменции – замедленность мышления, трудности переключения внимания, уменьшение критики, снижение фона настроения и эмоциональная лабильность. Обычно сосудистая деменция сочетается с нарушениями равновесия и ходьбы лобного типа, псевдобульбарным синдромом и амиостатическими расстройствами (акинезией, негрубой мышечной ригидностью) [9].

Диагноз выраженных СКН или сосудистой деменции устанавливаются при наличии следующих критериев: 1) наличие синдрома деменции; 2) клинические, анамнестические и нейровизуализационные признаки цереброваскулярного заболевания (перенесенные инсульты или субклинические эпизоды локальной церебральной ишемии); 3) временная и причинно-следственная связь между сосудистым поражением головного мозга и когнитивными нарушениями [14].

#### Лечение СКН

Лечение СКН направлено на профилактику инсульта и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии [15]. Профилактика инсульта заключается в коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии и других заболеваний, которые могут привести к нарушению мозгового кровообращения [1]. Терапия артериальной гипертензии – одна из наиболее эффективных мер профилактики инсульта [16, 17]. Если пациент с ДЭП, СКН перенес некардиоэмболический ишемический инсульт, то необходимо назначение антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол или клопидогрел). После кардиоэмболического инсульта рекомендуется использование непрямых антикоагулянтов (варфарин, дабигатран, ривароксабан или эликсабан). В большинстве случаев требуется назначение статинов, а при значительном стенозе (70–99% диаметра) внутренней сонной артерии – каротидная эндартерэктомия [5]. Одно из важных направлений в лечении ДЭП и СКН – когнитивное стимулирование, т. е. занятия такими видами деятельности, которые стимулируют умственную активность [18].

Если у пациента с ДЭП, СКН развилась депрессия, то необходимы психотерапия и назначение антидепрессантов [19]. Депрессия может быть вызвана психологическими проблемами и сосудистым поражением головного мозга. Пациентам с СКН не рекомендуется назначать препараты с холинолитическими свойствами (например, трициклические антидепрессанты) [20]. Целесообразно использование антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [21].

Для лечения сосудистой деменции показаны ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, в меньшей степени галантамин) и блокатор глутаматных рецепторов (мемантин) [20, 22]. Эти препараты более эффективны при болезни Альцгеймера, чем при сосудистой деменции. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин не предупреждают прогрессирование легких и умеренных когнитивных нарушений в деменцию. Поэтому пациентам с СКН, смешанными и дегенеративными когнитивными на-



рушениями на стадии легких и умеренных назначают другие препараты, улучшающие когнитивные функции.

На сегодняшний день в мире представлено много препаратов, стимулирующих когнитивные функции [13]. Их эффективность при когнитивных нарушениях дискутируется [18]. Особый интерес вызывают препараты, эффективность и безопасность которых доказаны в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. К таким препаратам относится цитиколин.

**Фармакологические характеристики цитиколина**

Цитидин 5'-дифосфат холин (ЦДФ-холин) – соединение, которое синтезируется в норме в организме человека и состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком [23]. Препарат цитиколин (ЦТФ-холин; рис. 1) содержит рибозу, пирофосфат, цитозин и холин (необходимое промежуточное соединение для синтеза фосфатидилхолина) [24, 25]. Фосфатидилхолин входит в структуру клеточной мембраны. Ишемия головного мозга вызывает разрушение фосфатидилхолина до свободных жирных кислот и свободных радикалов, которые оказывают токсическое, повреждающее действие на ткань головного мозга. В исследованиях на моделях животных показано, что ЦДФ-холин защищает клеточные мембраны нейронов и митохондрий путем усиления синтеза и восстановления фосфолипидов. Также в условиях ишемии головного мозга ЦДФ-холин может препятствовать повреждению клеточной мембраны за счет подавления процессов высвобождения свободных жирных кислот. ЦТФ-холин ингибирует апоптоз, ассоциированный с церебральной ишемией и нейродегенерацией, и оказывает нейропротективный эффект [24, 25]. Таким образом, цитиколин приводит к быстрому восстановлению поврежденных мембран нейронов и мембран митохондрий в условиях ишемии.

ЦДФ-холин – водорастворимое соединение с биодоступностью 90% [25, 26]. Данное вещество может вводиться в организм парентерально или перорально. При пероральном введении цитиколин хорошо всасывается, имеется два пика его концентрации в плазме крови: первый – через 1 ч после приема, второй – через 24 ч. После всасывания цитиколин подвергается гидролизу с образованием цитидина и холина. Последние проходят через гематоэнцефалический барьер, и в головном мозге происходит ресинтез цитиколина, который превращается в фосфатидилхолин (рис. 2) [26]. Препарат цитиколин выводится медленно, с мочой и калом.

ЦДФ-холин – соединение, которое было выделено и синтезировано японскими учеными [27]. Изначально его использовали для лечения пациентов с инсультом. Препарат цитиколин стали широко применять в разных странах не только при острых cerebrovascularных заболеваниях, но и при ХЦВЗ [23–25]. Было выяснено, что цитиколин эффективен у пациентов с когнитивными нарушениями различной этиологии, ХЦВЗ, травмами головы, глаукомой, амблиопией. В комбинации с препаратами леводо-

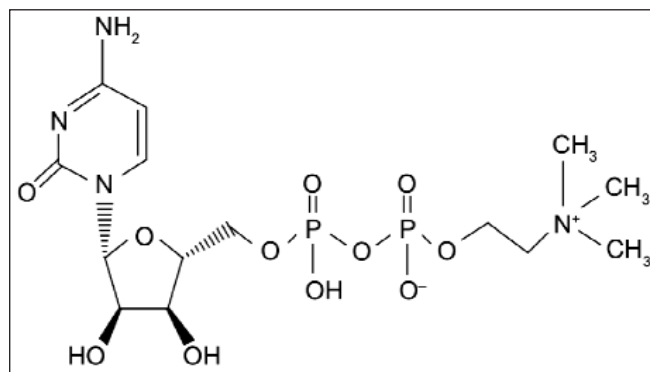


Рис. 1. Химическая структура цитиколина

пы цитиколин может назначаться при болезни Паркинсона. Сегодня цитиколин – одно из самых часто используемых лекарственных средств при cerebrovascularных заболеваниях [28].

