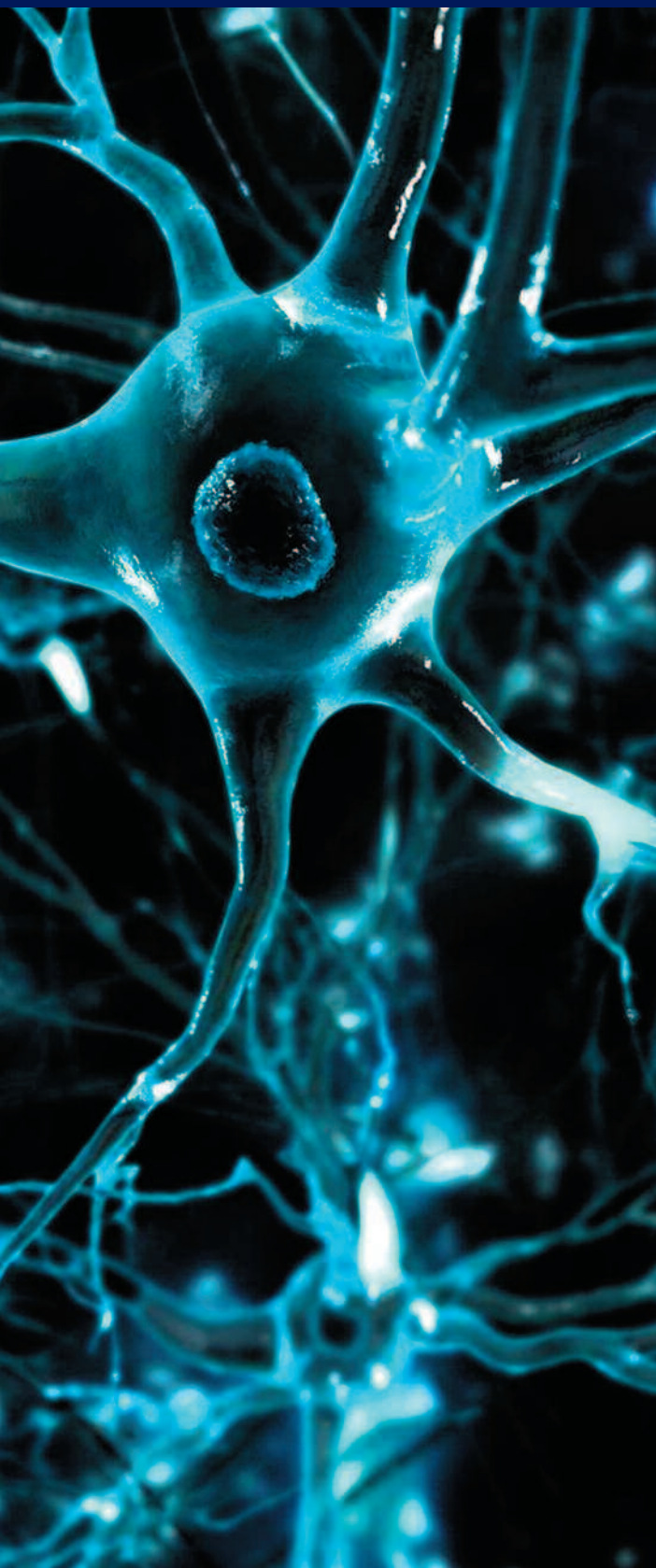


CONSILIUM MEDICUM

Том 22, №9, 2020

VOL. 22, No. 9, 2020

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Острое нарушение мозгового кровообращения:

- качество оказания помощи больным в Московской области
- роль молекулярно-генетических факторов
- эпилептические приступы
- прогнозы исходов

■ Постинсультная апатия

■ Посттравматическая эпилепсия

■ Головная боль в амбулаторной практике врача-терапевта

■ Прогрессирующая посттравматическая сирингомиелия

■ Астенический синдром

■ Дорсалгия: современные подходы к терапии

■ Цели и возможности комбинированной гиполипидемической терапии

■ Обзор обновленных клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом

■ Материалы конференций

■ Результаты исследований

CONSILIUM
MEDICUM

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®
идаруцизумаб

ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

**Прадакса® – это единственный#
НОАК, сочетающий 4 преимущества
по сравнению с хорошо
контролируемым варфарином¹:**

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутричерепных кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶

*Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019, доступно по ссылке: <https://grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx>. **Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. #Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП, ФП – фибрилляция предсердий.

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, дата доступа – 11.12.2019. 3. Lip Gy et al. Thromb Haemost. 2014;111:933–942. 4. Raval AN et al. Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

ПРАДАКСА® 150 мг. Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит действующее вещество 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. Код АТХ: B01AE07. Показания: профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, таким как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥ 75 лет, хроническая сердечная недостаточность (≥ 2 функционального класса по классификации NYHA), сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистое заболевание (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте), лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбозов легочной артерии (ТЛА) и профилактика тромбоэмболий, вызываемых теми заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышен риск больших кровотечений, в том числе: имеющиеся или недавние изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрисосудочные или внутримозговые сосудистые аномалии; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (энксаларин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение мощных ингибиторов Р-гликопротеина: кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронадрона, нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на жизнеспособность; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии, беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при изъятии капсулы: отделить один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; вынуть капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. Побочное действие. Часто ($>1/100$, $<1/10$ случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожный геморагический синдром, урогенитальные кровотечения, в т.ч. гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита по невыявленным причинам или снижение АД является основанием для поиска источника кровотечения. В ситуациях опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрое прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступен сплечический антагонист Праксбайнд® (идаруцизумаб). Тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска. Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетки и контейнеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

ПРАКСБАЙНД® Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-005017. Международное непатентованное наименование: идаруцизумаб. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. Состав на 1 флакон. Действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г. Показания к применению. Препарат ПРАКСБАЙНД – это сплечический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: экстренном хирургическом вмешательстве/нотложной процедуре; жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. Противопоказания. Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болуса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертываемость. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертываемости. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбофиновое время (РТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами. Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. Одновременное введение двух препаратов через тот же венозный доступ не разрешается. До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во второй упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. Возобновление антигеморрагической терапии. Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антигеморрагические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антигеморрагической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. Почечная недостаточность. У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на антикоагулянтный эффект идаруцизумаба. Побочное действие. Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследовании I фазы. Побочные реакции не выявлены. Условия хранения. Хранить при температуре 2–8 °С в картонной упаковке для защиты от света. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

Реклама



000 «Берингер Ингельхайм» 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: 000 «Берингер Ингельхайм». Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта: PV_local_Russia@boehringer-ingelheim.com

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.
Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Стаховская Людмила Витальевна,

д.м.н., профессор, Российский
национальный исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum, 2020, том 22, №9

Гусев Евгений Иванович,

академик РАН, д.м.н., профессор, Российский
национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Крылов Владимир Викторович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Московский государственный медико-
стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Яхно Николай Николаевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва, Россия

Насонов Евгений Львович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Научно-исследовательский институт
ревматологии им. В.А. Насоновой,
Москва, Россия

Федин Анатолий Иванович,

д.м.н., профессор, Российский
национальный исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocctor.ru

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева

u.zholudeva@omnidocctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@omnidocctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

s.ogneva@omnidocctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Светлана Каргина

s.kargina@omnidocctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpmp.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Звелина Батова

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Евгения Аратова

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Тверской Печатный Двор»

170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)
ISSN 2542-2170 (Online)

Vol. 22, No. 9, 2020

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Ludmila V. Stakhovskaya,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2020, Volume 22, No. 9

Evgenii I. Gusev,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Vladimir V. Krylov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Nikolai N. Iakhno,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Evgenii L. Nasonov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Anatolii I. Fedin,

M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 55 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva
u.zholudeva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
n.timakova@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
s.ogneva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Svetlana Kargina
s.kargina@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31b4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Evgeniia Aratova

Design and layout:

 Sergey Sirotnin

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Ливзан М.А., профессор, д.м.н. (Омск)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Литхтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забилов К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsyppin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirotov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Качество оказания медицинской помощи больным с инсультом в Московской области

С.В. Котов, Е.В. Исакова, А.Н. Гуров, Е.К. Сорокина, С.Н. Белкина

9

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Роль молекулярно-генетических факторов в развитии первого и повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза

В.Н. Шишкова, Т.В. Адашева, Л.В. Стаховская, А.Ю. Ременник, В.В. Валяева

14

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Оптимизация методов коррекции и профилактики когнитивных нарушений у пациентов с посттравматической эпилепсией

В.В. Синявский

23

ОБЗОР

Роль биомаркеров крови в прогнозировании исхода течения ишемического инсульта

М.Ш. Гулиева, С.Д. Багманян, А.С. Чуканова, Е.И. Чуканова

28

ОБЗОР

Постинсультная апатия

Е.А. Петрова, Е.В. Поневежская, М.А. Савина, Е.А. Кольцова

33

ОБЗОР

Эпилептические приступы и эпилепсия у больных с инсультом

М.Ю. Максимова, Е.В. Шалиманова, А.Г. Брутян

38

ОБЗОР

Цели и возможности комбинированной гиполипидемической терапии цереброваскулярных заболеваний, ассоциированных с дислипидемией

И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин, Ф.А. Юсупов

46

ОБЗОР

Российский опыт применения идаруцизумаба для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана перед проведением тромболитической терапии пациентам с ишемическим инсультом

М.А. Домашенко, М.А. Лоскутников и соавторы

52

ОБЗОР

Диагностика и лечение головной боли напряжения в амбулаторной практике врача-терапевта

В.В. Осипова

57

ОБЗОР

Астенический синдром в неврологической и общетерапевтической практике

В.Н. Шишкова

65

ОБЗОР

Головная боль напряжения: клиника, диагностика, лечение

О.В. Котова, А.А. Беляев, Е.С. Акарачкова

68

ОБЗОР

Возможность применения флурбипрофена у пациентов с дорсалгией

А.В. Чугунов, П.Р. Камчатнов, С.Б. Ханмурзаева, А.М. Шемшединова

71

ОБЗОР

Обзор обновленных клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом: фокус на локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов

Е.Ю. Погожева, В.Н. Амирджанова, А.Е. Каратеев

76

ОБЗОР

Применение витаминов группы В в практике врача-невролога

А.А. Филипович

82

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Прогрессирующая посттравматическая сирингомиелия (клинический случай)

Ф.А. Бушков, М.А. Бжилянский

87

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Анализ движений больного с постинсультной спастичностью руки при применении ботулинического токсина типа А и мультимодальной стимуляции (клинический случай)

В.Н. Луцки, Е.В. Зайцева, С.В. Котов, В.К. Мисиков, Е.В. Бирюкова

91

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

Междисциплинарная проблема воспаления. Совет экспертов

96

ОБЗОР

Профилактика кардиоэмболического инсульта

П.Р. Камчатнов, Э.Х. Осмаева, А.В. Чугунов

102

Contents

	ORIGINAL ARTICLE	
Quality of medical care for stroke patients in the Moscow region Sergei V. Kotov, Elena V. Isakova, Andrei N. Gurov, Elena K. Sorokina, Svetlana N. Belkina		9
	ORIGINAL ARTICLE	
The role of molecular genetic factors in the development of the first episode and recurrent noncardioembolic ischemic stroke Veronika N. Shishkova, Tatiana V. Adasheva, Liudmila V. Stakhovskaia, Alla Iu. Remennik, Vera V. Valiaeva		14
	ORIGINAL ARTICLE	
Optimization of correction and prevention methods of cognitive impairment in patients with post-traumatic epilepsy Vladimir V. Sinyavsky		23
	REVIEW	
The role of blood biomarkers in predicting the outcome of ischemic stroke Maiia S. Gulieva, Sona D. Bagmanian, Anna S. Chukanova, Elena I. Chukanova		28
	REVIEW	
Post-stroke apathy Elizaveta A. Petrova, Ekaterina V. Ponevejsky, Maria A. Savina, Evgenia A. Koltsova		33
	REVIEW	
Post-stroke seizures and epilepsy after stroke Marina Yu. Maksimova, Elena V. Shalimanova, Amayak G. Brutyan		38
	REVIEW	
Goals and possibilities of combined hypolipidemic therapy of cerebrovascular diseases associated with dyslipidemia Ibragim S. Sabirov, Ilkhom T. Murkamilov, Viktor V. Fomin, Furkat A. Yusupov		46
	REVIEW	
The systematic analysis of idarucizumab administration prior to intravenous thrombolysis in acute stroke patients in Russian Federation Maksim A. Domashenko, Mark A. Loskutnikov, et al.		52
	REVIEW	
Tension type headache diagnosis and treatment in general practitioner outpatient practice Vera V. Osipova		57
	REVIEW	
Asthenic syndrome in neurological and general therapeutic practice Veronika N. Shishkova		65
	REVIEW	
Tension headache: clinic, diagnosis, treatment Olga V. Kotova, Anton A. Belyaev, Elena S. Akarachkova		68
	REVIEW	
The possibility of the use of the flurbiprofen in patients with dorsalgia Aleksandr V. Chugunov, Pavel R. Kamchatnov, Saida B. Khanmurzayeva, Aminat M. Shemshetdinova		71
	REVIEW	
Review of updated clinical guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis: focus on the topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs Elena Iu. Pogozeva, Vera N. Amirdzhanova, Andrey E. Karateev		76
	REVIEW	
The use of B-vitamin group in the practice of a neurologist Anna A. Pilipovich		82
	CLINICAL CASE	
Progressive posttraumatic cystic myelopathy (clinical case) Fedor A. Bushkov, Michail A. Bzhylansky		87
	CLINICAL CASE	
Analysis of movement biomechanics in a patient with post-stroke arm spasticity using type A botulinum toxin and multimodal stimulation (clinical case) Vasilii N. Lutsik, Elena V. Zaytseva, Sergei V. Kotov, Viktor K. Misikov, Elena V. Biryukova		91
	CONFERENCE PROCEEDINGS	
An interdisciplinary issue of inflammation. Expert Council		96
	REVIEW	
Prevention of cardioembolic stroke Pavel R. Kamchatnov, Zareta Kh. Osmaeva, Aleksandr V. Chugunov		102

Качество оказания медицинской помощи больным с инсультом в Московской области

С.В. Котов[✉], Е.В. Исакова, А.Н. Гуров, Е.К. Сорокина, С.Н. Белкина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
✉kotovsv@yandex.ru

Аннотация

Цель. Изучение качества помощи больным с инсультом в Московской области в 2005, 2015 и 2019 гг.

Материалы и методы. Изучены ежегодные отчеты, медицинские документы 5 сосудистых центров, ГБУ «Московский областной медицинский информационно-аналитический центр».

Результаты. В 2005–2019 гг. заболеваемость острым нарушением мозгового кровообращения была на уровне 3,7–4,4 на 1 тыс. населения в год, рост числа больных с 28,5 до 33,7 тыс., летальность снизилась с 27,1 до 21,1%. В 2019 г. функционировало 38 сосудистых центров, профильная госпитализация составила 82,1%. Необходимый объем исследований в 2005 г. был проведен у 5–51%, в 2015 г. – у 45–95%, в 2019 г. – у всех больных, увеличено число системного тромболизиса с 3% в 2015 г. до 10% в 2019 г. Определение подтипа по TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) в 2015 г. было выполнено в 35% случаев, в 2019 г. – в 47%. С 40 до 87% выросло число пациентов, которым назначена вторичная профилактика ($p < 0,05$). Уменьшение оценки по шкале Ранкина не менее 1 балла отмечено у 65, 80 и 97% больных соответственно.

Заключение. Отмечено увеличение доли профильной госпитализации больных с 5,1 до 82,1%, но в первые 4,5 ч – менее трети, что ограничивает возможности проведения тромболизиса. Недостаточно число пациентов, у которых определен подтип ишемического инсульта по TOAST, что ведет к упущениям в тактике лечения и снижению эффективности вторичной профилактики. Считаем важным, чтобы программа вторичной профилактики была обязательно включена в выписной эпикриз.

Ключевые слова: инсульт, заболеваемость, летальность, качество, объем обследований, патогенетический подтип.

Для цитирования: Котов С.В., Исакова Е.В., Гуров А.Н. и др. Качество оказания медицинской помощи больным с инсультом в Московской области. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 9–13. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200269

Original Article

Quality of medical care for stroke patients in the Moscow region

Sergei V. Kotov[✉], Elena V. Isakova, Andrei N. Gurov, Elena K. Sorokina, Svetlana N. Belkina

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
✉kotovsv@yandex.ru

Abstract

Aim. To study the quality of care for stroke patients in the Moscow region in 2005, 2015 and 2019.

Materials and methods. Annual reports, medical documents of 5 vascular centers, the Moscow regional medical information and analytical center were studied.

Results. In 2005–2019, the incidence of acute cerebrovascular accident was at the level of 3.7–4.4 per 1 thousand population per year, the number of patients increased from 28.5 to 33.7 thousand, and the mortality rate decreased from 27.1 to 21.1%. In 2019, 38 vascular centers were functioning, and the profile hospitalization rate was 82.1%. The required volume of studies in 2005 was conducted in 5–51%, in 2015 – in 45–95%, in 2019 – in all patients, the number of systemic thrombolysis increased from 3 in 2015 to 10% in 2019. The subtype Determination by TOAST in 2015 was performed in 35, in 2019 – 47%. The number of patients prescribed secondary prevention increased from 40 to 87% ($p < 0.05$). A decrease in the rating on the Rankin scale of at least 1 point was observed in 65, 80 and 97% of patients, respectively.

Conclusion. There was an increase in the proportion of profile hospitalization of patients from 5.1% to 82.1%, but in the first 4.5 hours – less than a third, which limits the possibility of thrombolysis. There is an insufficient number of patients who have a subtype defined by TOAST, which leads to omissions in treatment tactics and a decrease in the effectiveness of secondary prevention. We believe it is important that the secondary prevention program be included in the discharge papers.

Key words: stroke, morbidity, lethality, quality, volume of studies, pathogenetic subtype.

For citation: Kotov S.V., Isakova E.V., Gurov A.N. et al. Quality of medical care for stroke patients in the Moscow region. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 9–13. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200269

Введение

Инсульт является одним из самых частых и инвалидизирующих заболеваний, несмотря на то, что в последние годы в экономически развитых странах отмечено существенное снижение его частоты. Глобальный пожизненный риск инсульта для лиц старше 25 лет составляет приблизительно 25% для мужчин и женщин, как было показано в исследовании Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke 2016 г., причем заболеваемость инсультом растет в странах с низким и средним уровнем дохода, в отличие от стран с высоким уровнем дохода, где за последние четыре десятилетия произошло снижение заболеваемости на 42% [1, 2].

По приблизительным оценкам, ежегодно в мире происходит более 10 млн случаев инсульта, что составляет 113 млн лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности (Disability-adjusted life year – DALY). Этот показатель, определяемый как «бремя инсульта», особенно велик в странах с низким и средним уровнем дохода, где происходит более 80% случаев смерти от инсульта в мире [1, 3]. На показатели заболеваемости инсультом боль-

шое влияние оказывают здоровье населения, его возрастная структура, степень медицинской грамотности, эффективность национальной популяционной стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, развитие мероприятий по первичной профилактике в рамках стратегии высокого риска и многие другие факторы. В то же время на показатели смертности и инвалидизации выживших после инсульта пациентов основное влияние оказывает качество организации и оказания им медицинской помощи [4, 5].

В 2008 г. в Российской Федерации началась государственная программа реорганизации помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), сейчас ее развитие продолжается. Надлежащее качество медицинской помощи больным с ОНМК на госпитальном этапе является важнейшим условием, определяющим исход заболевания. Имеется и механизм оценки качества медицинской помощи – приказ Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [6].

Цель исследования – изучение качества медицинской помощи больным с инсультом в Московской области в 2015 и

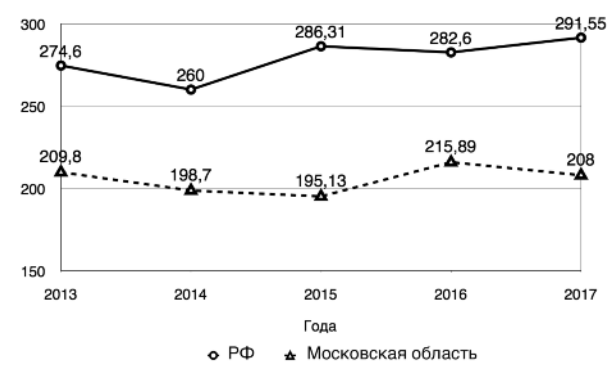
2019 гг. в сравнении с результатами исследования, проведенного в 2005 г.

Материалы и методы

Протокол исследования одобрен Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (15.11.2018, №10). Исследование носило проспективно-ретроспективный характер. С целью оценки качества оказания медицинской помощи больным с ОНМК в Московской области проведен опрос главных районных специалистов-неврологов с помощью специально разработанной анкеты. В ней учитывались демографические показатели, оценивалась помощь больным в остром и восстановительном периодах инсульта, реабилитация, профилактическая работа лечебно-профилактических учреждений, проводимая в данном направлении. Была изучена медицинская документация: данные ежегодных отчетов главных районных специалистов-неврологов за 2015 и 2019 гг., отчетные документы открытого доступа ГБУЗ МО «Московский областной медицинский информационно-аналитический центр» (<https://miacmo.ru/>), истории болезни стационарных пациентов, выбывших из неврологических отделений Московской области: первичные сосудистые отделения (ПСО) городов Воскресенск, Сергиев-Посад, Тучково, региональные сосудистые центры (РСЦ) городов Люберцы, Мытищи, карты проведения системной тромболитической терапии (СТЛТ). Оценка качества оказываемого лечения проводилась в соответствии с приказом №203-н. Каждый выполненный пункт критериев качества оценивали в 1 балл, невыполнение – 0 баллов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи электронных таблиц Microsoft Excel с использованием описательной статистики. Для статистической обработки материала использовали программу BioStat Pro 5 (6.7.0.3). При анализе

Число всех зарегистрированных инсультов (субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое и другое внутричерепное кровоизлияние, инфаркт мозга, инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт) в РФ и Московской области в 2013–2017 гг. [7, 8].



качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от нормального закона распределения, применяли непараметрический тест Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок. Статистические тесты были проведены для нулевой гипотезы о равенстве средних, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

Несмотря на совершенствование системы помощи больным с ОНМК, заболеваемость остается приблизительно на одном уровне как в РФ, так и в Московской области (см. рисунок). В связи с отсутствием адекватных данных в период ранее 2013 г. и неготовностью данных 2018 г. на момент анализа нами представлены показатели 2013–2017 гг. Неболь-

Таблица 1. Число больных с ОНМК в Московской области в 2005, 2015 и 2019 гг.

Показатель	2005 г.	2015 г.	2019 г.
Численность населения, тыс.	6630	7231	7600
Всего больных с ОНМК	28 535	26 699	33 678
Заболеваемость ОНМК на 1 тыс. населения	4,39	3,71	4,39
Доля негоспитализированных больных с ОНМК, %	18,4	9,0	6,4
Число выбывших (выписаны + умерли) больных с ОНМК	23 285	24 307	31 529
Число умерших с ОНМК в стационарах	6310	6754	6649
Летальность	27,1	27,8	21,1

Таблица 2. Показатели госпитализации и летальности больных с ИИ и ГИ в 2005, 2015 и 2019 гг.

Показатель	2005 г.	2015 г.	2019 г.
Количество специализированных отделений для больных с ОНМК (РСЦ/ПСО)	9 (0/0)	17 (5/12)	38 (15/23)
Доля пациентов с ОНМК, госпитализированных в профильные отделения для лечения пациентов с ОНМК, %	13,2	63,5	82,1
Доля пациентов с ОНМК, госпитализированных в профильные отделения для лечения пациентов с ОНМК в первые 4,5 ч, %	5,1	14	29,6
Число выбывших (выписаны + умерли) пациентов с ИИ	16 579	19 504	25 229
Число умерших пациентов с ИИ в стационарах	4029	4868	4790
Летальность ИИ	24,3	25,0	19,0
Доля больных с ИИ, которым выполнена СТЛТ, %	0	1,5	5,0
Число выбывших (выписаны + умерли) пациентов с ГИ	2608	3505	3944
Число умерших пациентов с ГИ в стационарах	1108	1733	1752
Летальность ГИ	42,5	49,4	44,4
Соотношение ИИ/ГИ	6,36/1	5,56/1	6,4/1

Таблица 3. Доля пациентов, которым были выполнены перечисленные исследования в контрольные сроки (медиана и значения верхнего и нижнего квартиля не приведены в связи с отсутствием наглядности)

Год	Осмотр	КТ	КТА	Глюкоза	Тромбоциты	МНО, АЧТВ
2005	51	5	0	10	10	0
2015	78	48	2	95	95	75
2019	100*	98**	18	100	100	100*

Примечание. КТ – компьютерная томография головы, МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (U-критерий Манна–Уитни).

шие годичные колебания заболеваемости лишь подтверждают тенденцию.

Московская область – активно развивающийся регион РФ, с 2005 по 2019 г. население области возросло почти на 1 млн человек (табл. 1). На протяжении прослеженных полутора десятков лет заболеваемость ОНМК сохранялась на достаточно высоком уровне – от 3,7 до 4,4 на 1 тыс. населения в год. В РФ по материалам официальной статистики идет учет заболеваемости инсультом, данный показатель находится в пределах 3,0–3,3 на 1 тыс. населения в год [4, 7, 8], однако он заведомо ниже, поскольку не учитывает не вошедшие 15–20% пациентов с транзиторными ишемическими приступами. При оценке заболеваемости инсультом в Московской области (с исключением транзиторных ишемических приступов) мы получили показатель 3,8 на 1 тыс. населения в год в 2019 г.

Отмечено существенное снижение доли пациентов с ОНМК, которые не были госпитализированы, – почти втрое с 2005 по 2019 г. Несмотря на рост абсолютного числа больных, показатель летальности за эти годы уменьшился на 6%.

Как видно, число больных с ишемическим инсультом (ИИ) всегда было в 5–6 раз больше, чем с геморрагическим инсультом (ГИ), причем это соотношение было достаточно стабильным. Но если летальность при ИИ снизилась более чем на 5%, то аналогичный показатель при ГИ существенно не изменился (табл. 2). Невозможно сравнивать эффективность работы неврологических отделений общего профиля, существовавших в 2005 г., и неврологических отделений для больных с ОНМК, созданных в соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» – Порядок (приказ Минздравсоцразвития России №389н от 06.07.2009, приказ Минздрава России №928н от 15.11.2012). Тем не менее отметим, что в 2005 г. в регионе функционировало 9 отделений для больных с инсультом. Первое ПСО, сформированное в соответствии с требованиями Порядка, открыто в 2011 г. в Клинской городской больнице. К концу 2019 г. в области

функционировало 38 РСЦ и ПСО, причем профильная госпитализация составила 82,1%.

Методом случайной выборки проведена оценка 300 историй болезни выживших пациентов с инсультом (по 100 за 2005, 2015 и 2019 г.). Поскольку в 2005 г. временные индикаторы при ведении больных с ОНМК отсутствовали, ретроспективно оценить каче-

ство ведения пациентов сложно, поэтому было учтено выполнение пунктов, обозначенных в приказе №203н, в течение первых суток пребывания пациента в стационаре.

Как видно из табл. 3, если в 2005 г. необходимый для начала дифференцированной терапии объем исследований практически отсутствовал, то с 2015 до 2019 г. отмечено увеличение

S

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл

УЛУЧШАЕТ метаболизм и кровоснабжение головного мозга

УМЕНЬШАЕТ агрегацию тромбоцитов

СТАБИЛИЗИРУЕТ мембраны клеток

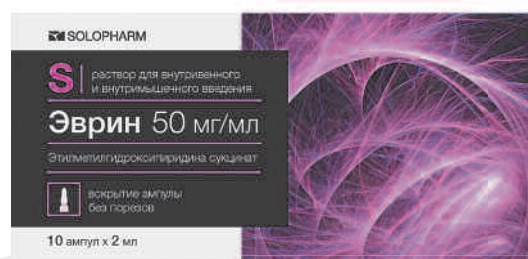
ОБЛАДАЕТ гиполипидемическим действием

Эврин

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

SOLOPHARM

Российский антигипоксанта с мультифакторным механизмом прямого энергизирующего действия, также обладающий антигипоксическим, стресспротекторным, ноотропным, противоэпилептическим и анксиолитическим действием.



ФОРМА ВЫПУСКА: стеклянные ампулы CBR 2 мл №5 №10 и 5 мл №5

показателей до нормативных. Так, если в 2015 г. лишь 2 из 11 пациентов, у которых при первичном осмотре заподозрено субарахноидальное кровоизлияние, была проведена компьютерно-томографическая ангиография (КТА) сосудов головного мозга, то в 2019 г. – во всех 18 случаях.

Закономерно в обследованных центрах с улучшением качества диагностики на начальном этапе было отмечено и увеличение числа СТЛТ с 3% в 2015 г. до 10% в 2019 г., числа проведенных исследований ликвора и консультаций нейрохирурга при внутричерепных кровоизлияниях.

Как существенный недостаток отметим то, что определение патогенетического подтипа по TOAST [9] в 2015 г. выполнено лишь 35, а в 2019 г. – 47 из 100 пациентов ($p > 0,05$). Существенно, с 40 до 87%, выросло число пациентов, которым назначена вторичная профилактика инсульта ($p < 0,05$). Также вдвое, с 45 до 91, возросло число больных, которым своевременно был начат первый этап реабилитации ($p < 0,01$).

Наиболее важным результатом лечения больных является улучшение состояния и качества жизни пациентов, перенесших инсульт. Среди критериев качества эти аспекты отражает пункт об уменьшении оценки по шкале Рэнкина не менее чем на 1 балл за время пребывания в стационаре. Ретроспективно проведена оценка этого показателя по медицинской документации пациентов в 2005 г., доля таких больных составила 65%, в 2015 г. – 80% в 2019 г. – 97%. Таким образом, после проведенного лечения у абсолютного большинства больных достигнут положительный результат, при этом осложнений (пролежни, тромбоемболии) зарегистрировано не было.

Обсуждение

В 2008 г. в РФ запущен комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с ОНМК, разработанный и внедренный Минздравсоцразвития, в рамках национального проекта «Здоровье» была создана программа «Снижение смертности от болезней системы кровообращения» [10]. За годы реализации программы в регионах РФ нарабатан опыт организации медицинской помощи пациентам с ОНМК на догоспитальном этапе и в стационарах, создана стройная система медицинской реабилитации больных после инсульта. Все это привело к существенному изменению структуры заболеваемости, инвалидизации и смертности от цереброваскулярных заболеваний. При этом можно обнаружить парадоксальный результат осуществления мероприятий: на фоне увеличения сети и вооруженности сосудистых центров показатели заболеваемости инсультом существенно не снижаются. Здесь, вероятно, включаются как медицинские, так и социальные факторы, влияющие на заболеваемость инсультом. Среди медицинских факторов следует упомянуть значительный рост подготовки специалистов и оснащенности медицинских учреждений, что приводит к увеличению числа диагностированных инсультов. Вероятно, важнейшим социальным фактором являются отсутствие осознания населением ответственности за собственное здоровье и низкая приверженность мерам первичной профилактики.

По данным Росстата, в 2017 г. в РФ произошло 2,92 случая впервые выявленного инсульта на 1 тыс. населения, в Московской области этот показатель составил 2,08 на 1 тыс. населения. По этому показателю в Центральном федеральном округе Московская область заняла 17-е место, опередив только Москву и Калужскую область [7, 8].

Показатели заболеваемости инсультом в разные временные периоды и в различных регионах РФ существенно отличаются. Так, при оценке среднемноголетней заболеваемости инсультом за 2009–2016 гг. в ряде регионов получены показатели от 2,77 (Ивановская область) до 5,37 (Татарстан) [4, 11]. Показатели Московской области (3,8 на 1 тыс. населения для инсульта, 4,4 на 1 тыс. населения для ОНМК) находятся в этом интервале. Более высокие, чем в ряде областей Центрального федерального округа, показатели можно

объяснить рядом демографических и социальных процессов: старение населения, миграционный приток из других регионов России, ежесуточная маятниковая миграция населения области, урбанизация и пр. Но не следует игнорировать и факторы, связанные с системой здравоохранения: достаточно высокий уровень подготовки персонала и возможности диагностики существенно повысили распознавание ОНМК на догоспитальном этапе, а разветвленная структура помощи таким больным существенно повысила число госпитализированных с ОНМК пациентов с 81,6% в 2005 г. до 93,65% в 2019 г.

Следует подчеркнуть, что важным направлением в стратегии снижения смертности от инсульта Национальной ассоциации борьбы с инсультом являются распознавание всех, как тяжелых, так и относительно легко протекающих, случаев заболевания и их своевременная госпитализация. Поэтому число пациентов с относительно легким течением инсульта увеличилось.

Развитие сети сосудистых центров на территории Московской области способствовало большей доступности помощи больным, поэтому отмечено ежегодное увеличение доли профильной госпитализации больных с ОНМК, с 5,1% в 2005 г. до 82,1% в 2019 г. При этом доля госпитализации в «золотой час» (первые 4,5 ч от момента развития инсульта) остается невысокой – менее трети всех пациентов, что ограничивает и возможности проведения СТЛТ, частота которой хотя и достигла 5% целевого уровня, тем не менее недостаточна, чтобы существенно повлиять на показатели летальности и инвалидизации. Наши предыдущие сообщения продемонстрировали существенное снижение летальности и инвалидизации у больных с ИИ, получивших СТЛТ [12].

Проблема оценки качества медицинской помощи больным с ОНМК в функционирующих сосудистых центрах РФ возникла с первых лет работы государственной программы реорганизации помощи таким больным [13–15]. Формирование критериев качества происходило на основании регламентирующих документов, в настоящее время оформлены в приказе Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Применение перечисленных критериев позволяет не только оценить качество лечебного процесса, но и намечать реперные точки для совершенствования лечебно-диагностического процесса.

За последние 5 лет развития системы медицинской помощи больным с ОНМК в Московской области отмечено существенное улучшение качества помощи таким больным в сосудистых центрах региона. Наряду с разработкой маршрутизации больных повысилось качество медицинской помощи при ОНМК в РСЦ/ПСО. Существенно улучшилось обследование больных «на входе», что закономерно привело к возрастанию числа СТЛТ.

Вместе с тем нельзя не отметить недостатки: недостаточное число пациентов, у которых определен подтип ИИ по TOAST, что влечет за собой как упущения в тактике лечения, так и снижение эффективности вторичной профилактики инсульта. Хотя число пациентов, которым своевременно начата антиагрегантная или антикоагулянтная (при наличии показаний) профилактика повторного инсульта, возросло с 40 до 87%, однако пока не достигло 100%. По нашему мнению, очень важно, чтобы программа вторичной профилактики была обязательной составляющей выписного эпикриза каждого пациента с цереброваскулярным заболеванием, покидающего любое неврологическое отделение, поскольку в противном случае пациент, обратившись на амбулаторном этапе к врачу первичного звена, не получит адекватных рекомендаций.

Заключение

В результате проведенного исследования обнаружено, что в ПСО и РСЦ Московской области в 2019 г. лечение больных

с преходящим нарушением мозгового кровообращения осуществлялось в соответствии с критериями качества медицинской помощи согласно приказу №203н, причем отмечено улучшение их деятельности по сравнению с 2015 г. Можно заключить, что критерии качества медицинской помощи больным с ОНМК в соответствии с приказом №203н могут применяться не только для осуществления внутреннего и вневедомственного контроля, но и для анализа деятельности сосудистых центров с целью выявления «узких мест».

Обращает на себя внимание недостаточное внедрение шкалы TOAST, что влечет за собой упущения в терапии и вторичной профилактике ОНМК. Вероятно, включение персонализированной программы вторичной профилактики в выписной эпикриз больных со всеми формами цереброваскулярных заболеваний из неврологических отделений должно быть обязательным, поскольку позволит улучшить профилактическую деятельность специалистов первичного звена здравоохранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Feigin VL, Nguyen G, Cercy K et al. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* 2018; 379 (25): 2429–37. DOI: 0.1056/NEJMoa1804492
- Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH et al.; Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010); GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013; 1 (5): e259–81. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5
- Hata J, Kiyohara Y. Epidemiology of stroke and coronary artery disease in Asia. *Circ J* 2013; 77 (8): 1923–32. DOI: 10.1253/circj.cj-13-0786.
- Стаховская Л.В., Котов С.В. Инсульт. Руководство для врачей. М.: МИА, 2014. [Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. Stroke. A guide for doctors. Moscow: MIA, 2014. (in Russian).]
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25 (5): 457–507. DOI: 10.1159/000131083
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/> [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 10 maia 2017 g. №203n "Ob utverzhenii kriteriev otenki kachestva meditsinskoj pomoshchi". <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/> (in Russian).]
- Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть II. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god> [Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubev N.A. et al. The incidence of the entire population of Russia in 2017. Statistical materials. Part II. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god> (in Russian).]
- Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А. и др. Заболеваемость всего населения России в 2015 году. Статистические материалы. Часть II. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2015-god> [Aleksandrova G.A., Polikarpov A.V., Golubev N.A. et al. The incidence of the entire population of Russia in 2015. Statistical materials. Part II. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2015-god> (in Russian).]
- Adams HP, Davis PH, Leira EC et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53 (1): 126–31.
- Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2018; 12 (3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1 [Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P. et al. Healthcare system for patients with stroke in Russia Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2018; 12 (3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1 (in Russian).]
- Стаховская Л.В., Клочихина О.А. Характеристика основных типов инсульта в России (по данным территориально-популяционного регистра 2009–2013 гг.). *Consilium Medicum*. 2015; 17 (9): 8–11. DOI: 10.26442/2075-1753_2015.9.8-11 [Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A. Characteristics of the main types of stroke in Russia (according to the population-based stroke register 2009–2013). *Consilium Medicum*. 2015; 17 (9): 8–11. DOI: 10.26442/2075-1753_2015.9.8-11 (in Russian).]
- Котов С.В., Исакова Е.В., Белова Ю.А. и др. Системная тромболитическая терапия ишемического инсульта при сахарном диабете и гипергликемии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (12–2): 36–40. [Kotov S.V., Isakova E.V., Belova Yu.A. et al. Sistemnaia tromboliticheskaya terapiia ishemicheskogo insul'ta pri sakharnom diabete i giperqlikemie. *Zhur. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 116 (12–2): 36–40 (in Russian).]
- Исакова Е.В. Алгоритм диагностики и терапии цереброваскулярных болезней в практике амбулаторного врача. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2): 84–9. [Isakova E.V. Algorithm for diagnosis and therapy of cerebrovascular diseases in the practice of an outpatient physician. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2): 84–9 (in Russian).]
- Стаховская Л.В., Шеховцова К.В., Бодыхов В.Э. и др. Сравнительный анализ качества медицинской помощи больным с инсультом на догоспитальном этапе в разных городах Российской Федерации. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 9 (2): 36–41. [Stakhovskaya L.V., Shekhovtsova K.V., Bodykhov V.E. et al. Sravnitel'nyi analiz kachestva meditsinskoi pomoshchi bol'nym s insul'tom na dogospital'nom etape v raznykh gorodakh Rossiiskoi Federatsii. *Zhur. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010; 9 (2): 36–41 (in Russian).]
- Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д. и др. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 8–11. [Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D. et al. Analysis of epidemiological indicators of recurrent stroke in regions of Russian Federation (On the basis of territorial and population registry 2009–2014). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 8–11 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. терапии, зав. каф. неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex.ru

Исакова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., проф. каф. неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: isakovael@mail.ru

Гуров Андрей Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. организации здравоохранения и общественного здоровья ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: angurov1@mail.ru

Сорокина Елена Константиновна – аспирант каф. неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: elena_k201@bk.ru

Белкина Светлана Николаевна – аспирант каф. неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: cveto4ekdoc@mail.ru

Sergei V. Kotov – D. Sci. (Med.), Prof., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Elena V. Isakova – D. Sci. (Med.), Prof., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: isakovael@mail.ru

Andrei N. Gurov – D. Sci. (Med.), Prof., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: angurov1@mail.ru

Elena K. Sorokina – Graduate Student, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: elena_k201@bk.ru

Svetlana N. Belkina – Graduate Student, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: cveto4ekdoc@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

торов риска, либо масштабные изучения 1–2 генов методом секвенирования, но с определением всех возможных мутаций [4, 5]. Оба подхода, вероятно, не обладают всем потенциалом для точного определения искомой проблемы, на что косвенно указывают и полученные результаты [6]. Согласно современным представлениям об этиопатогенезе ИИ, перспективным направлением могут считаться комплексные молекулярно-генетические исследования, максимально приближенные по своему наполнению к реальной клинической картине конкретного подтипа ИИ, с воспроизведением основных патологических путей развития заболевания [7, 8].

Таким образом, цель настоящего исследования – изучить взаимосвязь между 23 однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) следующих генов: *APO A5 (rs34282181)*, *APO A5 (rs619054)*, *APO E (rs5174)*, *APO C4 (rs1132899)*, *APO H (rs4581)*, *LPL (rs199675233)*, *LP(a) (rs41267817)*, *APO B (rs1042031)*, *APO B (rs676210)*, *APO D (rs7659)*, *ANGPT4 (rs1044250)*, *TNFA (rs1800620)*, *VEGFA (rs62401172)*, *IL8 (rs1803205)*, *IL6 (rs56383910)*, *MTHFR (rs1801131)*, *MTHFR (rs1801133)*, *ADIPOQ-AS1 (rs17366743)*, *ADIPOQ-AS1 (rs185847354)*, *ADIPOR2 (rs12342)*, *GRM 1 (rs1047005)*, *GRM 3 (rs2228595)*, *BDNF (rs6265)*, – отвечающих за развитие нарушений в различных обменных процессах (фолатный, углеводный, липидный), реакциях воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также контролирующих нейротрофическую функцию и ангиогенез в центральной нервной системе, для выявления ассоциаций в развитии первого и повторных ИИ некардиоэмболического генеза.

Материалы и методы

В исследование, проводимое в два этапа, где первый этап представлен исследованием с дизайном «случай–контроль», а второй – когортным наблюдательным исследованием, включены 206 пациентов из неврологических отделений ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» (Москва), перенесших первый ИИ некардиоэмболического генеза, и 206 здоровых добровольцев, соответствующих по полу, возрасту и месту проживания группе пациентов. Всего в исследование «случай–контроль» отобраны 412 участников, соответствующие критериям включения. Критерии для группы «пациенты»: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте 45–80 лет, перенесшие первый ИИ в течение последних 6 мес; время постоянного проживания в Москве – более 20 лет до момента включения в исследование. Для группы «контроль»: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте 45–80 лет, не переносившие ранее ИИ; время постоянного проживания в Москве – более 20 лет до момента включения в исследование. Критерии исключения из исследования для обеих групп: наличие подтвержденных семейных моногенных форм заболеваний, предрасполагающих к развитию ИИ (болезнь Фабри; синдром Марфана; синдром Элерса–Данлоса, тип 4; CADASIL; наследственные тромбофилии и т.д.); указаний в анамнезе на заболевания с высоким риском развития кардиоэмболических осложнений (фибрилляция предсердий, ревматические пороки сердца, протезированные клапаны сердца, тромб в левом желудочке, дилатационная кардиомиопатия, миксома предсердия, инфекционный эндокардит, синдром слабости синусового узла, острая и хроническая сердечная недостаточность); предустановленный диагноз ишемической болезни сердца; беременность; подтвержденные состояния алкоголизма и наркомании; острые или хронические психиатрические заболевания; терминальные состояния; участие пациента в любом другом исследовании в течение последних 30 дней перед отбором в данное исследование.

Верификация ИИ в группе пациентов осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии. Исходно

всем участникам исследования проводили клиническое обследование: анализ жалоб и анамнеза, в том числе семейного, оценку общего состояния и наличия вредных привычек, изучались вопросы питания, отношения к алкоголю, уровень ежедневной активности, измерение артериального давления, анализ антропометрических параметров, выявление традиционных факторов риска развития ИИ. На каждого включенного в исследование заведена карта участника, в которую заносилась вся информация. Все участники исследования подписывали форму информированного согласия. Во второй этап включены 206 пациентов, перенесших первый ИИ и обследованных согласно дизайну в первой части исследования. Второй этап представлял собой когортное исследование, в котором оценивали количество повторных случаев ИИ (фатальных и нефатальных), среднее время наблюдения составило 36 мес.

Всем участникам исследования проводили забор крови для генотипирования по методу J. Hixson и D. Vernier [9]. Изучались ОНП следующих генов: аполипопротеинов A5, B, E, C4, H, D – *APO A5 (rs34282181)*, *APO A5 (rs619054)*, *APO B (rs1042031)*, *APO B (rs676210)*, *APO E (rs5174)*, *APO C4 (rs1132899)*, *APO H (rs4581)*, *APO D (rs7659)*; липопротеин-липазы – *LPL (rs199675233)*; липопротеина а – *LP(a) (rs41267817)*; ангиопоэтинподобного белка 4 – *ANGPT4 (rs1044250)*; фактора некроза опухолей α – *TNFA (rs1800620)*; сосудисто-эндотелиального фактора А – *VEGFA (rs62401172)*; интерлейкина-6 и 8 – *IL6 (rs56383910)* и *IL8 (rs1803205)*; метилентетрагидрофолатредуктазы – *MTHFR (rs1801131)* и *MTHFR (rs1801133)*; адипонектина – *ADIPOQ-AS1 (rs17366743)*; *ADIPOQ-AS1 (rs185847354)*; рецептора адипонектина 2 – *ADIPOR2 (rs12342)*; рецептора глутамата 1 – *GRM 1 (rs1047005)*; рецептора глутамата 3 – *GRM 3 (rs2228595)*; мозгового нейротрофического фактора – *BDNF (rs6265)*. Анализ ОНП производили методом полимеразной цепной реакции с использованием готовых зондов TaqMan, имеющих идентификационный номер Assay ID (Applied Biosystems, США). Амплификацию ОНП исследуемых генов проводили на амплификаторе 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Условия амплификации были стандартные и соответствовали таковым, указанным поставщиком реагентов для каждого Assay ID. Обозначения генотипов даны в соответствии с международной базой данных db SNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS Version 20. Распределение аллелей и генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди–Вайнберга. Сравнение групп с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса, расширения Фримена–Холтона для точного критерия Фишера (двухстороннего), критерия χ^2 для произвольных таблиц сопряженности, точного критерия Фишера (двухстороннего), а также рассчитывали отношение шансов и 95% доверительный интервал (ДИ). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение

Все участники исследования соответствовали критериям отбора и были сопоставимы по полу, возрасту и территории постоянного проживания. Основные клинико-антропометрические данные участников исследования представлены в табл. 1.

Результат анализа аллельного распределения исследованных 23 ОНП генов показан в табл. 2. Из представленных данных видно, что для ОНП: *APO A5 (rs34282181)*, *APO E (rs5174)*, *APO C4 (rs1132899)*, *APO H (rs4581)*, *LPL (rs199675233)*, *LP(a) (rs41267817)*, *APO B (rs1042031)*, *ANGPT4 (rs1044250)*, *TNFA (rs1800620)*, *VEGFA (rs62401172)*, *IL6 (rs56383910)*, *ADIPOQ-AS1 (rs185847354)*, *ADIPOR2 (rs12342)*, *GRM 1 (rs1047005)*, *GRM 3 (rs2228595)*, *MTHFR (rs1801131)*, *MTHFR (rs1801133)* и *BDNF (rs6265)* – не отмечено связи с развитием первого ИИ. Однако следует обратить внимание на то, что часть из пере-

Таблица 1. Клинико-антропометрические параметры участников исследования (I этап)			
Параметры	Первый ИИ (n=206)	Контроль (n=206)	Уровень значимости, p
Возраст, лет	56 (10)	54 (11)	0,16 ¹
Мужчины/женщины	117 (56,8%)/89 (43,2%)	116 (56,3%)/90 (43,6%)	>0,05 ²
Рост, см	168 (9)	167 (9)	0,104 ¹
Масса тела, кг	86 (15)	80 (16)	0,002 ¹
Индекс массы тела	30 (5)	29 (6)	0,026 ¹
Окружность талии, см	101 (12)	93 (16)	<0,001 ¹
Наследственность по ИИ, n (%)	161 (78%)	125 (61%)	0,047 ²
Сахарный диабет (есть/нет)	143 (69%)/63 (31%)	22 (11%)/184 (89%)	<0,001 ²
Курение, n (%)	126 (61%)	135 (65%)	>0,05 ²
Артериальная гипертензия, n (%)	134 (65%)	125 (61%)	>0,05 ²
Фибрилляция предсердий, n	0	0	
Ишемическая болезнь сердца	0	0	
Антигипертензивные	65	61	>0,749 ²
Сахароснижающие	69	11	<0,001 ²
Статины	95	18	<0,001 ²
Ингибиторы протонной помпы	34	7	<0,001 ²
Ноотропы	43	0	
Антидепрессанты	27	0	

Примечание. Данные представлены в виде M (SD), где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Здесь и далее в табл. 3: ¹критерий Стьюдента (t-критерий); ²критерий χ^2 с поправкой Йетса.

численных ОНП, а именно: *APOA5* (*rs3428218*), *LPL* (*rs199675233*), *TNFA* (*rs1800620*), *VEGFA* (*rs62401172*), *IL6* (*rs56383910*), *GRM1* (*rs1047005*), *LP(a)* (*rs41267817*) и *ADIPOQ-AS1* (*rs185847354*), показали редкую частоту встречаемости полиморфных аллелей. Таким образом, вполне вероятно, что подобная распространенность данных ОНП может являться особенностью для исследуемой популяции, что представляется интересным результатом. Следует отметить, что похожие варианты аллельного распределения для изученных нами ОНП продемонстрированы в исследованиях других авторов [10, 11].

Из представленных данных также видно, что для ОНП генов *APO B* (*rs676210*), *APO A5* (*rs619054*), *APO D* (*rs7659*), *IL8* (*rs1803205*) и *ADIPOQ-AS1* (*rs17366743*) выявлена значимая ассоциация с развитием первого ИИ. Полученные результаты могут свидетельствовать о вкладе нарушений углеводного и липидного обмена, а также связанных с ними воспалительных процессов в патогенезе ИИ, что также находит подтверждение в литературе [11–13]. Принимая во внимание возрастающий интерес к патофизиологическим эффектам аполипопротеинов, интерлейкинов и адипонектина в развитии и прогрессировании ИИ, в настоящее время предпринимаются шаги по разработке новых подходов к его профилактике с учетом появления новых данных [14].

Во вторую часть исследования включены 206 пациентов, перенесшие первый ИИ и обследованные в первой части исследования согласно дизайну. За период проспективного наблюдения – 36 мес – повторный ИИ развился у 58 пациентов, при этом фатальных ИИ достоверно не отмечено, но из исследования выбыли 7 пациентов по причине потерянной связи. Основные клинические характеристики участников исследования, перенесших один или несколько ИИ, представлены в табл. 3.

Обращает на себя внимание тот факт, что группа, сформированная из пациентов, перенесших повторный ИИ, отличалась от группы с единственным ИИ значительно большей долей мужчин, количеством случаев сахарного диабета 2-го типа и отягощенной наследственностью по развитию ИИ среди родственников первой линии родства. Принимая во внимание важность наследуемых компонентов риска ИИ, предприняли анализ распределения полиморфных ал-

лелей с целью выявления ассоциации данных ОНП с развитием повторного ИИ (табл. 4). Из данного анализа исключены ОНП, показавшие отсутствие минорных аллелей в группе пациентов, а именно: *APOA5* (*rs3428218*), *LPL* (*rs199675233*), *TNFA* (*rs1800620*), *VEGFA* (*rs62401172*), *IL6* (*rs56383910*), *GRM1* (*rs1047005*), *LP(a)* (*rs41267817*) и *ADIPOQ-AS1* (*rs185847354*).

В результате последовательно выполненного анализа частот встречаемости и распределения ОНП, отвечающих за развитие метаболических нарушений (фолатный, углеводный и липидный обмен), системного и локального воспаления, дисфункции эндотелия, ангиогенеза и нейропластичности установили сопоставимое частотное распределение с другими европейскими популяциями для ОНП: *ADIPOQ-AS1* (*rs17366743*), *MTHFR* (*rs1801131*), *MTHFR* (*rs1801133*), *BDNF* (*rs6265*), *APOA5* (*rs619054*), *APOB* (*rs676210*), *APOB* (*rs1042031*), *APOC4* (*rs1132899*), *APOD* (*rs7659*), *APOH* (*rs4581*), *ANGPT4* (*rs1044250*) и *GRM 3* (*rs2228595*) [10, 11]. В то же время не получили значимой связи между данными ОНП и риском развития повторного ИИ, что также нашло подтверждение в работах других исследователей [5–7, 11].