**Клинические исследования цитиколина в лечении сосудистых когнитивных нарушений и ХЦВЗ**

*Кохрановский систематический обзор.* В 2004 г. были опубликованы результаты систематического Кохрановского обзора, посвященного эффективности и безопасности цитиколина в лечении когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений у пациентов пожилого возраста с ХЦВЗ [24]. Авторы проанализировали исследования с 1970-х гг. до 2003 г. В систематический обзор было включено 14 европейских рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых участвовали пожилые пациенты с когнитивными нарушениями вследствие ХЦВЗ. Задачей авторов была оценка влияния терапии цитиколином на внимание, память, поведение и контроль за своими действиями, на общее состояние пациента, а также определение безопасности и возможных побочных эффектов цитиколина. Исследования отличались по дизайну, методам и критериям включения пациентов, по дозам цитиколина для лечения, по продолжительности терапии и наблюдения за пациентами, по тяжести и типу когнитивных нарушений и возрасту пациентов. В 12 исследованиях, вошедших в обзор, участвовали пациенты с легкими и умеренными СКН, сосудистой деменцией а в 2 – пациенты с болезнью Альцгеймера (легкой, умеренной степени). Возраст пациентов составлял от

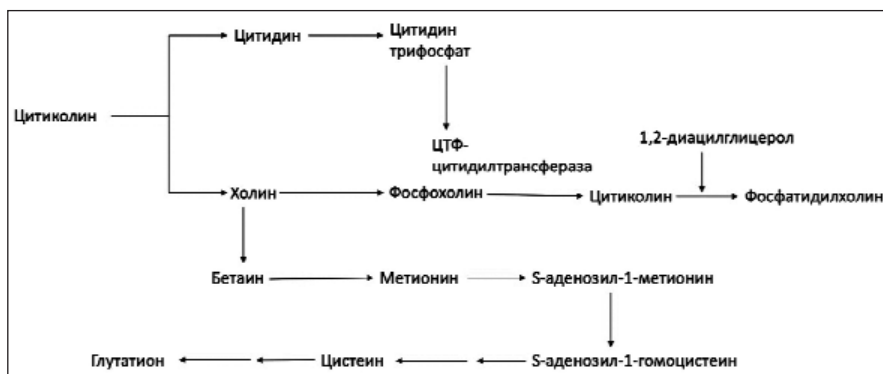


Рис. 2. Метаболический путь цитиколина в организме человека

55 до 70 лет, причем более ранние исследования включали более молодых пациентов. Средний возраст пациентов в систематическом обзоре — 60 лет. В более поздние исследования вошли пациенты с депрессией, а в более ранних наличие данного расстройства относилось к критериям невключения. Цитиколин назначался в дозах от 100 до 1000 мг ежедневно, пути введения препарата также отличались — перорально или парентерально. Продолжительность терапии цитиколином в 14 исследованиях тоже была разной — от 20 дней до 3 мес. Максимальный период наблюдения за пациентами составлял 3 мес.

Для анализа данных авторы систематического обзора использовали статистические модели фиксированного эффекта и среднее стандартизированное отклонение. Получены следующие данные:

1) *влияние цитиколина на внимание.* Были проанализированы результаты тестов на внимание у 760 пациентов, из них 369 получали терапию цитиколином, а 391 — плацебо. Суммарный эффект терапии цитиколином составил  $-0,08$  [ $-0,23$ ;  $0,06$ ]. Сделано заключение, что терапия цитиколином улучшает внимание, но статистически незначимо;

2) *влияние цитиколина на память.* Оценены результаты тестов на память у 894 пациентов, из них 441 пациент получал терапию цитиколином, а 453 — плацебо. Суммарный эффект терапии цитиколином был  $0,39$  [ $0,10$ ;  $0,68$ ]. Показано, что цитиколин достоверно значительно улучшает память;

3) *влияние цитиколина на поведенческие нарушения.* Проведен анализ тестов на поведенческие нарушения у 814 пациентов, из них 397 получали терапию цитиколином, а 417 — плацебо. Суммарный эффект терапии цитиколином составил  $-0,70$  [ $-1,20$ ;  $-0,20$ ]. Сделан вывод, что цитиколин оказывает положительное влияние на поведение пациентов;

4) *влияние цитиколина на общее клиническое состояние пациентов.* Оценены результаты тестов у 217 пациентов, из которых 115 получали терапию цитиколином и 102 — плацебо. Суммарный эффект терапии цитиколином по сравнению с плацебо (статистический метод — Peto Odds Ratio) равнялся  $8,89$  (95% доверительный интервал  $5,19$ ;  $15,22$ ), что демонстрирует небольшой положительный эффект цитиколина в отношении общего состояния пациентов;

5) *безопасность, переносимость и побочные эффекты терапии цитиколином.* Проведен анализ переносимости терапии у 891 пациента: 452 получали цитиколин, а 439 — плацебо. Показатель отсутствия побочных эффектов цитиколина по сравнению с плацебо (статистический метод — Peto Odds Ratio) составил  $1,61$  (95% ДИ  $0,98$ ;  $2,65$ ). Отмечено, что побочные эффекты цитиколина встречались реже, чем при использовании плацебо. Сделано заключение, что терапия цитиколином безопасна и хорошо переносится пациентами.

Авторы обзора подчеркнули, что в целом цитиколин оказывает умеренное и устойчивое положительное влияние на СКН, особенно на память, умственные способности и контроль за поведением, но необходимы исследования с длительными периодами наблюдения за пациентами (более 3 мес).

*Итальянское исследование IDEALE.* В 2015 г. были опубликованы результаты открытого многоцентрового исследования, проведенного в Италии, — IDEALE [29]. Его особенность — длительный период наблюдения за пациен-

тами (9 мес). Целью исследования было определение эффективности и безопасности пероральной формы цитиколина у пожилых пациентов с СКН. Критерии включения в исследование: возраст  $\geq 65$  лет; результат тестирования по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС)  $\geq 21$  балла или субъективные когнитивные расстройства (жалобы пациента на снижение памяти) при отсутствии нарушений по результатам КШОПС; наличие сосудистого повреждения головного мозга по данным нейровизуализации. Для оценки функциональной активности пациентов использовались две шкалы — активности в повседневной жизни (АПЖ) и инструментальной активности в повседневной жизни (ИАПЖ).

В исследование было включено 349 пациентов из 6 регионов Италии. Терапию цитиколином получали 265 пациентов, среди которых было 122 мужчины и 143 женщины 65–94 лет (средний возраст  $79,9 \pm 7,8$  года). В контрольную группу вошли 84 пациента, среди которых было 36 мужчин и 48 женщин 67–90 лет (средний возраст  $78,9 \pm 7,01$  года). Пациенты получали цитиколин перорально по 500 мг 2 раза в день в течение исследования.