Однако для ОНП гена *APOE* (*rs5174*) отношение рисков составило 1,600 (95% ДИ 1,041–2,459) для генотипа СС, что дает возможность предположить различия во влиянии на риск развития повторного ИИ между генотипами данного ОНП. Для ОНП гена *ADIPOR 2* (*rs12342*) получили значимое различие в распределении полиморфных аллелей и достоверную связь с защитой от рецидива ИИ. Подобную связь недавно обнаружили R. Zhu и соавт., показав, что ОНП *ADIPOR 2* (*rs12342*) значительно снижает риск рецидива ИИ некардиоэмболического генеза [15]. Полученные результаты могут свидетельствовать о возможном влиянии изменений во взаимодействии адипонектина с его рецептором, что может быть также сопряжено с развитием углеводных нарушений, эндотелиальной дисфункции и состояния инсулинорезистентности, участвующих в развитии ИИ [8].

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования нами впервые определена низкая частота встречаемости следующих полиморфных вариантов генов: *APOA5* (*rs3428218*),

Таблица 2. Частота аллелей и генотипов 17 ОНП генов						
Аллели и генотипы	N/частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости, p	Отношение шансов	
	инсульт	контроль			значение	95% ДИ
<i>APOB Rs676210</i>						
Аллель G	294/0,714	326/0,791	6,261	0,013 ¹	0,657	0,478–0,905
Аллель A	118/0,286	86/0,208			1,521	1,105–2,094
Генотип G/G	107/0,519	124/0,602	–	0,003 ²	0,715	0,484–1,056
Генотип G/A	80/0,388	78/0,379			1,042	0,700–1,550
Генотип A/A	19/0,093	4/0,019			5,131	1,714–15,359
<i>APOB Rs1042031</i>						
Аллель G	355/0,862	347/0,842	0,471	0,493 ¹	1,167	0,794–1,715
Аллель A	57/0,138	65/0,158			0,857	0,583–1,260
Генотип G/G	158/0,767	147/0,714	–	0,221 ²	1,321	0,849–2,056
Генотип G/A	39/0,189	53/0,257			0,674	0,422–1,077
Генотип A/A	9/0,044	6/0,029			1,523	0,532–4,359
<i>APOA5 Rs619054</i>						
Аллель G	275/0,667	313/0,760	8,129	0,005 ¹	0,635	0,469–0,861
Аллель A	137/0,333	99/0,240			1,575	1,161–2,137
Генотип G/G	84/0,408	120/0,583	12,918	0,002 ³	2,043	1,381–3,024
Генотип A/G	107/0,519	73/0,345			0,508	0,342–0,754
Генотип A/A	15/0,073	13/0,063			0,858	0,397–1,851
<i>APOA5 Rs34282181</i>						
Аллель G	412/1,000	412/0,000	–	1,00	–	–
Аллель T	0/0,000	0/0,000			–	–
Генотип G/G	206/1,000	206/1,000	–	1,00	–	–
Генотип G/T	0/0,000	0/0,000			–	–
Генотип T/T	0/0,000	0/0,000			–	–
<i>APOC4 Rs1132899</i>						
Аллель T	192/0,466	187/0,454	0,078	0,780 ¹	1,050	0,798–1,381
Аллель C	220/0,534	225/0,546			0,952	0,724–1,253
Генотип T/T	50/0,243	45/0,218	0,395	0,821 ³	1,147	0,725–1,815
Генотип T/C	92/0,446	97/0,471			0,907	0,615–1,336
Генотип C/C	64/0,311	64/0,311			1,000	0,659–1,518
<i>LPL Rs199675233</i>						
Аллель G	412/1,000	412/1,000	–	1,00	–	–
Аллель A	0/0,000	0/0,000			–	–
Генотип G/G	206/1,000	206/1,000	–	1,00	–	–
Генотип G/A	0/0,000	0/0,000			–	–
Генотип A/A	0/0,000	0/0,000			–	–
<i>LPA Rs41267817</i>						
Аллель T	412/1,000	411/0,998	–	0,499 ⁴	–	–
Аллель C	0/0,000	1/0,002			–	–
Генотип T/T	206/1,000	205/0,995	–	0,999 ²	–	–
Генотип T/C	0/0,000	1/0,005			–	–
Генотип C/C	0/0,000	0/0,000			–	–
<i>APO H Rs4581</i>						
Аллель C	291/0,706	303/0,735	0,730	0,393 ¹	0,865	0,638–1,173
Аллель A	121/0,294	109/0,265			1,156	0,852–1,568
Генотип C/C	104/0,505	119/0,578	3,418	0,182 ³	0,745	0,505–1,099
Генотип A/C	83/0,403	65/0,316			1,464	0,977–2,194
Генотип A/A	19/0,092	22/0,106			0,850	0,445–1,622

Таблица 2. Частота аллелей и генотипов 17 ОНП генов (продолжение)						
Аллели и генотипы	N/частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости, p	Отношение шансов	
	инсульт	контроль			значение	95% ДИ
<i>APO D Rs7659</i>						
Аллель С	105/0,255	162/0,392	17,375	<0,001 ¹	0,528	0,392–0,710
Аллель Т	307/0,745	250/0,608			1,895	1,408–2,550
Генотип С/С	18/0,087	40/0,194	15,499	<0,001 ³	0,397	0,219–0,720
Генотип С/Т	69/0,335	82/0,398			0,762	0,510–1,138
Генотип Т/Т	119/0,578	84/0,408			1,987	1,342–2,940
<i>APO E Rs5174</i>						
Аллель С	215/0,522	198/0,481	1,243	0,265 ¹	1,180	0,897–1,550
Аллель Т	197/0,478	214/0,519			0,848	0,645–1,114
Генотип С/С	60/0,292	49/0,238	1,572	0,456 ³	1,317	0,848–2,044
Генотип С/Т	95/0,462	100/0,485			0,907	0,616–1,336
Генотип Т/Т	51/0,246	57/0,277			0,860	0,554–1,335
<i>ANGPT4 Rs1044250</i>						
Аллель С	283/0,687	298/0,723	1,144	0,285 ¹	0,839	0,622–1,133
Аллель Т	129/0,313	114/0,277			1,192	0,883–1,608
Генотип С/С	95/0,461	105/0,510	1,445	0,486 ³	0,816	0,544–1,201
Генотип С/Т	93/0,451	88/0,427			1,104	0,748–1,629
Генотип Т/Т	18/0,088	13/0,063			1,421	0,677–2,983
<i>ADIPOQ-AS1 Rs17366743</i>						
Аллель Т	402/0,976	410/0,995	–	0,016 ⁴	0,196	0,043–0,901
Аллель С	10/0,024	2/0,005			5,100	1,110–23,420
Генотип Т/Т	196/0,951	204/0,990	–	0,015 ²	0,781	0,042–0,888
Генотип Т/С	10/0,049	2/0,010			5,204	1,126–24,053
Генотип С/С	0/0,000	0/0,000			–	–
<i>ADIPOQ-AS1 Rs185847354</i>						
Аллель Т	412/1,000	411/0,998	–	0,499 ⁴	–	–
Аллель С	0/0,000	1/0,002			–	–
Генотип Т/Т	206/1,000	205/0,995	–	0,500 ²	–	–
Генотип Т/С	0/0,000	1/0,005			–	–
Генотип С/С	0/0,000	0/0,000			–	–
<i>ADIPOB Rs12342</i>						
Аллель С	290/0,704	292/0,709	0,006	0,940 ¹	0,977	0,724–1,318
Аллель Т	122/0,296	120/0,291			1,024	0,758–1,382
Генотип С/С	102/0,495	111/0,539	3,161	0,206 ³	0,839	0,570–1,236
Генотип С/Т	86/0,411	70/0,339			1,382	0,926–2,062
Генотип Т/Т	18/0,087	25/0,121			0,693	0,366–1,314
<i>TNFA Rs1800620</i>						
Аллель G	412/1,000	412/1,000	–	1,00	–	–
Аллель A	0/0,000	0/0,000			–	–
Генотип G/G	206/1,000	206/1,000	–	1,00	–	–
Генотип G/A	0/0,000	0/0,000			–	–
Генотип A/A	0/0,000	0/0,000			–	–
<i>VEGFA Rs 62401172</i>						
Аллель G	412/1,000	412/1,000	–	1,00	–	–
Аллель T	0/0,000	0/0,000			–	–
Генотип G/G	206/1,000	206/1,000	–	1,00	–	–
Генотип G/T	0/0,000	0/0,000			–	–
Генотип T/T	0/0,000	0/0,000			–	–

Таблица 2. Частота аллелей и генотипов 17 ОНП генов (окончание)						
Аллели и генотипы	N/частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости, p	Отношение шансов	
	инсульт	контроль			значение	95% ДИ
<i>IL6 Rs56383910</i>						
Аллель А	412/1,000	412/1,000	–	1,00	–	–
Аллель G	0/0,000	0/0,000			–	–
Генотип А/А	206/1,000	206/1,000	–	1,00	–	–
Генотип А/G	0/0,000	0/0,000			–	–
Генотип G/G	0/0,000	0/0,000			–	–
<i>IL 8 Rs1803205</i>						
Аллель С	373/0,905	408/0,990	–	<0,001 ⁴	0,094	0,033–0,265
Аллель Т	39/0,095	4/0,010			10,665	3,775–30,130
Генотип С/С	167/0,811	202/0,981	–	<0,001 ²	0,085	0,030–0,242
Генотип С/Т	39/0,189	4/0,019			11,793	4,120–33,676
Генотип Т/Т	0/0,000	0/0,000			–	–
<i>MTHFR Rs1801131</i>						
Аллель Т	277/0,672	283/0,687	0,139	0,709 ¹	0,935	0,698–1,253
Аллель G	135/0,328	129/0,313			1,069	0,798–1,433
Генотип Т/Т	93/0,451	92/0,446	1,667	0,435 ³	1,020	0,692–1,504
Генотип Т/G	91/0,442	99/0,481			0,855	0,580–1,260
Генотип G/G	22/0,107	15/0,073			1,522	0,766–3,026
<i>MTHFR Rs1801133</i>						
Аллель G	283/0,687	281/0,682	0,006	0,941 ¹	1,023	0,762–1,372
Аллель А	129/0,313	131/0,318			0,978	0,729–1,312
Генотип G/G	103/0,500	95/0,461	2,273	0,322 ³	1,168	0,794–1,720
Генотип G/A	77/0,374	91/0,441			0,754	0,509–1,119
Генотип А/А	26/0,126	20/0,097			1,343	0,724–2,492
<i>GRM 1 Rs1047005</i>						
Аллель Т	412/1,000	412/1,000	–	1,00	–	–
Аллель С	0/0,000	0/0,000			–	–
Генотип Т/Т	206/1,000	206/1,000	–	1,00	–	–
Генотип Т/С	0/0,000	0/0,000			–	–
Генотип С/С	0/0,000	0/0,000			–	–
<i>GRM 3 Rs2228595</i>						
Аллель С	388/0,942	381/0,925	0,701	0,403 ¹	1,315	0,758–2,283
Аллель Т	31/0,075	24/0,058			0,760	0,438–1,319
Генотип С/С	175/0,850	184/0,893	–	0,085 ²	1,482	0,826–2,657
Генотип С/Т	31/0,150	20/0,097			0,607	0,334–1,105
Генотип Т/Т	0/0,000	2/0,010			–	–
<i>BDNF Rs6265</i>						
Аллель С	367/0,891	348/0,845	3,426	0,065 ¹	1,500	0,997–2,257
Аллель Т	45/0,109	64/0,155			0,667	0,443–1,003
Генотип С/С	162/0,786	145/0,704	–	0,122 ²	1,549	0,990–2,424
Генотип С/Т	43/0,208	58/0,282			0,673	0,428–1,059
Генотип Т/Т	1/0,006	3/0,014			0,330	0,034–3,200

Здесь и далее в табл. 4: ¹критерий χ^2 с поправкой Йетса; ²расширение Фримена–Холтона для точного критерия Фишера (двухсторонний); ³критерий χ^2 для произвольных таблиц сопряженности; ⁴точный критерий Фишера (двухсторонний).

LPL (*rs199675233*), *TNFA* (*rs1800620*), *VEGFA* (*rs62401172*), *IL6* (*rs56383910*), *GRM1* (*rs1047005*), *LP(a)* (*rs41267817*) и *ADIPOQ-AS1* (*rs185847354*), что может стать основой для планирования и проведения будущих генетических исследований в Российской Федерации. Также для однонуклеотидных полиморфных вариантов генов *ADIPOQ-AS1* (*rs17366743*), *APO B* (*rs676210*), *APO A5* (*rs619054*), *APO D* (*rs7659*) и *IL8*

(*rs1803205*) установлена достоверная ассоциация с развитием первого ИИ некардиоэмболического генеза. Для однонуклеотидного полиморфного варианта гена *ADIPOR2* (*rs12342*) установлена ассоциация с протективным эффектом в отношении развития повторного ИИ некардиоэмболического генеза. Учитывая многофакторный патогенез развития ИИ, можно предположить, что накопление

Параметры	Повторный ИИ (n=58)	Первый ИИ (n=141)	Уровень значимости, p
Возраст, годы	60 (9)	60 (10)	0,959 ¹
Рост, см	172 (8)	167 (10)	<0,0001 ¹
Масса тела, кг	90 (15)	85 (16)	0,031 ¹
Индекс массы тела	30 (5)	30 (5)	0,873 ¹
Окружность талии, см	103 (11)	100 (13)	0,081 ¹
Пол, n (%):			
Мужчины	49 (84,4)	63 (44,7)	<0,001 ²
Женщины	9 (15,6)	78 (55,3)	
Сахарный диабет, n (%):			
есть	47 (81,0)	88 (62,4)	0,017 ²
нет	11(19,0)	53 (37,6)	
Курение, n (%)	54 (93,1)	124 (87,9)	0,411 ²
Артериальная гипертензия, n (%)	39 (67,2)	90 (63,8)	0,769 ²
Наследственность по ИИ, n (%)	56 (96,5)	99 (70,2)	<0,001 ²

Примечание. Данные представлены в виде M (SD) для количественных данных, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, и в виде частот для номинальных данных.

Аллели и генотипы	N/частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости, p	Отношение риска	
	повторный инсульт (n=58)	первый инсульт (n=141)			значение	ДИ 95%
<i>APO B Rs676210</i>						
Аллель G	89/0,767	222/0,787	0,093	0,761 ¹	0,992	0,644–1,320
Аллель A	27/0,233	60/0,213			1,084	0,757–1,553
Генотип G/G	33/0,569	86/0,610	–	0,878 ²	0,887	0,574–1,372
Генотип G/A	23/0,397	50/0,355			1,134	0,730–1,761
Генотип A/A	2/0,034	5/0,035			0,980	0,297–3,226
<i>APOB Rs1042031</i>						
Аллель C	102/0,879	244/0,865	0,046	0,831 ¹	1,095	0,680–1,763
Аллель T	14/0,121	38/0,135			0,913	0,567–1,471
Генотип C/C	45/0,776	110/0,780	–	0,594 ³	0,983	0,585–1,650
Генотип C/T	12/0,207	24/0,170			1,181	0,700–1,992
Генотип T/T	1/0,017	7/0,050			0,419	0,066–2,654
<i>APOA5 Rs619054</i>						
Аллель G	92/0,793	211/0,748	0,681	0,410 ¹	1,202	0,817–1,767
Аллель A	24/0,207	71/0,252			0,832	0,566–1,223
Генотип G/G	36/0,621	80/0,567	–	0,646 ²	1,171	0,747–1,835
Генотип A/G	20/0,345	51/0,362			0,949	0,601–1,499
Генотип A/A	2/0,034	10/0,071			0,557	0,154–2,010
<i>APOC4 Rs1132899</i>						
Аллель T	68/0,586	157/0,557	0,183	0,669 ¹	1,089	0,797–1,488
Аллель C	48/0,414	125/0,443			0,918	0,672–1,254
Генотип T/T	22/0,379	42/0,298	1,867	0,394 ³	1,289	0,831–1,999
Генотип T/C	24/0,414	73/0,518			0,742	0,477–1,155
Генотип C/C	12/0,207	26/0,184			1,105	0,652–1,874
<i>APO H Rs4581</i>						
Аллель C	82/0,707	205/0,727	0,080	0,778 ¹	0,933	0,668–1,303
Аллель A	34/0,293	77/0,273			1,072	0,767–1,498
Генотип C/C	31/0,534	70/0,496	–	0,073 ²	1,114	0,721–1,721
Генотип A/C	20/0,345	65/0,461			0,706	0,444–1,121
Генотип A/A	7/0,121	6/0,043			1,964	1,127–3,420

Таблица 4. Частота аллелей и генотипов 15 ОНП генов (продолжение)						
Аллели и генотипы	N/частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости, p	Отношение риска	
	повторный инсульт (n=58)	первый инсульт (n=141)			значение	ДИ 95%
<i>APO D Rs7659</i>						
Аллель С	86/0,742	218/0,773	0,298	0,585 ¹	0,886	0,628–1,252
Аллель Т	30/0,259	64/0,227			1,128	0,799–1,593
Генотип С/С	31/0,534	88/0,624	–	0,279 ²	0,772	0,502–1,188
Генотип С/Т	24/0,414	42/0,298			1,442	0,924–2,189
Генотип Т/Т	3/0,052	11/0,078			0,721	0,258–2,013
<i>APO E Rs5174</i>						
Аллель С	68/0,586	139/0,493	2,505	0,114 ¹	1,307	0,956–1,787
Аллель Т	48/0,414	143/0,507			0,765	0,560–1,046
Генотип С/С	22/0,379	33/0,234	4,346	0,114 ³	1,600	1,041–2,459
Генотип С/Т	24/0,414	73/0,518			0,742	0,477–1,155
Генотип Т/Т	12/0,207	35/0,248			0,844	0,489–1,454
<i>ANGPT4 Rs1044250</i>						
Аллель С	78/0,672	200/0,709	0,368	0,554 ¹	0,886	0,641–1,224
Аллель Т	38/0,328	82/0,291			1,289	0,817–1,559
Генотип С/С	27/0,466	66/0,468	–	0,204 ²	0,993	0,634–1,533
Генотип С/Т	24/0,414	68/0,482			0,821	0,528–1,277
Генотип Т/Т	7/0,120	7/0,050			1,814	1,022–3,219
<i>ADIPOQ-AS1 Rs17366743</i>						
Аллель Т	114/0,983	277/0,982	–	0,3214	1,020	0,313–3,326
Аллель С	2/0,017	5/0,018			0,980	0,301–3,194
Генотип Т/Т	56/0,966	136/0,965	–	0,9992	1,021	0,310–3,362
Генотип Т/С	2/0,034	5/0,035			0,980	0,297–3,226
Генотип С/С	0/0,000	0/0,000			–	–
<i>ADIPOR Rs12342</i>						
Аллель С	90/0,776	189/0,670	3,887	0,049 ¹	1,476	1,009–2,159
Аллель Т	26/0,224	93/0,330			0,677	0,463–0,990
Генотип С/С	36/0,621	62/0,440	5,387	0,068 ³	1,687	1,073–2,645
Генотип С/Т	18/0,310	65/0,461			0,629	0,389–1,016
Генотип Т/Т	4/0,069	14/0,099			0,745	0,305–1,819
<i>IL8 Rs1803205</i>						
Аллель С	114/0,983	281/0,996	–	0,205 ⁴	0,433	0,192–0,978
Аллель Т	2/0,017	1/0,004			2,310	1,022–5,219
Генотип С/С	56/0,966	140/0,993	–	0,204 ²	0,429	0,187–0,983
Генотип С/Т	2/0,034	1/0,007			2,333	1,017–5,352
Генотип Т/Т	0/0,000	0/0,000			–	–
<i>MTHFR Rs1801131</i>						
Аллель Т	86/0,741	196/0,695	0,645	0,422 ¹	1,179	0,827–1,682
Аллель G	30/0,259	86/0,305			0,848	0,594–1,209
Генотип Т/Т	32/0,552	67/0,475	–	0,628 ²	1,243	0,830–1,923
Генотип Т/G	22/0,379	62/0,440			0,837	0,534–1,312
Генотип G/G	4/0,069	12/0,085			0,847	0,352–2,038
<i>MTHFR Rs1801133</i>						
Аллель G	81/0,698	194/0,688	0,007	0,934 ¹	1,035	0,741–1,477
Аллель A	35/0,302	88/0,312			0,966	0,691–1,350
Генотип G/G	27/0,465	68/0,483	–	0,655 ²	0,953	0,617–1,472
Генотип G/A	27/0,465	58/0,411			1,168	0,758–1,801
Генотип A/A	4/0,070	15/0,106			0,702	0,286–1,724

Таблица 4. Частота аллелей и генотипов 15 ОНП генов (окончание)						
Аллели и генотипы	N/частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости, p	Отношение риска	
	повторный инсульт, n=58	первый инсульт, n=141			значение	ДИ 95%
<i>GRM 3 Rs2228595</i>						
Аллель С	112/0,966	265/0,940	–	0,459 ⁴	1,5600	0,637–3,818
Аллель Т	4/0,034	17/0,060			0,641	0,262–1,570
Генотип С/С	54/0,931	125/0,887	–	0,714 ²	1,508	0,611–3,726
Генотип С/Т	4/0,069	15/0,106			0,701	0,286–1,724
Генотип Т/Т	0/0,000	1/0,007			–	–
<i>BDNF Rs6265</i>						
Аллель С	104/0,897	245/0,869	0,001	0,976 ¹	1,217	0,725–2,041
Аллель Т	12/0,103	37/0,131			0,822	0,490–1,379
Генотип С/С	47/0,810	105/0,745	–	0,326 ²	1,321	0,748–2,334
Генотип С/Т	10/0,172	35/0,248			0,713	0,393–1,292
Генотип Т/Т	1/0,018	1/0,007			1,728	0,425–7,029

молекулярно-генетических изменений, контролируемых различными патофизиологическими механизмами развития ИИ, в сочетании с другими факторами риска может усиливать свое влияние на риск возникновения ИИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Стаховская Л.В., Котов С.В., Исакова Е.В. Инсульт: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. [Stakhovskaya L.V., Kotov S.V., Isakova E.V. Stroke: A Guide for Physicians. Moscow: Medical Information Agency, 2013 (in Russian).]
2. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle J et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Stroke 1993; 24 (1): 35–41.
3. Скворцова В.И., Шетова И.М., Шамалов Н.А. и др. Анализ ассоциации ДНК-маркеров с риском развития церебрального инсульта у лиц из славянской популяции. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011; 6: 62–6. [Skvortsova V.I., Shetova I.M., Shamalov N.A. et al. Analiz assotsiatsii DNK-markerov s riskom razvitiia tserebral'nogo insult'a u lits iz slavianskoi populatsii. Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2011; 6: 62–6 (in Russian).]
4. Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов А.А. Гены и цереброваскулярная патология, гены и нуклеотидные полиморфизмы при отдельных видах физиологических сдвигов и патологических процессов. Журн. неврологии и психиатрии (Прил. «Инсульт»). 2009; 5: 77–83. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Nikonov A.A. Geny i tserebrovaskuliarnaya patologiya, geny i nukleotidnye polimorfizmy pri otdel'nykh vidakh fiziologicheskikh sdvigo v i patologicheskikh protsessov. Zhurn. nevrologii i psikiatrii (Pril. "Insult"). 2009; 5: 77–83 (in Russian).]
5. Fornage M. Genetics of stroke. Curr Atheroscler Rep 2009; 11: 167–74.
6. Ikram MA, Seshadri S, Bis JC et al. Genome wide association studies of stroke. N Eng J Med 2009; 360 (17): 1718–28.
7. Malik R, Traylor M, Pulit SL. Low-frequency and common genetic variation in ischemic stroke: the METASTROKE collaboration. Nature 2016; 86 (13): 1217–26.
8. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю. и др. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудистого воспаления и нейротрансмиттерных систем с развитием первого ишемического инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (5): 27–31. [Shishkova V.N., Adasheva T.V., Remennik A.Yu. et al. Izuchenie assotsiatsii polimorfnykh variantov genov lipidnogo i uglevodnogo obmenov, sosudistogo vospaleniia i neurotransmitternykh sistem s razvitiem pervogo ishemicheskogo insult'a. Kardiovaskuliarnaya terapiia i profilaktika. 2017; 16 (5): 27–31 (in Russian).]
9. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. J Lipid Res 1990; 31 (3): 545–8.
10. Ньюссбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Newsbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F. Medical genetics: textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
11. Кошечкин В.А., Рожкова Т.А., Малышев П.П. Практическая липидология с методами медицинской генетики. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Koshechkin V.A., Rozhkova T.A., Malyshev P.P. Practical lipidology with methods of medical genetics. Guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
12. Wang Y, Liu F, Li L et al. The association between apolipoprotein A1-C3-A5 gene cluster promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke in the northern Chinese Han population. J Int Med Res 2017; 45 (6): 2042–52.
13. Kucherenko AM, Shulzhenko DV, Kuznetsova SM et al. Association of IL8 and IL10 gene allelic variants with ischemic stroke risk and prognosis. Biopolym Cell 2014; 30 (3): 234–8.
14. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю. Прогностическая значимость клинико-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (2): 4–11. [Shishkova V.N., Adasheva T.V., Remennik A.Yu. Prognosticheskaia znachimost' kliniko-antropometricheskikh, biokhimicheskikh, metabolicheskikh, sosudisto-vozpallitel'nykh i molekuliarno-geneticheskikh markerov v razvitiu pervogo ishemicheskogo insult'a. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2018; 118 (2): 4–11 (in Russian).]
15. Zhu R, Zhao Y, Xiao T et al. Association between microRNA binding site polymorphisms in immunoinflammatory genes and recurrence risk of ischemic stroke. Genomics 2020; 112 (3): 2241–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-эндокринолог ГБУЗ ЦПРиН, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1042-4275

Адашева Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3763-8894

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Ременник Алла Юрьевна – канд. мед. наук, зав. клинико-биохимической лаб. ГБУЗ ЦПРиН

Валяева Вера Владимировна – врач-лаборант клинико-биохимической лаб. ГБУЗ ЦПРиН

Veronika N. Shishkova – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1042-4275

Tatiana V. Adasheva – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-3763-8894

Liudmila V. Stakhovskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

Alla Yu. Remennik – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Vera V. Valaeva – doctor-laboratory assistant, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Оптимизация методов коррекции и профилактики когнитивных нарушений у пациентов с посттравматической эпилепсией

В.В. Синявский✉

ГУ «Больница Министерства внутренних дел Луганской Народной Республики», Луганск, Украина
✉ docsin@mail.ua

Аннотация

Обоснование. При исследовании когнитивных функций у пациентов с посттравматической эпилепсией (ПТЭ) в большинстве случаев отмечаются умеренные нарушения. При повторении эпилептических приступов до 3–5 раз в неделю определяется более выраженное когнитивное снижение, подобный дефицит у таких пациентов нарастает на фоне длительного приема антиконвульсантов. В патогенезе таких нарушений при ПТЭ имеют значение локальный церебральный вазоспазм, метаболические нарушения на клеточном и молекулярном уровнях в веществе головного мозга, сдвиги функционирования медиаторных систем в его корково-подкорковых отделах. В этой связи важными направлениями патогенетической терапии указанного контингента больных являются коррекция внутримозговой гемодинамики и ангиопротекция, нормализация нейрометаболизма, коррекция корково-подкорковых межполушарных взаимосвязей, достижение сбалансированности эпилептической и противозлептической систем.

Цель. Проанализировать эффективность лечения когнитивных и психоэмоциональных нарушений при ПТЭ у пациентов, перенесших легкую черепно-мозговую травму (ЛЧМТ), на фоне приема антиконвульсантов, в частности Топамакса, с включением в схему терапии препарата мультимодального действия кортексина на основании результатов нейропсихологического обследования.

Материалы и методы. Указанное лечение было проведено 71 пациенту основной группы в сочетании с традиционной терапией (дегидратирующие, вазоактивные, метаболические лекарственные средства, витаминотерапия). Контрольную группу составили 30 пациентов с последствиями ЛЧМТ в виде эпилептического синдрома, которые принимали только традиционную терапию, включая антиконвульсанты. Об эффективности рекомендованной терапии судили на основании изменений нейропсихологических показателей и сенсомоторных функций.

Результаты. При анализе состояния когнитивных функций на фоне лечения кортексином выявлено достоверное улучшение показателей выполнения нейропсихологических тестов. Также наблюдалось значительное восстановление вегетативных расстройств. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о благотворном влиянии препарата на двигательные функции и равновесие, в частности, на постуральную неустойчивость.

Заключение. Раннее применение кортексина является эффективным направлением в профилактике и лечении когнитивных нарушений при ПТЭ.

Ключевые слова: посттравматическая эпилепсия, когнитивные нарушения, кортексин.

Для цитирования: Синявский В.В. Оптимизация методов коррекции и профилактики когнитивных нарушений у пациентов с посттравматической эпилепсией. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 23–27. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200316

Original Article

Optimization of correction and prevention methods of cognitive impairment in patients with post-traumatic epilepsy

Vladimir V. Sinyavsky✉

Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Luhansk People's Republic, Luhansk, Ukraine
✉ docsin@mail.ua

Abstract

Background. During the study of cognitive functions in patients with post-traumatic epilepsy, in most cases moderate cognitive impairments are noted. With the repetition of epileptic seizures up to 3–5 times a week, more pronounced cognitive decline is determined. Cognitive deficit in such patients increases due to long use of anticonvulsants. In the pathogenesis of cognitive impairment in post-traumatic epilepsy further processes are important: local cerebral vasospasm, metabolic disturbances at the cellular and molecular levels in the brain matter and shifts in the functioning of mediator systems in brain's cortical-subcortical departments. In this regard, important directions of pathogenetic therapy of the indicated contingent of patients are: correction of intracerebral hemodynamics and angioprotection, normalization of neurometabolism, correction of cortical-subcortical interhemispheric interconnections, achievement of a balance of epileptic and antiepileptic systems.

Aim. To analyze the effectiveness of the treatment of cognitive and psycho-emotional disorders in post-traumatic epilepsy in patients, who have had a mild traumatic brain injury, while taking anticonvulsants, in particular topamax, by including a drug of cortexin multimodal action in the treatment scheme, based on the results of a neuropsychological examination.

Materials and methods. The indicated treatment was carried out to 71 patients of the main group, in combination with traditional therapy (dehydrating, vasoactive, metabolic drugs, vitamin therapy). The control group consisted of 30 patients with the consequences of a mild traumatic brain injury in the form of an epileptic syndrome, who took only traditional therapy, including anticonvulsants. The effectiveness of the recommended therapy was judged on the basis of changes in neuropsychological parameters and sensorimotor functions.

Results. When analyzing the state of cognitive functions during treatment with cortexin, a significant improvement in neuropsychological tests execution was revealed. Significant recovery of autonomic disorders has also been observed. In addition, the results obtained indicate a beneficial effect of the drug on motor functions and balance, in particular on postural instability.

Conclusions. Thus, the early use of cortexin is an effective direction in the prevention and treatment of cognitive impairment in post-traumatic epilepsy.

Key words: post-traumatic epilepsy, cognitive impairment, cortexin.

For citation: Sinyavsky V.V. Optimization of correction and prevention methods of cognitive impairment in patients with post-traumatic epilepsy. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 23–27. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200316

Введение

В настоящее время наблюдается неуклонный рост легких черепно-мозговых травм (ЛЧМТ) среди лиц трудоспособного возраста с развитием различных осложнений. ЛЧМТ являются важным фактором развития посттравматической эпилепсии (ПТЭ) [1]. В ее возникновении имеют значение локальный церебральный вазоспазм с метаболическими нарушениями на клеточном и молекулярном уровнях в веществе

головного мозга, сдвиги функционирования медиаторных систем в его корково-подкорковых отделах [2]. Указанные биохимические изменения протекают асимптомно, формируя латентную фазу болезни, или «предболезнь». Тем не менее уже на этой стадии наблюдаются такие объективные неврологические расстройства, как снижение когнитивных функций (объема оперативной, кратковременной памяти, концентрации внимания), преходящие головные боли, вегетативная

дисфункция, диссомния, тревожность, быстрая утомляемость [3]. В дальнейшем, чаще при отсутствии адекватного лечения, описанные изменения манифестируют клиническими синдромами – церебрастеническим, эпилептическим, вестибулярным, ликворной дисциркуляцией и др. [4, 5]. В этой связи своевременная коррекция нейрометаболических нарушений на этапе «предболезни» является важнейшим фактором профилактики как когнитивных посттравматических нарушений, так и самой ПТЭ.

При исследовании когнитивных функций у пациентов с ПТЭ в большинстве случаев отмечаются умеренные нарушения в этой области. При повторении эпилептических приступов до 3–5 раз в неделю определяется более выраженное когнитивное снижение. Длительный прием антиконвульсантов усиливает подобный дефицит у таких пациентов.

Таким образом, наиболее важными направлениями патогенетической терапии указанного контингента больных являются коррекция внутримозговой гемодинамики и ангиопротекция, нормализация нейрометаболизма, коррекция корково-подкорковых межполушарных взаимосвязей, профилактика и лечение когнитивных нарушений, достижение сбалансированности эпилептической и противоэпилептической систем [6, 7].

Указанные подходы к лечению посттравматических осложнений требуют поиска лекарственных средств, обладающих комплексным воздействием на все звенья их развития – вазомоторным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, нейромедиаторным [8, 9].

Подобными фармакологическими свойствами обладает препарат кортексин – полипептидное средство со сбалансированным составом полипептидов и нейромедиаторов, оказывающее тканеспецифичное воздействие на кору головного мозга. Препарат уменьшает токсические действия нейротропных субстанций, повышает когнитивные способности (ноотропное действие), активизирует репаративные процессы в центральной нервной системе, оказывает церебропротекторное действие. Кортексин способствует быстрому восстановлению функций центральной нервной системы после стрессорных влияний, нормализует соотношение возбуждающих и тормозящих аминокислот в головном мозге, регулирует содержание дофамина и серотонина. Другими механизмами действия являются восстановление биоэлектрической активности клеток головного мозга, противосудорожное действие, влияние на окислительный стресс (антиоксидантный эффект) и ГАМКергическое влияние [10, 11]. Следовательно, кортексин, уменьшая побочные и токсические действия антиконвульсантов, одновременно потенцирует их противосудорожный эффект.

Таким образом, применение кортексина в комплексном лечении ПТЭ у пациентов, перенесших ЛЧМТ, является патогенетически обоснованным.

Цель исследования – проанализировать эффективность лечения когнитивных нарушений при ПТЭ у пациентов, перенесших ЛЧМТ, на фоне приема антиконвульсантов, в частности Топамакса, с включением в схему терапии препарата мультимодального действия кортексина на основании результатов нейропсихологического обследования.

Материалы и методы

В период с 2015 по 2019 г. на базе неврологического отделения ГУ «Больница МВД ЛНР» проводилось лечение 71 пациента с ПТЭ, перенесших ЛЧМТ. Наряду с традиционной терапией (дегидратирующие, вазоактивные, метаболические, седативные лекарственные средства, витаминотерапия), в схему их лечения включали кортексин. В качестве антиконвульсанта использовался препарат Топамакс (топирамат), который воздействует на все механизмы эпилептогенеза независимо от характера эпилептических приступов [12, 13]. Эти пациенты сформировали основную группу.

Контрольную группу составили 30 пациентов с последствиями ЛЧМТ в виде эпилептического синдрома, которые принимали только традиционную терапию в сочетании с антиконвульсантами (Топамакс). Средний возраст обследуемых составил $37,8 \pm 17,2$ года, давность ЛЧМТ составила от 6 мес до 6 лет.

Критерием включения в исследование были наличие ЛЧМТ (сотрясение или ушиб головного мозга легкой степени) в анамнезе, приступов эпилепсии, возникших спустя 2 мес и более после нее, возраст пострадавших от 20 до 55 лет, отсутствие каких-либо перенесенных ранее заболеваний центральной нервной системы, длительность эпилептического припадка до 3–5 мин с наличием постприступного состояния до 24 ч.

Критериями исключения были возраст 56 лет и более, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы в стадии декомпенсации.

В процессе наблюдения были использованы общеклинические, нейрофизиологические исследования (электроэнцефалограмма), нейровизуализационные (магнитно-резонансная томография головного мозга, экстракраниальное и транскраниальное дуплексное сканирование) методы исследования, проведены нейропсихологические тесты: тест Лурия «10 слов», корректурная проба Бурдона (для выявления утомляемости, оценки концентрации и устойчивости внимания), графический тест Ровена, теппинг-тест (для определения подвижности, силы и устойчивости нервных процессов), Висконсинский тест сортировки карт (WCST), шкала измерения интеллекта Векслера для взрослых [14].

В связи с наличием у пациентов выраженных эмоциональных расстройств для их объективизации использовалась методика «Миннесотский многоаспектный личностный опросник» (ММРП), предназначенный для исследования индивидуальных особенностей и психического состояния личности.

Исследование сенсомоторных реакций, силы и скорости нервных процессов проводилось с использованием программно-аппаратного комплекса «НС-Психотест» («Нейрософт», Россия), включающего оптимальный набор психофизиологических методик и устройств. При оценке психомоторных функций учитывалось время простой и сложной визио- и аудиомоторной реакций.

Статистический анализ и обработка полученных данных проводились с использованием программы Microsoft Excel 2016 и пакета статистического анализа данных Statistica 10. Сравнение количественных признаков проводили с использованием t-критерия Стьюдента, при сравнении дискретных величин в системе четырехпольных таблиц применяли критерий χ^2 Пирсона, который рассчитывался с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [15, 16].

Кортексин назначали внутримышечно в дозе 10 мг ежедневно в течение 10–15 сут.

Повторные курсы проводили через 3–6 мес.

При первичном назначении Топамакс применяли, начиная с 25–50 мг на ночь в течение недели, с последующим постепенным повышением дозы до 200 мг/сут, разделенной на два приема. В случае, когда пациенты уже принимали Топамакс ранее, его суточную дозу увеличивали до 200–400 мг.

Пациентов обследовали в отдаленном периоде ЛЧМТ [17], спустя 2 мес и более после травмы. Проводили углубленный анализ характера пароксизмов, их продолжительности, оценивали время и последовательность восстановления неврологических функций с использованием рекомендаций Международной лиги борьбы с эпилепсией [18].

Результаты

Проанализированы факторы риска, способствовавшие манифестации ПТЭ у пациентов обеих групп. Среди них выделялись основные: наличие преморбидного фона перед

Таблица 1. Динамика нейропсихологических показателей у пациентов с ПТЭ на фоне лечения кортексином (M±m)

Нейропсихологические тесты	Группы больных					
	Основная (n=71)			Контрольная (n=30)		
	до лечения	через 10 дней с начала лечения	через 3 мес с начала лечения	до лечения	через 10 дней с начала лечения	через 3 мес с начала лечения
Нейродинамика: тест «кодирование»	7,8±2,1	9,1±1,9*	9,8±1,8	6,8±1,8	7,1±3,2	7,0±1,8
<i>Память</i>						
Смысловая	12,9±2,1	12,4±7,1	12,2±2,1	11,9±1,4	11,8±1,8	11,5±1,5
Зрительная	7,1±1,4	8,9±1,3*	8,8±1,1*	6,8±1,1	8,8±1,1	7,9±1,6
<i>Речевая активность (ассоциации)</i>						
Свободные	28,4±8,9	34,8±10,1	34,6±9,1*↑	28,1±8,7	30,1±9,1	28,4±8,8
Семантические	18,1±8,4	17,1±5,8	18,4±4,3	16,4±6,4	16,9±6,1	16,8±6,5
Фонетические	12,1±4,8	13,4±2,7*↑	14,1±7,1*↑	12,9±4,4	12,8±2,1	12,8±1,4
Арифметический тест	11,9±1,4	12,9±2,4	12,8±2,1	9,8±1,2	9,1±1,4	9,86±1,2
<i>WCST</i>						
Выполненные категории	3,1±1,8	4,0±1,2	4,01±1,6	3,1±1,6	3,71±1,4	3,14±2,1
Персеверативные ответы	35,4±1,1	28,5±8,9*↑	28,1±9,8*↑	36,1±8,9	33,7±8,4	35,1±8,4
Общее число ошибок	32,4±1,1	24,0±9,4	27,8±5,1	36,1±8,8	34,8±8,7	35,1±4,1

*Различия с исходным уровнем достоверны, $p < 0,05$; ↑ – различия со 2-й группой, $p < 0,05$.

ЛЧМТ в виде сноговорения, скрежета зубами во сне, мигренозных головных болей, фебрильных судорог, синкоп (41 пациент, или 40,59% случаев); экзогенной интоксикации (8 пациентов, или 7,9% случаев); отягощенная наследственность по эпилепсии (9 пациентов, или 8,9% случаев).

Следовательно, у большинства пациентов отмечалась предрасположенность к пароксизмальным состояниям, которая оформилась в эпилепсию после перенесенной ЛЧМТ.

У 24% пациентов эпилептические припадки развились в течение 2–8 мес после ЛЧМТ, в 51% наблюдений эпизиндром сформировался через 1 год, у 25% пострадавших заболевание возникло через 3,0±1,7 года.

Фокальные эпилептические припадки отмечены у 52 (51,5%) пациентов, из них в 15 (14,9%) случаях имел место переход в билатеральные тонико-клонические приступы. В 23% случаев фокальные пароксизмы протекали с нарушением осознанности. В структуре фокальных эпилептических припадков преобладали моторные приступы (29 пациентов, или 28,7% случаев), наблюдались также адверсивные припадки (3 пациента, или 2,97% случаев), чисто сенсорные джексоновские (4 пациента, или 3,96% случаев) в виде парестезий на одной половине лица или конечностей по гемиптипу. Можно предположить, что такая формула пароксизмов являлась следствием нейронных разрядов в первичных сенсорных корковых зонах. Фокальные вегетативные пароксизмы наблюдались у 9 (8,9%) пациентов в виде чувства жара или озноба, потемнения перед глазами, ощущения жажды, слюноотделения, изменений частоты сердечных сокращений или артериального давления и у 3 (3,0%) пациентов – неприятных или болевых ощущений в грудной клетке, животе.

Среди бессудорожных генерализованных пароксизмов (31 пациент, или 30,7% случаев) наблюдались типичные (7 пациентов, или 6,9% случаев) и атипичные абсансы (21 пациент, или 20,8% случаев), миоклонические абсансы (3 пациента, или 2,97% случаев).

Пациенты с генерализованными моторными припадками составили 18 (17,8%) человек. Из них 5 (4,9%) случаев с атоническими генерализованными приступами и 2 (1,98%) случаев с генерализованными миоклоническими приступами.

У 4 (3,96%) пациентов возникали сенсорные ауры (обонятельные, зрительные, вкусовые, слуховые, вестибулярные). Психические ауры наблюдались у 7 (6,9%) пациентов в виде «уже виденного», «уже пережитого», чувства немо-

тивированных тревоги и страха. У 1 (0,99%) пациента отмечалось несколько аур, свидетельствующих о полифокальности эпилептического очага. У 4 (3,96%) обследованных наблюдались изолированные ауры без генерализованного припадка.

Представляет интерес последовательность восстановления неврологических нарушений у пациентов основной группы после эпилептических припадков. В более ранние сроки (1,5±1,0 ч) исчезали общемозговые проявления, пирамидная недостаточность, парезы мимической мускулатуры, к концу первых суток нивелировались сенсорные и вегетативные расстройства.

При нейровизуализации у пациентов обеих групп (58,9%) регистрировались очаговые изменения, преимущественно в корковых отделах лобных и височных долей, рубцово-атрофического характера (5%), подкорковых структурах (7,0%) и стволовых отделах (2%), кальцификаты, кисты в области срединных структур или конвекситально расположенные арахноидальные кисты (17,0%), умеренная наружная гидроцефалия (19,0%), внутренняя (11%) или смешанная гидроцефалия (13%).

Результаты проведенного лечения на основании данных нейропсихологического обследования представлены в табл. 1.

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, у больных основной группы отмечаются статически значимое уменьшение числа персеверативных ответов в WCST, улучшение нейродинамических функций при выполнении теста кодирования, увеличение речевой активности в тестах на свободные и фонетические ассоциации. Среди оцениваемых мнестических функций отмечено некоторое улучшение в тесте на зрительную память. Проведенное лечение практически не оказало влияния на выполнение тестов, оценивающих абстрактное мышление (арифметический тест) и семантические ассоциации при исследовании речевой активности.

Отмечены также увеличение спонтанной активности, стабилизация эмоционального состояния, исчезновение эпизодов ночной спутанности у пациентов основной группы.

Динамика сенсомоторных функций в процессе комплексного лечения пациентов с последствиями ЛЧМТ с применением кортексина представлена в табл. 2.

При анализе состояния психических функций на фоне лечения кортексином отмечено их восстановление в 85,0%

Таблица 2. Характеристика сенсомоторных функций у пациентов с ПТЭ при применении кортексина (M±m)			
Показатели	Значение, с		
	до начала лечения	через 10 сут после начала лечения	через 40 сут после начала лечения
<i>Время простой зрительно-моторной реакции</i>			
Кортексин	0,28±0,06	0,23±0,06	0,30±0,04* ↑
Контроль	0,33±0,08* ↑	0,31±0,11	0,34±0,07
<i>Время сложной зрительно-моторной реакции</i>			
Кортексин	0,64±0,10	0,61±0,01	0,63±0,079
Контроль	0,69±0,08	0,66±0,08	0,73±0,09
<i>Время простой аудиомоторной реакции</i>			
Кортексин	0,30±0,05	0,27±0,05	0,38±0,05
Контроль	0,32±0,09	0,31±0,11* ↑	0,34±0,09
<i>Время сложной аудиомоторной реакции</i>			
Кортексин	0,46 ± 0,09	0,46 ± 0,11	0,48 ± 0,10
Контроль	0,50±0,13	0,51±0,12* ↑	0,53±0,15
<i>Число ошибок</i>			
Кортексин	5,4±3,21	2,85±2,17	2,01±1,1
Контроль	5,9±3,11	4,11±3,14	4,2±2,2

*Различия с исходным уровнем достоверны, $p<0,05$; ↑ – различия с группой контроля, $p<0,05$.

случаев. На фоне лечения выявлено достоверное улучшение (в сравнении с контролем, $p<0,01$) показателей выполнения нейропсихологических тестов, отражающих нейродинамические, регуляторные, когнитивные функции, которые, как известно, связаны с деятельностью лобно-подкорковых систем. Обращает на себя внимание и улучшение зрительно-пространственных функций у пациентов основной группы, что проявилось в существенном улучшении показателей зрительной (но не смысловой) памяти, зрительно-моторной (но не аудиомоторной) реакции. Это, по-видимому, связано с нормализацией функционирования проводящих систем между лобной и теменной долями, их базальными отделами [19].

Существенное восстановление функции внимания, преимущественно у обследуемых основной группы, во многом предопределяло изменения показателей теста «кодирование» и теста на простые и сложные сенсомоторные реакции. Уменьшение позитивных показателей нейропсихологических тестов у больных контрольной группы, принимавших традиционную терапию, показало, что благоприятное влияние рекомендованного лечения на нейропсихологический статус нельзя объяснить лишь эффектом обучения обследуемых при повторении тестов.

Проведенный анализ показателей восстановления после когнитивных расстройств выявил зависимость эффективности рекомендованных лекарственных схем от сроков начала лечения.

Как видно из табл. 3, изначальный уровень работоспособности пациентов увеличился в обеих группах, однако более значимым этот рост был в основной группе. Соответственно, у пациентов этой группы более значимо улучшились показатели устойчивости, уровень концентрации и показатели переключаемости внимания.

Кроме того, у пациентов основной группы наблюдалось значительное восстановление вегетативных и двигательных расстройств сразу после окончания курса лечения (78,0%). В контрольной группе регистрировалось незначительное (39,0%) восстановление исследуемых неврологических функций. Динамика восстановления двигательных функций на фоне предложенной схемы лечения представлена в табл. 4.

Как следует из данных, приведенных в табл. 4, на фоне рекомендованной терапии наблюдалась положительная дина-

Таблица 3. Динамика показателей концентрации и устойчивости внимания у пациентов с ПТЭ на фоне лечения кортексином		
Группы больных	Проба Бурдона	
	количество строк	количество ошибок
<i>Основная группа (n=71)</i>		
До лечения	18,09±0,12*	5,9±0,2
После лечения	28,45±0,10*	4,01±0,11
<i>Контрольная группа (n=30)</i>		
До лечения	18,07±0,14*	5,82±0,10
После лечения	20,04±0,11*	5,1±0,4

*Статистически достоверно по отношению к контролю, $p<0,05$.

Таблица 4. Динамика двигательной активности у пациентов с ПТЭ на фоне терапии кортексином (M±m)			
Показатели шкалы Tinetti, баллы	До лечения	Через 10 сут после начала лечения	Через 40 сут после начала лечения
<i>Нарушения равновесия</i>			
Кортексин	8,9±1,5	12,4±1,7* ↑	12,4±1,3* ↑
Контроль	8,6±1,8	12,0±1,5	9,4±1,4
<i>Нарушение ходьбы</i>			
Кортексин	8,2±1,7	10,1±1,8	9,9±1,1
Контроль	8,1±1,8	9,1±1,7	9,3±1,9
<i>Общий балл</i>			
Кортексин	17,1±3,2	22,5±3,5	22,3±2,4
Контроль	16,7±3,6	21,1±3,2	18,7±3,3

*Различия с исходным уровнем статистически достоверны, $p<0,05$, ↑ – различия с группой контроля статистически достоверны, $p<0,05$.

мика двигательных функций, которая проявилась главным образом уменьшением поструральной неустойчивости. У пациентов основной группы появилась устойчивость при поворотах, ходьбе, улучшилась ее инициация, увеличилась способность изменять скорость. Полученные результаты свидетельствуют о благотворном влиянии препаратов на поструральную неустойчивость, которая, как и когнитивные функции, в значительной степени связана с транзитными нарушениями функционирования взаимосвязей между фронтальной корой и подкорковыми структурами [20].

Клиническая эффективность рекомендованного лечения была максимальной у пострадавших при давности ПТЭ до 12 мес. Проводимая патогенетическая терапия способствовала существенному улучшению самочувствия больных: уменьшению цефалгического синдрома в 5 раз, мнестических расстройств – в 4 раза, невротических расстройств – в 2 раза.

У обследуемых пациентов обеих групп отмечалось повышение качества жизни на основании данных опросника EuroQol-5D-3L. Установлено, что у 88,4% больных основной группы общий тестовый показатель качества жизни улучшился через 3 мес после лечения с $13±0,16$ до $7±0,19$ ($p<0,05$). Аналогичные показатели у пациентов контрольной группы в динамике исследования также несколько улучшились, однако не были достоверны.

По шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI) у 25,5±4,1% пациентов основной группы и у 21,7±2,1% обследуемых контрольной группы отмечалось заметное улучшение состояния: умеренное улучшение, соответственно группам, у 41,4±3,1 и 14,2±3,1% ($p<0,05$) пациентов и минимальное улучшение – в 17,2±2,1 и 25,5±4,1% наблюдений. Общее состояние не изменилось после проведения лечения, соответственно группам обследуемых.

дования, у 10,1±2,4 и 32,2±3,8% больных. Ухудшение состояния отмечено в 7,1±1,4 и 21,4±3,1% случаев.

Выводы

1. Нарушение когнитивных функций является частым симптомокомплексом у больных после ЛЧМТ, у пациентов с ПТЭ они усугубляются длительным приемом антиконвульсантов.
2. Лечение ПТЭ предусматривает не только подавление судорожной активности головного мозга, но и коррекцию регуляции мозгового кровообращения и энергетического обмена.
3. Включение кортексина в схему лечения ПТЭ способствует статистически значимому улучшению когнитивных функций, коррекции психопатологического процесса, улучшению двигательной активности с уменьшением поствуральной неустойчивости.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Берснев В.П., Степанова Т.С., Кравцова С.В., Касумов В.Р. Последствия ЧМТ – нейрофизиологические закономерности эпилептогенеза у больных с посттравматической височной эпилепсией. Рос. нейрохирург. Журн. им. проф. А.Л. Поленова. 2017; 9 (8): 29. [Bersnev V.P., Stepanova T.S., Kravtsova S.V., Kasumov V.R. Posledstviya CHMT – neurofiziologicheskiye zakonomernosti epileptogeneza u bol'nykh s posttravmaticheskoy visochnoy epilepsiyey. Ros. neyrokhirurg. zhurn. im. prof. A.L. Polenova. 2017; 9 (8): 29 (in Russian).]
2. Ding K, Gupta PK, Diaz-Arastia R. Epilepsy after traumatic brain injury. In: Laskowitz D, Grant G. Translational research in traumatic brain injury. Frontiers in Neuroscience 2016; 14: 299–314.
3. Эралиева Э.К. Посттравматическая эпилепсия. Эпидемиология, клиническое течение, диагностика, лечение, когнитивная реабилитация (обзор литературы). Вестн. Омского гос. ун-та. 2018; 2: 192–200. [Erailyeva E.K. Posttravmaticheskaya epilepsiya. Epidemiologiya, klinicheskoye techeniye, diagnostika, lecheniye i profilaktika. Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Yevropa. 2017; 7 (1): 66–75. [Aleksyenko Y.V. Posledstviya legkikh cherepno-mozgovykh povrezhdeniy: klinicheskaya interpretatsiya, lecheniye i profilaktika. Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Yevropa. 2017; 7 (1): 66–75 (in Russian).]
4. Алексеев Ю.В. Последствия легких черепно-мозговых повреждений: клиническая интерпретация, лечение и профилактика. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2017; 7 (1): 66–75. [Aleksyenko Y.V. Posledstviya legkikh cherepno-mozgovykh povrezhdeniy: klinicheskaya interpretatsiya, lecheniye i profilaktika. Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Yevropa. 2017; 7 (1): 66–75 (in Russian).]
5. Одинак М.М., Мансур М.М., Базилевич С.Н. Посттравматическая эпилепсия: современные аспекты диагностики и лечения. Мат-лы X Всерос. съезда неврологов с междунар. участием. Н. Новгород, 2012; 302. [Odinak M.M., Mansur M.M., Bazilevich S.N. Posttravmaticheskaya epilepsiya: sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya. Mat-ly X Vseros. s'yezda nevrologov s mezhdunarodnym uchastiyem. N. Novgorod. 2012; 302 (in Russian).]
6. Ali I, Silva JC, Liu S et al. Targeting neurodegeneration to prevent post-traumatic epilepsy. Neurobiology of Disease 2019; 123: 100–9.
7. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Бардаков С.Н. Рациональная нейропротекция при травматической болезни головного мозга. М.: МЕД-пресс, 2014. [Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Bardakov S.N. Rational neuroprotection in traumatic brain disease. Moscow: MED-press, 2014 (in Russian).]
8. Григорова И.А., Куфтерина Н.С. Аспекты применения противосудорожных препаратов в терапии больных с черепно-мозговой травмой. Междунар. невролог. журн. 2014; 1 (63): 134–8. [Grigороva I.A., Kufterina N.S. Aspekty primeneniya protivosudorozhnykh preparatov v terapii bol'nykh s cherepno-mozgovoy travmoy. Mezhdunar. nevrolog. zhurn. 2014; 1 (63): 134–8 (in Russian).]
9. Curia G, Eastman CL, Miller J, D'Ambrosio R. Modeling post-traumatic epilepsy for therapy development. In: Laskowitz D, Grant G (Eds.) Translational research in traumatic brain injury. Chapter 10, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 219–38.
10. Калинин В.В., Железнова Е.В., Соколова Л.В. Когнитивные и психотропные эффекты препарата Кортексин при лечении больных эпилепсией. Психиатрия и психофармакотерапия. 2009; 11 (3): 50–4. [Kalinin V.V., Zheleznova Y.V., Sokolova L.V. Kognitivnyye i psikhotropnyye efekty preparata Korteksin pri lechenii bol'nykh epilepsiyey. Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2009; 11 (3): 50–4 (in Russian).]
11. Прокаева Т.А., Очирова Е.Б., Борисов Э.Б. и др. Кортексин в профилактике синдрома внутречерепной гипертензии при последствиях закрытой черепно-мозговой травмы. Бюлл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд. РАМН. 2012; 6 (88): 33–5. [Prokayeva T.A., Ochirova Ye.B., Borisov E.B. et al. Korteksin v profilaktike sindroma vnutricherepnoy gipertenzii pri posledstviyakh zakrytoy cherepno-mozgovoy travmy. Byull. Vost.-Sib. nauch. tsentra Sib. otd. RAMN. 2012; 6 (88): 33–5 (in Russian).]
12. Резолюция совета экспертов о применении топамакса в лечении эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3 (2): 6–8. [Rezolyutsiya sojeta ekspertov o primenении topamaksa v lechenii epilepsii. Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya. 2011; 3 (2): 6–8 (in Russian).]
13. Nolan SJ, Sudell M, Tudur Smith C, Marson AG. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. Cochrane Database System Rev 2016; 1.
14. Василенко А.В., Коровина С.А., Якунина О.Н., Громов С.А. Комплексная клинко-инструментальная и психологическая диагностика посттравматической эпилепсии. Рос. нейрохирург. журн. им. проф. А.Л. Поленова. 2015; 7 (8): 202. [Vasilenko A.V., Korovina S.A., Yakunina O.N., Gromov S.A. Kompleksnaya kliniko-instrumental'naya i psikhologicheskaya diagnostika posttravmaticheskoy epilepsii. Ross. neyrokhirurg. zhurn. prof. A.L. Polenova. 2015; 7 (8): 202 (in Russian).]
15. Боровиков В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2003. [Borovikov V.P. Statistica. The art of analyzing data on a computer. Saint Petersburg: Piter, 2003 (in Russian).]
16. Лапач С.Н., Чубанко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морин, 2000. [Lapach S.N., Chubanko A.V., Babich P.N. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kiev: Morion, 2000 (in Russian).]
17. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Ч. III. Слагаемые диагноза ЧМТ и принципы его построения. Судебная медицина. 2015; 1 (4): 34–40. [Likhтерman L.B. Klassifikatsiya cherepno-mozgovoy travmy. Ch. III. Slayayemyye diagnoza CHMT i printsipy yego postroyeniya. Sudebnaya meditsina. 2015; 1 (4): 34–40 (in Russian).]
18. Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н., Холин А.А. Новая международная классификация эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017). Журн. неврологии и психиатрии. 2017; (7): 99–106. [Belousova Y.D., Zavadenko N.N., Kholin A.A. Novaya mezhdunarodnaya klassifikatsiya epilepsiy i epilepticheskikh pristupov Mezhdunarodnoy ligi po bor'be s epilepsiyey (2017). Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii. 2017; (7): 99–106 (in Russian).]
19. Мироненко Т.В., Смирнова М.П. Механизмы развития пароксизмальных состояний после легкой черепно-мозговой травмы. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2011; 6 (1): 112–4. [Mironenko T.V., Smirnova M.P. Mekhanizmy razvitiya paroksizmal'nykh sostoyaniy posle legkoy cherepno-mozgovoy travmy. Zagal'na patologiya ta patologichna fiziologiya. 2011; 6 (1): 112–4 (in Russian).]
20. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Клевно В.А. и др. Последствия черепно-мозговой травмы. Судебная медицина. 2016; 2 (4): 4–20. [Likhтерman L.B., Potapov A.A., Klevno V.A. et al. Posledstviya cherepno-mozgovoy travmy. Sudebnaya meditsina. 2016; 2 (4): 4–20 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Синявский Владимир Владимирович – зав. неврологич. отд-нием ГУ «Больница МБД ЛНР». E-mail: docsin@mail.ua; ORCID: 0000-0003-4113-2838

Vladimir V. Sinyavsky – Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Luhansk People's Republic. E-mail: docsin@mail.ua; ORCID: 0000-0003-4113-2838

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Роль биомаркеров крови в прогнозировании исхода течения ишемического инсульта

М.Ш. Гулиева[✉], С.Д. Багманян, А.С. Чуканова, Е.И. Чуканова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉m.gulieva2014@yandex.ru

Аннотация

Инсульт является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и третьей причиной инвалидизации пациентов. Ежегодно во всем мире от инсульта умирают более 5 млн человек, и каждый 6-й выживший пациент в течение последующих 5 лет переносит повторный инсульт. За последние два десятилетия отмечается снижение уровня смертности от данного заболевания, однако процент инвалидизации остается еще очень высоким. В настоящее время актуальным направлением научных разработок является прогнозирование течения инсульта, которое позволит разрабатывать оптимальные терапевтические подходы и разрабатывать индивидуальные программы реабилитационного лечения. Одним из перспективных направлений для прогнозирования течения ишемии мозга является использование биомаркеров, изучение роли которых находится в стадии разработки, и их дальнейшие исследования актуальны для возможности их применения в клинической практике врача.

Ключевые слова: ишемия мозга, ишемический инсульт, гематоэнцефалический барьер, нейроспецифические белки, биомаркеры крови, нейронспецифическая енолаза, мозговой нейротрофический фактор, белок p53.

Для цитирования: Гулиева М.Ш., Багманян С.Д., Чуканова А.С., Чуканова Е.И. Роль биомаркеров крови в прогнозировании исхода течения ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 28–32. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200284

Review

The role of blood biomarkers in predicting the outcome of ischemic stroke

Maiia S. Gulieva[✉], Sona D. Bagmanian, Anna S. Chukanova, Elena I. Chukanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉m.gulieva2014@yandex.ru

Abstract

Stroke is one of the most common neurological diseases and the third cause of patient disability. More than 5 million people die from stroke worldwide annually, and every 6th patient survived has a second stroke for the next 5 years. Over the past two decades, mortality from this disease has been declining, but the percentage of disability remains very high. Today, predicting the course of stroke is an important field of scientific development, which will allow to elaborate optimal therapeutic approaches and individualized rehabilitation programs. One of the promising directions for predicting the course of cerebral ischemia is the use of biomarkers, the role of which is being studied, and their further research is relevant for the possibility of their use in clinical practice.

Key words: brain ischemia, ischemic stroke, blood-brain barrier, neurospecific proteins, blood biomarkers, neuron-specific enolase, brain neurotrophic factor, protein p53.

For citation: Gulieva M.S., Bagmanian S.D., Chukanova A.S., Chukanova E.I. The role of blood biomarkers in predicting the outcome of ischemic stroke. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 28–32. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200284

Инсульт является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и третьей причиной инвалидизации пациентов [1]. Благодаря современным знаниям патофизиологии ишемии головного мозга (ГМ) стала возможным разработка методов применения биомаркеров, идентифицирующих происходящие у пациентов патобиохимические процессы, которые могут быть использованы для прогнозирования исхода течения ишемического инсульта (ИИ). Наибольшие перспективы в этом направлении представляют изучение нейроспецифических белков, запущенных апоптотическим и нейротрофическим каскадами, а также изучение воспалительных реакций.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), поддерживающий постоянство внутренней среды мозга, является важнейшим фактором, необходимым для нормального функционирования клеток центральной нервной системы. ГЭБ осуществляет свои функции преимущественно за счет контрольной пропускной способности эндотелиоцитов капилляров мозга, определяющей, что необходимо для мозга, а что нет [2]. Одним из основных механизмов нарушения проницаемости ГЭБ при гипоксически-ишемическом повреждении ГМ, в частности при остром нарушении мозгового кровообращения, является расхождение «плотных контактов» между эндотелиоцитами (нарушение парацеллюлярных транспортных механизмов), что сопровождается отеком и набуханием концевых отростков астроцитов [3, 4]. ГЭБ не только защищает мозг от проникновения в него токсинов и продуктов метаболизма, но и предотвращает проникновение в кровь белков-антигенов, специфичных для нервной

ткани. Поэтому нарушение его целостности сопровождается наравне с трансудацией плазменных белков в ткань мозга выходом в кровь веществ-маркеров, специфичных только для мозга, с последующей выработкой к ним соответствующих антител [3]. Следовательно, выход нейроспецифических белков в кровь позволяет оценить степень выраженности повреждения тканей ГМ и, таким образом, объективизировать степень тяжести пациентов и прогнозировать исход течения заболевания [5–8]. Данные вещества-маркеры в крайне малом количестве присутствуют в норме, однако повышаются при нарушении проницаемости ГЭБ [9].

За последние десятилетия накопилось большое количество научных данных о нейроспецифических белках, показывающих практическую значимость их прижизненного анализа в биологических жидкостях при разных заболеваниях и патологических процессах в центральной нервной системе [10–12].

Применение нейроспецифических белков для прогнозирования течения ИИ основывается на принципе оценки корреляционной связи уровня этих белков с объемом инфаркта и с выраженностью неврологического дефицита, которые являются одними из самых важных факторов, определяющих исход течения заболевания.

К наиболее часто исследуемым маркерам повреждения нервной ткани относятся белок S-100β, нейронспецифическая енолаза (NSE) и глиофибрилярный кислый белок (GFAP). В отношении GFAP, который является специфичным маркером повреждения преимущественно глиальной

ткани, доказано, что он может больше использоваться в качестве диагностического биомаркера геморрагического инсульта [13], чем в диагностике и прогнозировании течения ИИ. Так, установлена его способность оценивать степень тяжести повреждения и исход при субарахноидальном кровоизлиянии [14], также показана его роль в качестве маркера геморрагической трансформации очага при ИИ.

Белок S-100 β представляет собой глиальный протеин с низкой молекулярной массой [15]. Данная форма белка из семейства протеинов S-100 является высокоспецифичной для нервной ткани, но также может быть верифицирована в меланоцитах, адипоцитах и хондроцитах [16]. Белок S-100 β обладает высокой стабильностью, и на его высвобождение в цереброспинальную жидкость не влияет гемолиз, что делает возможным его применение в клинической практике [17].

Установлено, что при остром инсульте достоверно повышается уровень сывороточного белка S-100 β и он коррелирует с объемом поражения и степенью тяжести по шкале NIHSS [18]. В одном из исследований была показана прогностическая роль белка S-100 β , где чувствительность оценки составила 0,87, а его специфичность равнялась 0,78. Дополнительно было установлено, что на концентрацию данного белка не влияют возраст и пол пациента, этиология и факторы риска развития инсульта, а также сторона поражения при инсульте [19]. Однако замедленная кинетика выделения S-100 β в 1-е сутки заболевания (она достигает своего пика только на 3–4-е сутки) и низкая специфичность к инсульту ограничивают его использование в качестве диагностического и прогностического маркера ИИ [20].

Другим широко используемым в клинических и экспериментальных исследованиях маркером повреждения ГМ является NSE. Данный маркер активно изучался в качестве клиничко-диагностического критерия оценки степени повреждения нейронов при ИИ и геморрагических инсультах [21], а также при черепно-мозговой травме. В проведенных экспериментальных исследованиях установлена достоверная связь между уровнем NSE в сыворотке крови и выраженностью повреждения ГМ [22].

Специфичность NSE при инсульте составляет около 80%, что обусловлено возможностью выделения данного белка экстракраниальными источниками (гемолиз, нейробластома, мелкоклеточный рак легкого), что может значительно снизить диагностическую ценность использования данного маркера [23]. При оценке динамики уровня NSE в сыворотке крови у пациентов в остром периоде инсульта максимальное увеличение ее концентрации отмечается лишь на 4-е сутки (чувствительность составляет более 90%), а в некоторых случаях – к концу 6-го дня развития инфаркта мозга. В первые сутки ИИ чувствительность маркера варьирует в пределах 31% [24].

В ряде научных работ показана положительная корреляция между уровнем NSE в сыворотке крови больных с ИИ со степенью выраженности неврологических нарушений [24–28]. Однако данные результаты подтверждаются далеко не всеми исследованиями [29, 30].

Другим активно исследуемым биомаркером для прогнозирования течения острой ишемии ГМ является глутамат – один из основных возбуждающих нейротрансмиттеров в ГМ, опосредующий дегенерацию нейронов при развитии ИИ [27, 28]. Повышенные уровни глутамата при снижении GOT и GPT (ферментов, снижающих уровень глутамата в периферической крови) способны индуцировать апоптоз нейронов [30–33]. Показано, что более высокие уровни глутамата и низкие уровни GOT, GPT связаны с менее благоприятным исходом течения ИИ. Однако следует отметить, что глутамат не является специфичным маркером церебральной ишемии [34], что ставит под сомнение возможность его использования в качестве прогностического маркера оценки исхода течения ИИ.

Маркеры повреждения являются индикаторами преимущественно зоны необратимых изменений (ядро инфаркта) ткани ГМ. Однако нарушения функционирования нервной ткани распространяются и на соседние клетки, образуя переходную зону (ишемическую полутень) между «ишемическим ядром» и неповрежденной тканью. Повреждение тканей в полутени развивается медленнее, в течение нескольких часов, и это «терапевтическое окно» дает время для спасения клеток и ограничения объема инфаркта [35]. В этой зоне преобладают апоптотические процессы, что делает их мишенью для изучения прогностической роли маркеров апоптоза в течении инсульта.

Программированная клеточная смерть (патологический апоптоз) индуцируется по трем основным механизмам, которые идут параллельно друг другу:

- митохондриальному, запускающему внутренний путь апоптоза путем изменения транскрипции ряда генов апоптогенных белков и повышения проницаемости мембран митохондрий с последующим высвобождением цитохрома С и индуцированием каспазного каскада;
- через рецепторы FAS и TNF, запускающие внешний путь апоптоза;
- через прямое повреждение ДНК в процессах активации кальцийзависимых ферментов и течения оксидантного стресса.

Триггером для запуска внешнего пути апоптоза является взаимодействие белков системы Fas-FasL. Экспериментально на животных было показано, что после церебральной ишемии ГМ при ингибировании системы Fas-FasL отмечается уменьшение степени поражения нервной ткани [36]. Было установлено, что на 1–12-е сутки после развития инсульта в крови и в цереброспинальной жидкости уровень указанных молекул был достоверно выше, чем в группе контроля. Однако проведение оценки корреляционной связи между концентрацией растворимых молекул системы Fas и степенью тяжести неврологического дефицита отмечено не было [37].

В работе С.П. Сергеевой и соавт. (2017 г.) была проанализирована и показана достоверная зависимость исхода течения острого периода ИИ от количественной концентрации молекул sFasL и sFas в периферической крови [38]. Концентрации sFasL и sFas были достоверно выше в группе контроля, однако различия в их концентрациях, определяемые в 1-е сутки заболевания между группой с благоприятным и неблагоприятным исходом, были незначимыми, что ставит под сомнение возможность их использования в качестве прогностических маркеров. Однако в данном исследовании был получен другой важный вывод – о наличии связи между отношением sFasL/sFas в 1-е сутки инфаркта мозга и прогнозом заболевания, что говорит о возможности использования данного соотношения в качестве прогностического инструмента при оценке степени тяжести течения ИИ.

Белком, способным участвовать во всех механизмах индукции апоптоза, является p53, синтез которого происходит в ответ на различные повреждающие воздействия (оксидантный стресс, эксайтотоксичность, повреждение ДНК). Белок P53 – это фосфопротеин, состоящий из 393 аминокислот и кодирующийся геном TP53. Он является главным стабилизатором генома, обеспечивающим генетическую однородность клеток. Благодаря своей способности узнавать и связываться с поврежденными участками ДНК белок p53 выступает в роли транскрипционного фактора [39]. Гены, находящиеся под контролем p53, преимущественно регулируют процессы повреждения ДНК, апоптоз, ангиогенез и рост клеток. Исследованию белка P53 посвящено более 40 тыс. научных трудов, при этом их число продолжает расти. Большинство исследований касаются онкологических заболеваний, но в связи с важной ролью белка p53 в регуляции клеточной гибели было высказано предположение о вовлеченности белка в процесс гибели клеток, происходящий

и при развитии ИИ. Доказано, что уровень белка p53 повышается при развитии инфаркта мозга, что приводит к активации p53-зависимого апоптозного пути. Роль гена p53 продемонстрирована на экспериментальной модели фокальной ишемии мозга у животных, где низкое содержание белка p53 отмечалось у мышей с меньшим размером инфаркта. Также была отмечена роль белка p53 в оценке объема уже развившегося инфаркта мозга [40]. Показана корреляция гена белка p53 с тяжестью состояния больного в остром периоде ИИ [41]. Необходимо отметить, что при оценке данных уровня p53 необходимо учитывать возможность его повышения у пациентов с метаболическим синдромом [42], что требует коррекции результатов, однако оценка прогностической роли белка p53 в динамике – в раннем и позднем восстановительных периодах ИИ – не проводилась.

Наряду с инициацией апоптотического механизма гибели клетки индуцируются антиапоптотические белки, направленные на сохранение жизнеспособности клетки. Поэтому данные механизмы также исследуются и обсуждаются с целью прогнозирования и улучшения исходов течения ИИ. Одним из главных антиапоптозных белков, участвующих в процессе апоптоза, является Bcl-2. Он относится к белкам семейства Bcl, которые располагаются на наружной митохондриальной мембране. Белок Bcl-2 является фактором выживания клетки и защищает ее от запрограммированной гибели [43]. Установлено, что уменьшение концентрации Bcl-2 приводит к апоптотической гибели клеток, тогда как его сверхэкспрессия защищает клетки от смерти, что также сопровождается снижением уровня p53 и Bax, а также блокированием глутаматиндуцированного высвобождения цитохрома C. Однако, по данным последних исследований, помимо противоапоптозного действия белок Bcl-2 может стимулировать нейрогенез путем активации нейротрофических факторов. Именно данные факторы способствуют активации компенсаторных механизмов в борьбе с острой ишемией ГМ, что, таким образом, делает возможным использование белка Bcl-2 в качестве маркера, прогнозирующего исходы развившегося инфаркта мозга.

Следующими широко изучаемыми биомаркерами оценки прогноза течения ИИ являются нейротрофические и ростовые факторы. Факторы роста являются важными регуляторами защиты и восстановления нервной ткани после развития ишемии. Совместная активация факторов роста регулирует ангиогенез, нейропротекцию, нейрогенез, а также миграцию нейрональных стволовых клеток в зону ишемии и их дифференцирование в функциональные нейроны. Одним из важных семейств факторов роста является семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGFs). В ГМ VEGF синтезируется астроцитами, эндотелиоцитами и, в меньшей степени, нейронами. За пределами центральной нервной системы источниками VEGF являются различные клетки, включая макрофаги и тромбоциты. В ГМ VEGF является важным регулятором ангиогенеза, нейропротекции и нейрогенеза. Однако результатами исследования J. Lafuente и соавт. показано и его негативное влияние, что проявляется в виде способности увеличивать проницаемость ГЭБ и приводить к отеку ГМ, повышению внутричерепного давления и активации воспалительных процессов. Следует также отметить, что эти механизмы имеют временную зависимость и «вредное» воздействие VEGFs на целостность сосудов является преходящим, в то время как его повышение после острой фазы ишемии мозга имеет нейропротективный эффект. Большинство исследований, посвященных оценке протективной роли VEGF при ИИ, основано преимущественно на экспериментальных моделях на животных. Клинические исследования являются неоднозначными, что, вероятно всего, определяется плеiotропностью его действия. Показано, что у пациентов с инсультом повышается уровень VEGF-A в сыворотке крови [44], однако определение корреляционной

связи уровня VEGF-A с тяжестью инсульта является затруднительным.

В одном из исследований была показана возможность использования VEGF-A в качестве предиктора восстановления после инсульта [45]. Результатами другого исследования была установлена положительная корреляция уровня VEGF-A со степенью тяжести инсульта при кардиоэмболическом инфаркте, в то время как при атеротромботическом инфаркте наблюдалась отрицательная корреляция [44]. Таким образом, полученные неоднозначные результаты затрудняют использование VEGF в качестве прогностического маркера.

Одним из хорошо известных и изученных нейротрофических факторов, синтезирующихся в центральной нервной системе, является мозговой нейротрофический фактор (BDNF). BDNF регулирует развитие нейронов, синаптическую пластичность [46–50], выполняет нейропротекторную функцию [48]. Он активно участвует в управлении межклеточными и внутриклеточными сигнальными путями через активацию внутри- и внеклеточных киназ, таким образом, эффективно предотвращая нейрональную смерть клетки.

Экспериментальные исследования, проведенные на лабораторных животных, доказали способность BDNF стимулировать механизмы антиапоптоза [51], уменьшать размеры инфаркта [52] и улучшать исход течения заболевания [53]. Доказана его способность усиливать нейрогенез [54–57] и нейропластичность после инсульта [58].

Возможность использования нейротрофического фактора мозга в качестве маркера восстановления при инсульте подтверждается рядом клинических исследований [59, 60], но и в этом случае полученные данные неоднозначны [61]. Установлено, что высокий уровень BDNF в спинномозговой жидкости в первые часы развития инсульта связан с хорошим клиническим восстановлением неврологических функций [59]. При этом отмечается обратная корреляция данного маркера с тяжестью состояния больных при поступлении и размерами сформированного к 5–7-м суткам инфаркта мозга [40, 59]. Следует отметить, что низкие значения BDNF могут также наблюдаться у пациентов с метаболическим синдромом, фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, что требует учета наличия данной соматической патологии у пациентов с ИИ.

Оценке прогностической роли следующего нейроспецифического белка NGF (фактор роста нервов) посвящено значительно меньше научных работ, но их результаты показали возможность повышения уровня NGF расценивать в качестве положительного прогностического маркера. По данным одного из таких исследований было отмечено, что высокие концентрации трофического фактора NGF связаны с благоприятным исходом течения ИИ (клинико-лабораторный анализ проводился на 3-й месяц от момента начала развития симптомов инфаркта мозга). Установлено, что NGF стимулирует образование аксональных ростков и способствует функциональному восстановлению аксонов. Показано, что активирование NGF уменьшает гибель нейронов после инсульта и приводит к более «щадящему» эффекту от повреждения нервной ткани [62]. Таким образом, более высокая концентрация NGF в сыворотке крови может служить независимым прогностическим маркером благоприятного функционального исхода ИИ.

Патогенетически процесс повреждения ГЭБ, нейронов и клеток глии сопровождается продукцией про- и противовоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, воздействуют на эндотелий мозговых сосудов, способствуя повышению проницаемости ГЭБ вплоть до возможности проникновения клеток иммунной системы в мозг. Повреждение ГМ сопровождается выраженной воспалительной реакцией, неблагоприятно влияющей на восстановление нервной ткани [30, 33]. На этом

принципе основано применение воспалительных маркеров в качестве прогностического инструмента.

По данным исследований показано, что у пациентов с более низкими уровнями хемокина-11 (CCL11), интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-8 и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1) и более высокими уровнями адипонектина, ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, C-реактивного белка, фактора некроза опухоли α и лейкоцитов отмечается наиболее плохое восстановление. Пациенты с плохим исходом демонстрировали более чем в два раза повышенные уровни копейтина, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α по сравнению с пациентами с хорошим исходом восстановления [63]. Однако их применение как прогностических маркеров является дискуссионным, что обусловлено их неспецифичностью к церебральной ишемии и возможностью его выработки при других коморбидных заболеваниях.

Таким образом, актуальная потребность в объективизации выраженности повреждения и оценки состояния пациента необходима для выбора рационального терапевтического подхода и своевременной коррекции лекарственной терапии и стимулирует дальнейшие исследования информативности применяемых панелей биомаркеров для прогнозирования исхода ИИ.

Применение панели биомаркеров позволит «нивелировать» эти недостатки, что является перспективным направлением в современной неврологии и позволяет индивидуализировать процесс восстановления у пациентов с ИИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Feigin VL, Norving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res* 2017; 120 (3): 439–48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413
- Рябухин И.А. Нейроспецифические белки в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера человека и животных. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. [Riabukhin I.A. Neurospecific proteins in the assessment of permeability of the blood-brain barrier in humans and animals. Dis. ... d-r med. nauk. Moscow, 2004 (in Russian).]
- Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2: функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (1): 70–84. [Blinov D.V. Sovremennye predstavleniia o roli narusheniia rezistentnosti gematoentsefalicheskogo bar'era v patogeneze zabolevanii TsNS. Chast' 2: funktsii i mekhanizmy povrezhdeniia gematoentsefalicheskogo bar'era. Epilepsii i paroksizmal'nye sostoiianiia. 2014; 6 (1): 70–84 (in Russian).]
- Fischer S, Clauss M, Wiesnet M et al. Hypoxia induces permeability in brain microvessel endothelial cells via VEGF and NO. *Am J Physiol* 1999; 276: 812–20.
- Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 1994; 25: 558–65.
- Barone FC, Clerk RK, Price W. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res* 1993; 1: 71–82.
- Herrmann M, Jost S, Kutz S et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma* 2000; 17: 113–22.
- Herrmann M, Elirenreich H. Brain derived proteins as markers of acute stroke: their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21: 177–90.
- Chekhonin VP, Zhirkov YA, Belyaeva IA et al. Serum time course of two brain-specific proteins, alpha(I) brain globulin and neuron-specific enolase, in tick-born encephalitis and Lyme disease. *Clin Chim Acta* 2002; 320: 117–25.
- Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969–2000). *Neurochem Res* 2000; 25: 1439–51.
- Engvall E, Perlman P. Enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochem* 1971; 8: 871–9.
- Чехонин В.П., Жирков Ю.А., Турина О.И. и др. Количественно-кинетические параметры элиминации нейроспецифических антигенов и антител к ним при некоторых нервно-психических заболеваниях. *Рос. психиатрич. журн.* 2000; 3: 4–8. [Chekhonin V.P., Zhirkov Yu.A., Turina O.I. et al. Kolichestvenno-kineticheskie parametry eliminatsii neirospecificeskikh antigenov i antitel k nim pri nekotorykh nervno-psikhicheskikh zabolevaniakh. *Ros. psikhiatrich. zhurn.* 2000; 3: 4–8 (in Russian).]
- Perry LA, Lucarelli T, Penny-Dimri JC et al. Glial fibrillary acidic protein for the early diagnosis of intracerebral hemorrhage: Systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Int J Stroke* 2019; 14 (4): 390–9. DOI: 10.1177/1747493018806167
- Nylen K, Csajbok LZ, Ost M et al. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38 (5): 1489–94.
- Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19: 739–44.
- Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 637–68.
- Saengen AK, Christenson RN. Stroke Biomarkers: Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation and Treatment. *Clin Chem* 2010; 56 (1): 21–33.
- Harish Kumar, Manoj Lakhota, Hansraj Pahadiya, Jagdish Singh. To study the correlation of serum S-100 protein level with the severity of stroke and its prognostic implication. *J Neurosci Rural Pract* 2015; 6 (3): 326–30. DOI: 10.4103/0976-3147.158751
- Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T et al. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol* 2005; 62 (7): 1130–4.
- Dassan P, Keir G, Brown MM. Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: a review of S100B. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 (3): 295–302. DOI: 10.1159/000199468
- Hatfield R, McKernan R. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain Res* 1992; 577: 249–52.
- Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A. Neuron-specific enolase serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *J Neurotrauma* 2001; 18: 569–73.
- Haupt WF, Chopan G, Sobesky J et al. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke. *J Neurophysiol* 2016; 115: 1273–8.
- Stevens H, Jakobs C, de Jager AE et al. Neurone-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischaemic stroke. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 6–11.
- Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 1994; 25: 558–65.
- Bharosay A, Bharosay VV, Varma M et al. Correlation of brain biomarker Neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Indian J Clin Biochem* 2012; 27 (2): 186–90.
- Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190–5.
- Hill MD, Jackowski G, Bayer N et al. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000; 162: 1139–40.
- Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1997; 148 (1): 101–5.
- Cunningham RT, Watt M, Winder J et al. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest* 1996; 26 (4): 298–303.
- Cunningham RT, Young IS, Winder J et al. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest* 1991; 21 (5): 497–500.
- Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28 (10): 1956–60.
- Hasan N, McColgan P, Bentley P et al. Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 230–40.
- Martinez-Sanchez P, Gutierrez-Fernandez M, Fuentes B et al. Biochemical and inflammatory biomarkers in ischemic stroke: translational study between humans and two experimental rat models. *J Transl Med* 2014; 12: 220.
- Mehta SL, Manhas N, Raghubir R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics. *Brain Res Rev* 2007; 4: 34–66. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.11.003>
- Niu FN, Zhang X, Hu XM et al. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke. *Brain Behavior Immunity* 2012; 26 (1): 61–71. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.07.235
- Mahovic D, Zurak N, Lakusic N et al. The dynamics of soluble Fas/APO 1 apoptotic biochemical marker in acute ischemic stroke patients. *Adv Med Sci* 2013; 58 (2): 298–303. DOI: 10.2478/ams-2013-0014
- Сергеева С.П., Савин А.А., Архипов В.В. и др. Прогнозирование исхода острого периода ишемического инсульта: роль маркеров апоптоза. *Клиническая неврология.* 2017; 11 (1): 21–7. [Sergeeva S.P., Savin A.A., Arkhipov V.V. et al. Prognozirovaniie iskhoda ostrogo perioda ishemiceskogo insulta: rol' markerov apoptoza. *Klinicheskaiia nevrologiia.* 2017; 11 (1): 21–7 (in Russian).]
- Чумаков П.М. Белок r53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. *Успехи биологической химии.* 2007; 47: 3–52. [Chumakov P.M. Belok r53 i ego universal'nye funktsii v mnogokletochnom organizme. *Uspekhii biologicheskoi khimii.* 2007; 47: 3–52 (in Russian).]

40. Stanne TM, Aberg ND, Nilsson S et al. Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with poor long-term functional outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2016; 47 (7): 1943–5.
41. Filichia E, Shen H, Zhou X et al. Forebrain neuronal specific ablation of p53 gene provides protection in a cortical ischemic stroke model. *J Neuroscience* 2015; 295: 1–10.
42. Кольцова К.В. Роль полиморфных вариантов генов, участвующих в рецепторном пути индукции апоптоза (FADD, Fas и каспазы-8) в патогенезе ишемического инсульта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
[Koltsova K.V. Rol' polimorfnykh variantov genov, uchastvuiushchikh v retseptornom puti induksii apoptoza (FADD, Fas i kaspazy-8) v patogeneze ishemicheskogo insul'ta. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2007 (in Russian).]
43. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Индуктор апоптоза – белок p53 и инсулинорезистентность при метаболическом синдроме. *Кубанский науч. мед. вестн.* 2012; 131 (2): 186–90.
[Chernysheva E.N., Panova T.N. Induktor apoptoza – belok p53 i insulinorezistentnost' pri metabolicheskom sindrome. *Kubanskii nauch. med. vestn.* 2012; 131 (2): 186–90 (in Russian).]
44. Matsuo R, Ago T, Kamouchi M et al. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke – Research for biomarkers in ischemic stroke (rebios) study. *BMC Neurol* 2013; 13: 32.
45. Lee SC, Lee KY, Kim YJ et al. Serum VEGF levels in acute ischaemic strokes are correlated with long-term prognosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 45–51.
46. Putaala J, Metso AJ, Metso TM et al. Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke: The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009; 40: 1195–203.
47. Kumar S, Parkash J, Kataria H, Kaur G. Interactive effect of excitotoxic injury and dietary restriction on neurogenesis and neurotrophic factors in adult male rat brain. *Neurosci Res* 2009; 65 (4): 367–74.
48. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol* 2005; 76 (2): 99–125.
49. Walz C, Jungling K, Lessmann V, Gottmann K. Presynaptic plasticity in an immature neocortical network requires NMDA receptor activation and BDNF release. *J Neurophysiol* 2006; 96: 3512–6.
50. Kramar EA, Chen LY, Lauterborn JC et al. BDNF upregulation rescues synaptic plasticity in middle-aged ovariectomized rats. *Neurobiol Aging* 2010; 33: 708–19.
51. Yamashita K, Wiessner C, Lindholm D et al. Post-41 occlusion treatment with BDNF reduces infarct size in a model of permanent occlusion of 42 the middle cerebral artery in rat. *Metab Brain Dis* 1997; 12: 271–80.
52. Schabitz WR, Berger C, Kollmar R et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm 24 use on functional motor recovery after small cortical ischemia. *Stroke* 2004; 35: 992–7.
53. Jiang Y, Wei N, Zhu J et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor on local inflammation in experimental stroke of rat. *Mediat Inflamm* 2010; 2010: 1–10.
54. Bus BA, Molendijk ML, Penninx BJ et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 228–39.
55. McAllister AK, Lo DC, Katz LC. Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. *Neuron* 1995; 15: 791–803.
56. Lee J, Serogy KB, Mattson MP. Dietary restriction enhances neurotrophins expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem* 2002; 80 (3): 539–47.
57. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6 (8): 603–14.
58. Yang L, Zhang Z, Sun D et al. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26 (5): 495–502.
59. Еремова Н.М. Роль «отдаленных последствий ишемии» (нейротрофической дисфункции, аутоиммунной и воспалительной реакции) в патогенезе ишемического инсульта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
[Eremova N.M. Rol' "otdalennykh posledstviy ishemii" (neirotroficheskoi disfunktsii, autoimmunnoi i vospalitel'noi reaktsii) v patogeneze ishemicheskogo insul'ta. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2003 (in Russian).]
60. Pikula A, Beiser AS, Chen TC et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham Study. *Stroke* 2013; 44: 2768–75.
61. Hope TM, Seghier ML, Lefl AP, Price CJ. Predicting outcome and recovery after stroke with lesions extracted from MRI images. *Neuroimage Clin* 2013; 2: 424–33.
62. Luan X, Qiu H, Hong X et al. High serum nerve growth factor concentrations are associated with good functional outcome at 3 months following acute ischemic stroke. *Clin Chim Acta* 2019; 488: 20–4. DOI: 10.1016/j.cca.2018.10.030
63. Lai YJ, Hanneman SK, Casarez RL et al. Blood biomarkers for physical recovery in ischemic stroke: a systematic review. *Am J Transl Res* 2019; 11 (8): 4603–13.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гулиева Майя Шохлатовна – ст. лаборант, каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: m.gulieva2014@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9889-0125

Багманян Сона Дживановна – ст. лаборант, каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: sona156@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9221-5230

Чуканова Анна Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chukanova.anna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0940-782X

Чуканова Елена Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chukanova-elena@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3291-9615

Maia S. Gulieva – Laboratory Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: m.gulieva2014@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9889-0125

Sona D. Bagmanian – Laboratory Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: sona156@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9221-5230

Anna S. Chukanova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chukanova.anna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0940-782X

Elena I. Chukanova – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chukanova-elena@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3291-9615

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Постинсультная апатия

Е.А. Петрова^{✉1}, Е.В. Понежевская¹, М.А. Савина², Е.А. Кольцова¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

[✉]633201@mail.ru

Аннотация

Статья посвящена проблеме постинсультной апатии, которая признается важным нейropsychиатрическим синдромом, что связано с ее воздействием на эффективность реабилитации, социальную адаптацию больного, возвращение к трудовой активности. В работе представлены литературные данные по распространенности, клиническим проявлениям, диагностическим критериям постинсультной апатии, ассоциация ее с возрастом, полом, депрессией, когнитивной дисфункцией. Рассмотрены вопросы патогенеза постинсультной апатии, взаимосвязи с локализацией очага поражения мозга, тяжестью инсульта, представлены направления лечения и прогноз.

Ключевые слова: инсульт, постинсультная апатия.

Для цитирования: Петрова Е.А., Понежевская Е.В., Савина М.А., Кольцова Е.А. Постинсультная апатия. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 33–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200274

Review

Post-stroke apathy

Elizaveta A. Petrova^{✉1}, Ekaterina V. Ponevsky¹, Maria A. Savina², Evgenia A. Koltsova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Research Center for Mental Health, Moscow, Russia

[✉]633201@mail.ru

Abstract

The article is devoted to the problem of post-stroke apathy, which is recognized as an important neuropsychiatric syndrome, which is associated with its impact on the effectiveness of rehabilitation, social adaptation of the patient, and return to work activity. The paper presents literature data on the prevalence, clinical manifestations, and diagnostic criteria of post-stroke apathy, its Association with age, gender, depression, and cognitive dysfunction. The article deals with the pathogenesis of post-stroke apathy, the relationship with the localization of the brain lesion, the severity of stroke, the directions of treatment and prognosis.

Key words: stroke, post-stroke apathy.

For citation: Petrova E.A., Ponevsky E.V., Savina M.A., Koltsova E.A. Post-stroke apathy. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 33–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200274

Последние десятилетия ознаменовались крупными успехами в лечении острых нарушений мозгового кровообращения. Однако возросшей вследствие этого выживаемости больных, перенесших инсульт, сопутствуют различного рода преходящие, затяжные или стойкие неврологические и психические расстройства. Нередко определяющую роль в процессе восстановления утраченных функций у больных, перенесших церебральный инсульт, играет формирование целого комплекса психопатологических состояний [1–3].

К сожалению, медицинские работники недостаточно подготовлены к диагностике и лечению данных осложнений, требующих знаний и умений мультидисциплинарной бригады [4].

К наиболее часто встречающимся постинсультным психоневрологическим расстройствам относят: постинсультную депрессию, когнитивные, тревожные, панические и обсессивно-компульсивные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство, постинсультную манию и апатию [3, 5–7].

Частым осложнением инсульта является апатия. В последние годы синдром апатии – объект изучения и повышенного интереса ученых и клиницистов, работающих с нейropsychиатрической популяцией пациентов [8], однако этот синдром остается значительно менее изученным, чем постинсультные депрессия и деменция [5, 9].

Несмотря на то, что публикации, посвященные апатии, многочисленны, она признается важным нейropsychиатрическим синдромом, что связано с ее воздействием на эффективность реабилитации, социальную адаптацию больного, влиянием на возвращение к трудовой активности [1, 10].

В психиатрии существует две традиции рассмотрения симптома апатии. Согласно первой, апатия считается симптомом патологии эмоциональной сферы – симптомом отсутствия эмоций [11]. Согласно второй, апатия – синоним аспонтанности, является основным симптомом дефицита

побуждений [12–17]. Ряд авторов рассматривают дефицит побуждений как феномен депрессии, при этом подчеркивается, что депрессивная апатия сильно отличается от апатии органической [18–20].

В 1990-х годах работы R. Marin послужили стимулом для исследовательского интереса в этой области. Он выявил, что апатия охватывает целый ряд психологических особенностей, и определил ее как по своей сути отсутствие мотивации. R. Marin отметил различия между апатией как симптомом и апатией как отдельным нейropsychиатрическим синдромом, предложил DSM-подобные критерии определения апатии [18, 21]. Автор структурировал клиническое проявление апатии вокруг следующих концепций:

- 1) сокращение целенаправленного поведения;
- 2) уменьшение целенаправленного познания;
- 3) снижение выраженности эмоций, сопутствующих целенаправленному поведению.

В качестве сокращения целенаправленного поведения R. Marin рассматривал недостаток старания, инициативы и продуктивности. В понятие «уменьшение целенаправленного познания» входили сокращение интересов, недостаток планов и целей, уменьшение беспокойства о собственном здоровье или функциональном состоянии. Наконец, снижение выраженности эмоций, сопутствующих целенаправленному поведению, – это сглаженный аффект, эмоциональное безразличие и ограниченный ответ на важные жизненные события. Эта концепция в несколько модифицированном виде организована в стандартизованный набор диагностических критериев S. Starkstein [22]. Аналогичный подход к выделению в клинике апатии эмоционального, когнитивного и поведенческого компонентов предложен R. van Reekum [8].

В 2005 г. R. Marin и соавт. отмечали, что пациенты с апатией «в целом могут инициировать и поддерживать поведение, описывать свои планы, цели и интересы и эмоцио-

нально реагировать на значимые события и опыт», хотя эти черты менее явны, чем у лиц без апатии [20].

В нейропсихиатрической литературе рассматриваются и другие определения апатии, ряд авторов предполагают, что ключевым является не снижение мотивации, а недостаток инициативы (аспонтанность) [12].

Так, согласно D. Stuss и соавт., диагностика и оценка мотивации затруднительны, и в их определении апатии ключевым является недостаток действий, совершенных по собственной инициативе, демонстрирующий отсутствие реакции на внешние раздражители [12]. Авторы указывают, что действие, совершенное по собственной инициативе, по своей природе может быть эмоциональным, поведенческим или познавательным. Кроме того, авторы предположили, что апатия по сути может отражать несколько связанных, но отдельных состояний в зависимости от вовлеченных нервного субстрата и/или поведенческого ответа [8, 12].

В работе R. Levy и соавт. предлагается рассматривать апатию не как клиническое следствие «отсутствия мотивации», а как поведенческий синдром, заключающийся в количественном сокращении произвольного (или целенаправленного) поведения [23]. Авторы отмечали, что «недостаток мотивации» – довольно размытое и неоднородное психологическое понятие, и предположили, что определение апатии как недостатка мотивации является психологической интерпретацией поведенческих изменений, в результате чего затруднительна количественная оценка апатии как синдрома. Таким образом, согласно мнению авторов, апатия представляет собой количественное снижение активности пациента по сравнению с предыдущим поведением, при этом его окружение и физическое состояние остаются неизменными.

Кроме того, в современной литературе обсуждается, является ли апатия симптомом психической патологии, например деменции или депрессии, или это отдельный синдром. Эти точки зрения не исключают, а дополняют друг друга.

Однако в целом определение апатии как снижения мотивации превалирует в современной литературе [14–17].

Таким образом, апатия проявляется потерей мотивации, беспокойства, интереса и эмоционального отклика, что приводит к потере инициативы, снижению взаимодействия с окружающей средой, а также уменьшению интереса к социальной жизни [13, 18, 23].

В проводимых исследованиях для установления диагноза апатии применяется несколько шкал.

Одной из методик оценки является Шкала оценки апатии (Apathy Evaluation Scale), разработанная R. Marin и соавт. Это шкала, состоящая из 18 пунктов, разработана для количественной оценки апатии у взрослых пациентов. Шкала разработана с учетом оценки трех источников: клинической версии (заполняется лечащим врачом), информационной версии (заполняется родственником или иным лицом, осуществляющим уход за пациентом) и шкалы самооценки. Использование нескольких источников позволяет дополнять друг друга. Так, использование шкалы самооценки не всегда возможно из-за ассоциации апатии с когнитивными нарушениями. Информационная версия больше отражает поведение пациента в привычном окружении. Клиническая версия, напротив, основана на наблюдении пациента лечащим врачом во время осмотра [19]. Кроме того, применяется шкала апатии (Apathy Scale), разработанная как сокращенный и измененный вариант шкалы Marin. Детская шкала мотивации также основана на шкале оценки апатии и применяется для оценки тяжести апатии у детей и подростков [13].

Апатия также часто оценивается как специфический домен Нейропсихиатрического исследования, многомерного инструмента, который предназначен для опекунов (Neuropsychiatric Inventory) [24].

Кроме того, S. Starkstein разработал Структурированный клинический опрос для оценки апатии при деменции [25].

M. Strauss и соавт. разработали интервью и шкалу апатии при деменции (DAIR) с целью оценки взаимосвязи между тяжестью деменции и изменениями мотивации, эмоциональной ответной реакции и вовлеченности [26]. Данная шкала показала себя как надежный инструмент, состоящий из 16 пунктов, заполняемый при собеседовании с пациентом или ухаживающим персоналом и оценивающий наличие апатии, депрессии и тяжести когнитивного и функционального дефицита. P. Robert и соавт. разработали исследование апатии как оценочную шкалу для общей оценки апатии с отдельными оценками эмоционального притупления, недостатка инициативы и потери интереса. Шкала опробована при болезни Альцгеймера, умеренных когнитивных нарушениях и болезни Паркинсона [27, 28]. В исследовании N. Mayo и соавт. [29] апатия после инсульта оценивалась при помощи индекса апатии – 6 пунктов из шкалы Williams Brain Impairment Behavior Scale [6], модифицированной J. Cameron и соавт. [30, 31]. Опекуны отмечали выраженность изменений поведения, которые они наблюдали у пациента, находящегося под их опекой.

R. Marin и соавт. подчеркивали, что апатию следует диагностировать только после всеобъемлющего нейропсихиатрического обследования, включающего оценку социальной и физической среды, окружающей личность [20]. Далее авторы сделали акцент на важности влияния большой вариативности личных целей, интересов, эмоциональной выраженности и занятий, воздействия общего опыта, образования, социального класса, возрастной группы и множества других культуральных факторов.

В настоящее время органическая апатия считается четко очерченным синдромом, включающим поведенческий, когнитивный и эмоциональный аспекты (см. таблицу).

Вопрос, является ли апатия, диагностированная по этим критериям, самостоятельным нозологическим феноменом, отличным от деменции и депрессии, остается спорным [13]. Не разрешены и другие аспекты клиники этого сложного синдрома (клиническая типология, наличие субсиндромальных форм, течение).

Апатия является довольно частым осложнением ряда заболеваний. Так, апатия встречается у 80% пациентов с болезнью Альцгеймера [32], у 61% больных, перенесших черепно-мозговую травму [8], до 80% пациентов при болезни Паркинсона [33, 34], у 34% больных сосудистой деменцией, у 20–40% больных [35], перенесших церебральный инсульт [2, 17, 36–38].

Критерии апатического расстройства (S. Starkstein, 2000)
A. Отсутствие мотивации по сравнению с предшествующим уровнем функционирования пациента или стандартами, характерными для его/ее возраста, культуры, определяемыми субъективным впечатлением или зафиксированными в наблюдениях других лиц
B. Наличие на протяжении 4 нед в течение всего дня по крайней мере одного симптома, принадлежащего к каждому из следующих доменов
Ограничение целенаправленного поведения 1. Отсутствие усилий или сил совершать повседневную активность 2. Зависимость от других в отношении структурирования повседневной активности
Ограничение целенаправленной познавательной деятельности 1. Отсутствие интереса к изучению новых вещей или получению нового опыта 2. Отсутствие обеспокоенности собственными проблемами
Ограничение эмоциональной составляющей целенаправленного поведения 1. Неменяющийся или плоский аффект 2. Отсутствие эмоционального ответа на позитивные и негативные события
C. Симптомы вызывают значительный дистресс или ухудшение в социальной, профессиональной или других сферах деятельности
D. Симптомы не вызваны снижением уровня сознания или прямым физиологическим эффектом медикаментов

Апатия не является клиническим критерием депрессии, но может быть одним из клинических проявлений депрессивного состояния [13, 18, 21, 39]. Существование взаимосвязи между апатией и депрессией очевидно с учетом сходства феноменологии и диагностических критериев двух синдромов. Хотя апатия является симптомом депрессии, она может развиваться и без депрессивных нарушений и сочетаться с когнитивными нарушениями и нарушенными функциональными возможностями.

Авторы предполагают, что, поскольку у пациентов с апатией чаще отмечается большая депрессия, чем у пациентов без апатии, большая депрессия и апатия могут вызывать друг друга или иметь сходные механизмы [40]. Авторы отмечают, что как психомоторная заторможенность, так и выраженный сниженный интерес к повседневной жизни (два важных критерия апатии) включены в диагностические критерии большой (но не дистимической) депрессии, что может быть причиной значимой ассоциации между апатией и большой депрессией. Однако те же авторы отмечают: так как у некоторых больных апатия отмечалась без наличия депрессии, можно также предположить, что апатия вызвана иными механизмами [8, 17, 18, 24].

S. Starkstein и соавт. пишут, что недостаток мотивации является важным диагностическим симптомом депрессии, это делает трудным отделение апатии от депрессии [13]. Частая коморбидность депрессии и апатии основана на том факте, что потеря интереса/мотивации является ключевым критерием для обоих синдромов.

Многие исследования описывают апатию при депрессии как модельное расстройство для определения апатии. При этом, по R. Marin, существует ряд проявлений, по которым апатию при депрессии или депрессивную апатию можно отличить от других расстройств (например, синдрома лобного поражения), при которых синдром апатии выявляется как таковой [21]. Описание пациентов с депрессией как страдающих апатией основывается на их сниженной активности, например социальной, и на жалобах на потерю интереса к привычным занятиям.