Результаты исследования были следующими:

1) в группе цитиколина по данным КШОПС не установлено значимых изменений к 3-му и 9-му месяцам наблюдения ( $22,4 \pm 4$  балла исходно;  $22,7 \pm 4$  балла на 3-м месяце и  $22,9 \pm 4$  балла на 9-м месяце наблюдения). Прослеживалась лишь небольшая тенденция к улучшению когнитивных функций на 9-м месяце;

2) в группе контроля отмечалось ухудшение когнитивных функций по результатам КШОПС ( $21,5$  балла исходно;  $20,4$  балла на 3-м месяце и  $19,6$  балла на 9-м месяце наблюдения;  $-1,9$  балла при сравнении результатов исходно и на 9-м месяце наблюдения);

3) значимые различия обнаружены по КШОПС между группой цитиколина и группой контроля на 3-м ( $p < 0,0001$ ) и 9-м ( $p < 0,0001$ ) месяцах наблюдения. На 3-м и 9-м месяцах результаты по КШОПС были значимо лучше в группе цитиколина, чем в группе контроля (рис. 3, а, б);

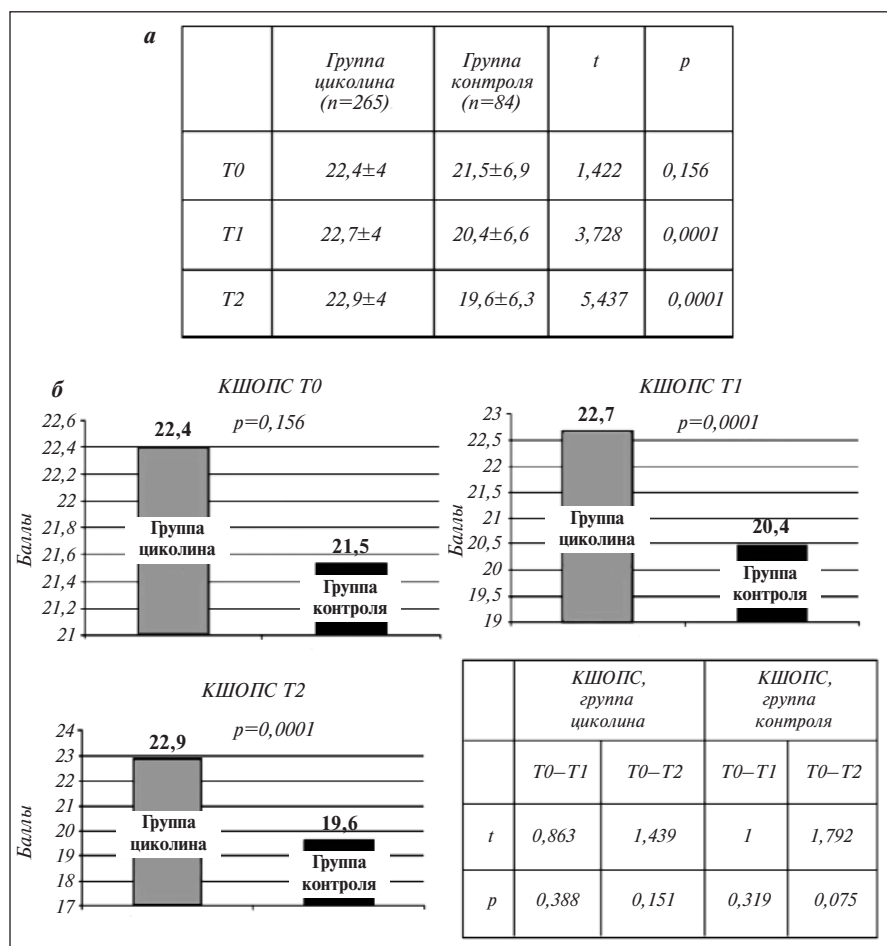
4) в целом в группе цитиколина не выявлено значимых различий по шкалам АПЖ, ИАПЖ по сравнению с контрольной группой на 3-м и 9-м месяцах наблюдения;

5) на фоне лечения цитиколином к 3-му и 9-му месяцам более молодые пациенты (65–74 лет) по сравнению с более пожилыми (75–84 года и  $> 85$  лет) демонстрировали более высокие результаты по всем шкалам, но различие было незначимым;

6) во время терапии цитиколином не отмечено серьезных побочных эффектов. Кратковременное ощущение возбуждения или беспокойства наблюдалось у 5,6% пациентов, желудочно-кишечное расстройство — у 4,5%, головная боль — у 3,6%.

Авторы исследования пришли к заключению, что цитиколин — эффективный и обладающий хорошей переносимостью препарат для лечения умеренных СКН. Авторы рекомендуют цитиколин для терапии умеренных СКН.

*Испанское исследование с двухлетним периодом наблюдения и длительной терапией цитиколином.* В 2013 г. [30] и в 2016 г. [31] J. Alvarez-Sabin и соавт. опубликовали результаты длительного наблюдения за пациентами, получающими терапию цитиколином. В исследовании были включены пациенты, которые впервые перенесли ишемический инсульт.



**Рис. 3.** Сравнение результатов по КШОПС в группе цитиколина и группе контроля (а, б). T0 – до начала терапии; T1 – 3-й месяц наблюдения; T2 – 9-й месяц наблюдения; p – коэффициент, где статистически значимо  $p < 0,05$ ; t – коэффициент Стьюдента

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности длительной терапии цитиколином у пациентов с СКН и перенесенным ишемическим инсультом. В 2013 г. были опубликованы результаты наблюдения за пациентами в течение 6 и 12 мес после инсульта, а в 2016 г. – результаты двухлетнего наблюдения. На 6-м и 12-м месяцах наблюдения в группе цитиколина отмечено значимое улучшение внимания, исполнительных функций и зрительно-пространственной ориентации по сравнению с группой контроля. Через 2 года наблюдения в группе цитиколина качество жизни пациентов было лучше, чем в группе контроля. Более старший возраст и отсутствие терапии цитиколином были ассоциированы с более низким качеством жизни. Ав-

торы данной группы выделяют цитиколин, который изучался в многочисленных клинических исследованиях у пациентов с острыми цереброваскулярными заболеваниями и ХЦВЗ. Препарат оказывает нейропротективный эффект и препятствует повреждению мембран нейронов и мембран митохондрий в условиях ишемии головного мозга. Цитиколин улучшает память, умственные способности, контроль над поведением, исполнительные функции у пациентов пожилого и старческого возраста с СКН. Авторы европейских исследований рекомендуют цитиколин для лечения СКН. Нооцил – российский препарат цитиколина, который выпускается в форме раствора во флаконах и показан для лечения СКН.

торы показали, что длительная терапия цитиколином значительно улучшает когнитивный статус пациентов, перенесших ишемический инсульт.

К российским препаратам цитиколина относится Нооцил. Препарат выпускается в форме раствора для приема внутрь, в виде флаконов по 10 мл, в 1 мл раствора содержится 100 мг цитиколина. Для лечения ДЭП и СКН Нооцил принимают внутрь по 500–2000 мг в день (по 5–10 мл 1–2 раза в день). Дозу препарата и продолжительность приема определяет врач. Исходя из результатов европейских исследований, при ДЭП и СКН рекомендуется проводить терапию цитиколином не менее 3 мес [26].

### Заключение

Таким образом, СКН – основное проявление ХЦВЗ (ДЭП). Сосудистое поражение головного мозга – вторая по частоте причина развития деменции. Своевременная диагностика и лечение СКН на более ранних стадиях позволяют замедлить прогрессирование болезни и могут предупредить развитие деменции. Лечение СКН включает в себя профилактику инсульта и терапию ХЦВЗ. Ключевая терапевтическая мера – коррекция сердечно-сосудистых факторов риска с помощью фармакотерапии и немедикаментозных методов. Для лечения СКН также назначают препараты, направленные на улучшение когнитивных функций. Среди множества препаратов данной группы выделяют цитиколин, который

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Distirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p.]
2. Парфенов ВА. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):4–9. [Parfenov VA. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease, use of pentoxifylline. *Neurologiya, nei?ropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):4–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9
3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. (МКБ-10). Женева; 1995. [International statistical classification of diseases and problems related to health. *Tenth revision*. (ICD-10). Geneva; 1995].
4. Шмидт ЕВ. Классификация сосудистых по-

ражений головного и спинного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985;85(9):1281-8.

[Shmidt EV. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1985;85(9):1281-8. (In Russ.)].

5. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с.

[Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p.].

6. Hachinski V. Vascular dementia: radical re-definition. In: Carlson LA, Gottfries SG, Winblad B, editors. *Vascular dementia: ethiology, pathogenesis and clinical aspects*. Basel: S. Karger; 1994. P. 2-4.

7. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Feb;25(1):147-164. doi: 10.1212/CON.0000000000000684.

8. WHO Dementia (2017). <http://www.who.int/media/centre/factsheets/fs362/en/>.

9. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.

10. Michel JP. Is possible to delay or prevent age-related cognitive decline? *Korean J Fam Med*. 2016 Sep;37(5):263-6. doi: 10.4082/kjfm.2016.37.5.263. Epub 2016 Sep 21.

11. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37-42.

[Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42

12. Парфенов ВА, Локшина АБ, Гришина ДА и др. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах. Медицинский совет. 2017;(15):22-6.

[Parfenov VA, Lokshina AB, Grishina DA, et al. The use of nafdifurofuryl at moderate vascular cognitive disorders. *Meditsinskii sovet*. 2017;(15):22-6. (In Russ.)].

13. Парфенов ВА, Живолупов СА, Захаров ВВ и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в неврологической практике (материалы «Круглого стола»). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):139-45.

[Parfenov VA, Zhivolupov SA, Zakharov VV, et al. Chronic cerebrovascular diseases: use of vinpocetine in neurological practice (Round Table proceedings). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):139-45. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-139-145

14. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250-60.

15. Sposato LA, Kapral MK, Fang J, et al. Declining incidence of stroke and dementia: Coincidence or prevention opportunity? *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 May 1;141(5):428. doi: 10.1001/jamaoto.2015.0540.

16. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e318283603f53.

17. Peng J, Lu F, Wang Z, et al. Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Dec;15(12):904-10. doi: 10.1016/j.jamda.2014.07.005. Epub 2014 Sep 18.

18. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):61-7.

[Parfenov VA Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):61-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67

19. Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011 May;26(3):169-83. doi: 10.1177/1533317511402051. Epub 2011 Mar 23.

20. Herrmann N, Lanctot KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimers Res Ther*. 2013 Jul 8;5(Suppl 1):S5. doi: 10.1186/alzrt201. Epub 2013 Jul 8.

21. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2011 Apr 1;107(7):972-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.017. Epub 2011 Jan 20.

22. Hausner L, Frölich L. Antidementia drug therapy of Alzheimer's dementia: Status 2018 and Outlook. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019 Feb;144(3):156-160. doi: 10.1055/a-0658-6720. Epub 2019 Jan 31.

23. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1995 Oct;17 Suppl B:1-54.

24. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269.

25. Hurtado O, Lizasoain I, Moro MA. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke*. 2011 Jan;42(1 Suppl):S33-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597435. Epub 2010 Dec 16.

26. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging*. 2015 Sep 3;10:1421-9. doi: 10.2147/CIA.S87886. eCollection 2015.

27. Fioravanti M, Yanagi M. 2005. Cytidine-diphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD000269.

28. Secades JJ. Citicoline in the Treatment of Cognitive Impairment. *J Neurol Exp Neurosci*. 2019;5(1):14-26. doi: 10.17756/jnen.2019-047

29. CotroneoAM, CastagnaA, PutignanoS, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420. Epub 2013 Feb 5.

30. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):146-54. doi: 10.1159/000346602. Epub 2013 Feb 7.

31. Alvarez-Sabin J, Santamarina E, Maisterra O, et al. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 16;17(3):390. doi: 10.3390/ijms17030390.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.03.2020/26.03.2020/1.04.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ОЗОН Фармацевтика». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by OZON Pharmaceuticals. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>



# Эторикоксиб может использоваться при неспецифической боли в спине: новое показание для хорошо известного препарата

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основной класс анальгетиков для купирования острой и контроля хронической неспецифической боли в спине (ХНБС). Выбор НПВП определяется эффективностью, удобством применения и профилем безопасности конкретного препарата. Одним из наиболее удачных представителей НПВП, который целесообразно назначать при ХНБС, является эторикоксиб. По данным двойных слепых контролируемых исследований, при ХНБС эторикоксиб в дозе 60 мг/сут существенно превосходит плацебо, а в дозе 150 мг/сут не уступает диклофенаку. Важными преимуществами эторикоксиба являются хорошая переносимость и относительно низкий риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Частота сердечно-сосудистых и ренальных осложнений при применении эторикоксиба не выше, чем при приеме наиболее популярных неселективных НПВП. В 2020 г. лечение хронической боли в нижней части спины вошло в число утвержденных Минздравом России официальных показаний для назначения эторикоксиба.

**Ключевые слова:** боль в спине; хроническая неспецифическая боль в спине; нестероидные противовоспалительные препараты; эторикоксиб; эффективность; безопасность.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Для ссылки:** Каратеев АЕ. Эторикоксиб может использоваться при неспецифической боли в спине: новое показание для хорошо известного препарата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):125–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-125-130

## *Etoricoxib can be used for nonspecific back pain: a new indication of the well-known drug*

*Karateev A.E.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the main class of analgesics for the relief of acute nonspecific back pain (NSBP) and for the control of chronic one (CNSBP). The choice of a NSAID is determined by the efficacy, ease of use, and safety profile of a particular drug. Etoricoxib is one of the most successful representatives of NSAIDs, which is advisable to be used in CNSBP. Double-blind, controlled studies of patients with CNSBP have indicated that etoricoxib at a dose of 60 mg/day is significantly superior to placebo and that at a dose of 150 mg/day is not inferior to diclofenac. The important advantages of etoricoxib are its good tolerance and a relatively low risk of gastrointestinal complications. The frequency of cardiovascular and renal complications with etoricoxib is not higher than those with the most popular nonselective NSAIDs. In 2020, etoricoxib was included in the number of official indications approved by the Ministry of Health of Russia for the treatment of chronic lower back pain.

**Keywords:** back pain; chronic nonspecific back pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; etoricoxib; efficacy; safety.