При этом у таких пациентов существует ряд проявлений, не согласующихся с апатией. В противоположность пассивным и послушным пациентам с органической апатией поведение пациентов с депрессией обычно достаточно обдуманно и активно в плане избегания. Например, они могут упорно сопротивляться попыткам лечения или вовлечения в социальную активность. Апатия сочетается с негативным содержанием мыслей, пессимизмом и безнадежностью, что четко отделяет депрессию от истинной апатии, в которой по определению ожидается недостаток эмоционального страдания [18]. Как указывает U. Sagen и соавт., в то время как большинство пациентов с депрессией и тревогой высказывают субъективное страдание, это совсем нехарактерно для пациентов с апатией, которые страдают преимущественно от недостатка мотивации, сниженного интереса и озабоченности своим состоянием [40].

Согласно R. Levy и соавт., механизмы, посредством которых депрессия вызывает апатию, полностью не выяснены [23]. Однако при депрессии генерирование произвольных действий, контролируемое когнитивными функциями, более затруднительно по сравнению с группой контроля [41].

По данным разных исследований, апатия является частым осложнением у пациентов, перенесших инсульт. Она связана со сниженным уровнем функционирования пациентов, ассоциируется со стрессом у ухаживающих за пациентом родственников или медперсонала, худшим прогнозом относительно развития заболевания и реабилитационного потенциала [1–3, 9, 38].

Распространенность апатии, по разным данным, составляет от 22,5 до 56,7% [3, 4, 8, 13, 22, 38, 42].

Примерно у 1/2 больных, перенесших инсульт, апатия сочетается с депрессией, у другой 1/2 – выступает изолированно [13, 43].

В разных исследованиях рассматриваются факторы, ассоциированные с развитием постинсультной апатии, такие как возраст, пол, когнитивный статус, депрессия, коморбидная патология, тяжесть инсульта, локализация очага. Однако результаты этих исследований противоречивы [2, 5, 13, 44].

В ряде исследований выявлено, что постинсультная апатия чаще встречается у пациентов более пожилого возраста [38, 45], однако в других исследованиях не получено достоверных данных о взаимосвязи апатии с возрастом [2, 5, 13, 17].

В некоторых исследованиях показано, что депрессивная апатия преобладает у лиц женского пола [4, 38].

Большое внимание исследователи уделяют наличию связи между развитием апатии с локализацией очага поражения головного мозга. В литературе представлены неоднозначные данные по поводу ассоциации апатии с локализацией очага церебрального поражения. Предполагается, что в генезе апатии играет роль нарушение связей между лобными отделами головного мозга, отвечающими за регуляцию произвольной деятельности, в том числе за формирование мотивации, и подкорковыми структурами. Так, при поражении лобных долей частота появления апатии имеет тенденцию к повышению по сравнению с поражением других участков, что подтверждает имеющиеся представления о нарушении лобно-подкорковых связей в механизме развития апатии [36, 38].

По данным других исследований, апатия чаще встречается при инфарктах мозга в лобно-базальных отделах, в области таламуса, хвостатого ядра, колена внутренней капсулы, бледного шара [46, 47]. В некоторых исследованиях подчеркивается ассоциация апатии с правосторонними поражениями головного мозга [38], в других – с левосторонними [42]. Таким образом, на данный момент нет однозначных представлений о связи апатии с локализацией очага церебрального поражения.

В классической работе K. Vhatia и соавт. проведен обзор поведенческих расстройств и моторных нарушений у 240 пациентов с повреждениями, захватывающими хвостатое ядро, скорлупу и бледный шар [48]. Авторы выявили, что апатия отмечалась у 30 (13%) пациентов. Повреждения хвостатого ядра с большей вероятностью вызывали значимые апатические симптомы. Они наблюдались у 28% пациентов с повреждениями хвостатого ядра. Напротив, апатия не наблюдалась при повреждениях скорлупы, что позволяет предположить, что повреждения моторной петли не вызывают значительные мотивационные изменения.

В ряде исследований показана роль фронтальных областей. У пациента с апатией после двустороннего инфаркта в области таламуса с помощью позитронно-эмиссионной томографии показано снижение перфузии в лобных областях [48]. Уменьшение регионального мозгового кровотока в правой дорсолатеральной префронтальной коре и левой лобно-височной области отмечалось в исследовании апатичных пациентов, перенесших инсульт [49]. Описан пациент с апатией после геморрагического инсульта вследствие кровотечения из передней соединительной артерии, у которого после уменьшения выраженности апатии при лечении бромкриптином отмечалось увеличение перфузии в лобной области, наблюдаемое с помощью позитронно-эмиссионной томографии [50]. Аналогичное двустороннее снижение перфузии наблюдается после подкоркового инсульта. Уровень перфузии увеличивался при лечении апатии метилфенидатом [51].

Также показана ассоциация апатии с повреждениями в подкорковых структурах, выявленными с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалограммы [39].

В целом данные нейровизуализации и аутопсии показывают вовлечение в патогенез апатии лобных областей, базальных ганглиев, а также фронтально-подкорковых связей.

Согласно литературным данным, в большинстве работ не выявлено значимой связи между наличием апатии и тяжестью инсульта [45], а также связи с размером очага поражения [42].

В ряде исследований показано, что апатия коррелирует либо с умеренными когнитивными нарушениями, либо с фронтальной дисфункцией [43, 49]. В результате нейропсихологических исследований получены данные о связи лобной когнитивной дисфункции и апатии. В исследовании К. Okada и соавт. показано, что у пациентов с апатией достоверно более низкие показатели при выполнении тестов на вербальную грамотность и беглость речи [49]. N. Mayo и соавт. также указывают на низкий когнитивный статус как предиктор апатии [29]. У больных с инсультом выявлено, что апатия была ассоциирована с более низкими показателями по Mini Mental State Examination (MMSE) [43, 52–56]. Так, по данным Н. Brodaty и соавт., апатия ассоциировалась со снижением общих когнитивных функций по данным MMSE [4]. По данным этих же авторов, пациенты с апатией имели более низкие показатели повседневной активности, это позволило предположить, что такие функции могут быть последствием апатии. Пациенты с апатией и отсутствием данного синдрома различались по доменам внимания и концентрации, рабочей памяти и скорости переработки информации. Снижение концентрации внимания, навыков рассуждения и скорости переработки информации подтверждают наличие паттерна лобно-подкорковой дисфункции в генезе апатии.

Кроме того, у пациентов после инсульта выявлялась ассоциация апатии со снижением амплитуды P300, длительностью просмотра новых раздражителей, результатами тестов на IQ, беглостью речи [43].

Вопрос о лечении апатии остается нерешенным. Применяемые для лечения депрессии антидепрессанты, по мнению ряда авторов, могут оказывать негативное влияние на апатические расстройства. Вместе с тем эффективными в этом отношении себя показали дулоксетин, милнаципран, миртазапин, сертралин, флуоксетин и эсциталопрам [57, 58].

Применение антидепрессантов ускоряет обратное развитие неврологического и когнитивного дефицита [59]. Так, в исследованиях [60, 61] показано, что лечение дулоксетином и циталопрамом, а также другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина ускоряло восстановление утраченных функций, и двигательных, и когнитивных.

Кроме того, прием антидепрессантов в постинсультном периоде уменьшал смертность в последующие 10 лет, снижал частоту повторных сосудистых катастроф и улучшал качество жизни больных [59, 62].

В лечении апатии при когнитивных расстройствах применяются симптоматические противодометные препараты (ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин), а также психостимуляторы и агонисты дофаминовых рецепторов.

Нефармакологические методы лечения также могут быть эффективны. Есть данные об относительной эффективности немедикаментозного лечения – музыкотерапии и когнитивной реабилитации [8, 34, 35].

По мнению многих авторов, в лечении постинсультной апатии важно применять мультидисциплинарный подход, при котором будут учтены нейробиологические, эмоциональные и физические аспекты этого синдрома [8, 35, 63].

Апатия связана с неблагоприятным прогнозом после инсульта. Ее наличие уменьшает физические возможности больного, а также ухудшает функциональную независимость пациентов в исходе реабилитации [64]. Как показали исследования, апатия, как и депрессия, ухудшает прогноз и реабилитацию, а также утяжеляет бремя тех, кто осуществляет уход [4, 5, 12, 29, 43]. Так, в исследовании N. Santa и соавт. показано худшее восстановление физических функций у больных с апатией [64]. В исследовании Н. Brodaty и соавт. апатия ассоциировалась с увеличением функциональной зависимо-

сти [4]. Ассоциация с нарушениями повседневных функций установлена и в работе S. Starkstein и соавт. [43]. Апатия связана с более низкими показателями при измерении функциональной независимости и увеличением времени, проведенного в стационаре после инсульта [44, 53].

Пациенты с постинсультной апатией могут отказываться принимать участие в реабилитационных мероприятиях, ухаживать за собой, принимать пищу, одеваться, общаться с окружающими людьми [12]. Согласно некоторым данным постинсультная апатия является предиктором худшего функционального восстановления пациента, причем более сильными, чем депрессия [5]. Кроме того, эти нарушения влияют на качество жизни ухаживающих родственников и медперсонала, являясь основной причиной их истощения.

Апатия может играть важную роль в прогнозе инсульта: лица, страдающие апатией после инсульта, плохо подвержены реабилитации, что пропорционально не связано с тяжестью инсульта, а, напротив, относится к их мотивационным проблемам [35, 38, 44].

Заключение

Важная проблема современной нейрореабилитологии – постинсультная апатия, – несмотря на возрастающий интерес и проводимые исследования, на сегодняшний день далека от своего разрешения.

Поиск новых путей снижения частоты инвалидизации и смертности становится все более актуальным, и немаловажное место в этом занимает изучение постинсультных психических нарушений, наиболее частыми из которых являются аффективные расстройства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Ferro JM, Caeiro L, Santos C Poststroke emotional and behavior impairment: a narrative review. *Cerebrovasc. Dis* 2009; 27 (Suppl. 1): 197–203.
2. Kim JS Post-stroke mood and emotional disturbances: pharmacological therapy based on mechanisms. *J Stroke* 2016; 18 (3): 244–55.
3. Савина М.А. Постинсультные психические нарушения: клинико-статистические, клинические, клинико-патогенетические, прогностические аспекты. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. [Savina M.A. Postinsul'tnyye psikhicheskie narusheniya: kliniko-statisticheskie, klinicheskie, kliniko-patogeneticheskie, prognosticheskie aspekty. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2016 (in Russian).]
4. Brodaty H, Sachdev PS, Withall A et al. Frequency and clinical, neuropsychological and neuroimaging correlates of apathy following stroke – the Sydney stroke study. *Psychol Med* 2005; 35 (12): 1707–16.
5. Van Dalen JW, Moll van Charante EP, Nederkoorn PJ et al. Poststroke apathy. *Stroke* 2013; 44 (3): 851–60.
6. Williams LS. What bothers caregivers of stroke victims? *J Neuroscience Nursing* 2004; 26: 155–161.
7. Петрова Е.А. Аффективные расстройства у больных с церебральным инсультом. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. [Petrova E.A. Afektivnyye rasstroistva u bol'nykh s tserebral'nym insul'tom. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2013 (in Russian).]
8. Reekun R. Apathy: why care? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17 (1): 7–19.
9. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Симптомы патологической усталости, апатии и депрессии у пациентов после церебрального инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015; 7 (2): 16–21. [Kutlubayev M.A., Akhmadeeva L.R. Simptomy patologicheskoi ustalosti, apatii i depressii u patsientov posle tserebral'nogo insul'ta. *Nevrologia, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2015; 7 (2): 16–21 (in Russian).]
10. Robinson RG, Jorge RE, Clarence-Smith K, Starkstein S. Double-blind treatment of apathy in patients with poststroke depression using nefiracetam. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2009; 21 (2): 144–51.
11. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias.* New York: International Universities Press, 1983.
12. Stuss DT, van Reekun R, Murphy KJ. Differentiation of states and causes of apathy. In: Borod J (Ed.) *The Neuropsychology of Emotion.* New York, Oxford University Press. 2000: p. 340–63.

13. Starkstein SE, Leentjens AF. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (10): 1088–92.
14. Heron CI, Apps MA, Husain M. The anatomy of apathy: a neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia* 2018; 118: 54–67.
15. Nobis L, Husain M. Apathy in Alzheimer's disease. *Curr Opin Behav Sci* 2018; 22: 7–13.
16. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: Медпресс-информ, 2018. [Zakharov V.V., Voznesenskaia T.G. Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests. Moscow: Medpress-inform, 2018 (in Russian).]
17. Вознесенская Т.Г. Синдром апатии. *Неврологический журн.* 2013; 3: 4–8. [Voznesenskaia T.G. Sindrom apatii. *Nevrologicheskii zhurn.* 2013; 3: 4–8 (in Russian).]
18. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3: 243–54.
19. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Res* 1991; 38: 143–62.
20. Marin RS, Wilkosz PA. Disorders of diminished motivation. *J Head Trauma Rehabil* 2005; 20 (4): 377–88.
21. Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 22–30.
22. Starkstein SE. Apathy and withdrawal. *Int Psychogeriatr* 2000; 12: 135–8.
23. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex* 2006; 16: 916–28.
24. Cummings JL, Mega M, Gray K et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308–14.
25. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E et al. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 872–7.
26. Strauss ME, Sperry SD. An informant-based assessment of apathy in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002; 15 (3): 176–83.
27. Robert PH, Clairat S, Benoit M et al. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17 (12): 1099–105.
28. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 98–104.
29. Mayo NE, Fellows LK, Scott SC et al. A longitudinal view of apathy and its impact after stroke. *Stroke* 2009; 40: 3299–307.
30. Cameron JL. The impact of stroke survivors' behavioural and psychological symptoms on informal caregivers' mental health. PhD dissertation. University of Toronto Press. 2004: p. 237.
31. Cameron JI, Cheung AM, Streiner DL et al. Stroke survivors' behavioral and psychological symptoms are associated with informal caregivers' experiences of depression. *Arch Physical Med Rehabil* 2006; 87: 177–83.
32. Zhao QF, Tan L, Wang HF et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Aff Dis* 2016; 190: 264–71.
33. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Апатия при болезни Паркинсона. *Невролог. журн.* 2014; 1: 9–15. [Nodel' M.R., Iakhno N.N. Apatia pri bolezni Parkinsona. *Nevrolog. zhurn.* 2014; 1: 9–15 (in Russian).]
34. Den Brok MG, van Dalen JW, van Gool WA et al. Apathy in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Dis* 2015; 30 (6): 759–69.
35. Clarke DE, van Reekum R, Simard M et al. Apathy in dementia: clinical and sociodemographic correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20 (3): 337–47.
36. Вознесенская Т.Г. Депрессия в пожилом возрасте. *Consilium Medical.* 2000; 11: 74–9. [Voznesenskaia T.G. Depression in old age. *Consilium Medical.* 2000; 11: 74–9 (in Russian).]
37. Goldfine AM, Dehdandi B, Briana S et al. Quantifying post-stroke apathy with actimeters. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2016; 28 (3): 199–204.
38. Петрова Е.А., Понежевская Е.В., Савина М.А., Скворцова В.И. Клинические особенности постинсультной апатии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Коракова.* 2012; 12: 15–9. [Petrova E.A., Ponevezhskaia E.V., Savina M.A., Skvortsova V.I. Klinicheskie osobennosti postinsul'tnoi apatii. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012; 12: 15–9 (in Russian).]
39. Finset A, Andersson S. Coping strategies in patients with acquired brain injury: relationships between coping, apathy, depression and lesion location. *Brain Inj* 2009; 14 (10): 887–905.
40. Sagen U, Vik TG, Moum T et al. Screening for anxiety and depression after stroke: comparison of the hospital anxiety and depression scale and the Montgomery and Asberg depression rating scale. *J Psychosomat Res* 2009; 67 (4): 325–32.
41. Harvey PO, Fossati P, Pochon JB et al. Cognitive control and brain resources in major depression. *Neuroimage* 2005; 26: 860–69.
42. Andersson S, Krogstad JM, Finset A. Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity. *Psychol Med* 1999; 29: 447–56.
43. Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR et al. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 1993; 24: 1625–30.
44. Kennedy JM, Dora BS, Granato A, Goldfine AM. Natural history of post-stroke apathy during acute rehabilitation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015; 27 (4): 333–8.
45. Боголепова А.Н. Депрессивные расстройства у больных с цереброваскулярной патологией. *Справочник поликлинического врача.* 2006; 8. [Bogolepova A.N. Depressive disorders in patients with cerebrovascular pathology. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2006; 8 (in Russian).]
46. Aharon-Peretz J, Kliot D, Tomer R. Behavioral differences between white matter lacunar dementia and Alzheimer's disease: a comparison on the neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2000; 11: 294–8.
47. McGilchrist I, Goldstein LH, Jadresic D et al. Thalamo-frontal psychosis. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 113–5.
48. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994; 117: 859–76.
49. Okada K, Kobayashi S, Yamagata S et al. Poststroke apathy and regional cerebral blood flow. *Stroke* 1997; 28: 2437–41.
50. Parks RW, Crockett DJ, Manji HK et al. Assessment of bromocriptine intervention for the treatment of frontal lobe syndrome: a case study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 109–11.
51. Watanabe MD, Martin EM, DeLeon OA et al. Successful methylphenidate treatment of apathy after subcortical infarcts. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 502–4.
52. Doody RS, Massman P, Mahurin R et al. Positive and negative neuropsychiatric features in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 54–60.
53. Galynker I, Ieronimo C, Miner C et al. Methylphenidate treatment of negative symptoms in patients with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 231–39.
54. Reichman WE, Coyne AC, Amirneni S et al. Negative symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 424–6.
55. Aarsland DA, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 184–91.
56. Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM et al. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 310–4.
57. Narushima K, Robinson RG. The effect of early versus late antidepressant treatment on physical impairment associated with poststroke depression: is there a time-related therapeutic window? *J Nerv Ment Dis* 2003; 191 (10): 645–52.
58. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2003; 44 (3): 216–21.
59. Zhang LS, Hu XY, Yao LY et al. Prophylactic effects of duloxetine on post-stroke depression symptoms: an open single-blind trial. *Eur Neurol* 2013; 69 (6): 336–43.
60. Kraglund KL, Mortensen JK, Grove EL et al. TALOS: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test the effects of citalopram in patients with acute stroke. *Int J Stroke* 2015; 10 (6): 985–7.
61. Flaster M, Sharma A, Rao M. Poststroke depression: a review emphasizing the role of prophylactic treatment and synergy with treatment for motor recovery. *Top Stroke Rehabil* 2013; 20 (2): 139–50.
62. Kraglund KL, Mortensen JK, Grove EL et al. TALOS: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test the effects of citalopram in patients with acute stroke. *Int J Stroke* 2015; 10 (6): 985–7.
63. Hama S, Yamashita H, Shigenobu M et al. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 257 (3): 149–52.
64. Santa N, Sugimori H, Kusuda K et al. Apathy and functional recovery following first-ever stroke. *Int J Rehabil Res* 2008; 31 (4): 321–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Петрова Елизавета Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и мед. генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: 633201@mail.ru

Понежевская Екатерина Владимировна – соискатель каф. неврологии, нейрохирургии и мед. генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ponevej@gmail.com

Савина Мария Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ. E-mail: maria_savina@mail

Кольцова Евгения Александровна – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и мед. генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: koltsovaevg@gmail.com

Elizaveta A. Petrova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 633201@mail.ru

Ekaterina V. Poneveysky – applicant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ponevej@gmail.com

Maria A. Savina – Cand. Sci. (Med.), Research Center for Mental Health. E-mail: maria_savina@mail

Evgenia A. Koltsova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: koltsovaevg@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Эпилептические приступы и эпилепсия у больных с инсультом

М.Ю. Максимова[✉], Е.В. Шалиманова, А.Г. Брутян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
✉ ncnmaksimova@mail.ru

Аннотация

Возникновение эпилептических приступов и эпилепсии после инсульта является примером их тесной связи с цереброваскулярной патологией. По данным разных исследователей, эпилептические приступы у пациентов, перенесших инсульт, встречаются с частотой от 3–6 до 12%. Постинсультные приступы могут возникать в остром периоде инсульта или в более поздние сроки. Эпилепсия у больных с инсультом значительно ухудшает качество их жизни, замедляет бытовую, социальную и профессиональную адаптацию. В статье рассматриваются терминологические, эпидемиологические, патофизиологические аспекты, факторы риска и предикторы эпилептических приступов и эпилепсии у больных с инсультом.

Ключевые слова: инсульт, эпилептические приступы и постинсультная эпилепсия.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Шалиманова Е.В., Брутян А.Г. Эпилептические приступы и эпилепсия у больных с инсультом. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 38–45. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200273

Review

Post-stroke seizures and epilepsy after stroke

Marina Yu. Maksimova[✉], Elena V. Shalimanova, Amayak G. Brutyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia
✉ ncnmaksimova@mail.ru

Abstract

The occurrence of epileptic seizures and epilepsy after stroke is an example of their close relationship with cerebrovascular pathology. According to various researchers, incidence of epileptic seizures in all stroke patients lies between 3–6 and 12%. Post-stroke seizures can occur in the acute period of a stroke or later. Post-stroke epilepsy is associated with significant decrease of the quality of life, and slowing of the household, social and professional adaptation. Terminological, epidemiological, pathophysiological aspects, risk factors and predictors of post-stroke epileptic seizures and epilepsy are discussed in this article.

Key words: stroke, post-stroke seizures, post-stroke epilepsy.

For citation: Maksimova M.Yu., Shalimanova E.V., Brutyan A.G. Post-stroke seizures and epilepsy after stroke. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 38–45. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200273

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, число больных эпилепсией составляет 65 млн человек. В 25–30% случаев течение эпилепсии является резистентным к фармакотерапии [1, 2].

Частота развития эпилептических приступов у пациентов, перенесших инсульт, колеблется от 3–6 до 12%. Постинсультные приступы могут возникать в остром периоде инсульта или в более поздние сроки. Постинсультные эпилептические приступы – социально значимый фактор функционального прогноза, так как они оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни и процесс восстановления бытовой активности и профессиональной деятельности пациентов [3–6].

Терминология

В 2013 г. рабочая группа Международной противоэпилептической лиги пересмотрела терминологию эпилептогенеза. Эпилептогенез представляет собой образование очага повышенной возбудимости в ткани мозга, способного генерировать судорожную активность, что приводит к развитию или прогрессированию эпилепсии [7]. Таким образом, новое определение учитывает данные доклинических исследований, показывающих, что эпилептогенные нейробиологические процессы (усиление синаптической активности, молекулярные сигнальные каскады, аксональный спрутинг) могут вызывать изменение синаптических и нейронных связей с развитием состояния гипервозбудимости и спонтанных повторяющихся приступов [8–10].

Клинический диагноз постинсультной эпилепсии (ПИЭ) определяется склонностью головного мозга генерировать после состоявшегося эпилептического приступа последующие приступы. В течение длительного времени считали, что эпилепсию можно диагностировать после двух неспровоцированных судорожных приступов с интервалом более 24 ч. Проведенные исследования показали, что риск развития по-

вторных приступов после второго неспровоцированного приступа составляет 60–90% [11]. С другой стороны, уже после одного неспровоцированного приступа риск рецидива значительно выше, если причиной этого приступа являются верифицированные при нейровизуализации (компьютерной или магнитно-резонансной томографии) инфаркт мозга, гематома мозга (ГМ) или субарахноидальное кровоизлияние (САК) [12].

Эпилептические приступы, возникающие в течение 7 сут после ишемического или геморрагического инсульта, классифицируются как острые симптоматические судорожные приступы [13]. Поздние (неспровоцированные) эпилептические приступы возникают по прошествии 7 сут от начала инсульта [14]. Однако в различных исследованиях ПИЭ и судорожных приступов в качестве критерия, позволяющего отличить острые симптоматические судорожные приступы от неспровоцированных приступов, приводятся разные временные промежутки: от 24 ч до 14 дней.

Эпидемиология

В ранее проведенных исследованиях, посвященных эпидемиологии ПИЭ, получены несколько различающиеся результаты (табл. 1). В одном исследовании [15] частота развития эпилепсии после инсульта (медиана наблюдения – 9 мес) составила 2%, в другом [16] – 4% (медиана наблюдения – 2 года). В исследовании Oxfordshire Community Stroke Project риск развития эпилептических приступов после ишемического инсульта (ИИ) составил 4,2% через 1 год и 9,7% через 5 лет [16].

Истинная частота возникновения ранних и поздних постинсультных эпилептических приступов точно не определена (табл. 2). В разных исследованиях приступы расценивались как «ранние», если они впервые появлялись через 24–48 ч [16, 17], 1 нед [18–20], 2 нед [15, 21, 22] или 1 мес [23] после инсульта. «Поздними» приступы чаще всего счита-

Таблица 1. Риск развития эпилепсии у больных, перенесших инсульт

Авторы (год проведения исследования)	Тип исследования	Число наблюдений	Возрастная группа (средний возраст пациентов)	Число пациентов с ПИЭ		
				в первый год, %	в конце периода наблюдения, %	срок наблюдения
E. So и соавт. (1996 г.) [18]	П	535	8–99 лет (71,6)	3,0	7,4	5 лет
J. Burn и соавт. (1997 г.) [16]	Р	545	Взрослые (72,2)	4,2	9,7	5 лет
C. Bladin и соавт. (2000 г.)* [15]	П	1632	Взрослые (72,7)	3,8°	–	9 мес
C. Lamy и соавт. (2003 г.) [20]	П	581	18–55 лет (42,5)	3,1	5,5	3 года
M. Lossius и соавт. (2005 г.) [25]	П	484	Старше 60 лет (76,2)	2,5°	3,1	7–8 лет
R. Roivainen и соавт. (2013 г.) [26]	Р	995	16–49 лет (41,3)	6,9	11,5	10 лет
J. Lee и соавт. (2009 г.) [27]	Р	75	1 мес – 18 лет (4,2)	–	20,0	2 года
C. Hsu и соавт. (2014 г.) [28]	П	94	1 мес – 18 лет (7,6)	15,0	21,8	4,5 года

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 4: П – проспективное исследование; Р – ретроспективное исследование. *Приступы, возникшие через 2 нед с момента инсульта; °ПИЭ установлена после двух и более эпилептических приступов.

Таблица 2. Частота возникновения эпилептических приступов после инсульта

Авторы (год проведения исследования)	Число наблюдений	Тип исследования	Тип инсульта	Частота постинсультных эпилептических приступов, %		
				ранние приступы	поздние приступы	ПИЭ
S. Gupta и соавт. (1988 г.) [24]	90	Р	ИИ		В течение 1 года – 40 ^а ; в течение 2 лет – 24 ^а	39 ^а
C. Kilpatrick и соавт. (1990 г.) [22]	1000	П	ИИ ГМ САК	4,4	32 после ранних приступов; 10 (без ранних приступов) ^а	–
M. Lancman и соавт. (1993 г.) [23]	230	Р	ИИ ГМ	5,4	–	–
M. Giroud и соавт. (1994 г.) [29]	1640	П	ИИ ГМ САК	5,4	2,7	–
E. So и соавт. (1996 г.) [18]	535	П	ИИ	6	В течение 1 года – 3 В течение 5 лет – 7,4 В течение 10 лет – 8,9	–
J. Burn и соавт. (1997 г.) [16]	675	Р	ИИ ГМ САК	2	–	–
A. Arboix и соавт. (1997 г.) [17]	1099	П	ИИ ГМ САК	2,5	–	–
C. Bladin и соавт. (2000 г.) [15]	1897	П	ИИ ГМ	ИИ – 4,8 ГМ – 7,9	ИИ – 3,8 ГМ – 2,6	ИИ – 2,1 ГМ – 2,6
S. Berges и соавт. (2000 г.) [21]	3205	П	ИИ ГИ	1,8	3,2	50 ^б
D. Labovitz и соавт. (2001 г.) [19]	904	П	ИИ ГМ САК	ИИ – 3,1 ГМ – 7,3 САК – 8	–	–
C. Lamy и соавт. (2003 г.) [20]	581	П	ИИ	2,4	В течение 1 года – 3,1; в течение 3 лет – 5,5	2,3

^аОт общего числа пациентов с приступами; ^бот числа выживших с первым приступом.

лись в том случае, если они возникали не ранее чем через 2 нед после инсульта [15, 22, 24]. В зависимости от сроков, которые определены исследователями, частота развития ранних постинсультных приступов варьировала от 2 до 33% [15–20, 22, 24]; причем для приступов, возникающих в первые 24 ч с момента инсульта, она составляла 50–78% [15, 16, 18]. Частота поздних постинсультных приступов колебалась от 3 до 67% [15–20, 22, 24].

По данным M. Holtkamp (2017 г.) риск развития острых симптоматических судорожных приступов составляет 3–6%, поздних (неспровоцированных) – 12%. Риск развития острых симптоматических судорожных приступов при геморрагическом инсульте значительно выше (10–16%), чем при ИИ (2–4%). При САК риск развития приступов составляет 9%, ГМ – 6%, инфарктах мозга – 3% [6, 30]. В.М. Габашвили и М.Д. Вирсаладзе (1969 г.) выявили эпилептические приступы при ИИ у 5,6, при геморрагическом инсульте – у 12% пациентов. Э.С. Прохорова (1982 г.) установила, что эпилептические приступы возникали при ИИ в 8,4%, при ГМ – в 4,12%, при САК – в 19,5% случаев [31]. Согласно результатам проведенных исследований частота ранних приступов после ИИ варь-

ирует от 2 до 33%, поздних – от 3 до 67% [32]. По данным Y. Lo (1994 г.) частота эпилептических приступов в первую неделю после ИИ составляет 2,3%, при ГМ – 2,8%, при САК – 2,7% [33]. По данным A. Arboix и соавт. (1997 г.) эпилептические приступы в первые 48 ч с момента ИИ возникают в 2,4% случаев, с момента геморрагического инсульта – в 4,3% [17].

Общая частота развития эпилепсии в постинсультном периоде составила 2–4%. Показано, что ранние постинсультные приступы могут играть роль факторов риска развития поздних и рецидивирующих постинсультных приступов (см. табл. 2) [18, 20]. Результаты одного популяционного исследования свидетельствуют о том, что при наличии ранних постинсультных приступов риск развития поздних постинсультных приступов повышается в 8, ПИЭ – в 16 раз. Общий риск возникновения эпилептических приступов в позднем постинсультном периоде возрастает от 3% в течение 1 года до 7,4% в течение 5 лет после развития ранних постинсультных приступов. У 3,3 из 5% больных с приступами, впервые возникшими в позднем постинсультном периоде, ПИЭ развилась через 4,5 года [18]. Данные других авторов также свидетельствуют о том, что поздние

постинсультные приступы являются фактором риска развития ПИЭ. В одном проспективном исследовании показано, что у 55% (34 из 62) больных с поздними постинсультными приступами возможно их рецидивирование [15]; аналогичные результаты получены и в исследованиях с более длительными периодами наблюдения [16, 18]. С помощью многофакторного анализа показано, что возникновение приступов в позднем (более 2 нед) постинсультном периоде является фактором риска развития ПИЭ [15].

По данным А.Б. Гехт и соавт. (2003 г.) частота развития ПИЭ в российской популяции составила 9,6%. В течение первой недели с момента инсульта приступы возникали у 6% больных, через 7 дней и более после инсульта – у 5,4%. У 60% пациентов ПИЭ развилась в сроки между 3–12 мес восстановительного периода [34]. В исследовании Oxfordshire Community Stroke Project показано, что риск развития впервые возникшего неспровоцированного приступа в первые 6 мес после инсульта составляет 5%. В течение последующих 5 лет отмечается линейное его повышение еще на 5%. [16]. Инсульт в качестве причины ПИЭ во всех возрастных группах составляет 10%, а в группе старше 65 лет этот показатель увеличивается до 23% [35].

В популяционном исследовании N. Graham и соавт. (2013 г.) установили, что десятилетняя вероятность развития ПИЭ после возникновения обширного инфаркта в бассейне артерий каротидной системы составляет 7–28, после малого инфаркта – 4–13, после возникновения инфаркта в артериях вертебробазиллярной системы – 4–8%. Наиболее высокий риск развития эпилептического приступа отмечен в течение первого года после ИИ [36]. В пятилетнем наблюдении риск развития поздних приступов после ИИ составил 1–5% [16]. В другом исследовании сообщается, что частота возникновения эпилептического приступа составляет 3–6% через 1 год после ИИ, 2–4% – через 2 года, 1–3% – через 3 года и 0–3% в последующие периоды наблюдения [26]. Данные регистра исследований «случай–контроль» также показывают, что риск развития эпилептического приступа остается повышенным в течение 7 лет после возникновения инфаркта мозга, будучи наиболее высоким в течение первого года после инсульта [37].

В Рочестере при обследовании пациентов после ИИ абсолютный риск развития поздних эпилептических приступов оказался сходным среди пациентов в возрасте младше 55 и старше 75 лет [18]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [25, 37]. Вероятно, причиной появления этих систематических ошибок послужил тот факт, что информация о симптомах заболевания получена при опросе пациентов. Так, установили, что частота ПИЭ у пациентов пожилого возраста (60–75 лет) оказалась заниженной вследствие того, что больные не были осведомлены о наличии эпилептических приступов.

Патофизиология

Симптоматические приступы в острой стадии отличаются от поздних приступов по своему патофизиологическому механизму.

Считается, что ранние (острые симптоматические) эпилептические приступы при ИИ обусловлены нарушением гематоэнцефалического барьера и биохимическими нарушениями на клеточном уровне, которые приводят к повышению электрической возбудимости нейронов [38–41]. Острая ишемия мозга сопровождается активацией «глутаматного каскада» при высвобождении избыточного глутамата из пресинаптических окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство [39, 42]. При этом блок глутаминсинтазы в ишемизированных клетках может приводить к дальнейшему накоплению глутамата, перевозбуждению глутаматных рецепторов, активации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -каналов, высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточного депо и активации ряда ферментов, а также к накопле-

нию арахидоновой кислоты, усилению процессов перекисного окисления липидов, деструкции клеточных мембран [43, 44]. Под воздействием глутамата в сети нейронов возможно появление повторяющихся приступов судорожной активности [42, 45–47]. Кроме того, при создании экспериментальной модели окклюзии средней мозговой артерии отмечена преходящая деполяризация нейронов, находящихся в области «ишемической полутени» [48]. В последующем выявлены повышенная электрическая возбудимость нейронов неокортекса и гиппокампа. На моделях ишемии мозга у грызунов показано, что повышение уровней внеклеточного K^+ и внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} могут приводить к снижению порога судорожной готовности при деполяризации нейронов [49]. Отметим, что между объемом инфаркта и длительностью периинфарктной деполяризации существует взаимосвязь [50]. Результаты экспериментальных исследований показывают, что эпилептическая активность, возникающая при ишемии мозга, увеличивает объем области инфаркта и препятствует восстановлению функций нейронов области «ишемической полутени». Глобальная гипоперфузия мозга с вовлечением в патологический процесс эпилептогенных областей (гиппокампа) также является причиной эпилептических приступов.

При поиске других механизмов эпилептогенеза при инсульте на экспериментальных моделях установили, что тромбин активирует «воспалительный» каскад и экспрессию матриксной металлопротеиназы, вызывающей повреждение гематоэнцефалического барьера и отек ткани мозга [51].

При экспериментальном интрацеребральном кровоизлиянии выявили, что гемоглобин, высвобождающийся в больших количествах из распадающихся эритроцитов, оказывает повреждающее воздействие. Железо и продукты распада гемоглобина играют ключевую роль в нарастании степени выраженности отека вокруг гематомы за счет окислительного стресса. Накопление свободных радикалов приводит к функциональному перенапряжению нейронов с последующим возникновением эпилептических приступов [52, 53].

Полученные данные также позволяют предположить, что на «эпилептизацию» нейронов оказывают влияние гипергликемия и длительность ишемии [54].

Последующие изменения в области инфаркта мозга включают деафферентацию, селективную потерю ингибиторных нейронов, хроническое воспаление, ангиогенез, нейродегенерацию, аберрантный аксональный и синаптический спрутинг [55]. Эти изменения могут стать причиной повышенной возбудимости нервной ткани и возникновения спонтанных синхронных разрядов в сети нейронов, которые представляют собой патофизиологический эквивалент эпилептического приступа [46, 56].

К характерным признакам «эпилептизации», определяющей «судорожную готовность» мозга, относят активацию большого количества аксондритических (возбуждающих) синапсов [10].

В I фазе после инсульта наблюдаются некроз и дистрофические изменения нейронов, гипертрофия и гиперплазия клеток нейроглии. Во II фазе, в которой эпилептические припадки имеют преимущественно фокальный характер, образуется первичный эпилептический очаг с «эпилептизацией» нейронов. В III фазе в мозге формируются «эпилептические системы» с вовлечением в патологический процесс гиппокампа, миндалин и ядра и ретикулярной формации, что способствует возникновению генерализованных приступов. В этой фазе наблюдаются изменения аксондритических синапсов не только в первичном очаге, но и в подкорковых и стволовых структурах ипсилатерального и контралатерального полушария мозга. Четвертая фаза является фазой «эпилептизации» мозга, которая обусловлена аберрантной активностью нейронных сетей, генерирующих аномально синхронное возбуждение нейронов с развитием повторных спонтанных эпилептических приступов [57–59].

Таблица 3. Факторы риска развития острых симптоматических и поздних неспровоцированных эпилептических приступов

Фактор риска	Острые симптоматические судорожные приступы	Поздние неспровоцированные эпилептические приступы
Метаболические нарушения, гипергликемия	+++	+
Тяжелый инсульт	+++	+++
Локализация инфаркта в коре большого мозга	+++	+++
Раннее возникновение приступов	-	++
Повторный инфаркт	+	+
Кардиогенный эмболический инсульт	-	+
ГМ	++	+
Геморрагический компонент в инфаркте мозга	++	-
Инфаркт в бассейне передней мозговой артерии	++	+

Примечание: (-) – факторы, риск которых не определен, (+) – маловероятный риск, (++) – вероятный риск, (+++) – высокий риск.

Частые приступы, наблюдающиеся в этой фазе, приводят к резко выраженным и распространенным изменениям мозга, характерным для ПИЭ [60, 61]. В основе ПИЭ лежит нарушение баланса тормозного и возбуждающего синаптического действия в центральной нервной системе, ведущее к пароксизмальным гиперсинхронным нейронным разрядам. Фокальные эпилептические приступы могут возникнуть спустя месяцы и даже годы после инсульта. Большую роль могла бы играть профилактика у лиц с высоким риском ПИЭ, однако существующие противосудорожные средства, подавляя приступы, не препятствуют эпилептогенезу и не обладают профилактическим действием [61–63].

Эпилептогенез

Нарушения функциональной и анатомической связности нейронных сетей обнаружены при различных патологических процессах, в том числе при инсульте [64, 65] и эпилепсии [66]. Показано, что изменение нейронных связей возникает через 3 мин с момента ишемии мозга за счет деполяризации мембран и гибели нейронов [67]. Гибель нейронов приводит к дисбалансу между возбуждающими влияниями и недостаточным коллатеральным торможением с увеличением возбуждающего деполяризационного ответа и развитием стойкой деполяризации мембран нейронов. Синхронизированные в эпилептическом режиме нейроны могут вовлекать ближайшие функционально сохраненные нейроны внутри фокуса или нейроны, связанные с ними проводящими специфическими и неспецифическими путями [55, 68].

Значительная роль в исследованиях эпилептогенеза принадлежит экспериментальным моделям эпилепсии у животных. В основе одной из моделей – феномен облегчения судорожной активности или так называемой раскачки (kindling). Суть его в том, что экспериментальные стимуляции мозга (электрические, химические), вызывающие фокальный разряд, при повторных сеансах приводят к снижению порога этого разряда, так что в конечном итоге в этой области появляется спонтанная электрическая активность, которая затем вовлекает другие системы мозга [69]. Спонтанные, т.е. истинно эпилептические, приступы возникают лишь после 100–200 сеансов. Основным свойством киндинговых систем патологической циркуляции импульсов является билатеральное вовлечение систем мозга, и в особенности – лимбической системы. Преимущества модели – возможность дозировать раскачку и количественно оценить эпилептогенез (по количеству сеансов электростимуляции, предшествующих появлению генерализованных тонико-клонических припадков) [68–70].

Избыточные деполяризационные процессы в нейронах эпилептической сети увеличивают уровень внеклеточного K^+ , что ведет к дополнительной стойкой деполяризации и генерации эпилептических потенциалов действия. Избыточная концентрация калия стимулирует пролиферацию

нейроглии, а глиоз нарушает нормальную организацию синаптических контактов на теле и дендритах, что ведет к дополнительной нестабильности мембраны и, соответственно, к избыточной генерации потенциалов действия. Усиливающийся киндинг помимо появления новых фокусов эпилептической активности влечет микроструктурные изменения в нейрональной организации. В результате киндинга возникает массивный спрутинг (многократное увеличение числа концевых ветвлений) аксональных окончаний у нейронов. Эти структурные изменения в десятки и сотни раз увеличивают каскады возбуждающих процессов в мозге. Перестройка синаптических связей приводит к дисбалансу тормозных и возбуждающих процессов и дальнейшей активации эпилептогенеза. В результате избыточного возбуждения нейронов через N-метил-D-аспартат-рецепторы активируются и патологически изменяются процессы геновой транскрипции и киназные каскады, что ведет к апоптозу и эксайтотоксическому некрозу [47, 70].

Таким образом, усиливающая эпилептическая активность в мозге влечет эпилептогенное изменение нейронной сети. Возникает постоянный самоподдерживающийся процесс, связанный со значительными перестройками на биохимическом и молекулярном уровне в ткани мозга [71].

При изучении постинсультного эпилептогенеза представляет интерес концепция «вторичного эпилептогенеза». Данная концепция подразумевает, что повторные эпилептиформные разряды, возникающие в первичном эпилептическом очаге, распространяясь на структуры ипсилатерального и контралатерального полушария, могут образовывать «вторичный» эпилептический очаг, который способен генерировать спонтанные разряды [72]. «Зеркальный фокус» – особая форма «вторичного эпилептогенеза», при котором эпилептический очаг возникает в гомологичном участке контралатерального полушария большого мозга. В настоящее время эта теория находит отражение в клинической практике: в тех случаях, когда у пациента с односторонней локализацией очаговых изменений мозга возникает временный или устойчивый «вторичный эпилептический фокус», который проявляется либо электрофизиологически в виде регистрации эпилептиформной активности, не соответствующей локализации очаговых изменений, либо клинически в виде билатеральных приступов [73].

Факторы риска

К факторам риска развития как острых симптоматических, так и поздних неспровоцированных эпилептических приступов относятся (табл. 3): ГМ, локализация инфаркта/гематомы в коре большого мозга, объем инфаркта, тяжесть инсульта [46, 47].

Риск развития ПИЭ в течение 5 лет при инфаркте в бассейне передней мозговой артерии составляет 40%; при инфаркте в бассейне задней мозговой артерии, а также малом глубинном инфаркте – 10%.

Авторы (год проведения исследования)	Общее число наблюдений/число больных с ИИ	Тип исследования	Прогностические факторы развития эпилептических приступов		
			ранние приступы	поздние приступы	ПИЭ
S. Gupta и соавт. (1988 г.) [24]	90	Р	Объем инфаркта	Статистически не значимо	Локализация инфаркта в коре большого мозга и подкорковых структурах мозга
M. Giroud и соавт. (1994 г.) [29]	1640/1213	П	Потеря сознания	–	–
E. So и соавт. (1996 г.) [18]	535	П	Локализация инфаркта в коре большого мозга	Ранние приступы, повторный инсульт	Ранние приступы, повторный инсульт
J. Burn и соавт. (1997 г.) [16]	675/545	Р	Локализация инфаркта в коре большого мозга	Статистически не значимо	Статистически не значимо
A. Arboix и соавт. (1997 г.) [17]	1099/1012	П	Локализация инфаркта в коре большого мозга	–	–
J. Reith и соавт. (1997 г.) [77]	900/900	П	Тяжесть ИИ	–	–
C. Bladin и соавт. (2000 г.) [15]	1897/1632	П	Локализация инфаркта в коре большого мозга, тяжесть инсульта	Локализация инфаркта в коре большого мозга, тяжесть инсульта	Поздние постинсультные приступы
D. Labovitz и соавт. (2001 г.) [19]	904/704	П	Лобарная локализация инфаркта	–	–
C. Lamy и соавт. (2003 г.) [20]	581	П	Локализация инфаркта в коре большого мозга, тяжесть инсульта	Обширный инфаркт в полушарии большого мозга, ранние постинсультные приступы	Поздние постинсультные приступы

Примечание: «–» – анализ не проводился.

Если у пациента с инсультом возникает острый судорожный приступ, риск развития неспровоцированных приступов в течение 10 лет составляет около 30%.

Если у пациента развивается первый неспровоцированный приступ, в последующие 10 лет вероятность его повторения составляет 70% [6, 14].

Подтипы ИИ

Результаты клинических и патологоанатомических исследований свидетельствуют о том, что эпилептические приступы наиболее часто возникают при кардиогенном эмболическом инсульте [18, 29, 74–76]. Однако по данным других исследований подобная взаимосвязь вызывает сомнения [77, 78]. Более ранние исследования, продемонстрировавшие взаимосвязь между тромбоемболией артерий мозга из сердца и последующим развитием эпилептических приступов, включали малые выборки и проводились до появления современных методов нейровизуализации и эхокардиографии. В наиболее крупном проспективном многоцентровом исследовании Seizures After Stroke: a prospective multicenter study (SASS) риск возникновения первого приступа или повторных эпилептических приступов у больных кардиогенным эмболическим инсультом не повышен [15]. По данным регистра Lausanne Stroke Registry, эпилептические приступы не отмечены ни у одного из 137 больных предполагаемым кардиогенным эмболическим инсультом [77]. В исследовании Stroke Data Bank study, проведенном Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта (США), также не выявили взаимосвязи между тромбоемболией артерий мозга из сердца и возникновением эпилептических приступов [78].

Тяжесть ИИ и локализация инфаркта мозга

К возможным факторам риска развития эпилептических приступов в постинсультном периоде относятся тяжесть ишемического инсульта и локализация инфаркта мозга (табл. 4).

В популяционном [79] и проспективном многоцентровом [15] исследованиях показано, что тяжесть ИИ является прогностическим фактором риска развития эпилептических

приступов в постинсультном периоде (отношение риска составило 2,1 при доверительном интервале 1,16–3,82; $p < 0,02$). В более позднем исследовании в результате проведения многофакторного анализа обнаружили, что после поправки на локализацию инфаркта и подтип ИИ его тяжесть не влияла на риск развития ранних постинсультных приступов [19]. Результаты исследования SASS продемонстрировали отсутствие взаимосвязи между объемом инфаркта и частотой эпилептических приступов [15].

В клинических исследованиях показано, что локализация инфаркта в коре большого мозга повышает риск развития эпилептических приступов в раннем постинсультном периоде [15, 16, 18, 20, 22, 29]. Несмотря на то, что инфаркты в коре большого мозга чаще приводят к развитию эпилептических приступов, их появление возможно и при подкорковой локализации инфарктов. Например, в одном ретроспективном исследовании продемонстрировано развитие эпилептических приступов у 3,5% больных, перенесших лакунарный инсульт [80]. В исследовании SASS частота развития эпилептических приступов после лакунарного инсульта составила 2,6% (у 8 из 307 пациентов) [15].

Тяжесть инсульта (независимо от используемых оценочных шкал) является прогностическим фактором риска развития эпилепсии в постинсультном периоде [15, 36, 81–83]. Обширный инфаркт в артериях каротидной системы представляет собой наиболее значимый фактор риска развития эпилептических приступов [16, 20, 26, 36]. Вовлечение височной-теменной области, надкраевой извилины, верхней височной извилины признано значимыми факторами риска развития эпилептических приступов в постинсультном периоде [15, 20, 84, 85].

Тип постинсультных приступов

Частота развития постинсультных эпилептических приступов того или иного типа в разных исследованиях различается. В группе из 20 пациентов, по данным С. Lamy и соавт., первый поздний эпилептический приступ представлял собой простой парциальный приступ в 10 случаях, комплексный парциальный – 2, вторично генерализованный – 6, неопре-

деленный – 1, эпилептический статус – 1 [20]. М. Lossius и соавт. [25] получили другие данные, свидетельствующие о возникновении простых и комплексных парциальных приступов у 3 пациентов, вторично генерализованных – у 12 из 15 пациентов с ПИЭ. В исследовании R. Roivainen и соавт. [26] среди 102 молодых (15–49 лет) пациентов у 79 пациентов первый поздний эпилептический приступ проявился билатеральными тонико-клоническими судорогами, у 13 – нарушением сознания, у 10 – двигательными и вегетативными феноменами. Что касается бессудорожных приступов, то процент их выявляемости остается крайне низким. В первую очередь это связано с частым отсутствием наблюдателей приступа и невозможностью сбора объективных данных, касающихся состояния пациента в момент приступа. Во-вторых, даже если удалось наблюдать пароксизмальный эпизод, то ввиду стертости клинической картины или отсутствия судорожного компонента приступ может быть неверно описан очевидцем или неверно интерпретирован врачом. В случае бессудорожного приступа перед врачом стоит весьма трудная задача, которая требует исключения остро нарушения мозгового кровообращения при развитии пареза. Тогда и тщательного обследования пациента [59]. В исследовании Y. Miyaji и соавт., включающем 74 пациента после ИИ, в 18 (24%) случаев наблюдались бессудорожные эпилептические приступы, из которых у 11 (14,8%) больных зарегистрирован бессудорожный эпилептический статус [86]. Авторами подчеркивается, что отличительным признаком группы пациентов с бессудорожными приступами по сравнению с группой пациентов с судорожными приступами был возраст (68 ± 10 и 73 ± 11 лет соответственно). Поскольку в этом исследовании сделан акцент на диагностическую ценность показаний наблюдателей приступов, произведен анализ симптомов в момент поступления пациентов в стационар: нарушения сознания выявлены в 65, гемипарез – 30, афазия – 22, психические нарушения – 5, ипсилатеральный неглект-синдром – 5, нарушения зрения – 5, нарушения чувствительности – в 5% случаев.

Из приведенных данных следует вывод, что симптоматика эпилептического приступа может быть весьма варибельной и в ряде случаев неочевидной на первый взгляд, что требует внимания со стороны окружающих и тесного сотрудничества медицинского персонала и родственников пациентов.

Эпилептические приступы как предиктор цереброваскулярных заболеваний

Взаимосвязь эпилепсии и нарушений мозгового кровообращения имеет двунаправленный характер [6]. С одной стороны, эпилептические приступы могут быть вызваны инсультом или являться его симптомом, с другой – фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения [29]. Накапливающиеся научные данные подтверждают гипотезу о том, что эпилепсия с поздним началом является предвестником инсульта [87]. В 2004 г. провели исследование, в котором проанализированы данные о состоянии здоровья 4709 пациентов без цереброваскулярных заболеваний, у которых в возрасте старше 60 лет диагностирована идиопатическая эпилепсия [88]. Контрольная группа включала 4709 человек без эпилепсии. Изучение состояния здоровья этих пациентов в течение 12 лет позволило получить следующие результаты: в группе пациентов с эпилепсией инсульт развился в 10, в контрольной группе – в 4,4% случаев. В метаанализе, опубликованном в 2014 г., показано, что частой причиной эпилепсии являются цереброваскулярные заболевания [89].

Генетические факторы

Полагают, что около 30% эпилептических приступов имеют генетическую природу. В двух клинических исследованиях проведена оценка влияния генетических факторов на развитие постинсультных эпилептических приступов. Установили, что аллель A в полиморфизме rs671 гена, коди-

рующего митохондриальную альдегиддегидрогеназу-2, ассоциирован с ПИЭ и повышением в плазме крови уровня альдегиддегидрогеназы-2 – 4-гидрозинонэнала [90]. В другом исследовании выявили, что полиморфизм CD40-1C/T может быть связан с развитием ПИЭ [91].

Экспосом и эпилептогенез

Экспосом представляет собой совокупность факторов окружающей среды, влияющих на регуляцию генов и здоровье человека.