**Contact:** Andrey Evgenyevich Karateev; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**For reference:** Karateev AE. Etoricoxib can be used for nonspecific back pain: a new indication of the well-known drug. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):125–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-125-130

### Неспецифическая боль в спине (НБС)

НБС — самая распространенная патология скелетно-мышечной системы и одна из самых частых причин обращения за медицинской помощью. Практически каждый взрослый человек хотя бы раз в жизни испытал эпизод НБС [1–4]. К счастью, острая НБС, при отсутствии признаков серьезно-го заболевания и радикулопатии (симптомов тревоги или так называемых красных флажков), в большинстве случаев полностью купируется через 7–14 дней на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов [1–4]. Хроническая НБС (ХНБС) представляется гораздо более масштабной и до настоящего времени нерешенной проблемой современной медицины. Согласно

эпидемиологическим исследованиям, не менее 10% жителей развитых стран страдают ХНБС: их число достигает 15–40% во Франции, 6% в Италии, 13% в США [5]. По данным международного исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD) 2017 г., в ходе которого определялось влияние 354 заболеваний и патологических состояний на здоровье жителей 195 государств, ХНБС является одной из главных причин стойкой утраты трудоспособности в современной популяции. Так, индекс YLDs (Years Lived with Disability — годы, прожитые с инвалидностью) составляет для этой патологии 64,9 млн лет [6]. Американские ученые оценивают ежегодные финансовые потери, связанные с терапией ХНБС и инвалидизацией трудоспособных граждан, в астро-

номическую сумму — более 100 млрд долларов [7]. При этом с ростом применения дорогостоящих диагностических и технически сложных методов лечения, а также опиоидных анальгетиков распространение ХНБС не снижается. В частности, в США с 1994 по 2004 г. количество исследований позвоночника с применением магнитно-резонансной томографии увеличилось на 307%, эпидуральных инъекций — на 629%, хирургических вмешательств на позвоночнике — на 220%, назначений опиоидов — на 423%. Однако если в 1995 г. число активных граждан, утративших трудоспособность вследствие патологии костно-мышечной системы (в основном ХНБС), составляло 20,6%, то в 2005 г. — уже 25,4% [8].

В настоящее время большинство исследователей признают комплексную, биопсихосоциальную концепцию патогенеза ХНБС. Биологическим «базисом» формирования этого синдрома являются воспалительные и дегенеративные изменения различных элементов позвоночника и связанных с ним структур скелетно-мышечной системы: позвонков, межпозвоночного диска, фасеточных суставов, связок и мышц. В то же время развитие хронической боли тесно сопряжено с «дисфункцией» ноцицептивной системы, нейропластическими процессами и центральной сенситизацией. Принципиальное значение имеют эмоциональные проблемы — депрессия, тревожность, деструктивные психологические установки, такие как катастрофизация и рентные настроения, а также негативные социальные и культурологические аспекты [9–11].

Сложный патогенез ХНБС определяет необходимость дифференцированной и комплексной терапии, включающей фармакологические средства, интервенционные методики, немедикаментозные подходы, психотерапию, медицинскую и социальную реабилитацию [9–12].

Важное значение имеет рациональное применение анальгетических средств. Конечно, эти лекарства сами по себе не могут привести к выздоровлению, однако, снижая интенсивность боли, они уменьшают выраженность функциональных нарушений, повышают физическую активность, способствуют нормализации эмоциональных нарушений и делают более успешными реабилитационные мероприятия. Так, наблюдается четкая корреляция между уменьшением боли и улучшением показателей функциональной активности и качества жизни при использовании НПВП при остеоартрите (ОА) и ХНБС, что было показано, в частности, для эторикоксиба [13–15].

### Применение НПВП

В российских и международных рекомендациях указано, что НПВП занимают ведущее место в терапии острой НБС [1–4]. НПВП также имеют наиболее благоприятное соотношение эффективности и безопасности среди анальгетиков, которые могут использоваться в комплексной терапии ХНБС [12, 16]. Будет уместно привести цитату из недавно опубликованных рекомендаций Американской коллегии интернистов по лечению ХНБС: «У пациентов с хронической болью в спине, у которых был неадекватный ответ на нефармакологическую терапию, клиницисты совместно с пациентами должны рассмотреть лечение НПВП в качестве терапии первой линии или трамадол либо дулоксетин в качестве терапии второй линии» [2].

По данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), НПВП при ХНБС более эффективны и реже вызывают серьезные нежелательные реакции (НР),

чем опиоидные анальгетики, такие как трамадол [17]. Недавно были представлены данные 12-месячного исследования SPACE, в котором сравнивалось действие опиоидов и неопиоидных обезболивающих средств (в основном НПВП) у 240 пациентов с хронической болью. Основную часть больных (65%) составляли лица с ХНБС. Через год лечения интенсивность боли (оценка по brief pain inventory, ВРІ) снизилась в группах НПВП и опиоидов с 5,4 до 3,5 и с 5,4 до 4,0 пунктов соответственно ( $p < 0,05$ ) [18].

В реальной клинической практике НПВП нередко длительно используются при боли в спине. Так, В.К. Ahmedani и соавт. [19] проследили 3360 больных с острой НБС, которым были назначены НПВП. Продолжительное (год и более) применение этих препаратов было отмечено у 6,5% обследованных, из которых 2,1% принимали их постоянно, а 4,4% возобновили прием после короткого перерыва. Очевидно, что число пациентов, вынужденных длительно использовать НПВП, хорошо соотносится с числом лиц, у которых боль в спине переходит в категорию ХНБС (около 10%).

Обсуждению эффективности НПВП при ХНБС посвящены лишь отдельные работы. Так, в 2016 г. эксперты Кохрановского общества W.T. Enthoven и соавт. [20] представили метаанализ 6 РКИ ( $n=1354$ ), в которых сравнивалось действие НПВП и плацебо при данной патологии. Согласно проведенным расчетам, НПВП продемонстрировали очень небольшое преимущество в отношении динамики интенсивности боли: отличие от плацебо составило лишь 3,3 мм (95% доверительный интервал, ДИ 1,27–5,33) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 100 мм. Такой низкий результат может быть связан с выбором исследований для этого метаанализа. Проанализированные работы носили весьма разнородный характер и включали, например, оценку эффективности локальных форм НПВП (пироксикам), были исследования, в которых отдельные НПВП вообще не имели отличия от плацебо (дифлунизал) или в которых НПВП сопоставлялись с генно-инженерными биологическими препаратами (напроксен и ингибитор фактора роста нервов танезумаб). В то же время опубликованы хорошо организованные плацебо-контролируемые РКИ, в которых установлено однозначно более высокое противоболое действие НПВП по сравнению с плацебо у пациентов с ХНБС (см. ниже).

При назначении НПВП, особенно на длительный срок, следует учитывать возможность развития «класс-специфических» НР. Прежде всего, речь идет об осложнениях со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек [21]. Любопытно, что метаанализ W.T. Enthoven и соавт. [20] не выявил различий в частоте НР между НПВП и плацебо: относительный риск составил 1,04 (95% ДИ 0,92–1,17). Тем не менее контроль безопасности применения НПВП при ХНБС должен соответствовать общим требованиям, обозначенным в национальных рекомендациях по рациональному использованию этих препаратов.

### Применение эторикоксиба

Выбор конкретного НПВП для длительного контроля ХНБС имеет большое значение. Эторикоксиб представляется одним из наиболее удачных НПВП, сочетающих в себе высокий анальгетический и противовоспалительный потенциал, низкую частоту ЖКТ-осложнений и удобство применения. Эторикоксиб — высокоселективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) 2, обладающий 100% биодоступностью

и высоким быстродействием, его максимальная концентрация в плазме крови достигается уже через 60 мин после перорального приема, а обезболивающий эффект продолжается в течение суток [22–24].

Эторикоксиб имеет важную особенность, которая определяет возможность его влияния на центральные механизмы боли. В отличие от других НПВП, которые после поступления в кровь на 99% связываются с альбумином, что становится препятствием для их проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), эторикоксиб связывается с альбумином примерно на 92%. Оставшаяся «свободная» (несвязанная) фракция (около 8% принятой дозы) способна проходить через ГЭБ и воздействовать непосредственно на нейроны болевой системы [25, 26].

Эторикоксиб – весьма эффективное средство как для купирования острой боли, так и для длительного контроля основных симптомов при хронических ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), ОА и анкилозирующий спондилит (АС) [27–29]. В частности, в исследовании J. Reginster и соавт. [30] эторикоксиб (по сравнению с напроксеном) использовался для лечения пациентов с ОА 2,5 года и в течение всего этого периода обеспечивал достаточно низкий (по отношению к исходному) уровень суставной боли. Так, до начала терапии выраженность боли в среднем была 67 мм по ВАШ, а через 138 нед – 34 мм. По эффективности эторикоксиб не уступал напроксену в дозе 1000 мг/сут. При этом на фоне приема эторикоксиба значимо реже отмечались осложнения со стороны ЖКТ.

«Центральные» эффекты эторикоксиба, связанные с его способностью проникать через ГЭБ, продемонстрированы как минимум в двух клинических исследованиях [31, 32]. Так, P. Moss и соавт. [32] с помощью тестов для оценки невропатической боли и гипералгезии сравнивали обезболивающее действие эторикоксиба и плацебо у 80 пациентов с ОА коленного сустава. Согласно полученным данным, через 2 нед приема эторикоксиба выраженность боли по индексу WOMAC снизилась на 32,2%. При этом также достоверно уменьшились индекс гипералгезии (на 32,6%) и показатель PainDETECT (23,6%).

В двух метаанализах серии РКИ (26 и 44 соответственно) эторикоксиб демонстрировал более высокую эффективность при ОА и АС, чем другие НПВП [28, 29].

Эторикоксиб столь же успешно применяется при ХНБС. Имеются два РКИ, организованных с соблюдением всех требований доказательной медицины, в которых эффективность эторикоксиба при ХНБС сравнивалась с действием плацебо. Первая из этих работ [33] включала 212 пациентов, не менее 3 мес страдавших ХНБС (в среднем  $11,2 \pm 10,4$  мес). Исходно интенсивность боли была очень высокой – в среднем  $77,2 \pm 13,0$  мм по ВАШ 100 мм, хотя 84,6% пациентов на момент включения в исследование уже принимали НПВП. Пациентам назначали эторикоксиб 60 мг/сут или плацебо на 12 нед. Оценка результатов терапии показала значимое преимущество НПВП по динамике боли, улучшению функционального состояния и мнению пациентов. Так, различие в динамике интенсивности боли по ВАШ через 4 нед между эторикоксибом 60 мг/сут и плацебо составило -12,9 мм ( $p < 0,001$ ), а через 12 нед – уже -10,5 мм ( $p < 0,001$ ). Значительно лучше оказался и функциональный результат: различие в динамике по опроснику Роланда–Морриса (ОРМ) через 12 нед было -2,4 ( $p < 0,001$ ). Пациенты указали, что они более удовле-

тены лечением эторикоксибом, чем плацебо (оценка по шкале Ликерта), при этом число отмен терапии из-за неэффективности составило 5,8 и 24,8% ( $p < 0,001$ ).

R.M. Pallaу и соавт. [34] провели аналогичное по дизайну исследование, сравнив эффективность эторикоксиба 60 мг/сут и плацебо у 219 пациентов с ХНБС. Как и в первой работе, активная терапия оказалась достоверно более эффективной. Динамика выраженности боли по ВАШ через 4 и 12 нед была достоверно лучше при использовании эторикоксиба 60 мг, чем плацебо: различие составило -15,2 и -12,1 мм соответственно ( $p < 0,001$ ). Аналогично применение обеих доз эторикоксиба обеспечило более значимое восстановление функции. К концу наблюдения динамика по ОРМ была выше по сравнению с плацебо на 2,8 балла. В целом результат применения эторикоксиба оценили как «отличный» и «хороший» 65–70% больных, плацебо – 35–40%. Отмены терапии из-за неэффективности существенно реже встречались в группе эторикоксиба, чем в группе плацебо: 8,3 и 15,5% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Позднее R.A. Moore и соавт. [35] провели объединенный анализ двух плацебо-контролируемых исследований эторикоксиба при ХНБС. Они определяли число пациентов, получавших эторикоксиб 60 мг/сут ( $n=210$ ) и плацебо ( $n=217$ ), у которых отмечалось уменьшение интенсивности боли как минимум на 15, 30, 50 и 70% (от исходного уровня) в разные сроки терапии. Было показано, что число больных с улучшением (в любой категории) было достоверно выше для эторикоксиба (рис. 1). Это отчетливо видно по числу пациен-

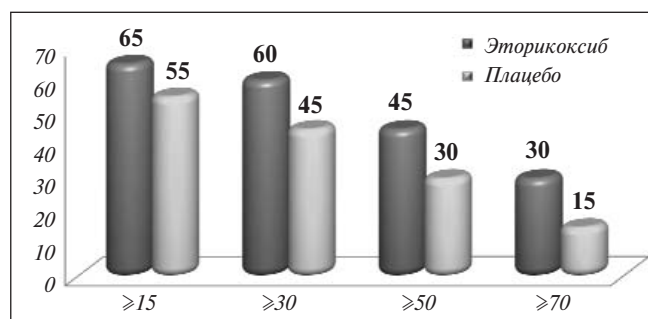
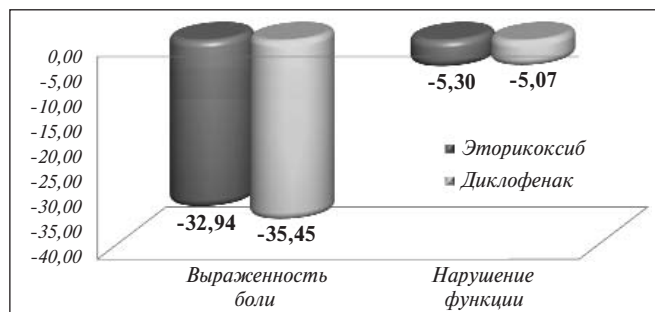


Рис. 1. Сравнение эффективности эторикоксиба и плацебо при ХНБС (совместный анализ 2 РКИ,  $n=639$ ). Число пациентов с различным уровнем уменьшения боли через 12 нед лечения, % (адаптировано из [35])

тов с максимальным уровнем улучшения ( $\geq 70\%$ ), которых было в 2 раза больше среди получавших эторикоксиб, чем среди использовавших плацебо: 30 и 15% соответственно.