В структуре экспосомы выделяют наиболее значимые факторы эпилептогенеза: образ жизни (курение и чрезмерное потребление алкоголя); метаболические нарушения (электролитные нарушения, нарушения кислотно-щелочного равновесия, гипергликемия); коморбидность (сахарный диабет, нарушения липидного обмена, почечная недостаточность, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, инфекционные заболевания); ранние эпилептические приступы и эпилептический статус в первые 14 сут с момента инсульта; депрессия или использование антидепрессантов; деменция; прием противоэпилептических препаратов, блокаторов α_1 -адренорецепторов, агонистов α_2 -адренорецепторов, бензодиазепинов, $\alpha_2\delta$ -вольтажзависимых блокаторов кальциевых каналов, статинов. Все эти факторы, взаимодействуя с другими характеристиками (генетическими, физиологическими и эпигенетическими), свойственными отдельному человеку, оказывают влияние на его здоровье и определяют изменения (молекулярные и клеточные) в ответ на повреждение ткани мозга. Проведенные исследования показали, что артериальная гипертония, заболевания сердца, нарушения углеводного и липидного обмена, депрессия, деменция, инфекционные заболевания, ранние эпилептические приступы могут оказывать модулирующее воздействие на постинсультный эпилептогенез [92].

Острые эпилептические приступы возникают у 2–6% пациентов, перенесших ИИ [93]. Несмотря на то, что эти приступы являются фактором риска возникновения поздних приступов, лечение и профилактика ранних приступов с помощью противоэпилептических препаратов не влияют на эпилептогенез [16, 94, 95]. Эпилептический статус развивается у 1% больных с ИИ, причем в 0,1–0,2% он возникает в первые 7 сут с момента инсульта [19, 96, 97]. С помощью видео-ЭЭГ-мониторинга бессудорожный эпилептический статус выявлен у 3,6% больных, госпитализированных в отделение острого инсульта [98]. Создается впечатление, что эпилептический статус обладает эпилептогенной активностью, однако он не связан с развитием ПИЭ [96, 99]. S. Nadeau и соавт. (2014 г.) показали, что использование после инсульта блокаторов α_1 -адренорецепторов, агонистов α_2 -адренорецепторов, бензодиазепинов, $\alpha_2\delta$ -вольтажзависимых блокаторов кальциевых каналов не оказывает значимого влияния на восстановление ходьбы в течение 12 мес наблюдения [100].

В ходе двух исследований [101, 102] получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи лечения тканевым активатором плазминогена с вероятностью развития эпилептических приступов после ИИ. Показано, что риск возникновения приступа не связан с возникновением геморрагического компонента в области инфаркта, реканализацией и реперфузией, однако связан с тяжестью инсульта и локализацией инфаркта в коре большого мозга. Отметим, что выживаемость пациентов и прогноз инсульта улучшаются при проведении тромболитической терапии независимо от наличия эпилептических приступов [103, 104]. Однако развитие ПИЭ после тромболитической терапии ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [105, 106].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Dumanis SB, French JA, Bernard C et al. Seizure Forecasting from Idea to Reality. Outcomes of the My Seizure Gauge Epilepsy Innovation Institute Workshop. *eNeuro* 2017 Dec 27; 4 (6). DOI: 10.1523/ENEURO.0349-17.2017
- Dalic L, Cook MJ. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016 Oct 12; 12: 2605–16. DOI: 10.2147/NDT.S84852
- Гехт А.Б., Лебедева А.В., Рулева З.С. и др. Эпилепсия у больных инсультом. *PMЖ*. 2000; 2: 14–7. [Gekht A.B., Lebedeva A.V., Ruleva Z.S. et al. Epilepsiya u bol'nykh insult'om. *RMZh*. 2000; 2: 14–7 (in Russian).]
- Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002; 59 (2): 195–201. DOI: 10.1001/archneur.59.2.195
- Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad Med J* 2006; 82 (971): 568–72. DOI: 10.1136/pgmj.2005.041426
- Holtkamp M, Beghi E, Benninger F et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J* 2017; 2 (2): 103–15. DOI: 10.1177/2396987317705536
- Pitkänen A, Nehlig A, Brooks-Kayal AR et al. Issues related to development of antiepileptogenic therapies. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl. 4): 35–43. DOI: 10.1111/epi.12297
- Pitkänen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1 (3): 173–81. DOI: 10.1016/S1474-4422(02)00073-x
- Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7 (4): 348–54. DOI: 10.1007/s11910-007-0053-z
- Ben-Ari Y. Epilepsies and neuronal plasticity: for better or for worse? *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10 (1): 17–27. PMID: PMC3181861.
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998; 338 (7): 429–34. DOI: 10.1056/NEJM199802123380704
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 475–82. DOI: 10.1111/epi.12550
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51 (4): 671–5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
- Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50 (5): 1102–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x
- Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57 (11): 1617–22. DOI: 10.1001/archneur.57.11.1617
- Burn J, Dennis M, Bamford J et al. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997; 315 (7122): 1582–7. DOI: 10.1136/bmj.315.7122.1582
- Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB et al. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28 (8): 1590–4. DOI: 10.1161/01.str.28.8.1590
- So EL, Annegers JF, Hauser WA et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996; 46 (2): 350–5. DOI: 10.1212/wnl.46.2.350
- Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001; 57 (2): 200–6. DOI: 10.1212/wnl.57.2.200
- Lamy C, Domigo V, Semah F et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003; 60 (3): 400–4. DOI: 10.1212/wnl.60.3.400
- Berges S, Moulin T, Berger E et al. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol* 2000; 43 (1): 3–8. DOI: 10.1159/00008120
- Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM et al. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990; 47 (2): 157–60. PMID: 2302087.
- Lancom ME, Golimstok A, Norscini J, Granillo R. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 1993; 34 (1): 141–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.1993.tb02386.x
- Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988; 19 (12): 1477–81. DOI: 10.1161/01.str.19.12.1477
- Lossius MI, Ronning OM, Slapø GD et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors—a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 2005; 46 (8): 1246–51. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.57904.x
- Roivainen R, Haapaniemi E, Putaala J et al. Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: risk factors. *Eur J Neurol* 2013; 20 (9): 1247–55. DOI: 10.1111/ene.12157
- Lee JC, Lin KL, Wang HS et al. Seizures in childhood ischemic stroke in Taiwan. *Brain Dev* 2009; 31 (4): 294–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.05.006
- Hsu CJ, Weng WC, Peng SS, Lee WT. Early-onset seizures are correlated with late-onset seizures in children with arterial ischemic stroke. *Stroke* 2014 Apr; 45 (4): 1161–3. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004015
- Giroud M, Gras P, Fayolle H et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1.640 cases. *Epilepsia* 1994; 35 (5): 959–64. DOI: 10.1111/j.1528-1167.1994.tb02540.x
- Zhao Y, Li X, Zhang K et al. The Progress of Epilepsy after Stroke. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16 (1): 71–8. DOI: 10.2174/1570159X15666170613083253
- Габашвили В.М., Прохорова Э.С., Шакаршвили Р.С. Эпилептические припадки при сосудистых заболеваниях головного мозга. Тбилиси: Мечниереба, 1986. [Gabashvili V.M., Prokhorova E.S., Shakarshvili R.S. Epileptic seizures in vascular diseases of the brain. Tbilisi: Metsniereba, 1986 (in Russian).]
- Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Косицын Н.С., Свинов М.М. Нейробиологические аспекты ишемии мозга и постинсультной эпилепсии. *Журн. высш. нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2002; 52 (6): 656–65. [Sorokina N.D., Selitskiy G.V., Kositsyn N.S., Svinov M.M. Neurobiologicheskie aspekty ishemii mozga i postinsult'noy epilepsii. *Zhurn. vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2002; 52 (6): 656–65 (in Russian).]
- Lo YK, Yiu CH, Hu HH et al. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurol Scand* 1994; 90 (2): 83–5. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1994.tb02684.x
- Гехт А.Б., Лебедева А.В., Полежаев А.Б. и др. Постинсультная эпилепсия. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Инсульт. 2003 (9): 195–7. [Gekht A.B., Lebedeva A.V., Poletaev A.B. et al. Postinsult'naya epilepsiya. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. *Insult*. 2003 (9): 195–7 (in Russian).]
- Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005; 4 (10): 627–34.
- Graham NS, Crichton S, Koutroumanidis M et al. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register. *Stroke* 2013; 44 (3): 605–11. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000220
- Adelöw C, Andersson T, Ahlborn A, Tomson T. Prior hospitalization for stroke, diabetes, myocardial infarction, and subsequent risk of unprovoked seizures. *Epilepsia* 2011; 52 (2): 301–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02757.x
- Heiss WD, Huber M, Fink GR et al. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12 (2): 193–203. DOI: 10.1038/jcbfm.1992.29
- Luhmann HJ. Ischemia and lesion induced imbalances in cortical function. *Prog Neurobiol* 1996; 48 (2): 131–66. DOI: 10.1016/0301-0082(95)00042-9
- Marchi N, Granata T, Ghosh C, Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiological role and therapeutic approaches. *Epilepsia* 2012; 53 (11): 1877–86. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03637.x
- Van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. *Semin. Cell Dev Biol* 2015; 38: 26–34. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.10.003
- Mizielinska SM, Greenwood SM, Tummala H, Connolly CN. Rapid dendritic and axonal responses to neuronal insults. *Biochem Soc Trans* 2009; 37 (6): 1389–93. DOI: 10.1042/BST0371389
- Sahu S, Nag DS, Swain A, Samaddar DP. Biochemical changes in the injured brain. *World J Biol Chem* 2017; 8 (1): 21–31. DOI: 10.4331/wjbc.v8.i1.21
- Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int* 2017; 107: 219–28. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.02.002
- Sun DA, Sombati S, DeLorenzo RJ. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced "epilepsy". *Stroke* 2001; 32 (10): 2344–50. DOI: 10.1161/hs1001.097242
- Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 2016; 57 (8): 1205–14. DOI: 10.1111/epi.13448
- Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A et al. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol* 2016; 15 (8): 843–56. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00112-5
- Iijima T, Mies G, Hossmann KA. Repeated negative DC deflections in rat cortex following middle cerebral artery occlusion are abolished by MK-801: effect on volume of ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12 (5): 727–33. DOI: 10.1038/jcbfm.1992.103
- Kamp MA, Dibué M, Schneider T et al. Calcium and potassium channels in experimental subarachnoid hemorrhage and transient global ischemia. *Stroke Res Treat* 2012; 2012: 382146. DOI: 10.1155/2012/382146
- Back T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD. Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: effect on infarct morphology. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16 (2): 202–13. DOI: 10.1097/00004647-199603000-00004
- Maggio N, Shavit E, Chapman J, Segal M. Thrombin induces long-term potentiation of reactivity to afferent stimulation and facilitates epileptic seizures in rat hippocampal slices: toward understanding the functional consequences of cerebrovascular insults. *J Neurosci* 2008; 28 (3): 732–6. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3665-07.2008
- Martinc B, Grabnar I, Vovk T. The role of reactive species in epileptogenesis and influence of antiepileptic drug therapy on oxidative stress. *Curr Neuropharmacol* 2012; 10 (4): 328–43. DOI: 10.2174/157015912804143504
- IK. Extracellular hemoglobin: the case of a friend turned foe. *Front Physiol* 2015; 6: 96. DOI: 10.3389/fphys.2015.00096
- Uchino H, Smith ML, Bengzon J et al. Characteristics of posts ischemic seizures in hyperglycemic rats. *J Neurosci* 1996; 139 (1): 21–7. PMID: 8836968.
- Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Ann Neurol* 2006; 59 (5): 735–42. DOI: 10.1002/ana.20845
- Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol* 2019; 26 (1): 18–e3. DOI: 10.1111/ene.13813
- Степанова Т.С., Грачев К.В. Электрофизиология патогенетического стереотаксиса при эпилепсии: материалы конференции по проблемам эпилепсии. Ереван, 1976: 87–91. [Stepanova T.S., Grachev K.V. Electrophysiology of pathogenetic stereotaxis in epilepsy: proceedings of a conference on epilepsy problems. Erevan, 1976: 87–91 (in Russian).]
- Карлов В.А. Эпилепсия как клиническая и нейрофизиологическая проблема. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000; 100 (9): 7–15.

- [Karlov V.A. Epilepsiya kak klinicheskaya i neyrofiziologicheskaya problema. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2000; 100 (9): 7–15 (in Russian).]
59. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Бином. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. Binom (in Russian).]
60. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002 Mar; 43 (3): 219–27. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x
61. Engel J. Can we replace the terms “focal” and “generalized”. In: Generalized seizures: from clinical phenomenology to understanding system and networks (Hirsch E, Andermann F, Chauvel P, Engel J, Lopes da Silva F, Luders H, eds), 2006, pp. 305–25. Montrouge: John Libbey Eurotext.
62. Perez Velazquez JL, Carlen PL. Gap junctions, synchrony and seizures. *Trends Neurosci* 2000; 23 (2): 68–74. DOI: 10.1016/S0166-2236(99)01497-6
63. Avoli M, Louvel J, Pumain R, Köhling R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Prog Neurobiol* 2005; 77 (3): 166–200. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2005.09.006
64. He Y, Chen ZJ, Evans AC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex* 2007; 17 (10): 2407–19. DOI: 10.1093/cercor/bhl149.
65. Wang L, Yu C, Chen H et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain* 2010; 133 (4): 1224–38. DOI: 10.1093/brain/awq043
66. Waites AB, Briellmann RS, Saling MM et al. Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 59 (2): 335–43. DOI: 10.1002/ana.20733
67. Silasi G, Murphy TH. Stroke and the connectome: how connectivity guides therapeutic intervention. *Neuron* 2014; 83 (6): 1354–68. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.08.052
68. Batten SR, Whiteheart SW, Gerhardt GA, Slevin JT. Neurotransmitter Function Presynaptic Neurotransmission: Alterations in Exocytotic/Secretory Machinery and Glutamate Signaling in Kindling. In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology, 2017: 1–9.
69. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969; 25 (3): 295–330. DOI:10.1016/0014-4886(69)90128-9
70. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol* 2004; 73 (1): 1–60. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2004.03.009
71. Глебов Р.Н. Особенности дисрегуляции нейрональной и синаптической активности при эпилептогенезе. В кн.: Дисрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов. Под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002: 587–632. [Glebov R.N. Features of dysregulation of neuronal and synaptic activity in epileptogenesis. In: Dysregulatory pathology: A guide for doctors and biologists. Ed. G.N. Kryzhanovsky. Moscow: Meditsina, 2002: 587–632 (in Russian).]
72. Morrell F. Secondary epileptogenic lesions. *Epilepsia* 1960; 1: 538–60. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1959.tb04288.x
73. Халилов И.А., Ситдикова Г.Ф., Хазипов Р.Н., Зефирова А.Л. Вторичный эпилептогенез в незрелом мозге: роль ГАМК. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014; 114 (4): 41–51. [Khalilov I.A., Sidiikova G.F., Khazipov R.N., Zefirova A.L. Vtorichnyy epileptogenez v nezreloom mozge: rol' GAMK. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski. 2014; 114 (4): 41–51 (in Russian).]
74. Richardson EP Jr, Dodge PR. Epilepsy in cerebral vascular disease; a study of the incidence and nature of seizures in 104 consecutive autopsy-proven cases of cerebral infarction and hemorrhage. *Epilepsia* 1954; 3: 49–74. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1954.tb03153.x
75. Meyer JS, Charnay JZ, Rivera VM, Mathew NT. Cerebral embolization: prospective clinical analysis of 42 cases. *Stroke* 1971; 2 (6): 541–54. DOI: 10.1161/01.str.2.6.541
76. Lesser RP, Lüders H, Dinner DS, Morris HH. Epileptic seizures due to thrombotic and embolic cerebrovascular disease in older patients. *Epilepsia* 1985; 26 (6): 622–30. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1985.tb05702.x
77. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19 (9): 1083–92. DOI: 10.1161/01.str.19.9.1083
78. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank: historical features. *Neurology* 1990; 40 (2): 281–4. DOI: 10.1212/wnl.40.2.281
79. Reith J, Jørgensen HS, Nakayama H et al. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997; 28 (8): 1585–9. DOI: 10.1161/01.str.28.8.1585
80. Bentes C, Pimentel J, Ferro JM. Epileptic seizures following subcortical infarcts. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12 (4): 331–4. DOI: 10.1159/000047730
81. Zhang C, Wang X, Wang Y et al. Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2014; 108 (10): 1806–16. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2014.09.030
82. Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaijwee N et al. Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55498. DOI: 10.1371/journal.pone.0055498
83. Jungehülsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M et al. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013; 127 (6): 427–30. DOI: 10.1111/ane.12070
84. Heuts-van Raak L, Lodder J, Kessels F. Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. *Seizure* 1996; 5 (3): 185–94. DOI: 10.1016/S1059-1311 (96)80034-3
85. Leone MA, Tonini MC, Bogliun G et al. Risk factors for a first epileptic seizure after stroke: a case control study. *J Neurol Sci* 2009; 277 (1–2): 138–42. DOI: 10.1016/j.jns.2008.11.004
86. Miyaji Y, Kawabata Y, Joki H et al. Late Seizures after Stroke in Clinical Practice: The Prevalence of Non-convulsive Seizures. *Intern Med* 2017; 56 (6): 627–30. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7162
87. Benbir G, Ince B, Bozluolcay M. The epidemiology of post-stroke epilepsy according to stroke subtypes. *Acta Neurol Scand* 2006; 114 (1): 8–12. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00642.x
88. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 2004; 363 (9416): 1184–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15946-1
89. Brigo F, Tezzon F, Nardone R. Late-onset seizures and risk of subsequent stroke: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2014; 31: 9–12. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.11.003
90. Yang H, Song Z, Yang GP et al. The ALDH2 rs671 polymorphism affects post-stroke epilepsy susceptibility and plasma 4-HNE levels. *PLoS One* 2014; 9 (10): e109634. DOI: 10.1371/journal.pone.0109634
91. Zhang B, Chen M, Yang H et al. Evidence for involvement of the CD40/CD40L system in post-stroke epilepsy. *Neurosci Lett* 2014; 567: 6–10. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.03.003
92. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group, Cardiovascular Nursing Council, Clinical Cardiology Council, Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37 (6): 1583–633. DOI: 10.1161/01.STR.0000223048.70103.F1
93. Szafarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia* 2008; 49 (6): 974–81. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01513.x
94. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl. 2): 10–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.02005.x
95. Trinka E, Brigo F. Antiepileptogenesis in humans: disappointing clinical evidence and ways to move forward. *Curr Opin Neurol* 2014; 27 (2): 227–35. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000067
96. Rumbach L, Sablot D, Berger E et al. Status epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 2000; 54 (2): 350–4. DOI: 10.1212/wnl.54.2.350
97. Bateman BT, Claassen J, Willey JZ et al. Convulsive status epilepticus after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome in a large administrative dataset. *Neurocrit Care* 2007; 7 (3): 187–93. DOI: 10.1007/s12028-007-0056-2
98. Belcastro V, Vidale S, Gorgone G et al. Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospital-based stroke cohort study. *J Neurol* 2014; 261 (11): 2136–42. DOI: 10.1007/s00415-014-7471-z
99. Conrad J, Pawlowski M, Dogan M et al. Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features. *Seizure* 2013; 22 (4): 275–82. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.01.014
100. Nadeau SE, Lu X, Dobkin B et al. A prospective test of the late effects of potentially antineuroplastic drugs in a stroke rehabilitation study. *Int J Stroke* 2014; 9 (4): 449–56. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00920.x
101. De Reuck J, Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112 (4): 328–31. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.01.004
102. Alvarez V, Rossetti AO, Papavasileiou V, Michel P. Acute seizures in acute ischemic stroke: does thrombolysis have a role to play? *J Neurol* 2013; 260 (1): 55–61. DOI: 10.1007/s00415-012-6583-6
103. Schmitz ML, Simonsen CZ, Hundborg H et al. Acute ischemic stroke and long-term outcome after thrombolysis: nationwide propensity score-matched follow-up study. *Stroke* 2014; 45 (10): 3070–2. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006570
104. Machado C, Pinho J, Alves JN et al. Five-Year Outcome in Stroke Patients Submitted to Thrombolysis. *Stroke* 2015; 46 (8): 2312–4. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009842
105. Couillard P, Almekhlafi MA, Irvine A et al. *Neurocrit Care* 2012; 16 (2): 241–5. DOI: 10.1007/s12028-011-9657-x
106. Gensicke H, Seiffge DJ, Polasek AE et al. Long-term outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology* 2013; 80 (10): 919–25. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182840c35

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Максимова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. E-mail: ncmaksimova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7682-6672

Шалиманова Елена Витальевна – аспирант 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. E-mail: elena.shalim@yandex.ru

Брутян Амаяк Грачевич – канд. мед. наук, зав. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН. E-mail: aboutrian@mail.ru

Marina Yu. Maksimova – D. Sci. (Med.), Prof., Research Center of Neurology. E-mail: ncmaksimova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7682-6672

Elena V. Shalimanova – Graduate Student, Research Center of Neurology. E-mail: elena.shalim@yandex.ru

Amayak G. Brutyanyan – Cand. Sci. (Med.), Research Center of Neurology. E-mail: aboutrian@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Цели и возможности комбинированной гиполипидемической терапии цереброваскулярных заболеваний, ассоциированных с дислипидемией

И.С. Сабиров¹, И.Т. Муркамилов^{✉1,2}, В.В. Фомин³, Ф.А. Юсупов⁴

¹ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет им. Первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», Бишкек, Кыргызстан;

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

✉murkamilov.i@mail.ru

Аннотация

Представлен обзор литературы, посвященный целям и возможностям статиновой и нестатиновой гиполипидемической терапии, а также их комбинирования при цереброваскулярных заболеваниях, ассоциированных с дислипидемией. Обсуждаются вопросы безопасности комбинированной липидснижающей стратегии, возможности первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения (ишемического и геморрагического инсультов, а также транзиторной ишемической атаки).

Ключевые слова: атеросклеротическая болезнь, дислипидемия, цереброваскулярные заболевания, инсульт, статины, эзетимиб, ингибиторы протеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), комбинированная гиполипидемическая терапия.

Для цитирования: Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Цели и возможности комбинированной гиполипидемической терапии цереброваскулярных заболеваний, ассоциированных с дислипидемией. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 46–51. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200459

Review

Goals and possibilities of combined hypolipidemic therapy of cerebrovascular diseases associated with dyslipidemia

Ibragim S. Sabirov¹, Ilkhom T. Murkamilov^{✉1,2}, Viktor V. Fomin³, Furkat A. Yusupov⁴

¹Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan;

²Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Osh State University, Kyrgyzstan, Osh

✉murkamilov.i@mail.ru

Abstract

The article presents a review of the literature on the goals and possibilities of statin and nonstatin hypolipidemic therapy, as well as their combination in cerebrovascular diseases associated with dyslipidemia. The issues of safety of the combined lipid-lowering strategy on the possibility of primary and secondary prevention of cerebrovascular accidents (ischemic and hemorrhagic strokes, as well as transient ischemic attack) are discussed.

Key words: atherosclerotic disease, dyslipidemia, cerebrovascular disease, stroke, statins, ezetimibe, inhibitors of the protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), combined hypolipidemic therapy.

For citation: Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Yusupov F.A. Goals and possibilities of combined hypolipidemic therapy of cerebrovascular diseases associated with dyslipidemia. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 46–51. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200459

На фоне постоянно снижающейся смертности в передовых странах Запада и увеличивающейся продолжительности жизни в странах постсоветского пространства показатель смертности от цереброваскулярной патологии остается одним из самых высоких в мире (247,2 на 100 тыс. населения) и занимает второе место в общей структуре смертности населения России [1, 2]. Ежегодно регистрируется около 450 тыс. новых случаев острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), 35% которых заканчиваются смертью больного в остром периоде заболевания. Кыргызская Республика, по данным регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (2018 г.), занимает первое место как в Евро-Азиатском регионе, так и в мире по стандартизованному показателю смертности от мозгового инсульта [2].

Инсульт имеет гетерогенную этиологию, включая тромбоэмболию, атеросклероз сонных артерий и проксимального отдела аорты, а также тромбоэмболию, поражение мелких сосудов головного мозга и внутричерепное кровоизлияние (включая внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние). Дислипидемия играет различную роль в патогенезе инсульта в соответствии с его этиологией. Взаимосвязь между наличием дислипидемии и развитием атеротромботических явлений, включая ишемический инсульт (ИИ) и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), до-

стоверно установлена, в то время как связь дислипидемии с другими типами инсульта неоднозначна.

Атеросклероз, в основе которого лежат сложные нарушения метаболизма липидов, наряду с артериальной гипертензией (АГ), нарушениями почечной функции является важнейшим фактором, приводящим к развитию ишемических сосудистых катастроф [3]. Механизмы взаимодействия АГ и дислипидемии суммируют патологические эффекты на сердечно-сосудистую систему, что дает аддитивный эффект, приводящий к заметному увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мультипликативном направлении. Также отмечается, что наличие одного состояния может способствовать развитию другого; АГ и дислипидемия могут также взаимодействовать синергически, повышая риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Причем риск ССЗ, связанных с сопутствующей АГ и дислипидемией, является более мультипликативным, чем сумма отдельных факторов риска (ФР) [4]. АГ и дислипидемия, часто сосуществуя, связаны между собой общими мишенями, патофизиологическими путями развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. Атеросклероз и АГ имеют общий объект повреждения – артериальную стенку. Здесь пересекаются «интересы» их механизмов развития, и этим объясняется, почему при этих состояниях работает стратегия коррекции факторов, по-

вреждающих их общую мишень. Поэтому в 1988 г. впервые использован термин «дислипидемическая гипертензия» (ДГ) в контексте семейной ДГ, который предложен как генетический синдром, обнаруженный примерно у 12% пациентов с эссенциальной гипертензией и у 48% гипертонических синдромов, однако несемейные формы ДГ встречаются чаще, чем семейные. Риск ССЗ, связанных с сопутствующей АГ и дислипидемией, является более мультипликативным, чем сумма отдельных ФР [5, 6].

В большинстве, но не во всех наблюдательных исследованиях существует прямая связь между уровнем холестерина (ХС) и повышенным риском ИИ [7]. Однако отношение липидов к ИИ варьирует в зависимости от подтипа инсульта, причем наиболее выражены ассоциации для атеросклеротических подтипов. И наоборот, существует повышенный риск внутримозгового кровоизлияния при низких уровнях ХС и есть доказательства того, что заболевание мелких сосудов может иметь сходный профиль обратной связи с уровнями липидов. Эта связь также зависит от конкретного рассматриваемого липидного компонента, причем наиболее сильными являются данные по общему ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [8]. Кроме того, также выявлена связь между более низкими уровнями ХС в крови и повышенным риском геморрагического инсульта (ГИ). Недавний метаанализ 23 исследований показал обратную зависимость «доза–эффект» между общим ХС и ГИ (отношение шансов – ОШ 0,85 на 1 ммоль/л прироста, 95% доверительный интервал – ДИ 0,80–0,91) [9]. Механизм этой ассоциации остается пока неясным. Исследования показали низкий уровень ХС ЛПНП в сыворотке у пациентов с заболеваниями печени [10] и гематологическими злокачественными новообразованиями [11], которые имеют более высокий риск внутримозгового кровоизлияния. В целом эпидемиологические исследования предполагают конкурирующий риск инсульта, связанный с уровнем общего ХС в общей популяции; высокий уровень общего ХС связан с более высоким риском ИИ, тогда как его более низкие уровни связаны с более высоким риском кровоизлияния в мозг. Однако имеющиеся данные не позволяют определить приемлемый порог ХС в отношении этих конкурирующих рисков как у мужчин, так и у женщин. Систематический обзор 10 проспективных исследований обнаружил снижение риска ИИ от 11 до 15% на каждые 10 мг/дл увеличения ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [12]. Поскольку исследования связи между ХС ЛПВП и инсультом дали неоднозначные результаты, а недавние научные данные не показали полезный эффект от препаратов, повышающих ЛПВП, при риске ИИ, некоторые исследователи предполагают, что связь между ХС ЛПВП и цереброваскулярными заболеваниями является функцией субфракций ХС ЛПВП, а не общего ХС ЛПВП. По литературным данным, ХС ЛПВП имеет две основные субфракции: более крупный, менее плотный ЛПВП (HDL2) и более мелкий, но более плотный ХС ЛПВП (HDL3). Эти субфракции отличаются по биологической активности, биохимическим свойствам и сосудистому метаболизму. HDL3 в большей степени, чем HDL2, ингибирует окисление ЛПНП и защищает от атеросклероза, воздействуя на эндотелий сосудов. Так, в исследовании NOMAS показано различное влияние субфракций ЛПВП на риск поражения сонной артерии; обнаружена прямая связь между HDL2 и толщиной бляшки, а также обратная связь между HDL3 и площадью атеросклеротической бляшки [13]. Частицы ЛПВП малого и среднего размера связаны с уменьшенным риском ИИ, в частности лакунарных инфарктов, и внутримозговых кровоизлияний, тогда как уровень HDL2 не был связан с риском инсульта [14].

Эпидемиологические исследования, оценивающие триглицериды и ИИ, показали смешанные результаты вследствие использования различных уровней как натошак, так

и не натошак. Кроме того, при метаанализе 64 исследований, где выявлена связь между более высокими уровнями триглицеридов и относительным риском инсульта (относительный риск 1,05, 95% ДИ 1,03–1,07) на каждые 10 мг/дл увеличения базового уровня триглицеридов, статус натошак или не натошак указан не был [15]. Исследования также показали, что уровни триглицеридов обратно связаны с риском ГИ [16]. Содержание липопротеина (а) – ЛП(а) в плазме зависит от генетических факторов, с существенными различиями между этническими группами, причем уровни являются самыми высокими среди афроамериканцев [17]. Изучение взаимосвязи между ЛП(а) и риском ИИ дало смешанные результаты. В исследовании «случай–контроль», в котором приняли участие 15 тыс. здоровых, преимущественно белых врачей среднего возраста, уровни ЛП(а) оказались не связаны с риском инсульта [18]. В европейской когорте уровни ЛП(а) в плазме также не связаны с ИИ [19]. При анализе полученных результатов исследования ARIC уровни ЛП(а) ≥ 30 мг/мл связаны с повышенным риском ИИ у чернокожих и белых женщин, но не у белых мужчин [20]. В исследовании «случай–контроль» NOMAS уровни ЛП(а) ≥ 30 мг/дл в начале исследования связаны с повышенным риском ИИ. Эта связь более выражена среди мужчин и чернокожих [21]. Следовательно, влияние ЛП(а) может зависеть от расово-этнических и других демографических факторов, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

Хотя дислипидемия является ФР коронарной болезни сердца (КБС), большинство исследований не выявило связи между дислипидемией и эмболическим инсультом [22]. Гиперинтенсивность белого вещества, или лейкоареоз, ассоциируется с ФР инсульта, так же как и возраст, АГ и курение [23]. Поскольку гиперинтенсивность белого вещества, церебральные микрокровоизлияния и глубокие внутримозговые кровоизлияния часто рассматриваются как различные проявления заболевания мелких сосудов, выявление взаимосвязи между липидами и каждым из этих подтипов патологии мелких сосудов, гиперинтенсивностью белого вещества и церебральными микрокровоизлияниями может помочь объяснить связь липидов с заболеванием мелких сосудов. Исследования показали обратную зависимость между дислипидемией и гиперинтенсивностью белого вещества [24], а также церебральными микрокровоизлияниями [25], предоставляя доказательства того, что более низкие уровни липидов могут нарушать структуру или функцию небольших сосудов. Приведенные выше доказательства обратной связи между заболеванием мелких сосудов и гиперлипидемией можно отнести к той роли, которую ХС играет в архитектуре и целостности нормального эндотелия мелких сосудов. Таким образом, низкие уровни липидов могут нарушать целостность эндотелия или эндотелиальные репаративные процессы, вызывая «утечку» или закупорку мелких сосудов. Точный механизм остается неопределенным, и поэтому необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше охарактеризовать механизм этой ассоциации. У пациентов с ИИ должен быть выполнен сывороточный липидный профиль, включая общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицериды [26]. С другой стороны, учитывая нехватку доказательств, рутинное тестирование на другие липидные компоненты, такие как ЛП(а) и субфракции ЛПВП, не рекомендуется. Время измерения липидов после инсульта может быть менее важным, чем после инфаркта миокарда (ИМ), так как существуют доказательства того, что уровни липидов после инсульта не снижаются так же заметно, как после ИМ [27].

Как отмечалось выше, ассоциации сосудистых событий с триглицеридами были еще более выраженными в состоянии не натошак. Следовательно, хотя липидный профиль предпочтительно измеряется натошак, он, вероятно, может быть проверен даже в состоянии без голодания [28] и в

любое время после инсульта и должен включать, по меньшей мере, уровни общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS) 2019 г. подчеркивается, что дислипидемия может играть переменную роль в патогенезе инсульта в соответствии с конкретной этиологией. Связь между дислипидемией и атеротромботическими событиями, включая ИИ и ТИА, хорошо известна, в то время как связь дислипидемии с другими типами инсульта является неопределенной. Несмотря на это, сопутствующий контроль над другими этиологическими факторами, такими как АГ, имеет первостепенное значение. После перенесенного ИИ или ТИА пациенты подвергаются риску не только рецидивирующих цереброваскулярных событий, но также других серьезных сердечно-сосудистых событий (ССС), включая ИМ. Вторичная профилактическая терапия статинами снижает риск рецидивов инсульта (на 12% на 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП), ИМ и сосудистой смерти [29, 30]. Объединенный анализ данных пациентов со стенозом сонной артерии с предшествующей терапией статинами при ТИА сопровождался снижением риска рецидивирующего раннего инсульта, что позволяет как можно раньше начать прием статинов после инсульта [31]. Статиновая терапия может привести к небольшому увеличению риска ГИ, но данные об этом риске недостоверны [32]. ESC и EAS рекомендуют как снижение уровня ХС ЛПНП на 50% от исходного уровня, так и абсолютную цель лечения – ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл) для пациентов с очень высоким риском, в том числе пациентов, перенесших ИИ. Для пациентов с высоким риском рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП $\geq 50\%$ и целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) [33].

Для достижения поставленных целей следует назначать статины до максимально переносимой дозы. Терапия статинами при профилактике инсульта показала, что в дополнение к их сердечно-сосудистым преимуществам ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы продемонстрировали эффективность в снижении риска инсульта. В исследованиях по профилактике инсульта использование статинов сопровождалось снижением риска развития инсульта в пределах 11–40%. В исследовании HPS при приеме симвастатина в дозе 40 мг/сут по сравнению с плацебо отмечено снижение риска инсульта на 25% без увеличения риска ГИ [34] у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями без наличия в анамнезе КБС. Более агрессивное лечение связано с дальнейшим снижением риска.

В исследовании TNT назначение аторвастатина в дозе 80 мг в день ассоциировалось со снижением риска развития инсульта на 25% по сравнению с аторвастатином в дозе 10 мг в день, что коррелировало со снижением уровня ХС ЛПНП. Кроме того, метаанализ терапии дислипидемии и инсульта показал, что при каждом снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л наблюдалось снижение относительного риска ИИ приблизительно на 20% [29, 34, 35].

Прямые доказательства профилактики статинами вторичного инсульта путем агрессивного снижения уровня ХС представлены в исследовании SPARCL. Исследователями рандомизирован 4731 пациент с инсультом или ТИА и исходным уровнем ХС ЛПНП 100–190 мг/дл до назначения аторвастатина 80 мг по сравнению с плацебо начиная с 1–6 мес после цереброваскулярного события (причем риск рецидива инсульта со временем падает, особенно у пациентов с атеросклерозом крупных артерий) [36], хотя важным моментом является тот факт, что для острого ИИ с внезапной окклюзией большого сосуда характерна потеря около 1,8 млн нейронов в минуту [37]. В течение медианного периода наблюдения (5 лет) аторвастатин ассоциировался с абсолютным снижением повторного риска развития инсульта приблизительно на 2% (13,1% против 11,2%) с относительным снижением риска на 16% [36]. Преимущества статинов

в снижении риска были одинаковыми для всех подтипов инсульта, а это означает, что все пациенты с ИИ, независимо от подтипа, должны получать терапию статинами.

Однако современные клинические руководства профессиональных обществ отражают несколько более консервативный подход, рекомендуя терапию статинами с интенсивными липидснижающими эффектами (т.е. снижением уровня ХС ЛПНП на $\geq 50\%$) для пациентов с ИИ или ТИА предположительно атеросклеротического происхождения [26]. В руководствах рекомендовано лечение пациентов, перенесших инсульт, с уровнем ХС ЛПНП < 100 мг/дл, однако это даже ниже, чем критерии для включения в SPARCL, что отражает признание того факта, что пациенты с инсультом имеют такой же высокий риск развития ССЗ в будущем, как и пациенты с другими формами атеросклеротического заболевания, и применение статинов должно основываться на общем риске, а не только на уровне липидов [38]. В текущих исследованиях рассматривается роль терапии статинами, проводимой сразу после инсульта, не только для снижения уровня липидов и предотвращения повторного инсульта, но также для облегчения церебрального повреждения, связанного с самим инсультом [39].

Благоприятный плейотропный эффект статинов может быть обусловлен механизмами, отличными от воздействия на метаболизм ХС в печени. Механизм плейотропных эффектов статинов объясняют блокадой 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А-редуктазы печени. Считается, что этот механизм включает регулирование процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток, экспрессии эндотелиальной NO-оксидазы. В клинических исследованиях на фоне лечения статинами наблюдались снижение уровня С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов, увеличение концентрации антиоксидантов. Эти и другие потенциальные механизмы включают ингибирование каскада воспаления, антиоксидантные эффекты, активацию синтеза оксида азота с последующим увеличением мозгового кровотока, стабилизацию бляшек и модулирование коагуляции и функции тромбоцитов. Эти механизмы не только профилактируют инсульт, но также могут способствовать улучшению функциональных результатов при ОНМК. В последних руководствах Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта рекомендована высокоинтенсивная терапия статинами у пациентов с ИИ, предположительно связанным с атеросклерозом, независимо от уровня ЛПНП. Высокоинтенсивная терапия статинами определяется как терапия, достаточная для снижения ХС ЛПНП как минимум на 50%; конкретные целевые значения больше не предоставляются. В руководствах далее рекомендуется, чтобы применение терапии статинами у пациентов с неатеросклеротическими механизмами было основано на их общем сердечно-сосудистом риске и сопутствующих состояниях [24]. Это также основано на рекомендациях Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации, в которых от определения уровня ЛПНП зависит интенсивность терапии статинами [26]. Согласно этим рекомендациям, статиновую терапию рекомендуют пациентам:

- 1) с клиническим атеросклеротическим ССЗ (атеросклеротический инсульт или ТИА и КБС);
- 2) ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл;
- 3) возраст 40–75 лет, сахарный диабет (СД) и ХС ЛПНП 70–189 мг/дл;
- 4) ХС ЛПНП 70–189 мг/дл без СД и предполагаемый 10-летний риск атеросклеротического ССЗ $\geq 7,5\%$ [26].

Высокоинтенсивная терапия статинами рекомендована для пациентов в возрасте ≤ 75 лет, с низким риском возникновения осложнений статинами, с атеросклеротическим ССЗ, ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл или СД и 10-летним риском атеросклеротических ССЗ $\geq 7,5\%$. Для других групп рекоменду-

ется терапия статинами умеренной интенсивности (т.е. снижение уровня ХС ЛПНП на 30–50%).

Однако с увеличением данных об эффективности статинов выявляется ряд проблем и ограничений их использования. Так, у 1/3 пациентов с исходно высокими значениями ХС ЛПНП не удается достичь целевых значений уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимых дозировок статинов. У ряда пациентов с увеличением дозировок статинов повышается риск развития побочных эффектов статиновой терапии (миопатия, диабетогенное действие, гепатотропные эффекты). Некоторые пациенты не могут достичь целей лечения даже после максимальных доз статинов и соблюдения образа жизни или нетерпимы к режимам с высокими дозами, как рекомендовано в клинических руководствах в соответствии с профилем риска пациентов. В ситуациях, когда пациент принимает максимальную или максимально переносимую дозу статина и не может достичь целей лечения, будет полезным добавление дополнительного агента, снижающего уровень ХС ЛПНП [40].

Однозначный ответ на вопрос о преимуществе нестатинных липидоснижающих агентов для первичной или вторичной профилактики инсульта не получен. Так, хотя ниацин повышает уровень ЛПВП, его польза в снижении риска цереброваскулярных событий остается неопределенной. Метаанализ 11 исследований (n=9959) показал отсутствие связи между использованием ниацина и риском развития инсульта (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,50–1,54) [41]. Производные фибриновой кислоты также могут быть использованы для снижения уровня триглицеридов и повышения уровня ХЛ ЛПВП, но их эффективность в снижении частоты инсультов остается неопределенной. В исследовании VA-HIT среди мужчин с КБС и низким уровнем ХС ЛПВП бензофибрат снижал риск инсульта на 31% ($p=0,036$) [42]. Однако проведенный позже метаанализ, включавший 18 испытаний и более чем 45 тыс. пациентов, не представил доказательств того, что фибраты снижают риск инсульта (снижение риска 3%, ДИ -16–9%) [43].

С 1987 г., когда впервые одобрено применение статинов, не было показано, что при добавлении к фоновой терапии статинами нестатинной липидомодифицирующей терапии улучшаются сердечно-сосудистые исходы [44]. Однако все изменилось в 2015 г., когда двойное слепое рандомизированное клиническое исследование IMPROVE-IT предоставило данные, что эзетимиб при добавлении к фоновой терапии симвастатином у больных с начальным острым коронарным синдромом (ОКС) снижает сердечно-сосудистые события (ССС) по сравнению с плацебо. Эзетимиб является гиполипидемическим препаратом, который ингибирует всасывание кишечного ХС, связываясь с белком Ниманна-Пика С1-like 1 (NPC1L1), транспортером ХС [45, 46]. Ингибитор абсорбции ХС эзетимиб является одним из нестатинных препаратов, который дополнительно снижает риск атеросклеротических ССЗ при добавлении к статину, что приводит к умеренному снижению уровня ХС ЛПНП примерно на 20%, а аполипопротеин В – на 11–16% [47]. В клинических исследованиях эзетимиб в качестве монотерапии снижает уровень ХС ЛПНП у пациентов с гиперлипидемией на 15–22%. Комбинированная терапия статинами обеспечивает постепенное снижение уровня ХС ЛПНП на 15–20%, что приводит к общему снижению ХС ЛПНП на 34–61% [40].

При проведении исследования IMPROVE-IT обследованы 18 144 пациента с ОКС в течение 10 дней до рандомизации. Пациенты рандомизированы на две подгруппы («симвастатин + эзетимиб» и «симвастатин монотерапия») и наблюдались в среднем в течение 6 лет. Исследование разработано для изучения влияния эзетимиба на клинические исходы (первичным исходом был комбинированный исход фатальных и нефатальных ССС), а не на суррогатные исходы (такие как снижение уровня ХС ЛПНП). Оценены частота и предикторы инсульта после ОКС. Кроме того, изучена эффективность эзетимиба по

верх симвастатина для предупреждения инсульта и других ССС, особенно у пациентов с предшествующим инсультом в анамнезе. Из 18 144 пациентов, перенесших ОКС, 3,5% испытали по крайней мере один инсульт во время медианного наблюдения в течение 6 лет. В результате исследования выявлено, что наличие в анамнезе предшествующего инсульта как независимый предиктор рецидивирующего ОНМК более чем в 3 раза повышает риск инсульта [48]. Другими независимыми предикторами инсульта были: возраст ≥ 75 лет, фибрилляция предсердий, предшествующий ИМ, нарушение функции почек и сердечная недостаточность. Фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность и АГ в анамнезе являлись предикторами развития ГИ во время наблюдения. Наблюдалось незначительное большее количество ГИ в группе «эзетимиб + симвастатин» по сравнению с группой «симвастатин монотерапия» ($p=0,11$) [49].

Оценивая общее количество событий, включая первый и все повторяющиеся инсульты, комбинированное использование эзетимиба и симвастатина снижало развитие инсульта любой этиологии (ОШ 0,83, 95% ДИ 0,70–0,98; $p=0,029$) и ИИ (ОШ 0,76, 95% ДИ 0,63–0,91; $p=0,003$). Пациенты, перенесшие инсульт до рандомизации, имели более высокий риск рецидива и продемонстрировали снижение абсолютного риска на 8,6% для инсульта любой этиологии (10,2% против 18,8%; количество, необходимое для лечения, – 12; ОШ 0,60, 95% ДИ 0,38–0,95; $p=0,030$) и 7,6% для ИИ (8,7% против 16,3%; количество, необходимое для лечения, – 13; ОШ 0,52, 95% ДИ 0,31–0,86; $p=0,011$) при добавлении эзетимиба к симвастатину. Частота заранее определенных побочных эффектов со стороны мышц, желчного пузыря, печени и развития рака была одинаковой в обеих группах. Из результатов исследования IMPROVE-IT можно сделать вывод, что снижение риска с помощью эзетимиба определяется в большей степени уровнем общего сердечно-сосудистого риска, чем степенью дислипидемии. Клиническое преимущество эзетимиба сопровождалось более низкими уровнями ХС ЛПНП по сравнению с плацебо (в среднем 1,4 ммоль/л против 1,8 ммоль/л), как и следовало ожидать от действия эзетимиба как ингибитора абсорбции ХС. Однако идентификация пациентов, получавших эзетимиб, была бы улучшена, если бы оценка риска включала базовые уровни ХС ЛПНП или, возможно, плазменные маркеры абсорбции ХС [50].

Данные эффективности комбинированного применения розувастатина и эзетимиба получены по результатам 8-недельного двойного слепого многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования I-ROSETTE Study (Ildong ROSuvastatin & ezETimibe для гиперхолестеринемии), проведенного в 20 больницах Республики Корея. Случайным образом 396 пациентам с гиперхолестеринемией назначали прием эзетимиба 10 мг/розувастатина 20 мг, эзетимиба 10 мг/розувастатина 10 мг, эзетимиба 10 мг/розувастатина 5 мг, розувастатина 20 мг, розувастатина 10 мг или розувастатина 5 мг в соотношении 1:1:1. Первичной конечной точкой была разница в среднем процентном изменении исходного уровня ЛПНП после 8 нед лечения между группами, получавшими эзетимиб/розувастатин и розувастатин. В течение 8-недельного периода лечения сравнивали 6 схем лечения (монотерапия розувастатином в дозе 5, 10 и 20 мг в сравнении с режимами с одинаковыми дозами, добавлением розувастатина в дозе 10 мг эзетимиба). Процентное изменение исходного уровня в скорректированном среднем уровне ЛПНП после 8 нед лечения составило -57,0% (2,1%) и -44,4% (2,1%) в группах эзетимиба с розувастатином и розувастатина соответственно ($p<0,001$). Эффективность снижения ЛПНП в каждой комбинации эзетимиба с розувастатином выше, чем при изолированном назначении соответствующих доз розувастатина [51].

В Кокрановском обзоре данных 26 исследований с участием 23 499 участников оценены эффекты эзетимиба в сочетании с другими гиполипидемическими средствами по сравнению

с эффектами изолированного назначения гиполипидемических средств для лечения ССЗ. Эзетимиб совместно со статинами умеренно снижает риск комбинированных исходов (смерть от ССЗ, инфаркта или инсульта). Однако добавление эзетимиба к статинам или фенофибрату практически не влияет на смерть от любой причины. Эзетимиб со статинами может снизить потребность в коронарной реваскуляризации. Важное значение имеет возможность гиполипидемической терапии у гепатокompromетированных пациентов, поэтому нами сделан обзор литературы по липидснижающей стратегии, в том числе с использованием эзетимиба, а также его комбинации с другими гиполипидемическими средствами, ее влиянию на атерогенную дислипидемию, гликемический профиль и морфологические изменения при неалкогольной жировой болезни печени [52]. Добавление эзетимиба к статинам или фенофибрату может дополнительно снизить уровень липидов крови, в том числе ХС ЛПНП, общего ХС и триглицеридов, и, вероятно, повысить уровень ХС ЛПВП. Ни одно из включенных исследований не сообщало о качестве жизни, связанном со здоровьем. Существует недостаточное доказательство, подтверждающих использование монотерапии эзетимибом для профилактики, и эта тема требует дальнейшего изучения [53].

Добавление ингибитора протеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) рекомендуется пациентам с очень высоким риском, которые не достигают целей лечения при максимально переносимой дозе статина и эзетимиба. PCSK9 представляет собой печеночную протеазу, которая разрушает печеночные рецепторы ЛПНП, приводя к повышению уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови. Ингибиторы моноклональных антител к PCSK9 являются новыми парентерально вводимыми гиполипидемическими средствами, которые, как показано, снижают ХС ЛПНП на 60–70% при добавлении к терапии статинами [54]. Метаанализ 24 рандомизированных исследований, включающих более 10 тыс. человек, принимавших ингибиторы PCSK9, выявил значительное снижение смертности от всех причин (ОШ 0,45, 95% ДИ 0,23–0,86), в том числе ИМ (ОШ 0,49, ДИ 0,26–0,93) [55]. Кроме того, III фаза исследования показала, что алирокумаб, один из ингибиторов PCSK9, связан со снижением ЛПНП на 62%, что привело к снижению риска основных ССС на 48%. Тем не менее не было значимой разницы в риске развития инсульта между группами лечения и контроля (0,6% против 0,3%, $p=0,35$), хотя позитивная тенденция все же отмечалась. У пациентов, получавших алирокумаб, чаще возникали некоторые побочные эффекты, в том числе миалгии, реакции в месте инъекции, офтальмологические и нейрокогнитивные события (включая ухудшение памяти и спутанность сознания) [56]. Механизмы когнитивных изменений неопределенны, но могут отражать изменения в целостности белого вещества в условиях крайне низких уровней ЛПНП.

Эволюкумаб — это моноклональное антитело, ингибирующее PCSK9, которое, как показано в рандомизированном открытом исследовании ($n=4465$), превосходит стандартное лечение (70% которого включало терапию статинами) в снижении ССС по сравнению со средним периодом наблюдения 11,1 мес (ОШ 0,47, 95% ДИ 0,28–0,78) с аналогичным общим профилем серьезных неблагоприятных событий (7,5% в каждой группе). Однако у большего числа пациентов, принимавших эволюкумаб, наблюдался нейрокогнитивный дефицит (0,9% против 0,3%) [57]. Эти моноклональные антитела в настоящее время одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств США, но их применение может быть затруднено необходимостью инъекций. Таким образом, необходимо проведение рандомизированных клинических исследований, чтобы доказать безопасность и эффективность эволюкумаба, а также других ингибиторов PCSK9 в качестве дополнительного гиполипидемического средства у пациентов, получающих статины при повышенном уровне ЛПНП, для первичной и вто-

ричной профилактики инсульта, особенно в свете возможных нейрокогнитивных эффектов.