Большой интерес представляет работа С. Zerbini и соавт. [36], которые сравнивали результаты применения эторикоксиба 60 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 446 пациентов с ХНБС в международном многоцентровом двойном слепом исследовании. Подавляющее большинство участников имели длительный анамнез ХНБС (в среднем 8,3 года) и ранее уже принимали НПВП (83%). Исходная выраженность боли в спине по ВАШ составила  $72,0 \pm 13,1$  мм. На фоне приема эторикоксиба и диклофенака отмечалась сходная динамика интенсивности боли: через 4 нед она уменьшилась примерно в 2 раза. Интересно отметить, что значимое уменьшение боли зафиксировано уже через 4 ч после первого приема препаратов (рис. 2). В целом эффективность эторикоксиба, кото-





**Рис. 2.** Сравнение эффективности эторикоксиба 60 мг 1 раз в сутки и диклофенака 50 мг 3 раза в сутки при ХНБС ( $n=446$ , длительность 4 нед). Уменьшение интенсивности боли по ВАШ 100 мм и функциональных нарушений по ОРМ (адаптировано из [36])

рый использовался 1 раз в день, и диклофенака, который пациенты принимали 3 раза в день, не различалась. Так, динамика ОРМ составила -5,3 и -5,1 пункта, число больных, оценивших результат как «отличный» или «хороший», — 54,9% и 59,9%. Любопытно отметить низкое число отмен терапии из-за ее неэффективности: лишь 1 случай в группе эторикоксиба и 5 в группе диклофенака. При этом общее число НР не различалось — они были выявлены у 37,2% больных, получавших эторикоксиб, и у 35,3% леченных диклофенаком.

Одним из наиболее важных для реальной клинической практики достоинств эторикоксиба является относительно низкая частота осложнений со стороны ЖКТ. Например, по данным метаанализа серии длительных РКИ ( $n=5441$ ), общее число опасных желудочно-кишечных осложнений (кровотечение, перфорация и клинически выраженные язвы) на фоне приема эторикоксиба оказалось в 2 раза меньше, чем при использовании неселективных НПВП — 1,24 и 2,48% соответственно ( $p<0,001$ ) [37].

Недавно был представлен метаанализ 9 РКИ, в котором оценивалась частота желудочно-кишечных осложнений при использовании эторикоксиба и неселективных НПВП. Согласно полученным данным, риск развития кровотечений и клинически выраженных язв ЖКТ на фоне приема эторикоксиба был значительно меньше, чем при использовании диклофенака — отношение шансов (ОШ) 0,67 (95% ДИ 0,59–0,76;  $p<0,00001$ ) и напроксена — ОШ 0,59 (95% ДИ 0,48–0,72;  $p<0,00001$ ) [38].

Мы провели ретроспективный анализ (с 2007 по 2016 г.) частоты выявления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у 6341 больного с ревматическими заболеваниями, получавшего различные НПВП. Все пациенты находились на лечении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и прошли эндоскопическое исследование. Множественные эрозии и язвы были выявлены у 5,4% из 408 больных, получавших эторикоксиб. Это более чем в 2 раза меньше, чем у леченных диклофенаком — 12,0%, кетопрофеном — 12,7% и ибупрофеном — 18,8% [39].

Эторикоксиб относится к высокоселективным ЦОГ2-ингибиторам, поэтому риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений при его использовании всегда был предметом особого внимания. Однако данные серии пред-регистрационных исследований, в которых сравнивались действие и безопасность эторикоксиба, плацебо и других НПВП (около 6500 пациентов), не указывают на значимое

увеличение частоты НР со стороны ССС. ОШ развития инфаркта миокарда (по сравнению с плацебо) составило для эторикоксиба 1,11 (95% ДИ 0,32–3,81). Кардиоваскулярный риск при приеме эторикоксиба в этих работах был ниже по сравнению с таковым ибупрофена и диклофенака — (ОШ 0,8; 95% ДИ 0,26–2,64), но выше по сравнению с таковым напроксена (ОШ 1,70; 95% ДИ 0,91–3,18) [40].

Самые ценные данные о влиянии эторикоксиба на ССС получены в исследовательской программе MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term), включавшей 34 701 больного ОА и РА, не менее 1,5 года принимавшего эторикоксиб 60, 90 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут [41].

Суммарное число НР со стороны ЖКТ в группе эторикоксиба оказалось достоверно меньше, чем в группе диклофенака — 1,0 и 1,4% соответственно ( $p<0,001$ ). Однако количество эпизодов желудочно-кишечных кровотечений и перфораций существенно не различалось и составило 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет. При этом лечение было прервано по причине НР со стороны ЖКТ у значительно меньшего числа больных, получавших эторикоксиб (8,6%), по сравнению с принимавшими диклофенак (11,2%;  $p<0,001$ ) [41].

Основной интерес организаторов MEDAL был направлен на кардиоваскулярные осложнения. Очень важно, что в данную программу вошло большое число лиц с высоким риском осложнений со стороны ССС: около 41% составляли пациенты старше 65 лет, 38% имели 2 и более стандартных кардиоваскулярных фактора риска, 47% — артериальную гипертензию (АГ). Оказалось, что число серьезных НР со стороны ССС у больных, получавших эторикоксиб и диклофенак, не различалось. Всего зафиксировано 320 и 323 эпизода значимых кардиоваскулярных событий — 1,24 и 1,3 на 100 пациентов/лет. Не различалось и число пациентов, погибших вследствие осложнений со стороны ССС (по 0,26% в группах эторикоксиба и диклофенака) [41]. Результаты MEDAL показали, что высокая селективность эторикоксиба в отношении ЦОГ2 не ассоциировалась с более высоким риском НР со стороны ССС при сравнении с неселективным НПВП диклофенаком.

Тем не менее при длительном использовании эторикоксиба, как и всех других селективных и неселективных НПВП, нужно учитывать возможность негативного влияния на ССС. Хорошо известно, например, что все НПВП в определенной степени могут вызывать развитие или дестабилизацию АГ. Поэтому назначение НПВП пациентам с АГ должно сопровождаться действенным фармакологическим контролем уровня артериального давления [21, 42]. Также едва ли имеет смысл оспаривать то, что все НПВП за исключением напроксена способны повышать опасность развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и дестабилизации сердечной недостаточности [43]. Однако при этом эффективное уменьшение боли и системного воспаления, которое достигается при регулярном приеме НПВП, может в определенной степени снизить риск возникновения опасных кардиоваскулярных осложнений [44].

Методология контроля НР четко изложена в последнем варианте национальных рекомендаций по рациональному применению НПВП. Важно, что при наличии очень высокого риска кардиоваскулярных осложнений настоятельно рекомендуется воздержаться от применения любых НПВП [21].