Заключение

Подводя итог, можно констатировать, что комбинированная гиполипидемическая терапия имеет свои преимущества, снижая риск цереброваскулярных осложнений и улучшая общий прогноз. Однако вопрос широкого применения комбинированной гиполипидемической терапии при атеросклеротических и цереброваскулярных заболеваниях все еще остается открытым, в связи с чем требуются целенаправленные рандомизированные клинические исследования, где должны быть продемонстрированы безопасность и эффективность комбинированной гиполипидемической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Дюжева Е.В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения разных стран. Современные проблемы науки и образования. 2017; 5. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26898> [Dyuzheva E.V. The prevalence of risk factors for cardiovascular disease among the population of different countries. Modern problems of science and education. 2017; 5. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26898> (in Russian).]
2. Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения КР за 2018 год. Республиканский медико-информационный центр МЗ КР. Бишкек, 2018. [Health of the population and the activities of healthcare organizations of the Kyrgyz Republic in 2018. Republican Medical Information Center of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. Bishkek, 2018 (in Russian).]
3. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Сабиров И.С. и др. Хроническая болезнь почек и цереброваскулярная патология. Дневник Казанской медицинской школы. 2017; 3: 75–80. [Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Sabirov I.S. et al. Chronic kidney disease and cerebrovascular pathology. Diary of the Kazan Medical School. 2017; 3: 75–80 (in Russian).]
4. Ariyanti R, Besral B. Dyslipidemia associated with hypertension increases the risks for coronary heart disease: a case-control study in Harapan Kita Hospital, National Cardiovascular Center, Jakarta. J Lipids 2019; 2019: 2517013. DOI: 10.1155/2019/2517013
5. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN et al. Familial dyslipidemic hypertension: Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. JAMA 1988; 259: 3579–86. DOI: 10.1001/jama.259.24.3579
6. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Дислипидемическая гипертензия: возможности комбинации статинов и эзетимиба (обзор литературы). Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2020; 20(5): 59–69. [Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Dyslipidemic hypertension: the possibilities of combining statins and ezetimibe (literature review). Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University. 2020; 20(5): 59–69 (in Russian).]
7. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke 2003; 34: 623–31. DOI: 10.1161/01.STR.0000057812.51734.FF
8. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 93–9. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000047
9. [Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. Interrelation of hypertriglyceridemia and types of left ventricular remodeling in patients with chronic kidney disease. Therapeutic Archive. 2019; 91 (6): 93–9. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000047 (in Russian).]
10. Wang X, Dong Y, Qi X et al. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: A systematic review and meta-analysis. Stroke 2013; 44: 1833–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001326
11. Chrostek L, Supronowicz L, Panasiuk A et al. The effect of the severity of liver cirrhosis on the level of lipids and lipoproteins. Clin Exp Med 2014; 14: 417–21. DOI: 10.1007/s10238-013-0262-5
12. Shor R, Wainstein J, Oz D et al. Low serum LDL cholesterol levels and the risk of fever, sepsis, and malignancy. Ann Clin Lab Sci 2007; 37: 343–8.
13. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: A systematic review. Atherosclerosis 2008; 196: 489–96. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.033
14. Tozzo E, Gardener H, Hudson BI et al. High-density lipoprotein subfractions and carotid plaque: The Northern Manhattan Study. Atherosclerosis 2014; 237: 163–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.002
15. Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A et al. High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: The Circulatory Risk in Communities Study. Stroke 2013; 44: 327–33. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.002
16. Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ et al. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: Systematic review and meta-regression analysis. Atherosclerosis 2010; 212: 9–15. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.011
17. Wieberdink RG, Poels MM, Vernooij MW et al. Serum lipid levels and the risk of intracerebral hemorrhage: The Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011; 31: 2982–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.234948
18. Schreiner PJ, Heiss G, Tyroler HA et al. Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 471–8. DOI: 10.1161/01.atv.16.3.471

18. Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. *JAMA* 1995; 273: 1269–73.
19. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 3058–65. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.255521
20. Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD et al. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2006; 37: 1407–12. DOI: 10.1161/01.STR.0000222666.21482.b6
21. Boden-Albala B, Kargman DE, Lin IF et al. Increased stroke risk and lipoprotein(a) in a multiethnic community: The Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 237–43. DOI: 10.1159/000319065
22. Cui R, Iso H, Yamagishi K et al. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: The JPHC study. *Atherosclerosis* 2012; 221: 565–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.013
23. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A et al. Stroke Risk Profile Predicts White Matter Hyperintensity Volume: The Framingham Study. *Stroke* 2004; 35: 1857–61. DOI: 10.1161/01.STR.0000135226.53499.85
24. Jimenez-Conde J, Biffi A, Rahman R et al. Hyperlipidemia and reduced white matter hyperintensity volume in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 437–42. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.563502
25. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: The Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2008; 70: 1208–14. DOI: 10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9
26. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
27. Kargman DE, Tuck C, Berglund L et al. Lipid and lipoprotein levels remain stable in acute ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Atherosclerosis* 1998; 139: 391–9. DOI: 10.1016/S0021-9150(98)00085-9
28. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
29. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: Review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *The Lancet. Neurology* 2009; 8: 453–63. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70058-4
30. Муркамилов И., Айтбаев К., Фомин В. и др. Торможение прогрессирования почечной дисфункции и цереброваскулярных событий: возможности Аторвастатина. Фарматека. 2017; 348 (15): 74–82. [Murkamilov I., Aitbaev K., Fomin V. et al. Inhibition of the progression of renal dysfunction and cerebrovascular events: possibilities of Atorvastatin. *Farmateka*. 2017; 348 (15): 74–82. (in Russian).]
31. Flint AC, Conell C, Ren X et al. Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. *Stroke* 2017; 48: 1788–94. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017343
32. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 2149–56. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.655894
33. François M, Colin B, Alberico LC et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41 (1): 111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
34. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
35. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
36. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59. DOI: 10.1056/NEJMoA061894
37. Bx GJ, Fraser JF, Mack WJ et al. Pennypacker. Uncovering the Rosetta Stone: Report from the First Annual Conference on Key Elements in Translating Stroke Therapeutics from Pre-Clinical to Clinical. *Transl Stroke Res* 2018; 9 (3): 258–66. DOI: 10.1007/s12975-018-0628-9
38. Lackland DT, Elkind MS, D'Agostino R et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43: 1998–2027. DOI: 10.1161/STR.0b013e31825bcdac
39. Elkind MS, Sacco RL, MacArthur RB et al. The neuroprotection with statin therapy for acute recovery trial (neustart): An adaptive design phase i dose-escalation study of high-dose lovastatin in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2008; 3: 210–8. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2008.00200.x
40. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
41. Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: A systematic review and meta-regression. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 440–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.030
42. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The veterans affairs HDL intervention trial (va-hit). *Circulation* 2001; 103: 2828–33. DOI: 10.1161/01.cir.103.23.2828
43. Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60656-3
44. Сабиров И.С. Вторичная профилактика при хроническом коронарном синдроме: акцент на высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию. *The Scientific Heritage*. 2020; 48 (2): 46–53. [Sabirov I.S. Secondary prevention of chronic coronary syndrome: emphasis on high-intensity lipid-lowering therapy. *The Scientific Heritage*. 2020; 48 (2): 46–53. (in Russian).]
45. Сусоков А.В. Место эзетимиба в лечении дислипидемий и атеросклероза. *Фарматека*. 2004; 91 (14): 73–84. [Susekov A.V. Place of ezetimibe in the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *Farmateka*. 2004; 91 (14): 73–84. (in Russian).]
46. Filippatos TD, Mikhailidis DP. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 490–516. DOI: 10.2174/138161209787315738
47. Robinson JG. Nonstatins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: role in non-familial hypercholesterolemia. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 59 (2): 165–71. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.07.009
48. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 911–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.070
49. Watanabe E, Yamaguchi J, Arashi H et al. Effects of statin versus the combination of ezetimibe plus statin on serum lipid absorption markers in patients with acute coronary syndrome. *J Lipids* 2015; 109158. DOI: 10.1155/2015/109158
50. Gregory G. Schwartz, Who Should Receive Ezetimibe? *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (8): 922–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.013
51. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther* 2018; 40 (2): 226–41.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.12.018
52. Сабиров И.С. Практические аспекты применения эзетимиба при неалкогольной жировой болезни печени. *The Scientific Heritage*. 2020; 47 (2): 50–7. [Sabirov I.S. Practical aspects of ezetimibe use in non-alcoholic fatty liver disease. *The Scientific Heritage*. 2020; 47 (2): 50–7. (in Russian).]
53. Zhan S, Tang M, Liu F et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11: CD012502. DOI: 10.1002/14651858.CD012502.pub2
54. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, sar236553/regn727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2344–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.007
55. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40–51. DOI: 10.7326/M14-2957
56. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99. DOI: 10.1056/NEJMoA1501031
57. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–9. DOI: 10.1056/NEJMoA1500858

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сабиров Ибрагим Самиянович – д-р мед. наук, проф., рук. каф. терапии №2 специальности «Лечебное дело» ГОУ ВПО «КРСУ им. Б.Н. Ельцина», чл. правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. E-mail: sabirov_is@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8387-5800

Муркамилов Илхом Торобекович – канд. мед. наук, нефролог, и. о. доц. каф. факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, ГОУ ВПО «КРСУ им. Б.Н. Ельцина», председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. E-mail: murkamilov.i@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8513-9279

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. каф. факультетской терапии №1, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: fomin_vic@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Юсупов Фуркат Абдулахатович – д-р мед. наук, проф., рук. каф. неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского фак-та ОШГУ, чл. правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, глав. невролог Южного региона Кыргызстана. E-mail: furcat_y@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0632-6653

Ibragim S. Sabirov – D. Sci. (Med.), Prof., Yeltsin Kyrgyz Russian Slavic University, Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan. E-mail: sabirov_is@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8387-5800

Ilkhom T. Murkamilov – Cand. Sci. (Med.), Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Yeltsin Kyrgyz Russian Slavic University, Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan. E-mail: murkamilov.i@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8513-9279

Viktor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: fomin_vic@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Furkat A. Yusupov – D. Sci. (Med.), Prof., Osh State University, Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan. E-mail: furcat_y@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0632-6653

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Российский опыт применения идаруцизумаба для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана перед проведением тромболитической терапии пациентам с ишемическим инсультом

М.А. Домашенко[✉], М.А. Лоскутников и соавторы*

АНО «Центральная клиническая медико-санитарная часть», Магнитогорск, Россия
✉ mdomashenko@gmail.com

Аннотация

Введение. Прямые оральные антикоагулянты обладают сопоставимыми показателями эффективности по сравнению с варфарином и демонстрируют лучший профиль «риск–польза» в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Частота развития ишемического инсульта на фоне их приема составляет около 1–2% в год. Проведение системной тромболитической терапии (ТЛТ) рекомбинантным тканевым активатором плазминогена ограничено пациентам с ишемическим инсультом, развившимся на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов. Применение специфического антагониста дабигатрана – идаруцизумаба – обеспечивает полную инактивацию антикоагулянтной активности препарата в течение нескольких минут, что позволяет выполнять ТЛТ больным с ИИ, получающим дабигатран.

Материалы и методы. Проанализированы доступные демографические, клинические и нейровизуализационные данные всех (9) пациентов, которым выполнялась ТЛТ с использованием идаруцизумаба в России, с ноября 2019 по октябрь 2020 г.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 71 [59; 75] год, ТЛТ выполнялась 5 (55,6%) мужчинам и 4 (44,6%) женщинам. Оценка по шкале NIHSS перед выполнением ТЛТ составила 15 [10; 16] баллов, на 10–14-е сутки инсульта – 3 [2; 4] балла. В 1/2 случаев к моменту перевода пациента на реабилитационный этап оценка по модифицированной шкале Рэнкина составила 2 балла, в 1/2 – 3 балла. У 7 пациентов отмечалось формирование инфаркта головного мозга по данным компьютерной томографии (КТ) через 24 ч после ТЛТ, в одном случае КТ-признаков острого ишемического поражения мозга не выявлено. В 5 случаях зарегистрированы КТ-признаки геморрагической трансформации, в 3 случаях геморрагической трансформации не зафиксировано.

Заключение. Нейтрализация антикоагулянтного эффекта дабигатрана с использованием его специфического антагониста идаруцизумаба является обоснованной перед выполнением ТЛТ в условиях региональных сосудистых центров Российской Федерации.

Ключевые слова: дабигатран, идаруцизумаб, тромболитизис, ишемический инсульт.

Для цитирования: Домашенко М.А., Лоскутников М.А. и др. Российский опыт применения идаруцизумаба для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана перед проведением тромболитической терапии пациентам с ишемическим инсультом. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 52–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200474

Review

The systematic analysis of idarucizumab administration prior to intravenous thrombolysis in acute stroke patients in Russian Federation

Maksim A. Domashenko[✉], Mark A. Loskutnikov, et al.

Magnitogorsk Iron & Steel Clinical Hospital, Magnitogorsk, Russia
✉ mdomashenko@gmail.com

Abstract

Background. Direct oral anticoagulants are preferentially used for the prevention of stroke compared to warfarin for non-valvular atrial fibrillation because of their favorable risk-benefit profile. Approximately 1–2% of patients with non-valvular atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants are expected to develop acute ischemic stroke (AIS). Thrombolytic treatment with i.v. recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) is limited in such patients. Idarucizumab is a specific antagonist of dabigatran which completely reverses its anticoagulant activity within a few minutes and is reported to be used in the context of i.v. thrombolysis in AIS.

Materials and methods. We performed the systematic review of all available clinical data of 9 cases of rtPA treatment following the administration of idarucizumab in Russian Federation starting from November 2019 until October 2020.

Results. The median age of 9 patients (55.6% males) was 71 [59; 75] years. The median NIHSS score at admission was 15 [10; 16]; the median NIHSS score on day 10–14 after rtPA treatment 3 [2; 4]. A half of patients was modified Rankin scale (mRS) 2 and a half was mRS 3 on day 10–14 after the stroke. Brain infarction on CT developed in 7 patients 24 hours after rtPA treatment, in 1 case there were no ischemic lesion on CT. Hemorrhagic transformation (HT) developed in 5 cases, 3 patients had no HT on CT scan.

Conclusion. Idarucizumab administration prior to rtPA thrombolysis appeared to be safe and feasible in AIS patients in comprehensive stroke units in Russian Federation.

Key words: dabigatran, idarucizumab, thrombolysis, ischemic stroke.

For citation: Domashenko M.A., Loskutnikov M.A., et al. The systematic analysis of idarucizumab administration prior to intravenous thrombolysis in acute stroke patients in Russian Federation. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 52–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200474

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых факторов риска развития ишемического инсульта (ИИ) [1]. До недавнего времени единственным эффективным средством профилактики ИИ и системной эмболии считались антагонисты витамина К (варфарин). Появление прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) существенно дополнило арсенал антитромботических препаратов, назначаемых

пациентам с неклапанной ФП для профилактики ИИ и тромбозомболических событий в целом. Более того, результаты 4 рандомизированных контролируемых исследований III фазы убедительно продемонстрировали сопоставимые показатели эффективности по сравнению с варфарином и лучший профиль «риск–польза» при назначении ПОАК (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана) пациентам с неклапанной ФП [2–5]. Опубликованный в 2019 г. метаанализ

*Д.С. Хан, А.А. Резниченко, Е.В. Самодаева, Н.В. Юровских, Г.В. Ярыгина, Т.В. Сергеева, И.Т. Абесадзе, С.В. Петров, Д.М. Муртазалиева, Н.Н. Владимирова, Е.В. Пудов, И.С. Петелина, Н.Н. Сухачева, А.М. Алашеев.

лиз А. Mitchell и соавт., в который включено 9 рандомизированных контролируемых исследований, проводивших сравнение ПОАК с варфарином, еще раз подтвердил это положение. У больных неклапанной ФП ПОАК дополнительно снижали смертность от всех причин на 12%, от сердечно-сосудистых – на 16%. При этом на фоне ПОАК меньше частота «больших» и фатальных кровотечений [6].

Несмотря на доказанную профилактическую эффективность ПОАК, частота развития ИИИ на фоне их приема у пациентов с неклапанной ФП составляет около 1–2% в год [7, 8]. Согласно международным рекомендациям проведение системной тромболитической терапии (ТЛТ) рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) ограничено пациентам с ИИИ, развившимся на фоне приема ПОАК. Так, возможно выполнение ТЛТ у больных спустя 48 ч после установленного последнего приема ПОАК, т.е. времени, перекрывающего два периода полувыведения препарата, в частности дабигатрана [9, 10]. В случае возможности выполнения анализа крови на содержание дабигатрана выполнение ТЛТ может быть обоснованным, если пациент принимал ПОАК в течение 12 ч до ИИИ, но лабораторное исследование доказывает его низкую активность [11]. Тем не менее данный анализ выполним далеко не во всех центрах, а также абсолютные границы «низкой активности» дабигатрана, безопасные для выполнения ТЛТ, пока не разработаны. Традиционные коагулологические тесты, такие как измерение международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ) обладают ограниченной информативностью в отношении антикоагулянтного эффекта ПОАК. Однако, по мнению ряда экспертов, нормальные ТВ и АЧТВ, исключая существенный антикоагулянтный эффект ПОАК (в частности, дабигатрана), позволяют рассматривать возможность выполнения ТЛТ [12].

Регистрация и появление на рынке специфического антагониста дабигатрана – идаруцизумаба – в значительной степени позволили уменьшить ограничения выполнения ТЛТ у пациентов, находящихся на терапии дабигатраном. Данный препарат представляет собой моноклональное антитело к дабигатрану. Эффективность и безопасность применения идаруцизумаба доказаны в многоцентровом открытом исследовании III фазы RE-VERSE AD. Стандартная дозировка 5 г идаруцизумаба обеспечивает полную инактивацию антикоагулянтной активности препарата в течение нескольких минут [13]. Первоначально идаруцизумаб разработан с целью нивелирования антикоагулянтного эффекта дабигатрана для лечения жизнеугрожающих кровотечений, в том числе в экстренной хирургии. До настоящего времени отсутствуют клинические исследования выполнения ТЛТ при ИИИ у пациентов, получавших дабигатран, с использованием идаруцизумаба. Вместе с тем к настоящему времени уже накоплен достаточный опыт клинического применения идаруцизумаба для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентов с ИИИ перед выполнением ТЛТ, обобщенный в сериях клинических наблюдений и систематических анализов [14–16]. В опубликованном в 2019 г. обновленном национальном клиническом протоколе «Реперфузионная терапия ишемического инсульта» достаточно подробно представлен алгоритм проведения ТЛТ у пациентов, принимающих ПОАК, в том числе с применением идаруцизумаба [17].

Материалы и методы

В данный систематический обзор включены все случаи клинического применения идаруцизумаба перед выполнением ТЛТ в Российской Федерации, зарегистрированные к моменту написания статьи (октябрь 2020 г.).

Критериями включения в анализ явились: пациенты старше 18 лет, клиническая картина ИИИ, отсутствие данных о внутричерепном кровоизлиянии при нейровизуализации, факт назначения дабигатрана в дозировке 110 или 150 мг

1 или 2 раза в сутки, назначение идаруцизумаба перед выполнением ТЛТ.

Информация о пациентах предоставлена отделом фармакологической безопасности компании Boehringer Ingelheim. Запрашиваемая и анализируемая информация включала пол и возраст пациентов, дозу дабигатрана, данные коагулологических тестов перед введением идаруцизумаба (ТВ и АЧТВ), оценку выраженности неврологической симптоматики по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) перед выполнением ТЛТ, время от момента развития инсульта до начала ТЛТ, дозу rtPA, результаты нейровизуализации через 24 ч после выполнения ТЛТ (появление очага ишемии, наличие и тип геморагической трансформации по классификации ECASS), оценку выраженности неврологической симптоматики по шкале NIHSS на 10–14-е сутки ИИИ (что в большинстве случаев соответствовало моменту перевода из отделения неврологии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения на реабилитационный этап), оценку функционального исхода ИИИ по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) на 10–14-е сутки ИИИ, а также иные важные с клинической точки зрения особенности течения ИИИ.

Результаты

На момент написания статьи в РФ зафиксировано 9 случаев назначения идаруцизумаба с целью инактивации антикоагулянтного эффекта дабигатрана перед выполнением ТЛТ у пациентов с ИИИ (см. таблицу).

Клинические данные

Средний возраст пациентов составил 71 [59; 75] год, ТЛТ выполнялась 5 (55,6%) мужчинам и 4 (44,6%) женщинам.

Информация о выраженности неврологической симптоматики доступна в 7 случаях: оценка по шкале NIHSS перед выполнением ТЛТ составила в среднем 15 [10; 16] баллов, 4 (57,1%) пациента имели среднетяжелый ИИИ с оценкой выраженности неврологических нарушений от 5 до 15 баллов по шкале NIHSS, 3 (42,9%) – тяжелый ИИИ с оценкой по шкале NIHSS 16 баллов и более.

Информация о дозировке дабигатрана доступна в 5 случаях: 110 мг 2 раза в сутки препарат принимался 1 пациентом, 150 мг 1 раз в сутки – 3, 150 мг 2 раза в сутки – 1.

Информация о времени от момента развития инсульта до начала ТЛТ предоставлена в 6 случаях, о дозе rtPA – в 5: в среднем ТЛТ выполнялась через 195 [180; 233] мин от появления первых клинических симптомов заболевания. Средняя доза rtPA составила 81 [72; 90] мг.

Лабораторные данные

Информация о выполнении стандартных коагулологических тестов (ТВ и АЧТВ) доступна в 5 случаях: только ТВ – в 2, только АЧТВ – в 1, ТВ и АЧТВ – у 2 пациентов. В 3 из 4 случаев определения ТВ оно повышено более 20 с. Во всех случаях определения АЧТВ оно повышено более 34 с.

Клинические исходы и данные нейровизуализации

Информация о выраженности неврологической симптоматики в динамике острого периода ИИИ доступна в 6 случаях: оценка по шкале NIHSS на 10–14-е сутки ИИИ составила в среднем 3 [2; 4] балла. При этом в 1/2 случаев спустя сутки имело место уменьшение выраженности неврологических нарушений на 4 и более балла по шкале NIHSS (так называемое «драматическое улучшение»), в одном – нарастание неврологической симптоматики до 10 баллов с последующим регрессом к 10-м суткам. Также в 1/2 случаев к моменту перевода пациента из отделения неврологии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) на реабилитационный этап оценка по mRS составила 2 балла, в 1/2 – 3 балла. Следует также отметить, что в

Данные российских пациентов, получавших идаруцизумаб, перед выполнением ТЛТ															
Клиника	Дата ТЛТ	Возраст, лет	Пол	Доза дабигатрана, мг/кратность	Время старта ТЛТ (от развития симптоматики), мин	ТВ, с	АЧТВ, с	Доза тРА, мг	NIHSS перед ТЛТ	NIHSS на 10–14-е сутки	mRS на 10–14-е сутки	Признаки инфаркта на КТ через 24 ч	Геморрагическая трансформация на КТ через 24 ч	Уменьшение по NIHSS на 4 и более баллов в течение суток	Особенности
Нижний Новгород	18.11.2019	84	М	110 мг 2 раза в сутки	180	80	Неизвестно	72	11	4	3	Инфаркт в вертебрально-базиллярном бассейне (левая гемисфера мозга)	ГИ 1-го типа	Нет	Выявление признаков повторного ИИ в бассейне правой СМА
Новороссийск	28.01.2020	71	М	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Да, детали неизвестны	ГИ 1-го типа	Нет	В течение недели отмечалась положительная динамика в состоянии пациента. В дальнейшем пациент скончался
Владивосток	03.03.2020	69	Ж	150 мг 1 раз в сутки	270	189	54,3	67,5	16	2	2	Инфаркт в бассейне левой СМА	ГИ 1-го типа	Нет	Прогрессивное ухудшение симптоматики перед ТЛТ во время нахождения пациентки в стационаре с 2 до 16 баллов по шкале NIHSS
Каменск-Уральский	12.03.2020	47	Ж	150 мг 1 раз в сутки	180	50	Неизвестно	90	16	4	3	Инфаркт в бассейне правой СМА	Нет	Да	
Красноярск	08.04.2020	75	М	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	9	8 (сразу после ТЛТ)	Неизвестно	Да, детали неизвестны	Паренхиматозная гематома 1-го типа	Нет	
Москва	20.05.2020	57	М	150 мг 2 раза в сутки	153	17,6	37,4	81	15	2	2	Инфаркт в бассейне левой передней мозговой артерии	Нет	Да	
Санкт-Петербург	29.07.2020	79	Ж	Неизвестно	240	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	17	4	3	Нет	Нет	Да	ТЛТ с последующей тромбэкстракцией
Киров	03.08.2020	71	М	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	
Магнитогорск	11.09.2020	59	Ж	150 мг 1 раз в сутки	210	Неизвестно	60,9	90	5	2	2	Инфаркт в бассейне правой задней мозговой артерии	ГИ 1-го типа	Нет	Неконтролируемая АГ, использование парентеральных гипотензивных препаратов во время ТЛТ

Примечание. Ранжированно по датам выполнения ТЛТ. СМА – средняя мозговая артерия.

одном из 9 случаев использования идаруцизамаба перед выполнением ТЛТ в течение недели отмечалась положительная динамика в состоянии пациента, однако в дальнейшем он скончался. Причина летального исхода и сроки его наступления авторам статьи недоступны.

Информация о данных нейровизуализации через 24 ч после выполнения ТЛТ предоставлена в 8 случаях: у 7 (87,5%) пациентов отмечалось формирование инфаркта головного мозга по данным спиральной компьютерной томографии (КТ), в одном случае КТ-признаков острого ишемического поражения мозга не выявлено. В 5 (62,5%) случаях зарегистрированы КТ-признаки геморрагической трансформации: у 4 пациентов по типу петехиальных кровоизлияний (геморрагический инфаркт – ГИ 1-го типа по классификации ECASS), у одного – по типу паренхиматозной гематомы 1-го типа. В 3 (37,5%) случаях геморрагической трансформации при выполнении контрольной КТ не выявлено.

Клинический пример

Пациентка В. 59 лет поступила в Региональный сосудистый центр АНО ЦКМСЧ Магнитогорска с жалобами на нарушение зрения, легкую слабость в правой руке и ноге.

Из анамнеза известно, что более 10 лет наблюдалась терапевтом по поводу артериальной гипертонии (АГ). Постоянно принимала гипотензивную терапию (эналаприл, индапамид), артериальное давление не контролировала. Несколько лет назад выявлена постоянная форма ФП. Постоянно принимала дабигатран 150 мг 2 раза в сутки, однако в течение последнего месяца самостоятельно снизила дозировку до 150 мг 1 раз в день. Также в анамнезе морбидное ожирение, сахарный диабет 2-го типа. Гликемию контролировала эпизодически, постоянно принимала метформин.

Заболела остро, в дневные часы: остро развились слабость в правых конечностях, правосторонняя гомонимная гемианопсия. Время от дебюта симптомов до госпитализации в стационар (time to door) составило 165 мин.

При поступлении состояние тяжелое. Кожные покровы чистые. Повышенного питания. Дыхание самостоятельное, ритмичное, везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений – 18 в минуту. Артериальное давление – 240/120 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 100 в минуту, пульс аритмичный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Мочеиспускание контролирует.

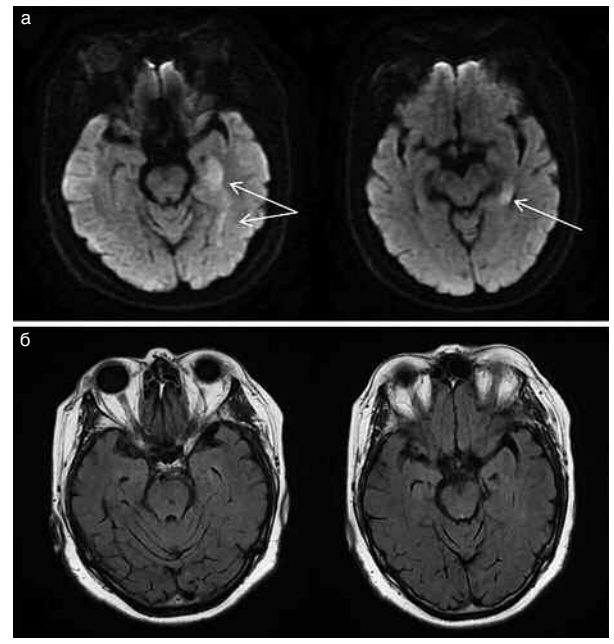
В неврологическом статусе – в сознании (оценка по шкале комы Глазго – ШКГ 15 баллов). Менингеальные симптомы отрицательные. Со стороны черепных нервов: правосторонняя гомонимная гемианопсия, сглаженность правой носогубной складки, легкая дизартрия. Легкий правосторонний гемипарез. Оценка по шкале инсульта NIHSS – 5 баллов.

Пациентке проведен общепринятый для пациентов с ОНМК комплекс обследований и консультаций (в соответствии с приказом от 15.11.2012 №928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения»). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлено повышение МР-сигнала в режиме DWI, отсутствующее на FLAIR-изображениях, в глубоких отделах левого полушария большого мозга (рис. 1).

Клинический диагноз: ОНМК по ишемическому типу в левом полушарии головного мозга (вертебрально-базиллярном бассейне), предварительно, кардиоэмболический подтип по классификации TOAST. АГ 3-й степени. Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, постоянная форма ФП. Хроническая сердечная недостаточность 2а, II функциональный класс. Сахарный диабет 2-го типа. Ожирение 3-й степени.

Учитывая клиническую картину ОНМК, МР-признаки острой ишемии (несоответствие между выявленными изменениями в режимах DWI и FLAIR), отсутствие МРТ-данных о внутричерепном кровоизлиянии, время от дебюта

Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки В. 59 лет при поступлении: а – диффузионно-взвешенная МРТ, стрелками выделена зона ишемии в глубоких отделах левого полушария большого мозга; б – режим FLAIR, отсутствие очаговых изменений вещества мозга в глубоких отделах левого полушария большого мозга на том же уровне.



очаговой неврологической симптоматики менее 4,5 ч, выраженность неврологических нарушений (5 баллов по шкале NIHSS), пациентке показано выполнение ТЛТ.

Вместе с тем последний прием дабигатрана был менее чем за 12 ч до развития инсульта. По данным коагулограммы отмечалось удлинение АЧТВ до 60,9 с. По техническим причинам анализ ТВ невозможен. С целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана введен его специфический антагонист идаруцизумаб в дозе 5 г, что позволило после стабилизации гемодинамических показателей (парентеральное введение урадилла, пентамина) начать ТЛТ. Время от «двери до иглы» (door to needle time) составило 45 мин, доза rtPA – 90 мг.

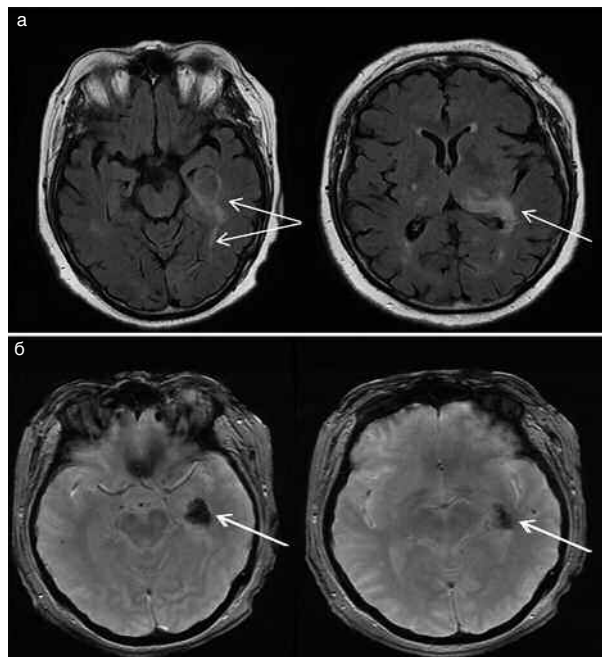
В течение последующих часов у пациентки сохранялась стойкая гипертензия до 240/120 мм рт. ст., требовавшая непрерывного парентерального введения гипотензивных препаратов. Через 4 ч после окончания ТЛТ в неврологическом статусе отмечалась отрицательная динамика в виде оглушения (ШКГ – 14), появления сенсорной афазии, нарастания выраженности дизартрии, углубления правостороннего гемипареза до умеренного (10 баллов по шкале NIHSS).

При контрольной МРТ головного мозга, выполненной через 24 ч после проведения ТЛТ, отмечалось появление зоны измененного МР-сигнала в глубоких отделах левого полушария в режиме FLAIR, выходящего за границы исходного ишемического очага при исходном исследовании, а также выявление зоны геморрагической трансформации в режиме T2* (рис. 2).

В последующем пациентке проводилась стандартная терапия ИИ, в том числе антитромботическая, гипотензивная, сахароснижающая, комплекс реабилитационных мероприятий. В неврологическом статусе отмечался постепенный регресс очаговых неврологических нарушений.

На 10-е сутки состояние оценивалось как удовлетворительное. В неврологическом статусе – в сознании (оценка по ШКГ – 15 баллов). Менингеальные симптомы отрицательные. Со стороны черепных нервов: элементы правосторонней гомонимной гемианопсии, легкая сглаженность правой носогубной складки. Оценка по шкале инсульта NIHSS – 2 балла, mRS – 2 балла. Пациентка способна самостоятельно передвигаться в пределах отделения и переведена на второй этап реабилитационного лечения.

Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки В. 59 лет через 24 ч после ТЛТ: а – режим FLAIR, стрелками выделена зона формирования инфаркта в глубоких отделах левого полушария большого мозга; б – режим T2*, стрелками выделена область геморрагической трансформации инфаркта головного мозга.



Обсуждение

Дабигатран является одним из часто назначаемых ПОАК в РФ. В рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрированы снижение риска ИИ и сердечно-сосудистой смертности на 24 и 20% соответственно, а также снижение риска внутричерепных кровоизлияний на 74% при назначении дабигатрана по сравнению с адекватно контролируемой терапией варфарином у больных с неклапанной ФП [2, 18].

В работе представлены результаты реальной клинической практики выполнения ТЛТ у 9 пациентов, получавших дабигатран, с последующей нейтрализацией его антикоагулянтной активности с помощью специфического антагониста идаруцизумаба в клиниках РФ. Объективными ограничениями данного анализа являются как размер исследуемой выборки, так и полнота предоставленной информации по пациентам (как клиническая, так и лабораторная).

Следует отметить, что клинические характеристики больных, анализируемых в рамках настоящей статьи, немного отличались от представленных в литературных данных. Так, в систематическом обзоре S. Pikiija и соавт. (2017 г.) данные 21 пациента из различных клиник Европы средний возраст больных с ИИ составил 76 лет, средняя выраженность неврологических нарушений по шкале NIHSS перед выполнением ТЛТ – 10 баллов, 72% продемонстрировали клиническое улучшение на 7 и более баллов по шкале NIHSS. В данном исследовании отмечено формирование инфаркта головного мозга по данным КТ в динамике у 58% пациентов [15]. Клинический опыт немецких коллег P. Kermer и соавт. (2020 г.), обобщивший данные 80 пациентов (средний возраст 78 лет, средняя оценка по NIHSS перед выполнением

ТЛТ – 7 баллов), демонстрирует схожие данные о 78% частоте «драматического» клинического улучшения на фоне ТЛТ. В анализируемых российских случаях пациенты были моложе (средний возраст 71 год), имели большую выраженность неврологических нарушений (средняя оценка по шкале NIHSS 15 баллов), в меньшем проценте случаев регистрировалось «драматическое» клиническое улучшение.

Также в статье представлен клинический пример, иллюстрирующий возможность выполнения ТЛТ у пациентки с ИИ на фоне терапии дабигатраном с использованием специфического антагониста идаруцизумаба. Следует отметить, что в отечественной литературе также имеются описания клинических случаев его эффективного применения [19]. Особенностью данного случая стало выполнение ТЛТ у пациентки с высокой АГ на фоне длительного парентерального введения гипотензивных препаратов.

Заключение

Принимая во внимание указанные ограничения настоящего анализа, следует заключить, что нейтрализация антикоагулянтного эффекта дабигатрана с использованием его специфического антагониста идаруцизумаба является обоснованной перед выполнением ТЛТ в условиях региональных сосудистых центров РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Otte FO, Khandelwal P, Chaturvedi S et al. Increasing atrial fibrillation prevalence in acute ischemic stroke and TIA. *Neurology* 2016; 87 (19): 2034–42.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139–51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369 (22): 2093–104.
- Mitchell A, Watson MC, Welsh T et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists for People Aged 75 Years and over with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies. *J Clin Med* 2019; 8: E554.
- Albets MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2012; 11 (12): 1066–81.
- Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH et al. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation* 2015; 132 (13): 1261–9.
- Hankey GJ, Norving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2014; 9 (5): 627–32.
- Heibuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15 (5): 625–51.
- Diener HC, Forch C, Rieck H et al. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. *Lancet Neurol* 2013; 12 (7): 677–88.
- Kate M, Szkotak A, Witt A et al. Proposed approach to thrombolysis in dabigatran-treated patients presenting with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23 (6): 1351–5.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373 (6): 511–20.
- Shahjouei S, Tsvigoulis G, Bavarsad Shahripour R et al. Safety of intravenous thrombolysis among stroke patients taking new oral anticoagulants: case series and systematic review of reported cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24 (12): 2685–93.
- Pikiija S, Sztrina LK, Mutzenbach JS et al. Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Alteplase: A Systematic Review of the Available Evidence. *CNS Drugs* 2017; 31 (9): 747–57.
- Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – Updated series of 120 cases. *Int J Stroke* 2020; 15 (6): 609–18.
- Перфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. М., 2019. [Reperfusion therapy for ischemic stroke. Clinical protocol. Moscow, 2019 (in Russian).]
- Lip GY, Clemens A, Noack H et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost* 2014; 111: 933–42.
- Пудов Е.В., Сухачева Н.Н., Петелина И.С. Первый опыт тромболитической терапии инфаркта мозга в Российской Федерации после применения идаруцизумаба. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (1): 68–71. [Pudov E.V., Sukhacheva N.N., Petelina I.S. Perviy opyt tromboliticheskoj terapii infarkta mozga v Rossijskoj Federatsii posle primeneniya idarutsizumaba. *Neurologia, neiropsikhiatritia, psichosomatika*. 2020; 12 (1): 68–71 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Домашенко Максим Алексеевич – канд. мед. наук, невролог, глав. врач АНО ЦКМСЧ.
E-mail: mdomashenko@gmail.com

Лоскутников Марк Алексеевич – канд. мед. наук, невролог, рук. регионального сосудистого центра АНО ЦКМСЧ

Maksim A. Domashenko – Cand. Sci. (Med.), Magnitogorsk Iron & Steel Clinical Hospital.
E-mail: mdomashenko@gmail.com

Mark A. Loskutnikov – Cand. Sci. (Med.), Magnitogorsk Iron & Steel Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Диагностика и лечение головной боли напряжения в амбулаторной практике врача-терапевта

В.В. Осипова[✉]

ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
ООО «Университетская клиника головной боли», Москва, Россия

[✉]osipova_v@mail.ru

Аннотация

Статья посвящена диагностике и лечению самой распространенной формы цефалгии – головной боли напряжения (ГБН) в амбулаторной практике врача-терапевта. Изложенные сведения находятся в соответствии с Резолюцией совета российских экспертов по диагностике и лечению пациентов с головной болью на этапе первичного медицинского звена. Наряду с диагностическими критериями последней Международной классификации головной боли (3-й пересмотр, 2018) и примером эффективного клинического интервью приводятся перечень «сигналов опасности», подробный алгоритм диагностики, распространенные диагностические ошибки, показания к проведению дополнительных исследований и перенаправлению пациента к неврологу и цефалгологу. Изложены клинические проявления, провокаторы, факторы риска возникновения и хронизации ГБН. Описаны основные механизмы патофизиологии ГБН, в том числе роль дисфункции перикраниальных мышц в развитии болевого синдрома. Представлены основанные на принципах доказательной медицины подходы к терапии ГБН – поведенческая терапия, купирование приступов, профилактическое фармакологическое и немедикаментозное лечение. Отдельное внимание уделено преимуществам препарата кетопрофен в купировании болевых эпизодов и миорелаксанту тизанидин в лечении напряжения перикраниальных мышц.

Ключевые слова: головная боль напряжения, диагностика, патофизиология, лечение приступа, профилактика, немедикаментозное лечение.

Для цитирования: Осипова В.В. Диагностика и лечение головной боли напряжения в амбулаторной практике врача-терапевта. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 57–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200175

Review

Tension type headache diagnosis and treatment in general practitioner outpatient practice

Vera V. Osipova[✉]

Research Clinical Centre for Neuropsychiatry, Moscow, Russia;
University Headache Clinic, Moscow, Russia

[✉]osipova_v@mail.ru

Annotation

The article is devoted to the diagnosis and treatment of the most prevalent form of cephalgia – tension headache (TH) in the outpatient practice of a general practitioner. The information presented is in accordance with the Resolution of the council of Russian experts on the diagnosis and treatment of patients with headache at the primary care stage. Along with the diagnostic criteria of the latest International Classification of Headache (3rd Edition, 2018) and an example of an effective clinical interview, it provides a list of "danger signals", a detailed diagnostic algorithm, common diagnostic errors, indications for additional examinations and patient referral to a neurologist and cephalgologist. Clinical manifestations, provocateurs, risk factors for the onset and chronicity of TH are provided. The article also describes basic mechanisms of TH pathophysiology, including the role of pericranial muscle dysfunction in the development of pain syndrome. Evidence-based approaches to the therapy of TH are presented – behavioral therapy, relief of seizures, preventive pharmacological and non-drug treatment. Special attention is paid to the advantages of Ketoprofen in the relief of painful episodes and the muscle relaxant Tizanidine in the treatment of pericranial muscle tension.

Key words: tension headache, diagnostics, pathophysiology, seizure treatment, prevention, non-drug treatment.

For citation: Osipova V.V. Tension type headache diagnosis and treatment in general practitioner outpatient practice. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 57–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200175

Определение и эпидемиология

Головная боль напряжения (ГБН) наряду с мигренью и пучковой (кластерной) головной болью (ГБ) относится к первичным (доброкачественным) цефалгиям, которые не связаны с органическим поражением головного мозга, мозговых сосудов и других структур головы и шеи. По данным эпидемиологических исследований ГБН является не только самой распространенной формой ГБ, но и самым частым неврологическим заболеванием в мире [1, 2]. Распространенность ГБН в течение жизни составляет 78%. По данным популяционного исследования, проведенного в 2009–2011 гг. с помощью подворного опроса в 35 городах и 9 сельских районах России, распространенность ГБН за 1 год составила 30,8% [3]. ГБН может возникать в любом возрасте, но средний возраст ее дебюта составляет 25–30 лет; женщины страдают несколько чаще, чем мужчины. В отличие от мигрени, ГБН не имеет генетической предрасположенности.

Этиология и патогенез

Хотя изначально ГБН рассматривалась как преимущественно психогенное расстройство, исследования, проведенные в последние годы, подтвердили ее нейробиологиче-

скую природу [4–7]. В происхождении ГБН принимают участие как периферические, так и центральные ноцицептивные (болевые) механизмы; среди последних – сенситизация (повышенная чувствительность) нейронов тройничного нерва, снижение болевых порогов и активности противоболевой системы, в частности недостаточность механизмов ствола мозга, тормозящих проведение боли [5, 6]. Периферические механизмы связаны с формированием дисфункции мышц головы и шеи. У большинства пациентов боль при ГБН связана с болезненным напряжением перикраниальных мышц (мышечный спазм, или мышечно-тонический синдром). При эпизодической ГБН (ЭГБН) большее значение имеют периферические факторы, при хронической (ХГБН) – центральные, связанные с формированием повышенной чувствительности болевых структур (сенситизацией).

В основе формирования мышечно-тонического синдрома лежит механизм «порочного круга», когда повторяющееся напряжение мышцы, возникающее в ответ на эмоциональный стресс или длительное пребывание в вынужденной позе, приводит к ее рефлекторному напряжению. В результате повышается возбудимость болевых нейронов в струк-

Таблица 1. Классификация ГБН (МКГБ-3, 2018)

2.1. Нечастая ЭГБН (менее 1 дня с ГБ в месяц)
2.1.1. Нечастая ЭГБН, сочетающаяся с напряжением (болезненностью) перикраниальных мышц
2.1.2. Нечастая ЭГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц
2.2. Частая ЭГБН (от 1 до 14 дней с ГБ в месяц)
2.2.1. Частая ЭГБН, сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц
2.2.2. Частая ЭГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц
2.3. ХГБН (15 и более дней с ГБ в месяц)
2.3.1. ХГБН, сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц
2.3.2. ХГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц
2.4. Возможная ГБН

Таблица 2. Диагностические критерии ГБН (МКГБ-3, 2018)

<ul style="list-style-type: none"> ГБ длительностью от 30 мин до 7 дней Как минимум два из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> двухсторонняя локализация боли давящий (сжимающий) непугливающий характер легкая или умеренная интенсивность боль не усиливается при обычной физической активности Оба из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> отсутствует тошнота или рвота (возможно отсутствие аппетита) только один из симптомов: фото- или фонофобия
--

турах центральной нервной системы [4, 7]. Длительное тоническое напряжение ухудшает кровоснабжение мышечной ткани, приводит к гипоксии мышцы и выделению медиаторов воспаления, которые повышают чувствительность болевых рецепторов мышц к боли; с течением времени формируется их сенситизация, что лежит в основе учащения болевых эпизодов [6, 8]. Длительный стресс и возникающие на его фоне тревога и снижение настроения (депрессия) облегчают болевую трансмиссию, способствуя тем самым трансформации ЭГБН в хроническую форму.

Классификация и диагностические критерии

В соответствии с последней версией Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью (*Международная классификация головной боли 3-го пересмотра – МКГБ-3, 2018*), ГБН подразделяется на *эпизодическую*, возникающую не более 15 дней в течение 1 мес, и *хроническую*, при которой число дней с ГБ составляет 15 и более в месяц [9]. Наибольшее распространение имеет ЭГБН, которая не требует лечения; 2–3% пациентов имеют хроническую форму, которая существенно нарушает качество жизни и требует профилактического (курсового) лечения. Именно эти пациенты чаще всего обращаются к терапевтам и неврологам.

В зависимости от наличия или отсутствия мышечной дисфункции различают ГБН «с напряжением» и «без напряжения» мышц головы и шеи». При невыполнении одного или более диагностических критериев может быть выставлен диагноз «*возможная ГБН*» (табл. 1) [9].

Триггеры, факторы риска и хронизации

К *провокаторам* ГБН относят эмоциональный стресс (острый или хронический) и позное напряжение (длительное пребывание головы и шеи в вынужденной/неудобной позе) [6, 8, 10]. Острый непродолжительный стресс является предпосылкой для развития однократных редких эпизодов ГБН, что характерно для *эпизодической формы* (например, возникновение приступа ГБН после сдачи экзамена, короткой ссоры в семье, ответственного выступления на публике). У пациентов с *ХГБН* при активном расспросе, как правило, удается выявить тяжелый длительный (хронический) стресс: серьезное соматическое заболевание самого пациента или ближайшего родственника, многолетний конфликт в семье или на работе, увольнение, финансовые трудности,



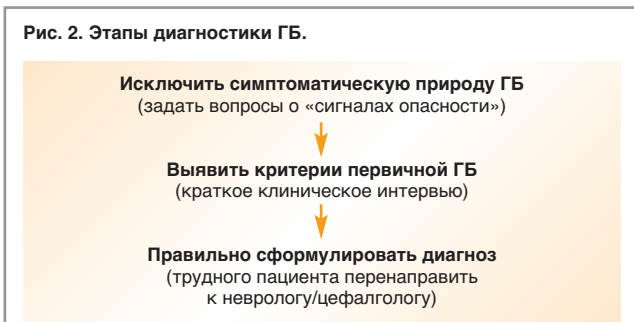
длительная судебная тяжба и т.д. Основными *факторами риска* развития ГБН являются снижение способности пациента к релаксации (вплоть до полной неспособности к психологическому и мышечному расслаблению), «плохое состояние здоровья» по самооценке пациента и недостаточный ночной сон (недосыпание) [6, 8]. К *факторам риска учащения (хронизации)* болевых эпизодов ГБН относятся напряжение мышц головы и шеи, психические нарушения (в первую очередь депрессия, тревожные и соматоформные расстройства), а также лекарственный абюз – ЛА (избыточное применение обезболивающих препаратов для купирования эпизодов ГБ) [8, 11, 12].

Клинические проявления и диагностические критерии ГБН

ГБН проявляется болевыми эпизодами продолжительностью от 30 мин до нескольких суток; при хронической форме пациенты испытывают ГБ каждый день в течение нескольких часов или на протяжении всего дня. Боль имеет диффузный двусторонний характер, локализуется в области лба, висков, темени, затылка или всей головы. Боль имеет слабую или умеренную интенсивность (не более 6–7 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале – ВАШ), часто описывается пациентами как сжимающая по типу «обруча» или «каска» или как «давление на глаза». В отличие от мигренозной цефалгии, боль при ГБН не имеет пульсирующего характера и не усиливается при физической нагрузке. Напротив, легкая гимнастика, фитнес, прогулка могут ее облегчить. ГБ может ослабевать или полностью исчезать при отвлечении внимания, положительных эмоциях и в периоды релаксации (отдых, хобби, приятное общение, прием алкоголя), а при возобновлении эмоциональных нагрузок и/или мышечного/позного напряжения – возвращаться вновь. Сопровождающие симптомы в целом для ГБН не характерны, однако возможна легкая тошнота, иногда потеря аппетита; в отличие от мигрени рвоты не бывает, а фотофобия и фонофобия никогда не развиваются одновременно – может отмечаться только один из этих симптомов в легкой степени. Кроме того, пациенты с мигренью часто имеют наследственный анамнез (старшие родственники или дети также имеют мигренозные приступы) и отличные от ГБН триггеры ГБ (менструация, духота, голод, алкоголь, избыточный сон, яркий свет).

Установление диагноза *ГБН* осуществляется в соответствии с диагностическими критериями, которые приведены в табл. 2 [8–10].

Рис. 2. Этапы диагностики ГБ.



Для быстрого выявления ГБН на амбулаторном приеме терапевт может использовать краткое клиническое интервью, пример которого с вопросами врача и ответами пациента приведен на рис. 1 [8, 13].

Объективный осмотр. Поскольку в задачи врача общей практики (ВОП) не входит неврологический осмотр, в полной мере оценить неврологический статус пациента не представляется возможным. Однако у подавляющего числа пациентов с первичными цефалгиями при объективном осмотре не обнаруживаются никаких органических нарушений [8, 10, 13]. Во время беседы могут выявляться признаки повышенной тревожности, гипервентиляции (глубокие вдохи), внутреннее напряжение пациента (снижение способности релаксации). В связи с частыми жалобами пациентов с ГБН на напряжение и болезненность мышц шеи и затылка целесообразно проведение пальпации перикраниальных мышц (1–2 мин) [4, 7]. Пальпацию следует проводить мелкими вращательными движениями вторым и третьим пальцами при надавливании в области височных, жевательных, трапециевидных (зона «вешалки для пальто»), а также задней группы мышц шеи. При наличии выраженной болезненности в 2 или более мышечных группах можно констатировать наличие мышечного напряжения (так называемый «шейный мышечно-тонический синдром»). При выявлении повышенной чувствительности (болезненности) мышц головы и шеи следует поставить диагноз «ЭГБН/ХГБН с напряжением перикраниальных мышц».

Диагностический алгоритм: этапы диагностики и тактика врача-терапевта

Диагностика ГБН, мигрени и других первичных цефалгий является клинической, т.е. основывается на анализе жалоб, данных анамнеза и нормальных данных неврологического осмотра и осуществляется в соответствии с диагностическими критериями МКГБ-3 бета [8–10]. Дополнительные исследования не имеют диагностической ценности, поскольку не обнаруживают специфических для мигрени и ГБН изменений. Этапы диагностики представлены на рис. 2.

В соответствии с Резолюцией совета экспертов, принятой 1 марта 2020 г., **диагностический алгоритм ведения пациентов с жалобой на ГБ для врачей первичного звена** имеет 3 ступени [14]:

- **Шаг 1.** Обязательные вопросы пациенту с жалобой на ГБ с целью исключить вторичную (симптоматическую) природу цефалгии. При выявлении одного или более «сигналов опасности» следует перенаправить пациента к неврологу или цефалологу для проведения дальнейшего обследования и наблюдения (рис. 3).
- **Шаг 2.** Выявление типа первичной ГБ согласно диагностическим критериям МКГБ-3 и перенаправление к неврологу или специалисту по диагностике и лечению ГБ (цефалологу) в случае выявления мигрени, ХГБН или кластерной (пучковой) ГБ (см. рис. 3, б, 4).
- **Шаг 3.** Выбор лекарственного средства для купирования приступа ГБ при эпизодических формах мигрени и ГБН (см. рис. 3):

- **Шаг 1.** Для исключения симптоматической ГБ необходимо удостовериться, что у пациента нет «сигналов опасности» – симптомов и признаков, указывающих на на-

Рис. 3. Шаг 1: а – вопросы пациенту с ГБ для выявления «сигналов опасности» – признаков возможной симптоматической ГБ; б – алгоритм действий врача первичного звена.

а

1. Острое/внезапное начало/впервые возникшая ГБ
2. Начало ГБ у пациента старше 50 лет
3. Нарастание интенсивности и/или частоты ГБ
4. ГБ сопровождается зрительными и/или чувствительными и/или двигательными нарушениями
5. Ночная ГБ
6. Усиление ГБ при кашле, нутуживании, чиханье, в вертикальном положении
7. Лихорадка, сыпь, миалгия/артралгия, увеличенное СОЭ и другие признаки системного заболевания
8. ГБ при иммунодефицитных состояниях, онкологических заболеваниях, беременности

б



личие другого заболевания, которое может быть причиной ГБ (см. рис. 3, а). При обнаружении хотя бы одного тревожного симптома есть вероятность, что ГБ может быть связана с другим заболеванием. В этом случае терапевт должен перенаправить пациента к неврологу/цефалологу для дальнейшего обследования и исключения патологии головного мозга, мозговых сосудов или других структур головы и шеи (см. рис. 3, б) [8, 10, 14].

- **Шаг 2.** Отсутствие тревожных симптомов указывает на то, что у пациента имеется *первичная (доброкачественная) ГБ*. Чаще всего на приеме ВОП и невролога встречаются *ГБН и мигрень*, реже – *пучковая (кластерная) ГБ* и некоторые другие формы (ГБ, связанная с физической, сексуальной активностью, длительным кашлем, холодом и др.). Выше были приведены диагностические критерии и пример краткого информативного интервью для выявления ГБН (см. табл. 2, рис. 1).

Для установления *формы ГБН* (эпизодическая или хроническая) следует задать пациенту вопрос: «Сколько дней в месяц вы испытываете такую ГБ?». При эпизодической форме ГБН число дней с ГБ не превышает 14 в месяц. Таким пациентам терапевт должен рекомендовать эффективные препараты для купирования болевых эпизодов (см. раздел «Лечение»). Если ГБ с характеристиками ГБН беспокоит пациента 15 и более дней в месяц (даже если ГБ присутствует не весь день, а, например, 2–3 ч/сут), следует установить диагноз *ХГБН* (см. рис. 4, а). В связи с тем, что у большинства таких пациентов имеются психические нарушения (депрессия, тревога, панические атаки), нарушение сна и злоупотребление обезболивающими препаратами (ЛА), они должны быть перенаправлены к неврологу или цефалологу [10, 14].

Как уже отмечалось, помимо ГБН на амбулаторном приеме терапевта могут быть выявлены и другие первичные



цефалгии, чаще мигрень, существенно реже – пучковая (кластерная) ГБ (шаг 2). На рис. 4, б приведены основные клинические проявления этих форм. Пациентам с мигренью для купирования приступов наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) следует рекомендовать специфические препараты – триптаны (сума-, золми- и элетриптан). Пациентов с пучковой ГБ и хронической мигренью (число дней с ГБ 15 и более в месяц) следует перенаправить к неврологу/цефалгологу [8, 10, 14].

ЛА: роль ВОП. Пациенты с ГБН и мигренью нередко злоупотребляют обезболивающими препаратами; в этом случае можно говорить о наличии ЛА. При значительном злоупотреблении возможно формирование лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ), или абюзусной ГБ [8, 12–14]. Основным критерием диагностики ЛА/ЛИГБ является «число дней с приемом любых обезболивающих в месяц» [9]. О наличии ЛА можно говорить уже в том случае, если пациент принимает обезболивающие препараты 10 и более дней в месяц (3–4 дня

Рис. 5. Показания к дополнительным исследованиям у пациентов с жалобой на ГБ.

1. Подозрение на симптоматический/вторичный характер ГБ = сомнения в диагнозе первичной ГБ
 а) нетипичные жалобы или течение ГБ
 б) наличие одного или более «сигналов опасности»

2. Требование пациента или его родственников

РОИГБ, 2012

в неделю). ЛА/ЛИГБ может развиваться при избыточном применении любых средств для купирования ГБ: простых (НПВП), комбинированных анальгетиков, триптанов. Основную группу риска по развитию ЛИГБ составляют пациенты с частотой эпизодов ГБН 8 и более в месяц [8, 13, 15]. Самым высоким потенциалом учащать болевые эпизоды у пациентов с ГБН и мигренью и вызывать зависимость обладают комбинированные анальгетики, содержащие опиоид кодеин и фенобарбитал. **В связи с этим пациентам с частыми эпизодами мигрени и ГБН (8 и более дней с ГБ в месяц) терапевт не должен выписывать рецепт на опиоидные анальгетики, даже если пациент настаивает на этом!** Регулярный прием этих препаратов уже через несколько месяцев приведет к существенному учащению ГБ (вплоть до формирования хронической формы мигрени или ГБН) и к наркотической зависимости.

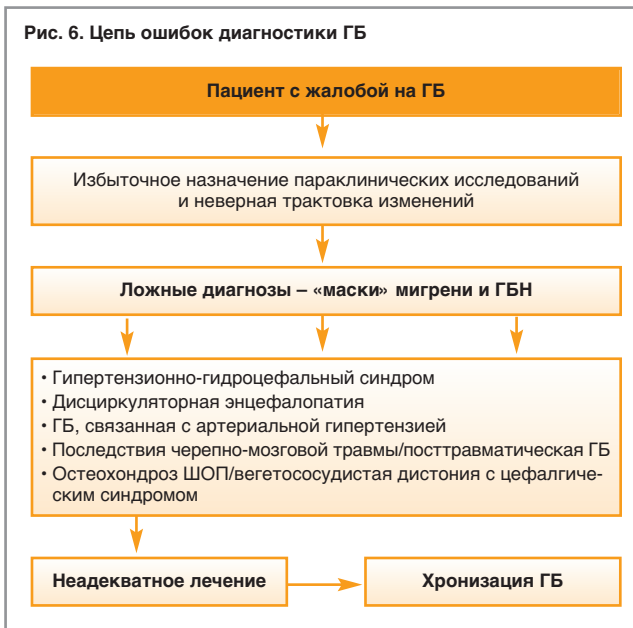
ЛИГБ характеризуется возникновением ГБ в течение 15 и более дней в месяц на протяжении более 3 мес. Клиническая картина ЛИГБ напоминает ГБН и проявляется почти ежедневными тупыми болями во всей голове давящего или сжимающего характера незначительной или умеренной интенсивности. В отличие от ГБН наибольшая сила боли отмечается, как правило, в утренние часы, нередко ГБ пробуждает пациентов в конце ночи, вынуждая принимать обезболивающий препарат. Типичны жалобы на ощущение усталости, дурноты, снижение работоспособности, трудности концентрации внимания, нарушения сна; из-за страха усиления ГБ многие пациенты принимают анальгетики «впрок» (на стадии слабой боли).

Являясь одним из основных факторов хронизации первичных цефалгий, ЛА не только способствует увеличению числа болевых эпизодов вплоть до развития ХГБН и хронической мигрени, но и существенно снижает эффективность профилактической терапии [5, 6, 8]. Поскольку ЛА имеет большое значение для дальнейшего течения заболевания и перспектив лечения, **роль ВОП в выявлении ЛА огромна.** Что может в связи с этим сделать терапевт? Первое – задать пациенту с частыми эпизодами ГБ (8 и более дней с ГБ в месяц) вопрос: «Сколько дней в неделю/в месяц вы принимаете обезболивающие препараты?». Если полученная цифра превышает 10 дней в месяц, можно констатировать наличие ЛА. Второе: коротко разъяснить пациенту пагубную роль ЛА в учащении ГБ. Третье: настойчиво

Таблица 3. Лекарственные средства для купирования приступа ГБН

Международное непатентованное наименование	Разовая доза, мг	Уровень доказательности
Ибупрофен	200–800	A
Кетопрофен	25	A
Ацетилсалициловая кислота	500–1000	A
Напроксен	375–500	A
Диклофенак	12,5–100	A
Парацетамол	1000	A
Кофеин в составе комбинированных анальгетиков	65–200	B

Рис. 6. Цепь ошибок диагностики ГБ



В соответствии с МКГБ *диагноз у пациента с основной жалобой на ГБ должен содержать форму ГБ*, например: «мигрень с аурой», «пучковая (кластерная) ГБ», «мигрень без ауры, возможная ЭГБН» (при сочетании двух форм ГБ). После форм(ы) ГБ могут быть приведены актуальные сопутствующие и коморбидные нарушения, например: 1. «ЭГБН. Остеохондроз ШОП»; 2. «ХГБН. ЛА. Легкое тревожное расстройство. Хроническая ишемия головного мозга. Гипертоническая болезнь» [8, 10, 12]. На рис. 7 приведены коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) для наиболее распространенных форм ГБ.

Лечение

Лечение ГБН базируется на принципах, перечисленных в российских и международных рекомендациях, в том числе в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ГБН у взрослых, разработанных Всероссийским обществом неврологов (2016 г.) и в Европейских рекомендациях по лечению ГБН [11–13, 19–22].

Перед назначением лечения следует коротко разъяснить пациенту доброкачественную природу ГБН, значение стресса и перенапряжения мышц головы и шеи в провокации боли, роль депрессии, тревоги и избыточного приема анальгетиков в учащении ГБН, а также необходимость обучения психологическому и мышечному расслаблению (поведенческая терапия). Лечение ГБН включает купирование болевых эпизодов и профилактическое (курсовое) лечение.

Для купирования болевых эпизодов рекомендованы НПВП, парацетамол (уровень рекомендаций А) и кофеин в составе комбинированных анальгетиков (уровень В); табл. 3 [12, 13, 18, 20, 21]. Лечение этими препаратами может применяться у пациентов с ЭГБН при частоте приступов не более 2 раз в неделю (не более 8 дней с ГБ в месяц); при большей частоте возникает риск ЛА/ЛИГБ [11–13, 19–22].

Основными средствами для лечения приступа ГБН являются простые неопиоидные анальгетики и НПВП. Наибольшей эффективностью обладают *ибупрофен 400 мг* и *кетопрофен (Кетонал®) 25 мг*. Не рекомендованы триптаны (специфические средства для купирования приступа мигрени), опиоидные анальгетики, а также комбинированные препараты, содержащие кодеин и барбитураты (в связи с высоким риском формирования зависимости и ЛА/ЛИГБ). Во избежание развития ЛИГБ число дней с приемом любых обезболивающих препаратов не должно превышать 10 дней в месяц.

В целом НПВП схожи по способности купировать болевой синдром, но различаются по скорости наступления эф-

Рис. 7. Распространенные диагнозы ГБ и коды МКБ-10.

• Мигрень без ауры	G43.0
• Мигрень с аурой	G43.1
• Хроническая/осложненная мигрень	G43.3
• ГБН	G44.2
• Кластерная/гистаминовая ГБ	G44.0
• Абузусная ГБ/ЛИГБ	G44.41

фекта, формам выпуска и профилю безопасности. Например, кетопрофен, диклофенак и парацетамол имеют лекарственные формы с модифицированным высвобождением активного вещества, в результате чего скорость наступления эффекта при их приеме выше по сравнению с обычными формами выпуска. В частности, несколько форм выпуска имеет кетопрофен (*Кетонал®*), что позволяет применять его при разных клинических ситуациях [23, 24]. Помимо раствора для внутримышечных и внутривенных инъекций (50 мг/мл) доступны несколько пероральных форм: таблетки 100 мг, капсулы 50 мг, капсулы с модифицированным высвобождением 150 мг (*Кетонал® Дуо*), а также саше для приготовления раствора для приема внутрь (*Кетонал® Актив*).

Из всех перечисленных форм самым быстрым действием отличается *Кетонал® Актив* (лизиновая соль кетопрофена). Добавление лизиновой соли к молекуле кетопрофена приводит к увеличению растворимости соединения, улучшает как скорость, так и объем абсорбции по сравнению с таблетированной формой [23, 24]. Начало обезболивающего эффекта начинается в течение 30 мин после приема, длится около 8 ч. Максимальная суточная доза препарата *Кетонал® Актив* составляет 6 пакетиков в сутки. За счет нейтрального pH препарат обладает минимальным воздействием на слизистую оболочку желудка, что выгодно отличает его от других НПВП, рекомендованных для купирования приступов ГБН. Кетопрофен имеет зарегистрированное показание «Головная боль», может назначаться не только взрослым, но и детям с 6 лет и включен в Европейские и Российские рекомендации по лечению ГБН [11–13, 19–22].

Эффективность и безопасность кетопрофена (*Кетонал®*) оценивались в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях [25–27]; также проводилась оценка препарата в рамках Кокрановского систематического обзора [28, 29]. Во всех рандомизированных контролируемых исследованиях кетопрофен превосходил по эффективности плацебо, что выразилось в достоверно большем числе пациентов с полным купированием или значительным уменьшением боли и более быстром наступлении обезболивающего эффекта. Таким образом, *Кетонал® Актив* может быть рекомендован как оптимальный НПВП для купирования приступа ГБ при ГБН.

Профилактическая терапия показана пациентам с частой эпизодической и хронической формой ГБН и включает *антидепрессанты*, эффект которых обусловлен их противоболевым действием вследствие усиления активности противоболевых систем [8, 10, 12, 13, 19–21]. Препаратом первого выбора является amitриптилин, несколько меньшей эффективностью обладают кломипрамин, доксепин, венлафаксин и мirtазапин. В большинстве случаев профилактическая терапия должна начинаться и проводиться неврологами или цефалгологами. В то же время в мире лечение нетяжелых форм частой ЭГБН с типичной клинической картиной осуществляется также терапевтами.

Чаще всего применяется amitriptилин в дозе 25–50 мг/сут на протяжении 2–4 мес. Лечение начинают с небольших доз (5–10 мг/сут), затем дозу постепенно повышают до 25 мг, затем до 50 мг/сут.

При наличии у пациента с ГБН тревоги, раздражительности, снижения настроения можно рекомендовать в течение 1–2 мес *комбинированные растительные препараты*, содержащие пассифлору, пустырник, валериану, зверобой, перечную мяту, а также гомеопатические успокаивающие средства и рецептурные препараты (гидроксизин, тиоридазин, сульпирид); при нарушениях сна помимо перечисленных средств – препараты мелатонина [8, 13, 19].

У пациентов с выраженным напряжением перикраниальных мышц возможно применение на протяжении 2–8 нед *миорелаксантов* (тизанидин, толперизон, баклофен) [8, 12, 20–22]. Одним из самых эффективных препаратов является *тизанидин (Сирдалуд®)*, который обладает не только миорелаксирующим, но собственным противоболевым действием. Следует учитывать также гастропротективный и седативный эффекты, последний может облегчать засыпание у таких пациентов [7, 8, 30]. Дозу и режим дозирования следует подбирать индивидуально в зависимости от потребностей пациента согласно инструкции по применению.

Наряду с медикаментозной терапией пациентам с ГБН следует рекомендовать и *нелекарственные методы лечения*: релаксационный тренинг, когнитивно-поведенческую терапию, физиотерапию, акупунктуру, массаж воротниковой зоны, гимнастику на ШОП, фитнес, водные процедуры, санаторно-курортное лечение [8, 11, 13, 21, 31–33].

Прогноз

Для хорошего прогноза течения ГБН важнейшими предпосылками являются: рекомендации по эффективному купированию болевых эпизодов, адекватная профилактическая терапия, обучение пациентов навыкам психологического и мышечного расслабления, избегание/преодоление стрессов, контроль приема обезболивающих препаратов. Эффективное лечение неосложненных форм ЭГБН может успешно осуществляться на амбулаторном этапе врачом-терапевтом.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке компании «Сандоз».

Conflict of interests. This article was published with financial support from Sandoz.

Литература/References

- GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017.
- Jensen R, Stovner L.J. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008; 7: 354–61.
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A et al.; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia* 2012; 32 (5): 373–81.
- Jensen R, Rasmussen B. Muscular disorders in tension-type headache. *Cephalalgia* 1996; 2: 97–103.
- Bendtsen L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7 (6): 460–5.
- Silver N. Headache (chronic tension-type). *Clin Evidence* 2007; p. 1–21.
- Осипова В.В. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 4: 29–35. [Osipova V.V. Disfunktsiia perikranial'nykh myshts pri pervichnoi golovnoi boli i ee korrektsiia. *Nevrologiia, neiropsihiatriia, psikhosomatika*. 2011; 4: 29–35 (in Russian).]
- Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия. Практическое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. [Osipova V.V., Tabeeva G.R. Primary headaches: diagnostics, clinic, therapy. A practical guide. Moscow: Medical Information Agency, 2014. (in Russian).]
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia* 2018; 38 (1): 1–211.
- Стайнер Т.Дж. и др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей.

- Пер. с англ. Ю.Э.Азимовой, В.В.Осиповой; науч. ред. В.В.Осиповой, Т.Г.Вознесенской, Г.Р.Табеевой. М.: ОГГИ. Рекламная продукция, 2010.
- [Steiner T.J. and other European principles of management of patients with the most common forms of headache in general practice. A practical guide for doctors. Per. from English Yu.E. Azimova, V.V. Osipova; scientific ed. V.V. Osipova, T.G. Voznesenskaya, G.R. Tabeeva. M.: OGGI. Promotional Products, 2010 (in Russian).]
- Bendtsen L, Birk S, Kasch H et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain* 2012; 3 (1): 1–29.
 - Головная боль напряжения (ГБН) у взрослых. Клинические рекомендации. Всероссийское общество неврологов (ВОН). Коллектив авторов. 2016. [Golovnaia bol' napriazheniia (GBN) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov (VON). Kollektiv avtorov. 2016. (in Russian).]
 - Ахмадеева Л.П., Азимова Ю.Э., Каракулова Ю.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. *РМЖ*. 2016; 7: 411–9. [Akhmadeeva L.P., Azimova Ju.E., Karakulova Ju.V. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu golovnoi boli napriazheniia. *RMZh*. 2016; 7: 411–9 (in Russian).]
 - Амелин А.В., Табеева Г.Р., Верткин А.Л. и др. Резолюция Совета Экспертов «Алгоритм диагностики и лечения пациентов с головной болью на этапе первичного медицинского звена». Справочник поликлинического врача. 2020; 1. [Amelin A.V., Tabeeva G.R., Vertkin A.L. et al. Rezoliutsiia Soveta Ekspertov "Algoritm diagnostiki i lecheniia patsientov s golovnoi bol'iu na etape pervichnogo meditsinskogo zvena". *Handbook for Practitioners Doctors*. 2020; 1 (in Russian).]
 - Сергеев А.В., Мещерина М.И., Табеева Г.Р. Головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков: клинико-психологический и нейрофизиологический анализ, особенности периода отмены. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3 (3): 21–8. [Sergeev A.V., Meshcherina M.I., Tabeeva G.R. Golovnaia bol' svyazannaia s izbytochnym priemom anal'getikov: kliniko-psikhologicheskii i neurofiziolozhicheskii analiz, osobennosti perioda otmeny. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoiianiia*. 2011; 3 (3): 21–8 (in Russian).]
 - Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 6 (2): 16–21. [Osipova V.V., Azimova Ju.E., Tabeeva G.R. et al. Diagnostika golovnykh bolei v Rossii i stranakh postsovet'skogo prostranstva: sostoianie problemy i puti ee resheniia *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2012; 6 (2): 16–21 (in Russian).]
 - Осипова В.В., Коreshкина М.И. Роль дополнительных методов исследования в диагностике первичных и вторичных форм головной боли. *Неврол. журн.* 2013; 1: 4–9. [Osipova V.V., Koreshkina M.I. Rol' dopolnitel'nykh metodov issledovaniia v diagnostike pervichnykh i vtorychnykh form golovnoi boli. *Nevrol. zhurn.* 2013; 1: 4–9 (in Russian).]
 - Mitsikostas D, Ashina M, Craven A et al. European headache federation consensus on technical investigation for primary headache disorders on behalf of EHF committee. *J Headache Pain* 2016; 17: 5.
 - Осипова В.В., Табеева Г.Р., Сергеев А.В., Ковалева И.Ю. Первичные головные боли. В кн.: *Неврология: национальное руководство*. Под ред. Е.И.Гусева, А.Н.Коновалова, В.И.Скворцовой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Osipova V.V., Tabeeva G.R., Sergeev A.V., Kovaleva I.Iu. Pervichnye golovnyie boli. V kn.: *Nevrologiia: natsional'noe rukovodstvo*. Pod red. E.I.Guseva, A.N.Konovolova, V.I.Skvortsovoi. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
 - Артеменко А.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г. и др. Первичные головные боли хронического течения (диагностика, клиника, терапия). Методические рекомендации №26. Правительство Москвы, Департамент здравоохранения г. Москвы, 2014. [Artemenko A.R., Osipova V.V., Filatova E.G. et al. Pervichnye golovnyie boli khronicheskogo techeniia (diagnostika, klinika, terapiia). *Metodicheskie rekomendatsii №26. Pravitel'stvo Moskv, Departament zdravookhraneniia g. Moskv, 2014 (in Russian).]*
 - Bendtsen L, Evers S, Linde M et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache-report of an EFNS taskforce. *Eur J Neurol* 2010; 17 (11): 1318–25.
 - Mathew N, Ashina M. Acute Pharmacotherapy of Tension-Type Headaches. In: Olesen J, Bendtsen L, Birk S, Kasch H et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain* 2012; 13: S1–S29.
 - Инструкции по применению лекарственного препарата Кетонал® П N013942/01, П N013942/06, П N013942/05, ЛСР-008841/08, LP-005697. [Instruktсии po primeneniiu lekarstvennogo preparata Ketonol® P N013942/01, P N013942/06, P N013942/05, LSR-008841/08, LP-005697. (in Russian).]
 - Sarzi-Puttini P et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo* 2010; 62 (3): 172–88.
 - Mehlich DR, Weaver M, Fladung B. Ketoprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of tension headache. *Headache J. Head Face Pain*. Wiley Online Library 1998; 38 (8): 579–89.
 - Dahlof CGH, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 1996; 16: 117–23.

27. Van Gerven JM et al. Self-medication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 475–81.
28. Veys L, Derry S, Moore RA. Ketoprofen for episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD012190.
29. www.cochranelibrary.com
30. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind crossover study. *Headache* 1992; 32: 509–13.
31. Vernon H, McDermaid CS, Hagino C. Systematic review of randomized clinical trials of complementary/alternative therapies in the treatment of tension-type and cervicogenic headache. *Complement Ther Med* 1999; 7: 142–55.
32. Golovacheva V, Parfenov V, Tabeeva G, Osipova V. Combined cognitive-behavioral and pharmacological therapies for chronic migraine and chronic tension-type headache: are treatment responses different? *Cephalalgia* 2015; 35 (6S): 272. DOI: 10.1177/0333102415581304
33. Lee HJ, Lee JH, Cho EY et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2019; 20 (1): 17.
34. Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C et al. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia* 2014; 34 (6): 409–25.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Осипова Вера Валентиновна – д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «НПЦ им. З.П. Соловьева», ООО «Университетская клиника головной боли». E-mail: osipova_v@mail.ru

Vera V. Osipova – D. Sci. (Med.), Prof., Research Clinical Centre for Neuropsychiatry, University Headache Clinic. E-mail: osipova_v@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Астенический синдром в неврологической и общетерапевтической практике

V.N. Shishkova 

ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉ veronika-1306@mail.ru

Аннотация


В статье рассматриваются основные проявления астенических расстройств у коморбидных пациентов в практике врачей первичного звена. Обсуждаются патогенез данных проявлений и возможность подбора оптимальной терапии. Рассматривается спектр терапевтического влияния препарата Церебролизин применительно к данной категории пациентов.

Ключевые слова: постинфекционная астения, органическая астения, Церебролизин.

Для цитирования: Шишкова В.Н. Астенический синдром в неврологической и общетерапевтической практике. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 65–67. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200343

Review

Asthenic syndrome in neurological and general therapeutic practice

Veronika N. Shishkova 

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia;
Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉ veronika-1306@mail.ru

Abstract

The article considers the basic manifestations of asthenic disorders in comorbid patients in the practice of primary care physicians. Pathogenesis of these manifestations and the possibility of selecting the optimal therapy are discussed. The spectrum of therapeutic effect of Cerebrolysin is considered in relation to this category of patients.

Key words: post-infectious asthenia, organic asthenia, Cerebrolysin.

For citation: Shishkova V.N. Asthenic syndrome in neurological and general therapeutic practice. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 65–67. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200343

С самого первого момента встречи врача и пациента, особенно когда она начинается с классического вопроса «на что жалуетесь?», пациент чаще всего в ответ перечисляет основные симптомы астении, независимо от специальности клинициста. Такая традиционная форма общения, сопровождающаяся обсуждением всех беспокоящих пациента симптомов, практически всегда затрагивает вопросы этиологии и коррекции проявлений астенического характера. Согласно результатам проведенных за последние годы исследований, в Российской Федерации отмечается значительный рост числа пациентов с различными вариантами астенических расстройств в практике врача почти любой специальности [1]. Распространенность жалоб астенического характера среди пациентов врачей первичного звена значительная и составляет от 10 до 45%, вне зависимости от конкретной патологии [2]. Высокая частота развития астенических состояний у пациентов с различными заболеваниями в отсутствие четких клинических рекомендаций по их ведению делают данную проблему весьма актуальной.

Астения переводится с греческого как «слабость» и чаще всего описывается пациентами как эпизоды возникающего спонтанно, без предшествующей нагрузки, состояния бессилия или слабости разной степени выраженности. Однако слабость, которая не проходит даже после длительного периода отдыха, может составлять лишь вершину айсберга от всего спектра разнообразной астенической симптоматики [2]. Так, ведущими симптомами, ярко характеризующими данное расстройство, являются активные жалобы со стороны пациента на повышенную утомляемость, вялость, дневную сонливость, быстрое истощение энергии после минимальных физических, интеллектуальных или эмоциональных нагрузок, которые сочетаются не менее чем с двумя из следующих проявлений астении: боль в теле или мышцах; головная боль напряжения; головокружение; инсомния; чувство напряжения или неспособность расслабиться; раздражительность и/или непереносимость громких зву-

ков, яркого света; диспепсия с ее разнообразными проявлениями [1, 2]. Также встречаются жалобы на ухудшение памяти, чаще связанные со снижением уровня концентрации и внимания, что напрямую влияет на показатели работоспособности и повседневной интеллектуальной активности. Специфические вегетативные симптомы астении наиболее часто проявляются в колебаниях уровня артериального давления, повышении частоты сердечных сокращений, локальных изменениях цвета кожных покровов (покраснение или побледнение), возникновении приливов жара или, наоборот, зябкости при нормальной температуре тела, а также повышенной потливости. Нередко возникают жалобы на расстройства сексуального характера, как у мужчин, так и у женщин. Таким образом, спектр жалоб при астенических расстройствах настолько широк, что может затрагивать сферу деятельности практически любого специалиста [2]. Следует отметить, что подобные проявления могут быть кратковременными или длиться несколько недель и даже месяцев, что напрямую зависит от вызвавшей астению причины. Отмечая различную природу астенических расстройств, Международная классификация болезней 10-го пересмотра относит состояния, основными проявлениями которых является астеническая симптоматика, в разные рубрики: F48.0 «Неврастения», F06.6 «Органическое астеническое расстройство» и G93.3 «Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни» [3].

Следует отметить, что частота встречаемости тех или иных вариантов астенического расстройства колеблется в зависимости от количества сопутствующей патологии у конкретного пациента [1]. Поскольку характерной клинической особенностью современного пациента, обращающегося к врачу первичного звена, является состояние коморбидности, это обстоятельство может серьезно влиять на выраженность проявлений астении. Так, в реальной клинической практике наиболее часто у пациента встречаются сочетания сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (артериальная гипертензия,

ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз магистральных сосудов), метаболических (ожирение, предиабет, инсулинорезистентность или сахарный диабет 2-го типа), цереброваскулярных – ЦВЗ (хроническая ишемия мозга, состояние после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения) и хронических бронхолегочных заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма). Все перечисленные патологии в своих основных проявлениях практически всегда содержат компоненты астенического расстройства, а сочетаясь, приводят к усилению проявлений астении [1, 2]. Достаточно часто у коморбидных пациентов именно астеническая симптоматика выходит на первый план в клинической картине и может серьезно влиять на качество жизни пациентов. Органическая астения является частым спутником коморбидности и визитной карточкой многих хронических сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, атеросклероза и большинства ЦВЗ. Так, у пациентов с хронической ишемией мозга именно астеническая симптоматика свидетельствует о возникновении и прогрессировании заболевания, что дает возможность вовремя назначить терапию и предотвратить более серьезные осложнения [4–6].

Отдельно следует рассмотреть ситуацию с постинфекционной астенией, ранее уже обсуждавшуюся в рамках сезонного роста заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ), но ставшей серьезной проблемой в связи с началом пандемии COVID-19 [7]. Известно, что ОРИ – группа сезонных простудных заболеваний, сопровождающихся симптомами интоксикации, лихорадки и поражением верхних и нижних дыхательных путей. Возбудителями ОРИ могут стать бактерии, простейшие микроорганизмы, а также более 300 известных видов вирусов, в том числе вызывающие тяжелый острый респираторный синдром (SARS), ближневосточный респираторный синдром (MERS), тяжелый грипп H1N1 и новый коронавирус SARS-CoV-2, обладающий высокой поражающей способностью и характеризующийся длительным периодом тяжелой астенизации у выздоровевших пациентов [8]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире ОРИ заболевают около 100 млн человек, а в зоне риска развития тяжелых состояний и осложнений находятся в большей степени следующие группы: пожилые люди или лица с хроническими заболеваниями, особенно ССЗ и сахарный диабетом 2-го типа [9]. Наиболее частыми грозными осложнениями любой ОРИ являются обострения и декомпенсация имеющихся хронических ССЗ, развитие пневмонии, полиорганной недостаточности и уже после выздоровления – появление тяжелой постинфекционной астении [10]. Следует подчеркнуть, что весьма тревожной и опасной тенденцией настоящего времени является несерьезное отношение заболевших как к своему здоровью, так и к здоровью окружающих. Так, согласно данным исследований, более 75% населения считают ОРИ обычной простудой и не обращаются к врачу при первых симптомах болезни, а занимаются самолечением и продолжают вести свой привычный образ жизни, не стараются ограничить ежедневные контакты и не соблюдают правила респираторной гигиены [4, 11, 12]. Все это приводит, с одной стороны, к быстрому распространению ОРИ, а с другой – к стремительному повышению числа развившихся осложнений. Большинство работающих людей часто переносят ОРИ «на ногах», не давая своему организму полностью восстановиться. Торопясь быстрее вернуться к труду, ослабленные перенесенной инфекцией и полностью не выздоровевшие, они сразу погружаются в работу. Далее у них начинаются разнообразные проявления постинфекционной астении – от сильной утомляемости и часто возникающей головной боли напряжения до нарушений сна, сердцебиения, суточных колебаний уровня артериального давления, болей в области сердца, и очень скоро развивается

практически полная утрата способности выдерживать какие-либо нагрузки [13]. У многих отмечается серьезное снижение темпа мыслительных процессов, появляются трудности в концентрации внимания, усиливаются или появляются рассеянность и раздражительность. Состояние астении коварно, оно может изматывать пациента и сочетает в себе множество разнообразных симптомов, которые могут проявиться не сразу после болезни, но еще долго не дают человеку прийти в себя и чувствовать себя здоровым. Таким образом, даже после ОРИ легкого течения (в силу сложившихся стереотипов в современном обществе) постинфекционная астения становится одним из самых частых осложнений [14].

Согласно данным клинических наблюдений, астенические расстройства без своевременной коррекции имеют тенденцию к затяжному течению, что сопряжено с повышенной потребностью в разнообразных обследованиях и даже госпитализациях, а также с риском ухудшения течения других сопутствующих заболеваний [1, 2, 4]. Астенические расстройства приводят к снижению важных параметров качества жизни, в том числе физической и интеллектуальной активности, трудоспособности и социальному функционированию, что влечет за собой необходимость раннего распознавания и активной профилактики астении уже при первом визите пациента к врачу любой специальности [1, 2].

На сегодняшний день для купирования симптомов астении обычно применяется целый спектр препаратов, как рецептурных, так и безрецептурных. В основном это лекарственные средства, направленные на купирование отдельных симптомов астенического расстройства: от ноотропов и антидепрессантов до веществ с психостимулирующим эффектом и поливитаминных комплексов разной направленности [2]. Такая стратегия терапии астенических симптомов может включать назначение не одного, а сразу нескольких препаратов и нередко приводит к достижению лишь частичного эффекта, может значимо увеличить риск нежелательных явлений в результате полипрагмазии. Принимая во внимание, что в патогенезе астенических расстройств ведущую роль играет энергетический дисбаланс, развивающийся вследствие патологического процесса, связанного с ишемией, гипоксией или инфекционной интоксикацией, то логично предположить – направленность эффективной терапии должна компенсировать большинство возникших нарушений. Таким образом, раннее выявление симптомов астении и назначение препарата с мультимодальным действием, влияющим как на энергетические процессы в нейронах, так и на уменьшение повреждений в центральной нервной системе (ЦНС), вызванных ишемией, гипоксией или интоксикацией, можно считать оптимальной терапевтической стратегией. Учитывая сказанное, отметим, что при астенических расстройствах различного генеза широкое применение в клинической практике нашел препарат Церебролизин.

Церебролизин – современный эффективный ноотропный препарат с доказанными нейрометаболическими и нейротрофическими эффектами, облегчающий состояние астении за счет многофакторного воздействия [15–18]. Церебролизин представляет собой комплекс низкомолекулярных биологически активных веществ (аминокислот и олигопептидов), которые преодолевают гематоэнцефалический барьер и оказывают свое многогранное воздействие на нейроны. Улучшению концентрации внимания, интеллектуальной активности и памяти способствуют влияние Церебролизина на нейропластичность и восстановление нейрососудистого юнита за счет стимуляции процессов нейрогенеза, синаптогенеза, олигодендрогенеза и ангиогенеза, а также способность предотвращать дегенерацию холинергических нейронов [19]. Следует отметить, что активация процесса нейропластичности лежит в основе терапевтической активности препарата в лечении широкого спектра неврологических и психических заболеваний, в том числе и астенических

расстройств у пациентов с коморбидными заболеваниями, такими как ССЗ и ЦВЗ [19].

Механизм, который обеспечивает нейрометаболический эффект Церебролизина, заключается в увеличении транспорта глюкозы в ЦНС, через гематоэнцефалический барьер благодаря усилению экспрессии гена глюкозного транспортера GLUT1 [20–24]. В серии исследований, проведенных ученым R. Boado и соавт., показан механизм, с помощью которого Церебролизин дозозависимо участвует в регуляции экспрессии гена GLUT1 [20–24]. Также авторами продемонстрировано увеличение скорости поступления глюкозы в ЦНС за счет активации транспортера GLUT1 под действием Церебролизина. При этом отмечена положительная регуляция аэробного метаболизма нейронов. Полученные данные объясняют положительный клинический эффект Церебролизина не только при нейродегенеративных, но и при сосудистых заболеваниях ЦНС, когда именно нейрометаболический эффект Церебролизина улучшает энергетические процессы в нейронах [25, 26].

Заключение

На сегодняшний день Церебролизин включен в стандарты оказания медицинской помощи пациентам с деменцией, как сосудистой, так и с болезнью Альцгеймера, для лечения проявлений острой и хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга, при консервативном лечении внутримозгового и субарахноидального кровоизлияния, последствий травм и т.д. Принимая во внимание серьезный контроль безопасности при производстве Церебролизина и минимально выраженный процент побочных эффектов при применении, а также широкие возможности его терапевтического влияния для пациентов всех возрастных групп, все это выгодно отличает данный препарат от других средств, применяющихся в терапии астенических расстройств. Дозы Церебролизина, с успехом применявшиеся в исследованиях для коррекции астенических проявлений у пациентов с различными вариантами коморбидности, – 5–10 мл/сут в течение 10 дней, при этом дозы до 5 мл возможно вводить внутримышечно, а дозу 10 мл – внутривенно струйно [27, 28]. Клинический эффект после данного курса сохраняется до 6 мес, поэтому возможен повтор курса. Рекомендованные дозы Церебролизина для терапии более тяжелых пациентов с хроническими ЦВЗ (после перенесенного инсульта) составляют 20 мл, при этом следует вводить данную дозу посредством медленных внутривенных инфузий. Оптимальный курс лечения – ежедневные инъекции в течение 20 дней или 5 дней в неделю на протяжении 4 нед.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

- Смилевич А.Б. Астения в общесоматической и психиатрической сети. Психические расстройства в общей медицине. 2010; 1. [Smilevich A.B. Asteniya v obshchesomaticheskoi i psikiatricheskoi seti. Mental Disorders in General Medicine. 2010; 1 (in Russian).]
- Порошина Е.Г., Немировский В.С. Астения, неврастения, синдром хронической усталости: сходство и различия. Учебно-методическое пособие. Под ред. проф. В.И.Симаненкова. СПб.: АСТ345, 2012. [Poroshina E.G., Nemirovskiy V.S. Asthenia, neurasthenia, chronic fatigue syndrome: similarities and differences. Study guide. Ed. prof. V.I.Simanenkov. Saint Petersburg: AST345, 2012 (in Russian).]
- Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99). Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации. Под общ. ред. Б.А.Казаковцева, В.Б.Голланды. М., 1998. [Psikhicheskie rasstroystva i rasstroystva povedeniia (F00–F99). Klass V MKB-10, adaptirovannyi dlia ispol'zovaniia v Rossiiskoi Federatsii. Red. B.A.Kazakovseva, V.B.Gollanda. Moscow, 1998 (in Russian).]
- Повереннова И.Е., Золотовская И.А., Безгина Е.В. Диагностика и лечение астенического синдрома у лиц пожилого возраста, перенесших ОРВИ. Журн. неврологии и психиатрии 2014; 9: 73–6. [Poverennova I.E., Zolotovskaya I.A., Bezgina E.V. Diagnostika i lechenie astenicheskogo sindroma u lits pozhilogo vozrasta, perenesshikh ORVI. Zhurn. neurologii i psikiatrii 2014; 9: 73–6 (in Russian).]
- Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза. Терапевтический архив. 2014; 86 (8): 113–8. [Shishkova V.N. Neuroprotection in patients with arterial hypertension: minimizing a poor prognosis. Therapeutic Archive. 2014; 86 (8): 113–8 (in Russian).]
- Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта. Терапевтический архив. 2014; 86 (11): 128–34. [Shishkova V.N. Cognitive impairment as a universal clinical syndrome in the practice of a therapist. Therapeutic Archive. 2014; 86 (11): 128–34 (in Russian).]
- Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B et al. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J 2020; ehaa23. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- The world health report 2002 – Reducing Risks, Promoting Healthy Life. World Health Organization 2002; 186: 192.
- Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. Influenza Other Respir Viruses 2017; 11: 372–93.
- Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. Am J Med 2008; 121 (4): 258–64.
- Шишкова В.Н. Весенний сезон острых респираторных инфекций: что это означает для коморбидного пациента и как к нему подготовиться. Лечебное дело. 2019; 4: 122–8. [Shishkova V.N. Vesennii sezon ostryykh respiratornykh infektsii: chto eto oznachayet dlia komorbidnogo patsienta i kak k nemu podgotovitsya. Lechebnoe delo. 2019; 4: 122–8 (in Russian).]
- Болдырева А.А., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. Экспериментальные аспекты ишемии мозга и окислительного стресса. В кн.: Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А.Суслиной. М.: Атмосфера, 2005; с. 41–9. [Boldyreva A.A., Stvolinsky S.L., Fedorova T.N. Experimental aspects of cerebral ischemia and oxidative stress. In the book: Essays on angioneurology. Ed. Z.A.Suslina. Moscow: Atmosphere, 2005; p. 41–9 (in Russian).]
- Шишкова В.Н. Особенности развития неврологических осложнений у пациентов с метаболическим синдромом: возможность коррекции и профилактики. Терапевтический архив. 2015; 87 (1): 109–14. [Shishkova V.N. Features of the development of neurological complications in patients with metabolic syndrome: the possibility of correction and prevention. Therapeutic Archive. 2015; 87 (1): 109–14 (in Russian).]
- Шишкова В.Н. На приеме – пожилой коморбидный пациент: расставляем акценты. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 48–53. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190500 [Shishkova V.N. An elderly comorbid patient: prioritizing. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 48–53. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190500 (in Russian).]
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата Церебролизин при ишемии артерий головного мозга. Журн. неврологии и психиатрии. 2014; 3 (2): 43–50. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gogoleva I.V. Mekhanizmy neyrotroficheskogo i neyroprotektornogo deistviia preparata Tserebrorolizin pri ishemii arterii golovnogo mozga. Zhurn. neurologii i psikiatrii. 2014; 3 (2): 43–50 (in Russian).]
- Zhang Ch, Chopp M et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. J Neurosci Res 2010; 88: 3275–81.
- Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R et al. Cerebrolysin modulates nerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurosci Res 2013; 91: 167–77.
- Mashlah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. Drugs Today (Barc) 2012; 48 (Suppl. A): 3–24. DOI: 10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739716
- Boado RJ. Brain-derived peptides regulate the steady state levels and increase stability of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter mRNA. Neurosci Lett 1995; 197 (3): 179–82.
- Boado RJ. Brain-derived peptides increase the expression of a blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter reporter gene. Neurosci Lett 1996; 220: 53–6.
- Boado RJ, Wu D, Pardridge WM, Windisch M. In vivo administration of brain-derived peptides increases the transport of glucose from blood to brain. In: XVI World Congress of Neurology. Buenos Aires, 1997. Abstracts. N. 2–07–06.
- Boado RJ. Molecular regulation of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter by brain-derived factors. J Neural Transm 1998; 53 (Suppl.): 323–31.
- Boado RJ. In vivo upregulation of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter by brain-derived peptides. Eur J Neurol 1999; 6 (Suppl. 3): 37.
- Mooradian AD, Chung HC, Shan GN. GLUT-1 expression in the cerebra of patients with Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1997; 18: 469–74.
- Windisch M, Piswanger A. In vitro effects of peptide derivatives and extracts from calf blood on the oxidative metabolism of brain, liver and heart muscle homogenates of the rat. Drug Res 1985; 35: 87–9.
- Чукова Е.И. Сравнительный анализ эффективности Церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Фармакоэкономические аспекты. Трудный пациент. 2011; 9 (1): 32–9. [Chukanova E.I. Sravnitel'nyi analiz effektivnosti Tserebrorolizina pri lechenii patsientov s khronicheskoi ishemiei mozga. Farmakoeconomicheskie aspekty. Trudnyi patsient. 2011; 9 (1): 32–9 (in Russian).]
- Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Рожкова А.В. и др. Астенические расстройства и когнитивные нарушения у пациентов с головной болью напряжения. Журн. неврологии и психиатрии/ 2013; 5: 25–9. [Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Rozhkova A.V. et al. Astenicheskie rasstroystva i kognitivnye narusheniya u patsientov s golovnoy bol'yu napriazheniia. Zhurn. neurologii i psikiatrii/ 2013; 5: 25–9 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-эндокринолог ФБУЗ ЦПРиН, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1042-4275

Veronika N. Shishkova – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1042-4275

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Головная боль напряжения: клиника, диагностика, лечение

О.В. Котова^{✉1}, А.А. Беляев², Е.С. Акарачкова¹¹Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия;²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
[✉]ol_kotova@mail.ru

Аннотация

Головная боль напряжения (ГБН) – это неврологическое расстройство, характеризующееся приступами легкой или умеренной головной боли с небольшим количеством сопутствующих симптомов. Распространенность ГБН у взрослых в течение жизни, по результатам 5 популяционных исследований, составляет 46% (диапазон 12–78%). Основная причина ГБН неизвестна. Диагноз ставится на основании анамнеза и обследования. Многие пациенты самостоятельно лечат острые приступы и обращаются за медицинской помощью, когда приступы становятся частыми или хроническими. В лечении ГБН рекомендуют поведенческую терапию, купирование болевых эпизодов и профилактическое лечение. Острые приступы ГБН обычно купируются простыми анальгетиками (парацетамол, ацетилсалициловая кислота) или нестероидными противовоспалительными препаратами [ибупрофен, кетопрофен, напроксен]. Ситуация с обезболиванием при ГБН изменилась при появлении быстродействующих форм нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности ибупрофена, так как быстроабсорбирующиеся соли ибупрофена действуют достоверно быстрее, имеют более выраженный и пролонгированный анальгетический эффект.

Ключевые слова: головная боль напряжения, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, быстродействующие формы ибупрофена.**Для цитирования:** Котова О.В., Беляев А.А., Акарачкова Е.С. Головная боль напряжения: клиника, диагностика, лечение. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 68–70. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200458

Review

Tension headache: clinic, diagnosis, treatment

Olga V. Kotova^{✉1}, Anton A. Belyaev², Elena S. Akarachkova¹¹International Society "Stress under Control", Moscow, Russia;²Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia[✉]ol_kotova@mail.ru

Annotation

Tension headache (TH) is a neurological disorder characterized by attacks of mild to moderate headache with few associated symptoms. According to the data of 5 population studies, TH lifetime prevalence in adults is 46% (range 12–78%). The underlying cause of TH is unknown. Diagnosis is based on history and examination. Many patients self-manage their acute attacks and seek medical care when attacks become frequent or chronic. Behavioral therapy, relief of pain episodes and preventive treatment are recommended for HT treatment. Acute attacks of TH are usually treated with simple analgesics (paracetamol, acetylsalicylic acid) or non-steroidal anti-inflammatory drugs [ibuprofen, ketoprofen, naproxen]. The situation with pain relief in TH has changed with the emergence of fast-acting forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs, in particular ibuprofen, since rapidly absorbing salts of ibuprofen act significantly faster, have a more pronounced and prolonged analgesic effect.

Key words: tension headache, epidemiology, symptoms, diagnosis, treatment, fast-acting forms of ibuprofen.**For citation:** Kotova O.V., Belyaev A.A., Akarachkova E.S. Tension headache: clinic, diagnosis, treatment. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 68–70. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200458

Головная боль напряжения (ГБН) – это неврологическое расстройство, характеризующееся приступами легкой или умеренной головной боли (ГБ) с небольшим количеством сопутствующих симптомов. Диагноз ставится на основании анамнеза и обследования. Многие пациенты самостоятельно лечат острые приступы и обращаются за медицинской помощью, когда приступы становятся частыми или хроническими.

Распространенность ГБН у взрослых в течение жизни, по результатам 5 популяционных исследований, составляет 46% (диапазон 12–78%) [1]. Дети также подвержены ГБН, но пик распространенности достигается в возрасте 40–49 лет среди мужчин и женщин [2]. Соотношение женщин и мужчин примерно 5:4, идет постепенное увеличение доли женщин по мере того, как ГБН становится хронической. Распространенность эпизодической ГБН (ЭГБН) увеличивается с ростом уровня образования [3].

Хроническая головная боль напряжения (ХГБН) встречается реже, затрагивая около 3% населения в целом, но составляет более 1/2 тех, кто страдает ГБ более 180 дней в году [4]. Значительное число пациентов с ГБН имеют снижение производительности труда или потерю рабочего времени [5].

ГБН относится к первичным (доброкачественным) цефалгиям [Часть 1 Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3, 2013)], которые не связаны с органическим поражением головного мозга, мозговых сосудов, других структур, расположенных в области головы и шеи, и системными заболеваниями [6].

Согласно МКГБ-3, выделяют 3 основных подтипа ГБН [6]:

- 1) нечастая ЭГБН – менее 1 дня в мес;
- 2) частая ЭГБН – от 1 до 14 дней в мес;
- 3) ХГБН – с частотой более 15 дней в мес.

Подобное деление ГБН связано с отличиями в патофизиологии, в степени влияния на качество жизни, с различными подходами к терапии. При ЭГБН ведущее значение имеют периферические механизмы боли, для хронической формы заболевания характерна дисфункция центральных звеньев ноцицепции. У пациентов с ЭГБН используются только симптоматические средства, купирующие ГБ, в то время как при частой ГБН и ХГБН необходимо назначать профилактическую терапию.

Каждая форма ГБН подразделяется на два подтипа:

- 1) с вовлечением перикраниальной мускулатуры;
- 2) без вовлечения перикраниальной мускулатуры.

Обобщенные диагностические критерии головной боли напряжения (МКГБ-3, 2013) [6]

Продолжительность ГБ от 30 мин до 7 дней.

ГБ имеет как минимум 2 из следующих характеристик:

- двусторонняя локализация;
- давящий/сжимающий/непульсирующий характер;
- легкая или умеренная интенсивность;
- боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).

Оба симптома из нижеперечисленных:

- отсутствие тошноты или рвоты;
- только фотофобия или только фонофобия.

Обычно пациенты описывают легкую или умеренную двустороннюю ГБ, лобно-височной локализации, сжимающую, непугливающую, без сопутствующих симптомов, которая длится от нескольких часов до нескольких дней. ГБ пациенты описывают как «тупую», «ноющую», «тяжесть в голове», «сжимает как тесная шапка», «сдавливает обручем». Редко в клинической практике встречается односторонняя локализация (10% случаев) или пульсирующий характер боли (примерно 15% случаев) [7, 8]. При осмотре пациента с ГБ обязательным является выявление повышенного напряжения и болезненности перикраниальной, шейной мускулатуры и триггерных миофасциальных точек с помощью пальпации. Обычно проводят двустороннюю пальпацию лобных, височных, жевательных, крылонебных, грудно-ключично-сосцевидных, подзатылочных, ременных и трапецевидных мышц. Известна взаимосвязь между напряжением и болезненностью при пальпации мышц скальпа, шейно-воротниковой зоны и частотой и интенсивностью эпизодов ГБ с типичным усилением проявлений в болевой период [9].

Данные дополнительных методов исследований, включая лабораторную, функциональную диагностику, нейровизуализацию, не выявляют каких-либо изменений при ГБ и при типичном протекании болезни не показаны.

Нейровизуализация показана в следующих случаях неострой ГБ:

- нетипичный характер ГБ, особенно прогрессирующий паттерн цефалгии;
- наличие судорожных припадков;
- наличие неврологических симптомов;
- наличие таких заболеваний, как синдром приобретенного иммунодефицита, опухоли или нейрофиброматоз.

Основная причина ГБ неизвестна. Предрасположенность к ней зависит от генетических факторов [10]. На сегодняшний день есть мнение, что ГБ имеет сложный мультимодальный патогенез с преимущественным вовлечением центральных ноцицептивных механизмов [11]. В развитии ЭГБ играют роль внешние факторы, реакция мышечного напряжения в ответ на стресс, периферическая активация и сенситизация. Нейробиологической основой хронизации ГБ является развитие центральной и периферической сенситизации, дисфункции ноци- и антиноцицептивных систем на фоне избыточной и длительной миофасциальной периферической стимуляции/активации и генетической предрасположенности [12]. В результате при ХГБ стимулы от перикраниальной мускулатуры, которые в норме не воспринимались как болевые, ошибочно интерпретируются головным мозгом как ноцицептивные [13]. Продолжительный и избыточный сигнал от перикраниальной мускулатуры постепенно приводит к изменениям на уровне нейронов заднего рога (C2–3) и ядра тройничного нерва (V), в результате усиливается ноцицептивная стимуляция супрасегментарных структур и снижается эффективность ингибирующего контроля, что приводит к дополнительной активации мотонейронов и еще большему мышечному спазму [14].

Пациенты с редкими приступами ГБ вряд ли обратятся за медицинской помощью. По мере увеличения частоты ГБ, как правило, усиливается боль, и вероятность обращения пациента за лечением также увеличивается [15]. Пациенты с ХГБ чаще обращаются за медицинской помощью, чем пациенты с ЭГБ. У пациента с ХГБ в анамнезе наблюдаются эпизодические ГБ, но консультация откладывается до тех пор, пока частота и степень снижения качества жизни не станут высокими. В одном исследовании показано, что 2/3 пациентов с ХГБ до консультации испытывали ежедневную или почти ежедневную ГБ в среднем в течение семи лет. Большинство из них продолжали работать или учиться, но их успеваемость и производительность труда были существенно снижены. Почти 1/2 из этих пациентов имели высокий уровень тревоги или депрессию [15].

В лечении ГБ рекомендуют поведенческую терапию, купирование болевых эпизодов и профилактическое лечение [16]. Людям с нечастой ГБ и хорошими результатами от симптоматического употребления обезболивающих препаратов не требуется медицинское вмешательство, хотя некоторые пациенты могут просить подтверждения, что такой подход оправдан. Однако обезболивающие препараты при острой ГБ следует использовать не чаще двух-трех раз в неделю (не более 2–3 таблеток в общей сложности), что необходимо для предупреждения развития абзусной ГБ [17]. Лечение острой боли и профилактическое лечение можно использовать вместе.

Острые приступы ГБ обычно купируют простыми анальгетиками (парацетамол, ацетилсалициловая кислота) или нестероидными противовоспалительными препаратами [ибупрофен, кетопрофен, напроксен]. Большая часть контролируемых исследований указывает на более высокую эффективность ибупрофена при ГБ. В одном из первых рандомизированных исследований показан высокий анальгетический эффект 400 мг ибупрофена у пациентов с ЭГБ [18]. У пациентов с ГБ в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании установлен достоверно более выраженный в сравнении с плацебо обезболивающий эффект 400 и 800 мг ибупрофена [19]. Сравнительные клинические исследования при ГБ выявили, что ибупрофен в дозе 400 мг достоверно эффективнее по отношению к 1000 мг парацетамола и 500 мг ацетилсалициловой кислоты [20, 21].