Частота ренальных осложнений при использовании эторикоксиба оценивалась S.P. Curtis и соавт. [45] в метаанализе 8 РКИ (n=4770), в которых его эффективность и безопасность сравнивались с таковыми напроксена, ибупрофена и плацебо. Риск развития НР со стороны почек при приеме эторикоксиба, препаратов контроля и плацебо был низким и практически не различался. Так, суммарная частота развития АГ при использовании различных доз эторикоксиба составляла от 3,4 до 4,7%; напроксена – 2,9%, ибупрофена – 6,6%, плацебо – 2,0%. Периферические отеки возникали в 1,3–3,2; 2,3; 1,8 и 1,9% случаев соответственно. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови было отмечено у 0,2–0,8; 0,7; 0 и 0,3% пациентов соответственно.

### Заключение

Таким образом, эторикоксиб является эффективным обезболивающим и противовоспалительным средством, универсальным анальгетиком, который может с успехом применяться для лечения как острой (ОА суставов позво-

ночника), так и хронической скелетно-мышечной боли. Причем благодаря благоприятному профилю безопасности эторикоксиб может быть особенно востребован для длительной терапии ХНБС.

До настоящего времени в официальных показаниях для применения оригинального эторикоксиба не значилась боль в спине. Это вызывало недоумение российских специалистов, поскольку эторикоксиб всегда представлялся весьма перспективным средством для лечения данной патологии. В настоящее время показание «хроническая боль в нижней части спины» вошло в утвержденную Минздравом России инструкцию по использованию оригинального эторикоксиба (Аркоксиа). Сегодня российские врачи – терапевты, ревматологи и неврологи – получили возможность назначать эторикоксиб для лечения ХНБС, что, несомненно, будет способствовать оказанию эффективной помощи пациентам, страдающим наиболее распространенной и сложной патологией скелетно-мышечной системы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4–11. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiro-psikhatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuro-psychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
2. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
3. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791-2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3.
4. Bernstein IA, Malik Q, Carville S, Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017 Jan 6;356:i6748. doi: 10.1136/bmj.i6748.
5. Allegri M, Montella S, Salici F, et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. Version 2. *F1000Res*. 2016 Jun 28 [revised 2016 Oct 11];5. pii: F1000 Faculty Rev-1530. eCollection 2016.
6. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
7. Shmigel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Nov;68(11):1688-1694. doi: 10.1002/acr.22890.
8. Deyo R, Mirza S, Turner J, Martin B. Overtreating chronic low back pain: time to back off? *J Am Board Fam Med*. 2009 Jan-Feb;22(1):62-8. doi: 10.3122/jabfm.2009.01.080102.
9. Langenmaier AM, Amelung VE, Karst M, et al. Subgroups in chronic low back pain patients – a step toward cluster-based, tailored treatment in inpatient standard care: On the need for precise targeting of treatment for chronic low back pain. *Ger Med Sci*. 2019 Sep 11;17:Doc09. doi: 10.3205/000275. eCollection 2019.
10. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitization across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018 Feb;22(2):216-241.
11. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl):T50-69. doi: 10.1016/j.jpain.2016.03.001.
12. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):480-492. doi: 10.7326/M16-2458. Epub 2017 Feb 14.
13. Ramos-Remus CR, Hunsche E, Mavros P, et al. Evaluation of quality of life following treatment with etoricoxib in patients with arthritis or low-back pain: an open label, uncontrolled pilot study in Mexico. *Curr Med Res Opin*. 2004 May;20(5):691-8.
14. Sheldon EA, Bird SR, Smugar SS, Tershakovec AM. Correlation of measures of pain, function, and overall response: results pooled from two identical studies of etoricoxib in chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Mar 1;33(5):533-8. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181657d24.
15. Peloso PM, Moore RA, Chen WJ, et al. Osteoarthritis patients with pain improvement are highly likely to also have improved quality of life and functioning. A post hoc analysis of a clinical trial. *Scand J Pain*. 2016 Oct;13:175-181. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.07.002. Epub 2016 Aug 10.
16. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
17. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1789-802.
18. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):872-882. doi: 10.1001/jama.2018.0899.
19. Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, et al. Long-term Management of Low Back Pain with Opioids and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in a Health System. *Am J Prev Med*. 2016 Jun;50(6):e191-e193. doi: 10.1016/j.amepre.2016.02.001. Epub 2016 Mar 9.
20. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 10;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858
21. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1S):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science*

- and Practice. 2018;56(1S):1-29. (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
22. Martina S, Vesta K, Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother*. 2005 May;39(5):854-62. Epub 2005 Apr 12.
23. Takemoto JK, Reynolds JK, Remsberg CM, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(11):703-20.
24. Kwiatkowska B, Majdan M, Mastalerz-Migas A, et al. Status of etoricoxib in the treatment of rheumatic diseases. Expert panel opinion. *Reumatologia*. 2017;55(6):290-297. doi: 10.5114/reum.2017.72626. Epub 2017 Dec 30.
25. Давыдов ОС. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования ЦОГ 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):10-6. [Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):10-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-10-16
26. Piirainen A, Kokki M, Hautajä rvi H, et al. The Cerebrospinal Fluid Distribution of Postoperatively Administered Dexamethasone and Etoricoxib and Their Effect on Pain and Inflammatory Markers in Patients Undergoing Hip Arthroplasty. *Clin Drug Investig*. 2016 Jul;36(7):545-55. doi: 10.1007/s40261-016-0400-4.
27. Bickham K, Kivitz AJ, Mehta A, et al. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of Rheumatoid Arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 8;17:331. doi: 10.1186/s12891-016-1170-0.
28. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1152-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207677. Epub 2015 Aug 6.
29. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1021-1028. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694. Epub 2018 Mar 1.
30. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):945-51. Epub 2006 Dec 1.
31. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2016 Aug;157(8):1634-44. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000562.
32. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Aug 2. pii: S1063-4584(17)31091-9.
33. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain*. 2003 Aug;4(6):307-15.
34. Pallay RM, Seger W, Adler JL, et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):257-66.
35. Moore RA, Smugar SS, Wang H, et al. Numbers-needed-to-treat analyses – do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain*. 2010 Dec;151(3):592-7. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.013.
36. Zerbini C, Ozturk ZE, Grifka J, et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2005 Dec;21(12):2037-49.
37. Ramey D, Watson D, Yu C, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005 May;21(5):715-22.
38. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 10;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798. eCollection 2018.
39. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Амирджанова ВН. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):40-5. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN. Endoscopic picture of the upper gastrointestinal tract against the background of taking various non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(4):40-5. (In Russ.)].
40. Curtis S, Ko A, Bolognese J, et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib. *Curr Med Res Opin*. 2006 Dec;22(12):2365-74.
41. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771-81.
42. Каратеев АЕ. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. *Современная ревматология*. 2018;12(2):64-72. [Karateev AE. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):64-72. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-64-72
43. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79.
44. Zingler G, Hermann B, Fischer T, Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Sep 8:1-14.
45. Curtis SP, Ng J, Yu Q, et al. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2004 Jan;26(1):70-83.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.02.2020/3.03.2020/7.03.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «МСД Фармасьютикалс». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by MSD. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>