Ситуация с обезболиванием при ГБ изменилась при появлении быстродействующих форм нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности ибупрофена. Быстроабсорбирующиеся соли ибупрофена действуют достоверно быстрее, имеют более выраженный и пролонгированный анальгетический эффект. При этом возможно снижение общей дозировки активного вещества, так как эффективность 200 мг быстродействующего ибупрофена схожа с 400 мг стандартной формы.

Применение быстродействующих форм приводит к достоверно меньшему количеству повторных приемов препарата [22]. Так, по данным В. Раскман и соавт., быстродействующий ибупрофен в дозировке 400 мг начинал действовать достоверно раньше парацетамола 1000 мг ($p < 0,001$). При этом через 3 ч от начала приема у 75% пациентов, принявших ибупрофен, по сравнению с 32% на фоне парацетамола, ГБ полностью регрессировала [23]. Согласно современным рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (EFNS), ибупрофен (дозировка от 200 до 800 мг в зависимости от формы) входит в число препаратов с наивысшим доказательным уровнем А для купирования ГБ [24]. В данную группу также входят парацетамол, ацетилсалициловая кислота, кетопрофен, напроксен и диклофенак. Так, пероральный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 500–1000 мг имеет также хорошие доказательства эффективности в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). В одном из исследований 75% участников сообщили об уменьшении ГБ через 2 ч после приема аспирина, и на успех не повлияла интенсивность боли во время приступа [25]. Комбинированные препараты, содержащие простые анальгетики и кофеин, также эффективны для лечения острой ГБ, что показано в РКИ [26, 27].

Профилактическое лечение

Следует рассмотреть возможность ежедневного профилактического лечения пациентам с частой ГБ или пациентам, которые плохо поддаются обезболивающей терапии [28]. Цель профилактического лечения – это уменьшение частоты и интенсивности ГБ. Результаты когортных исследований показывают, что польза от профилактического лечения уменьшается, когда пациенты одновременно злоупотребляют обезболивающими препаратами. В большинстве случаев перед началом профилактического лечения рекомендуется отменить прием лекарств. Лучшие доказательства эффективности

для профилактического лечения ГБН на основании РКИ имеет amitriptилин, обычно в дозах 75–150 мг в день, который, помимо обезболивания, снижает болезненность мышц [29]. Эффект антидепрессантов обусловлен их собственными противобольевыми действиями вследствие усиления активности антиноцицептивных (противобольевых) систем [30]. Анальгетическое действие антидепрессантов наступает раньше, чем собственно антидепрессивное действие, и в меньших дозах. Эффект от приема amitriptилина усиливается, если к лечению добавляется тизанидин или применяют техники релаксации [31]. Побочные эффекты amitriptилина включают сухость во рту, седативный эффект, запоры и нечеткость зрения; увеличение массы тела встречается примерно у 1/4 пациентов. Клинический опыт показывает, что побочные эффекты сводятся к минимуму, а комплаентность повышается, если профилактическое лечение начинается с низкой дозы amitriptилина (5–10 мг) и постепенно повышается до достижения целевой дозы. Обычная практика – увеличивать дозу с интервалом в неделю. ГБН при естественном течении может усиливаться и ослабевать, поэтому рекомендуется 2–3 мес профилактического лечения в целевой дозе, прежде чем можно будет судить о результатах. Обычно дневник ГБН дает объективное подтверждение эффективности лечения.

Оптимальная продолжительность профилактического лечения неизвестна. Обычно оно длится около 6 мес, а затем медленно снижают дозы, наблюдая за частотой ГБН. Если ГБН возобновляется, лечение можно продолжить [32].

Существует мало доказательств, подтверждающих или опровергающих большинство рекомендаций по питанию или образу жизни, сделанных при ГБН, поэтому предложения по изменению образа жизни следует делать осторожно.

Пациенту с ГБН можно рекомендовать прохождение курса биологической обратной связи, так как наблюдается улучшение состояния среди таких пациентов по сравнению с контрольной группой [33]. Использование мануальной терапии при ГБН не имеет строгих доказательств положительного результата в отношении уменьшения интенсивности боли или влияния на естественное ее течение [34]. Применение иглоукалывания улучшает течение ГБН, но эффект не всегда значительный и, вероятно, неспецифичен.

Прогноз при ГБН в целом благоприятный: 45% взрослых с частой или ХГБН на исходном уровне находились в стадии ремиссии при обследовании через три года, хотя у 39% по-прежнему наблюдалась частая ГБН, а у 16% – ХГБН. Плохой исход связан с наличием ХГБН на исходном уровне, сопутствующей мигрени, отсутствием брака и проблемами со сном. Прогностическими факторами ремиссии были пожилой возраст и отсутствие ХГБН на исходном уровне [35].

Таким образом, можно сделать основные выводы относительно ГБН:

- ЭГБН является наиболее частой причиной ГБН среди населения в целом и обычно проходит самостоятельно;
- ХГБН может иметь тяжелое течение и часто требует медицинской помощи;
- диагноз ГБН – клинический, основан на критериях диагностики, которые широко и длительно используются;
- периферические факторы участвуют в ЭГБН, тогда как центральные факторы, вероятно, лежат в основе ХГБН;

- простые анальгетики используются для лечения острых состояний;
- антидепрессанты и тренинг на релаксацию с помощью биологической обратной связи являются наиболее эффективными средствами профилактики ГБН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Stovener LJ, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210.
2. Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 380–8.
3. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998; 279: 381–3.
4. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38: 497–506.
5. Schwartz BS, Stewart WF, Lipton RB. Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 320–7.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629.
7. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147.
8. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain* 1993; 52: 193.
9. Jensen R, Fuhsang-Frederiksen A. Quantitative surface EMG of pericranial muscles. Relation to age and sex in a general population. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93: 175.
10. Russell MB, Saltyte-Berth N, Levi N. Are infrequent episodic, frequent episodic and chronic tension-type headache inherited? *J Headache Pain* 2006; 7: 119–26.
11. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. *Cephalalgia* 2003; 23 (Suppl. 1): 49.
12. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9: 415–22.
13. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 161–72.
14. Bendtsen L, Schoenen J. Synthesis of tension-type headache mechanisms. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N et al. (Eds.) *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; p. 677–81.
15. Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL, Hill KR et al. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache* 2000; 40: 3–16.
16. Артеменко А.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г. и др. Первичные головные боли хронического течения (диагностика, клиника, терапия). Методические рекомендации №26, Правительство Москвы, Департамент здравоохранения г. Москвы, 2014. [Artemenko A.R., Osipova V.V., Filatova E.G. et al. *Pervichnye glavnyye boli khronicheskogo techeniya (diagnostika, klinika, terapiya)*. Metodicheskie rekomendatsii №26, Pravitel'stvo Moskvy, departament zdoravookhraneniya g. Moskvy, 2014 (in Russian).]
17. Dodick D, Freitag F. Evidence-based understanding of medication-overuse headache: clinical implications. *Headache* 2006; 46 (Suppl. 4): S202–11.
18. Ryan RE. Motrin – a new agent for the symptomatic treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1977; 16: 280–83.
19. Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983; 23: 206–10.
20. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120–5.
21. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia* 1995; 15: 531–5.
22. Moore RA, Derry S, Straube S et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain* 2014; 155 (1): 14–21.
23. Packman B, Packman E, Doyle G. et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 2000; 40: 561–7.
24. Bendtsen L, Evers S, Linde M et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1318.
25. Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003; 23: 59–66.
26. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L et al. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005; 25: 776–87.
27. Diamond S, Freitag FG. The use of ibuprofen plus caffeine to treat tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 472–8.
28. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106: 81–9.
29. Bendtsen L, Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 603–10.
30. Bendtsen L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7 (6): 460–5.
31. Bettucci D, Testa L, Calzoni S et al. Combination of tizanidine and amitriptyline in the prophylaxis of chronic tension-type headache: evaluation of efficacy and impact on quality of life. *J Headache Pain* 2006; 7: 34–6.
32. Sclipter C. Headache: Tension-Type Headache. *FP Essent* 2018; 473: 17–20.
33. Stetter F, Kupper S. Autogenic training: a meta-analysis of clinical outcome studies. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002; 27 (1): 45–98.
34. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado ML et al. Are manual therapies effective in reducing pain from tension-type headache? A systematic review. *Clin J Pain* 2006; 22: 278–85.
35. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology* 2005; 65: 580–5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, невролог, вице-президент Международного общества «Стресс под контролем». E-mail: ol_kotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3908-0381

Беляев Антон Андреевич – мл. науч. сотр. ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0002-7186-870X

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, врач-невролог, президент Международного общества «Стресс под контролем». ORCID: 0000-0002-7629-3773

Olga V. Kotova – Cand. Sci. (Med.), neurologist, International Society "Stress under Control". E-mail: ol_kotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3908-0381

Anton A. Belyaev – Res. Assist., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0002-7186-870X

Elena S. Akarachkova – D. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control". ORCID: 0000-0002-7629-3773

Возможность применения флурбипрофена у пациентов с дорсалгией

А.В. Чугунов¹, П.Р. Камчатнов^{✉1}, С.Б. Ханмурзаева², А.М. Шемшединова²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия

✉pavkam7@gmail.com

Аннотация

Дорсалгия – исключительно распространенная форма скелетно-мышечных болевых синдромов, которая наблюдается у представителей разных возрастных групп и часто ассоциирована с рядом соматических заболеваний. При лечении пациентов с дорсалгией нередко требуется достижение как противоболевого, так и противовоспалительного эффекта. Важным аспектом лечения таких пациентов является сведение к минимуму развития побочных эффектов. В статье приводятся результаты изучения эффективности и безопасности препарата флурбипрофен (Ракстан), рассматривается возможность его применения у пациентов с дорсалгией.

Ключевые слова: поясничная боль, лечение, безопасность, флурбипрофен.

Для цитирования: Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Ханмурзаева С.Б., Шемшединова А.М. Возможность применения флурбипрофена у пациентов с дорсалгией. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 71–75. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200366

Review

The possibility of the use of the flurbiprofen in patients with dorsalgia

Aleksandr V. Chugunov¹, Pavel R. Kamchatnov^{✉1}, Saida B. Khanmurzayeva², Aminat M. Shemshetdinova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

✉pavkam7@gmail.com

Abstract

Dorsalgia is an extremely common form of musculoskeletal pain syndromes, which is observed in representatives of various age groups and is often associated with a number of somatic diseases. When treating patients with dorsalgia, it is often necessary to achieve both analgesic and anti-inflammatory effects. An important aspect of treating such patients is to minimize the development of side effects. The article provides information about the results of studying the effectiveness and safety of the drug flurbiprofen (Raxtan), considers the possibility of its use in patients with dorsalgia.

Key words: low back pain, treatment, safety, flurbiprofen.

For citation: Chugunov A.V., Kamchatnov P.R., Khanmurzayeva S.B., Shemshetdinova A.M. The possibility of the use of the drug Raxtan (flurbiprofen) in patients with dorsalgia. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 71–75. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200366

Дорсалгия представляет собой один из наиболее распространенных в популяции скелетно-мышечных болевых синдромов. Высокие показатели распространенности и заболеваемости: часто рецидивирующее течение, снижение качества жизни пациентов – делают дорсалгию не только медицинской, но и экономической проблемой. Скелетно-мышечные болевые синдромы в области спины являются одной из частых причин обращения за медицинской помощью, они связаны с высокими показателями временной нетрудоспособности, а также количества лет, прожитых с заболеванием [1, 2].

Несмотря на постоянное совершенствование принципов оказания медицинской помощи больным с дорсалгией, разработку и внедрение в повседневную практику алгоритмов диагностических и лечебных мероприятий, основанных на результатах многочисленных клинических исследований, число пациентов не уменьшается [3]. Напротив, имеются сведения об увеличении числа таких больных и нарастании связанного с заболеванием социального бремени [4]. Кроме того, негативной тенденцией является нарастание числа пациентов с формированием хронического болевого синдрома [5]. Хронический болевой синдром, являясь по сути самостоятельным заболеванием, представляет собой важную причину стойкого ограничения трудоспособности и дополнительных материальных расходов [6].

Развитие дорсалгии обусловлено сложными дегенеративными и воспалительными изменениями в суставах позвоночника (остеоартрит), в первую очередь – в дугоотростчатых, нарушением структуры и функции межпозвоночных дисков, мышечно-тоническими нарушениями, гипертрофией связок с развитием стеноза спинального канала, определенную роль играют врожденные аномалии позвоночника и пр. [7]. Нередко у больного имеет место комбинация нескольких факторов возникновения дорсалгии, что за-

трудняет установление ведущей (или основной) причины возникновения болевого синдрома.

Лечение пациента с дорсалгией направлено в первую очередь на восстановление привычного образа жизни, восстановление ее качества, предупреждение формирования хронического болевого синдрома, обеспечение безопасности лечебного процесса. Достижение указанных целей возможно только при купировании болевого синдрома или уменьшении его интенсивности до приемлемого для пациента уровня. По мере уменьшения болевых ощущений обязательны вовлечение пациента в лечебный процесс, расширение и поддержание объема двигательной активности. Исключительно важным для значительной части пациентов является проведение психотерапевтического лечения, включающего разъяснения причин и возможных последствий заболевания, формирования убежденности в его доброкачественности и благоприятном исходе. К сожалению, проведение такого рода лечения не всегда возможно в условиях высокой загруженности специалистов, их не всегда достаточного знакомства с методиками психотерапии, неполного понимания пациента с болевым синдромом необходимости психотерапевтических занятий.

Базовая терапия пациентов с дорсалгией включает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих противоболевым и противовоспалительным действием. В целом считается, что выраженность обезболивающего действия различных НПВП, назначаемых в терапевтических дозировках, сопоставима [2, 8, 9]. Вместе с тем соотношение противоболевого и противовоспалительного эффектов НПВП может различаться, что следует принимать во внимание при выборе оптимального лекарственного средства для конкретного пациента. У большинства больных с острой неспецифической дорсалгией при наличии умеренно выраженного

болевого синдрома, как правило, достаточно применения препаратов, купирующих или уменьшающих интенсивность болевого синдрома. Правда, в ряде случаев может потребоваться назначение препаратов с выраженным противовоспалительным эффектом. Такого рода терапия может быть показана пациентам с локальными воспалительными изменениями тканей вследствие остеоартрита, ограничением подвижности суставов, их скованностью. Следует отметить, что на сегодняшний день проблема выбора НПВП в зависимости от клинико-морфологического фенотипа дорсалгии, в частности с учетом характера и выраженности структурных изменений опорно-двигательного аппарата позвоночника, находится в стадии изучения.

Важным фактором, определяющим выбор НПВП, являются спектр оказываемых им нежелательных побочных эффектов и характер рисков, присущих конкретному пациенту. Правильный учет имеющихся факторов риска развития новых или обострения уже имеющихся хронических соматических заболеваний с учетом клинико-anamnestических сведений, результатов инструментально-лабораторного обследования способен сделать лечебный процесс максимально безопасным.

Типичным представителем НПВП является флурбипрофен (Ракстан), являющийся производным фенилпропионой кислоты. Препарат обладает способностью угнетать активность циклооксигеназ 1 и 2-го типов, подавляя реакции арахидонового каскада и ингибируя синтез как простагландинов, так и тромбоспандина А₂. Благодаря способности влиять на активность обоих подтипов циклооксигеназы, препарат оказывает мощное противовоспалительное и противоболевое действие.

Опыт клинического применения флурбипрофена насчитывает несколько десятилетий. В первую очередь внимание исследователей привлекало противовоспалительное действие препарата, что явилось основанием для проведения серии клинических исследований, направленных на оценку интенсивности болевого синдрома после перенесенного оперативного вмешательства. Так, обезболивающий эффект препарата изучен у больных, перенесших удаление третьего моляра, рандомизированных в 3 группы наблюдения [10]. Пациенты 1-й группы получали флурбипрофен по 50 или 100 мг, а больные в группах сравнения – ацетаминофен (650 мг), комбинацию ацетаминофена (650 мг) и кодеина (60 мг) или плацебо. Состояние больных, включая интенсивность болевого синдрома, степень уменьшения боли после проведенного лечения, оценивали на протяжении 6 ч после однократного приема препарата, также фиксировали переносимость терапии и частоту развития побочных эффектов. В результате проведенного исследования авторы установили, что применение флурбипрофена в обеих дозировках приводило к значительному статистически достоверному уменьшению выраженности болевого синдрома, сопоставимому с таковым у больных, получавших другие противоболевые препараты, но превышавшему эффект в группе плацебо. Переносимость флурбипрофена оказалась достоверно лучшей, чем в группах сравнения. Максимальное число побочных эффектов имело место у больных, получавших комбинацию ацетаминофена и кодеина. В результате авторами сделан вывод о мощном противовоспалительном эффекте флурбипрофена и его хорошей переносимости, что позволило рекомендовать применение препарата с целью купирования острого болевого синдрома.

Результаты последующих исследований смогли подтвердить противовоспалительную эффективность флурбипрофена и установить такие важные особенности его фармакологического профиля, как хорошая переносимость, высокая скорость наступления обезболивающего эффекта и его продолжительность. Ценными свойствами препарата оказались низкий риск лекарственных взаимодействий, что обеспечило возможность его применения в комбинации с дру-

гими средствами противоболевого действия, а также хорошая переносимость [11]. В частности, отмечено отсутствие послеоперационных эффектов, связанных как непосредственно с хирургическим вмешательством, так и проведением общей анестезии, – тошноты и рвоты [12]. В этой связи значительный интерес представляют результаты исследования, в ходе которого пациенты, перенесшие радикальную операцию по поводу колоректального рака, в качестве послеоперационного обезболивания получали комбинацию флурбипрофена и оксикодона (препараты вводились в соответствии с пожеланием самого больного) [13]. Оказалось, что помимо эффективного купирования болевого синдрома после обширного оперативного вмешательства комбинация препаратов не вызывала изменений иммунного ответа ткани (оценивались соотношение подфракций лимфоцитов CD4+/CD8+, содержание в крови фактора некроза опухоли α – ФНО-α и интерлейкина-6). По мнению авторов исследования, установленный факт имеет значительную практическую ценность, так как свидетельствует об отсутствии негативных сдвигов иммунного ответа в послеоперационном периоде, что расширяет показания для применения флурбипрофена.

Многочисленные исследования эффективности и безопасности использования флурбипрофена позволяют констатировать его высокую эффективность для купирования острой боли средней и высокой степени интенсивности наряду с приемлемым профилем его безопасности и в целом – хорошую переносимость [14]. Продолжающиеся в настоящее время исследования, посвященные изучению различных аспектов клинического применения препарата, в основном сконцентрированы на совершенствовании методов доставки препарата к тканям-мишеням (трансдермальное, интраартикулярное введение), создании новых лекарственных форм флурбипрофена с использованием нанотехнологий [15–17]. Убедительно подтверждена возможность применения препарата у пациентов с дегенеративными и воспалительными заболеваниями суставов, в частности остеоартритом [18]. Итоги многочисленных исследований свидетельствуют о значительном терапевтическом потенциале препарата у пациентов со скелетно-мышечной патологией.

Результаты, полученные в серии рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности применения флурбипрофена для купирования послеоперационного болевого синдрома, обусловили проведение метаанализа, в который были включены результаты 9 рандомизированных клинических исследований (n=457) [19]. Установлено, что применение флурбипрофена сопровождалось существенно более полным и быстрым наступлением противовоспалительного эффекта, статистически достоверно превосходящего таковой у препаратов из групп сравнения или плацебо. Отмеченные при этом низкий риск лекарственных взаимодействий и хорошая переносимость флурбипрофена делают его препаратом выбора для лечения разных контингентов больных с болевым синдромом.

Выраженные противовоспалительные и противоболевые эффекты флурбипрофена, зарегистрированные в ранних исследованиях, явились основанием для изучения возможности его применения у пациентов с суставно-мышечной патологией. Одно из первых исследований в этом направлении посвящено целесообразности применения препарата у пациентов с остеоартритом крупных суставов [20]. В соответствии с протоколом исследования, у пациентов основной группы, которые получали флурбипрофен (200 мг/сут в два приема перорально и 100 мг ректально на ночь; n=20), и у больных группы сравнения, которые получали диклофенак (25 мг дважды в сутки и 5 мг на ночь ректально; n=20), оценивали интенсивность боли в покое, при движении, степень независимости в повседневной жизни. Установлено, что назначение флурбипрофена оказывало досто-

верно более выраженный эффект как в отношении купирования боли и связанного с ним восстановления нарушенного ночного сна, так и в отношении уменьшения выраженности утренней скованности в суставах. Одновременно имело место уменьшение продолжительности периода утренней скованности. Флурбипрофен характеризовала лучшая переносимость. Оказалось, что нежелательные явления имели место у 3 пациентов основной группы и 6 – в группе сравнения; 2 пациента, получавшие диклофенак, досрочно прекратили лечение вследствие его плохой переносимости.

Также получены данные об эффективности применения флурбипрофена при лечении больных с дорсалгией. В одно из исследований включили 40 пациентов с хронической дорсалгией, из них 20 получали флурбипрофен (100 мг 2 раза в сутки, 4 нед), а пациенты группы сравнения получали плацебо [21]. В качестве критериев эффективности лечения использовали оценку выраженности болевого синдрома, сроков достижения купирования боли, оценку результатов лечения по мнению самого пациента и лечащего врача, выраженность депрессивных проявлений, а также значимость влияния заболевания на качество жизни больного. Установлено, что на фоне лечения флурбипрофеном наблюдались более полное и более раннее купирование болевого синдрома, раннее расширение возможности самообслуживания по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Лечение флурбипрофеном оказалось более эффективным по сравнению с плацебо как по мнению врача, так и больного. Нежелательные явления одинаково часто регистрировались в обеих группах. Отмечено, что положительный эффект наступал достаточно быстро после начала терапии флурбипрофеном и достигал своего максимума к окончанию курса лечения. В итоге авторы отметили целесообразность применения флурбипрофена у пациентов с хронической дорсалгией на фоне дегенеративных заболеваний позвоночника.

В настоящее время в силу целого ряда причин особое внимание уделяется не только эффективности, но и безопасности лечебного процесса, в частности контролю риска развития нежелательных эффектов при приеме лекарственных препаратов. В значительной степени это обусловлено высоким уровнем коморбидности у пациентов с дорсалгией, необходимостью принимать одновременно несколько лекарственных препаратов, часто – пожилым возрастом больных. Следует также принимать во внимание тот факт, что у подавляющего большинства пациентов дорсалгия носит рецидивирующий характер, что обуславливает

необходимость повторного приема НПВП. Хорошо известно, что наиболее частыми нежелательными явлениями, сопровождающими применение НПВП, являются поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистые осложнения, также возможно поражение печени, почек и некоторых других органов [22, 23].

На сегодняшний день безопасность применения флурбипрофена хорошо изучена. Так, в одно из исследований, посвященных изучению проблемы безопасности применения препарата, были включены 200 пациентов [средний возраст – 52,7 (22–72) года, 71% женщины] с остеоартритом (n=50), ревматоидным артритом (n=130), анкилозирующим спондилитом (n=20), которые ежедневно получали по 200 мг флурбипрофена [24]. Учитывая хроническое течение заболеваний, курс лечения запланировали на 6 мес; полностью закончили его 151 (75,5%), досрочно прекратили лечение 49 (24,5%) больных, из них 39 – вследствие развития побочных эффектов и 10 – из-за недостаточной эффективности терапии. Подавляющее большинство пациентов досрочно прекратили прием препарата вследствие побочных эффектов в течение 1-го месяца лечения. Это согласуется с результатами других исследований, которые также продемонстрировали, что наибольшее количество побочных эффектов при приеме НПВП развивается в первые недели после начала лечения (до 1 мес, в последующем риск их развития, как правило, стабилизируется) [25].

Флурбипрофен обладает благоприятным профилем кардиобезопасности. Изучению особенностей течения хронической сердечной недостаточности у больных, принимающих НПВП, посвящено масштабное исследование, включившее 5 популяций из четырех европейских стран (Германия, Нидерланды, Германия и Италия), в ходе которого были проанализированы данные о 92 163 пациентах, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности в 200–2010 гг. [26]. Группу контроля (исследование проводилось по принципу «случай–контроль») были включены 8 246 403 респондентов, отобранных с учетом возраста, половой принадлежности, срока включения в исследование и другим показателям, что обеспечило высокую ценность исследования. Авторы установили, что среди трех десятков различных по своей химической структуре и способности ингибирования различных циклооксигеназ НПВП флурбипрофен характеризовался хорошим уровнем кардиобезопасности. Применение препарата оказалось не связанным с необходимостью госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Как и другие НПВП, флурби-

Ракстан®
флурбипрофен 100мг, таблетки №30

ЕДИНСТВЕННЫЙ ФЛУРБИПРОФЕН 100 МГ

БОЛИ НЕТ

Ракстан-сановель
Флурбипрофен 100 мг
Болеутоляющее, противовоспалительное средство
30 таблеток, покрытых оболочкой

Asfarma
InternationalPharmaMarketing

Новая жизнь без боли

РУ.ЛСР-001834/08 от 17.03.08 г.
РЕГИСТРАЦИЯ

профен не следует применять у пациентов с острой коронарной патологией, в частности, перенесших коронарное шунтирование, высоким риском атеротромботических событий.

Одним из негативных эффектов НПВП является повышение уровня артериального давления (АД). Указанный эффект имеет большое значение для пациентов с дорсалгией, в ситуации, когда на фоне болевого синдрома и связанных с ним нарушений сна имеет место активация симпатoadrenalной системы. Повышение исходно нормального АД и нестабильное течение имеющейся артериальной гипертензии в этой ситуации требуют изменения тактики лечения пациента, в частности увеличения дозировок антигипертензивных препаратов. В отличие от ряда НПВП, применение которых ассоциировано с повышением уровня АД, назначение флурбипрофена не вызывает его существенных колебаний. Результаты метаанализа серии исследований, посвященных оценке безопасности применения НПВП у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, продемонстрировали, что применение ацетилсалициловой кислоты, флурбипрофена и сулиндака оказывало минимальное воздействие на показатели системного АД, не требующее коррекции режима приема антигипертензивных препаратов [27]. При изучении влияния различных дозировок флурбипрофена авторы исследования установили, что назначение препарата по 150 и 200 мг/сут обеспечивало эффективное купирование болевого синдрома при отсутствии существенных изменений показателей частоты сердечных сокращений и системного АД. Применение флурбипрофена по 150 мг/сут продемонстрировало оптимальное соотношение качества устранения боли как в покое, так и при движении и безопасности в отношении изменений показателей системной гемодинамики.

Также проведено изучение переносимости флурбипрофена пациентами с хронической почечной недостаточностью [28]. Изучение функции почек и биохимических показателей крови проводилось после приема первой дозы (50 мг) препарата, через 8 и 27 сут его применения по 50 мг 4 раза в сутки. В результате установлено, что снижение клиренса креатинина оказалось незначительным, оно регрессировало через 3 ч после приема одной дозы препарата. Последующее применение флурбипрофена не оказывало существенного влияния на клубочковую фильтрацию. Аналогичным образом выведение натрия с мочой замедлялось, достигая минимальных значений через 4–5 ч после приема препарата, в последующем стабилизировалось и не изменялось при продолжении лечения. Концентрация в крови калия несколько возрастала на протяжении 1-й недели и в последующем возвращалась к исходной, несмотря на продолжение лечения. Масса тела и уровень систолического и диастолического АД незначительно повышались при отсутствии контроля потребления хлорида натрия, однако при ограничении его употребления с пищей применение флурбипрофена не оказывало влияния на указанные показатели. Полученные результаты позволили сделать вывод об отсутствии существенного влияния приема препарата на течение хронической почечной недостаточности.

Принимая во внимание тот факт, что важной причиной развития дорсалгии является остеоартрит, серьезное внимание при планировании терапии уделяется влиянию лекарственного препарата на состояние хрящевой ткани. К сожалению, некоторые представители НПВП способны оказывать негативное воздействие на костную и хрящевую ткань замедляя процессы заживления при их повреждении, что продемонстрировано как в условиях эксперимента, так и в клинических исследованиях [29, 30]. Флурбипрофен, напротив, обладает хондропротективным действием, кроме того, его применение способно замедлять резорбцию костной ткани, предупреждать внекостное накопление солей кальция, замедляя тем самым процессы оссификации свя-

зок при остеоартрите [31]. Указанное свойство препарата обусловлено соотношением в его составе S- и R-энантиомеров. Считается, что S-энантиомеры, ингибируя образование простагландинов и угнетая тем самым активность воспалительного процесса, обладают способностью парадоксальным образом повышать синтез ФНО- α , активность которого связана в том числе с процессами разрушения хрящевой ткани [32]. Напротив, R-изомеры, не вызывая повышения синтеза ФНО- α и интерлейкина-10, в значительной степени снижают образование интерлейкина-6, оказывают противовоспалительный и противовоспалительный эффекты [33]. Наличие указанных свойств флурбипрофена дает веские основания рассматривать его не только как лекарственное средство, подавляющее процессы воспаления в хрящевой ткани и уменьшающее выраженность болевого синдрома, но и как средство, замедляющее прогрессирование основных проявлений остеоартрита.

Флурбипрофен метаболизируется в организме посредством цитохромоксидазы CYP2C9. В связи с этим следует принимать во внимание, что и другие лекарственные препараты, в приеме которых нуждается пациент, также могут метаболизироваться этим же ферментом. В том случае, если установлена низкая активность в организме CYP2C9, существует вероятность повышения концентрации препарата в крови, что может потребовать корректировки суточной дозы препарата [34]. Снизить риск лекарственного взаимодействия в данном случае позволит отдельный прием препаратов, метаболизирующихся одним и тем же цитохромом.

Заключение

Препарат Ракстан выпускается в таблетках по 100 мг, в соответствии с инструкцией по применению – прием у пациентов с суставно-мышечными болевыми синдромами 2–3 раза в день по 50–100 мг. После приема per os препарат хорошо всасывается в кишечнике, максимальная концентрация в плазме (около 15 мкг/мл) наступает через 1–2 ч; период полувыведения составляет 6 ч. В крови препарат более чем на 99% связывается с белками плазмы; на биодоступность препарата прием пищи не влияет. Флурбипрофен в значительной степени метаболизируется и выводится из организма преимущественно почками (глюкурониды и сульфатированные конъюгаты), около 20% выводится в неизменном виде.

Препарат характеризуют хорошая переносимость и относительно невысокий риск развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Имеющиеся сведения позволяют рассматривать Ракстан в качестве препарата выбора для лечения пациентов с острой или подострой дорсалгией с необходимостью достижения противовоспалительного и противовоспалительного эффектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Jin Z, Wang D, Zhang H et al. Incidence trend of five common musculoskeletal disorders from 1990 to 2017 at the global, regional and national level: results from the global burden of disease study 2017. *An Rheumat Dis* 2020; 79 (8): 1014–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217050
2. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (Спецвып. №2): 7–16. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S. et al. Khronicheskaya nespetsificheskaya (skelotno-myshechnaya) poyasnichnaya bol'. Rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu boli (ROIB). *Nevrologia, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019; 11 (Spetsvyyp. №2): 7–16. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (in Russian).]

3. Canizares M, Rampersaud YR, Badley E. The course of back pain in the Canadian population: trajectories, predictors, and outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019; 71 (12): 1660–70. DOI: 10.1002/acr.23811
4. Hoy D, March L, Brooks P et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 968–74. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204428
5. Mutubuki E, Luijgens Mariette A, Maas E et al. Predictive factors of high societal costs among chronic low back pain patients. *Eur J Pain* 2020; 24: 325–37. DOI: 10.1002/ejp.1488
6. Montgomery W, Sato M, Nagasaka Y, Vietri J. The economic and humanistic costs of chronic lower back pain in Japan. *Clin Econom Outcom Res* 2017; 9: 361–71. DOI: 10.2147/CEOR.S134130
7. Гусев Е.И., Никифоров А.С., Камчатнов П.Р. Неврологические симптомы, синдромы и болезни. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Gusev E.I., Nikiforov A.S., Kamchatnov P.R. Neurological symptoms, syndromes and diseases. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
8. Chou R, Côté P, Randhawa K et al. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low- and middle-income communities. *Eur Spine J* 2018; 27 (Suppl. 6): 851–60. DOI: 10.1007/s00586-017-5433-8
9. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Ханмурзаева С.Б. Новые возможности лечения пациента с поясничной болью. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (12): 162–7. DOI: 10.17116/jnevro2017117121162-167 [Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Khanmurzaeva S.B. Novye vozmozhnosti lechenia patsienta s poiasnichnoi boliu. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117 (12): 162–7. DOI: 10.17116/jnevro2017117121162-167 (in Russian).]
10. Dionne RA, Snyder J, Hargreaves KM. Analgesic efficacy of flurbiprofen in comparison with acetaminophen, acetaminophen plus codeine, and placebo after impacted third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 919–24.
11. Fujii Y, Itakura M. Comparison of lidocaine, metoclopramide, and flurbiprofen axetil for reducing pain on injection of propofol in Japanese adult surgical patients: a prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Clin Therapeut* 2008; 30 (2): 280–6.
12. Li J, Ye H, Shen W et al. Retrospective analysis of risk factors of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing ambulatory strabismus surgery via general anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2020; 64 (5): 375–82. DOI: 10.4103/ija.ija_16_20
13. Wan Z, Chu C, Zhou R, Que B. Effects of oxycodone combined with flurbiprofen axetil on postoperative analgesia and immune function in patients undergoing radical resection of colorectal cancer. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020. doi: 10.1002/cpdd.818
14. Guven Z, Ofluoglu D, Ozaras N, Kayhan O. Kronik bel agrisinda flurbiprofenin etkinligi: placebo kontrollu cift kor calisma. *Romatizma* 2000; 15 (2): 161–5.
15. Khan D, Qindeel M, Ahmed N et al. Development of novel pH-sensitive nanoparticle-based transdermal patch for management of rheumatoid arthritis. *Nanomedicine (Lond)*. 2020; 15 (6): 603–24. DOI: 10.2217/nmm-2019-0385
16. Hussain M, Shad I, Maliik I et al. Hydroxypropylcellulose-flurbiprofen conjugates: design, characterization, anti-inflammatory activity and enhanced bioavailability. *Saudi Pharm J* 2020; 28 (7): 869–75. DOI: 10.1016/j.jsps.2020.06.009
17. İşıklan N, Erol ÜH. Design and evaluation of temperature-responsive chitosan/hydroxypropyl cellulose blend nanospheres for sustainable flurbiprofen release. *Int J Biol Macromol* 2020; 159: 751–62. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.071
18. Li P, Li H, Shu X et al. Intra-articular delivery of flurbiprofen sustained release thermogel: improved therapeutic outcome of collagenase II-induced rat knee osteoarthritis. *Drug Deliv* 2020; 27 (1): 1034–43. DOI: 10.1080/10717544.2020.1787555
19. Wang K, Zheng L, Luo T. Preoperative flurbiprofen axetil administration for acute postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth* 2011; 31 (6): 852–60.
20. Siegmelt W, Noyelle R. Night pain and morning stiffness in osteoarthritis: a crossover study of diclofenac and flurbiprofen. *J Int Med Res* 1988; 16: 182–8.
21. Guven Z, Ofluoglu D, Ozaras N, Kayhan O. Kronik bel agrisinda flurbiprofenin etkinligi: placebo kontrollu cift kor calisma. *Romatizma* 2000; 15 (2): 161–5.
22. Atiquzzaman M, Kopec J, Karim M et al. The role of NSAIDs in the association between osteoarthritis and cardiovascular diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77 (Suppl. 2):144. DOI:10.1002/art.41027
23. Szeto C-C, Sugano K, Wang J-G et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APS/PoA recommendations. *Gut* 2020; 0: 1–13. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319300
24. Rovenský J, Miceková D. Six-month prospective study to monitor the treatment of rheumatic diseases with sustained-release flurbiprofen. *Drugs Exp Clin Res* 2000; 26 (1): 19–24.
25. Bally M, Dendukuri N, Rich B et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017; 357: j1909. DOI: 10.1136/bmj.j1909
26. Arfè 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; 354: i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857
27. Johnson A, Nguyen T, Day R. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121 (4): 289–300.
28. Murray MD, Greene PK, Brater DC. Effects of flurbiprofen on renal function in patients with moderate renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 385–393.
29. Janssen M, Caron M, van Rietbergen B et al. Impairment of the chondrogenic phase of endochondral ossification in vivo by inhibition of cyclooxygenase-2. *Eur Cell Mater* 2017; 34: 202–16. DOI: 10.22203/eCM.v034a13
30. Pourakbari R, Khodadadi M, Aghebati-Maleki A et al. The potential of exosomes in the therapy of the cartilage and bone complications; emphasis on osteoarthritis. *Life Sci* 2019; 236: 116861. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116861
31. Salari P, Abdollahi M. Controversial effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone: a review. *Inflamm Allergy/Drug Targ* 2009; 8: 165–75.
32. Cui X, Ding Q, Shan R-N et al. Enantioseparation of flurbiprofen enantiomers using chiral ionic liquids by liquid-liquid extraction. *Chirality* 2019; 31 (6): 457–67. DOI: 10.1002/chir.23071
33. Mascagni P, Sabbatini V, Biorci L et al. R- and S-isomers of nonsteroidal anti-inflammatory drugs differentially regulate cytokine production. *Eur Cytokine Net* 2000; 11 (2): 185–92.
34. Pratt V, McLeod H, Rubinstein W et al. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2012.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Чугунов Александр Вильмирович – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: warmtree@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4506-8095

Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

Ханмурзаева Саида Багавдиновна – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: warmtree@mail.ru

Шемшединова Аминат Магомедосуповна – студентка 6-го курса ФГБОУ ВО ДГМУ

Aleksandr V. Chugunov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: warmtree@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4506-8095

Pavel R. Kamchatnov – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

Saida B. Khanmurzayeva – Cand. Sci. (Med.), Dagestan State Medical University. E-mail: bagavdinovna@mail.ru

Aminat M. Shemshedinova – Student, Dagestan State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Обзор обновленных клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом: фокус на локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов

Е.Ю. Погожева[✉], В.Н. Амирджанова, А.Е. Каратеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

[✉]dr.pogozheva@gmail.com

Аннотация

Остеоартрит (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание, обычно поражающее кисти, коленные и тазобедренные суставы, вызывающее выраженную боль и значительно снижающее качество жизни пациентов. Локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) широко представлены в международных рекомендациях в качестве первого шага противовоспалительной терапии ОА. Так, Американский колледж ревматологии (ACR) настоятельно рекомендует топические НПВП пациентам с ОА коленного сустава и условно – пациентам с ОА суставов кистей. В соответствии с принципом, что предпочтительны препараты с наименьшим системным воздействием, местные НПВП являются первым шагом противовоспалительной терапии при ОА указанных локализаций. Кроме того, ACR рекомендует людям в возрасте 75 лет и старше использовать местные, а не пероральные НПВП; пожилые пациенты часто имеют сопутствующие заболевания и/или повышенный риск развития сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных или почечных осложнений. Международное общество по изучению остеоартрита (OARS) относит применение локальных форм НПВП к рекомендациям самого высокого уровня (1A). Данный метод настоятельно рекомендован пациентам с ОА коленного сустава без сопутствующих заболеваний и с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы. Местные НПВП рекомендованы более настоятельно, чем все пероральные анальгетики, из-за благоприятного баланса эффективности и переносимости.

Ключевые слова: остеоартрит, клинические рекомендации, лечение, локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов, эффективность, переносимость.

Для цитирования: Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Обзор обновленных клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом: фокус на локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 76–81. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200396

Review

Review of updated clinical guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis: focus on the topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Elena Iu. Pogozheva[✉], Vera N. Amirdzhanova, Andrey E. Karateev

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

[✉]dr.pogozheva@gmail.com

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a chronic, progressive disease that usually affects the hands, knee and hip joints, causing severe pain and significantly reducing the quality of life of patients. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely represented in international guidelines as the first step of anti-inflammatory therapy for OA. Thus, the American College of Rheumatology (ACR) strongly recommends topical NSAIDs for patients with knee OA and conventionally for patients with hand OA. In accordance with the principle that drugs with the least systemic effect are preferred, topical NSAIDs are the first step in anti-inflammatory therapy for OA of these localizations. In addition, ACR recommends that people age 75 and older use topical rather than oral NSAIDs; elderly patients often have comorbidities and/or an increased risk for cardiovascular, gastrointestinal, or renal complications. The Osteoarthritis Research Society International (OARS) classifies the use of topical NSAIDs as a recommendation of the highest level (1A). This method is strongly recommended for patients with knee OA without concomitant diseases and with concomitant diseases of the gastrointestinal tract or cardiovascular system. Topical NSAIDs are recommended more strongly than all oral analgesics due to their favorable balance of efficacy and tolerability.

Key words: osteoarthritis, clinical guidelines, treatment, topical non-steroidal anti-inflammatory drugs, efficacy, tolerance.

For citation: Pogozheva E.Iu., Amirdzhanova V.N., Karateev A.E. Review of updated clinical guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis: focus on the topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 76–81. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200396

В последние годы клиническая и патогенетическая концепция остеоартрита (ОА) претерпела значительные изменения. Длительное время это заболевание считалось дегенеративной патологией, в основном связанной с возрастом. По современным представлениям ОА – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, и периартикулярных мышц [1]. В патологический процесс наиболее часто вовлекаются коленные, тазобедренные, суставы кистей и позвоночника. Возникающие при этом боль и ограничение подвижности суставов значительно снижают качество жизни пациентов.

ОА отличается большой распространенностью и затрагивает преимущественно лиц среднего и пожилого возраста, имеющих широкий спектр сопутствующей патологии. В связи с этим помощь таким пациентам считается сложной медицинской и социальной задачей. Основной целью терапии в данном случае являются устранение боли и улучшение функции суставов и, по возможности, замедление или предотвращение прогрессирования болезни.

Проблема эффективной терапии ОА в последнее время не теряет своей актуальности, о чем свидетельствует появление новых результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), длительных когортных наблюдений и эпидемиологических данных, способных изменить представления об эффективности и безопасности различных терапевтических стратегий, и требует необходимости

Нефармакологические методы лечения	Кисти	Коленные суставы	Тазобедренные суставы
Физические упражнения			
Упражнения на равновесие			
Снижение массы тела			
Образовательные программы			
Тайцзи			
Йога			
Когнитивно-поведенческая терапия			
Использование трости			
Коленные брейсы на большеберцовый сустав			
Брейсы на надколенно-бедренный сустав			
Кинезиологическое тейпирование	Первый запястно-пястный сустав		
Ортез для кисти	Первый запястно-пястный сустав		
Ортез для кисти	Другие суставы		
Ортопедическая обувь			
Клиновидные стельки с латеральным и медиальным смещением			
Акупунктура			
Термальные процедуры			
Парафинотерапия			
Радиочастотная абляция			
Массаж			
Мануальная терапия с упражнениями/без упражнений			
Ионофорез	Первый запястно-пястный сустав		
Импульсная вибротерапия			
Чрескожная электростимуляция нервов			
Строго рекомендуется			
Условно рекомендуется			
Строго не рекомендуется			
Условно не рекомендуется			
Нет рекомендаций			

в постоянном обновлении клинических рекомендаций. За последний год такие крупные международные сообщества, как Американский колледж ревматологии (American College of Rheumatology – ACR, 2019) и Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International – OARSI, 2019), опубликовали обновления клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОА [2, 3].

Так, ACR при поддержке Фонда артрита (AF) в 2019 г. обновил рекомендации 2012 г. по ведению пациентов с ОА суставов кистей, коленных и тазобедренных суставов, используя методику GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation,) для оценки каче-

Фармакологические методы лечения	Кисти	Коленные суставы	Тазобедренные суставы
НПВП для местного применения			
Капсаицин для наружного применения			
НПВП для перорального применения			
Внутрисуставные инъекции ГК			
Внутрисуставные инъекции ГК под ультразвуковым контролем			
Внутрисуставные инъекции ГК в сравнении с другими видами инъекций			
Ацетаминофен			
Дулоксетин			
Трамадол			
Другие опиоидные анальгетики			
Колхицин			
Рыбий жир			
Витамин D			
Бисфосфонаты			
Глюкозамин			
Хондроитин сульфат			
Гидроксихлорохин			
Метотрексат			
Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты (первый запястно-пястный сустав)			
Внутрисуставные инъекции ботулотоксина			
Пролотерапия			
Применение обогащенной тромбоцитами плазмы			
Инъекции стволовых клеток			
Биологические препараты (ингибиторы фактора некроза опухоли α , антагонисты рецептора интерлейкина-1)			
Строго рекомендуется			
Условно рекомендуется			
Строго не рекомендуется			
Условно не рекомендуется			
Нет рекомендаций			

ства имеющихся фактических данных и разработки рекомендаций [2]. Данные рекомендации не содержат четкого алгоритма действий и подразделяются на строго рекомендованные, условно рекомендованные, условно не рекомендованные и строго не рекомендованные в зависимости от показателя эффективности лечебного метода и соотношения между желательными и потенциально нежелательными последствиями выполнения рекомендации (табл. 1, 2). Определенные принципы ведения применяются ко всем пациентам с ОА, некоторые рекомендации специфичны для конкретного сустава (например, тазобедренного, коленного, пателлофemorального, первого запястно-пястного или конкретной популяции пациентов, например с эрозивным ОА).

Согласно данным рекомендациям план лечения разрабатывается индивидуально для конкретного больного и должен учитывать сопутствующую патологию, такую как арте-

риальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, риск желудочно-кишечных кровотечений, хроническая болезнь почек или другие состояния, способные повлиять на риск развития побочных эффектов от определенных методов лечения, а также травмы, тяжесть заболевания, хирургический анамнез, доступность медицинских услуг. При выборе фармакологической терапии предпочтение должно отдаваться препаратам с наименьшим системным воздействием или токсичностью.

Так, всем пациентам с ОА настоятельно рекомендуются физические упражнения и участие в образовательных программах (занятия по формированию навыков постановки целей, решения проблем, позитивного мышления, получение информации о болезни, методах лечения и возможных побочных эффектах, важность лечебной физкультуры). Для пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов строгие рекомендации даны относительно снижения избыточной массы тела, занятий Тайцзи (традиционной китайской практикой, сочетающей медитацию с медленными, мягкими, изящными движениями, глубоким диафрагмальным дыханием и расслаблением) и использования трости в качестве дополнительной опоры, а пациентам с ОА коленного и первого запястно-пястного сустава настоятельно рекомендуется ношение ортезов.

Из фармакологических методов лечения для всех пациентов с ОА строго рекомендован пероральный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Системное применение НПВП остается основой фармакологического лечения ОА любой локализации. Особо подчеркивается, что среди всех доступных пероральных препаратов НПВП являются препаратами выбора.

Локальные формы НПВП настоятельно рекомендуются пациентам с ОА коленного сустава и условно – пациентам с ОА суставов кистей. В соответствии с принципом, что предпочтительны препараты с наименьшим системным воздействием, местные НПВП являются первым шагом противовоспалительной терапии при ОА указанных локализаций.

Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК) продемонстрировали высокую, но кратковременную эффективность и настоятельно рекомендуются пациентам с ОА коленного и/или тазобедренного суставов (под контролем ультразвукового исследования) и условно – пациентам с ОА суставов кистей. Однако в исследовании Т. McAlindon и соавт. продемонстрировано, что данная терапия может способствовать потере хряща, но клиническая значимость этого наблюдения осталась до конца не определенной из-за отсутствия связи между изменением толщины хряща и усилением боли, снижением функциональной способности суставов и другими рентгенологическими признаками [4].

Занимавший ранее ведущие позиции в фармакотерапии ОА парацетамол рекомендован лишь условно, что связано с его низкой клинической эффективностью. Об этом свидетельствуют данные, опубликованные в 2017 г., метаанализа, в котором проводилось сравнение эффективности парацетамола с НПВП и плацебо у пациентов с ОА. Оказалось, что прием НПВП позволяет добиться достоверно большего уменьшения боли и улучшения функции суставов в сравнении как с плацебо, так и с парацетамолом, а вот сам парацетамол показал лишь небольшое отличие эффекта от действия плацебо [5]. Таким образом, данный препарат рекомендован лишь для кратковременного эпизодического приема пациентам с противопоказаниями к приему НПВП.

Среди препаратов «центрального действия» (прегабалин, габапентин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и трициклические антидепрессанты), использовавшихся для лечения хронической боли, только дулоксетин (антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) продемонстрировал достаточную доказательную базу, позволяющую условно

рекомендовать его пациентам с ОА любой локализации. Данные свидетельствуют о том, что дулоксетин обладает эффективностью в лечении ОА при применении отдельно или в комбинации с НПВП, однако обладает недостаточно благоприятным профилем безопасности и переносимости.

Трамадол и другие опиоидные анальгетики условно рекомендованы пациентам с ОА, когда все терапевтические попытки исчерпаны и имеются противопоказания к приему НПВП и хирургическому вмешательству. Данные опубликованного в 2018 г. метаанализа в очередной раз показали достаточно скромный терапевтический потенциал длительного применения опиоидных анальгетиков и высокий риск токсичности и развития зависимости. Учитывая, что в результате длительного приема эффективность данных препаратов снижается, рекомендовано их использование в минимально возможных дозах в течение как можно более короткого периода времени [6].

Из симптоматических препаратов замедленного действия условно рекомендован только хондроитин сульфат и только для терапии ОА суставов кистей. Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты условно не рекомендуются пациентам с ОА коленного и первого запястно-пястного сустава, настоятельно не рекомендуются пациентам с ОА тазобедренного сустава и применяются при неэффективности нефармакологических методов лечения, локальных и пероральных НПВП и внутрисуставного введения ГК [7]. Настоятельно не рекомендована терапия базисными противовоспалительными препаратами (гидроксихлорохин, метотрексат), ингибиторами фактора некроза опухоли α и антагонистами рецепторов интерлейкина-1.

При создании обновленных рекомендаций OARSI (2019 г.) для оценки качества данных об эффективности и безопасности различных терапевтических методов также использовалась методика GRADE с последующим анонимным онлайн-опросом, в результате которого всем выбранным методам лечения присвоен соответствующий уровень (1А, 1В, 2, 3, 4А, 4В или 5) с учетом локализации ОА и сопутствующей патологии, часто встречающейся у пациентов с ОА и затрудняющей лечение данной патологии.

Как и в рекомендациях ACR, в данной работе основной терапевтической стратегией, подходящей всем пациентам с ОА, является использование нефармакологических методов (образовательные программы, физические упражнения, коррекция избыточной массы тела, занятия Тайцзи).

К рекомендациям самого высокого уровня (1А) относится применение локальных форм НПВП. Данный метод настоятельно рекомендован пациентам с ОА коленного сустава без сопутствующих заболеваний и с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или сердечно-сосудистой системы. Побочные эффекты от местных НПВП были минимальными и умеренными. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) являлись незначительные местные кожные реакции. Местные НПВП рекомендованы более настоятельно, чем все пероральные анальгетики, из-за благоприятного баланса эффективности и переносимости, при этом средняя суммарная доза НПВП при местном применении в одной суставной области существенно меньше рекомендуемой пероральной дозы того же препарата [8].

К рекомендациям уровня 1В и 2 относятся пероральный прием НПВП, внутрисуставные инъекции ГК и гиалуроновой кислоты, а также дулоксетин при сочетании ОА с хронической болью и депрессией. Применение пероральных НПВП условно рекомендовано пациентам с ОА без сопутствующих заболеваний. Для пациентов с сопутствующими заболеваниями ЖКТ неселективные НПВП предлагается применять совместно с ингибиторами протонной помпы или использовать селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа. У пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы прием НПВП в целом не рекомендован, однако при необходимости НПВП с более бла-

Для облегчения боли в суставах до 12 часов без таблеток**

Реклама



* Наносить каждые 12 часов. Инструкция по медицинскому применению.

** Predel HG et al. Efficacy and Safety of Diclofenac Diethylamine 2.32% Gel in Acute Ankle Sprain. Med Sci Sports Exerc. 2012 Sep;44(9):1629-36. Применение препарата Вольтарен Эмульгель 2,32% каждые 12 часов обеспечивало длительное облегчение боли и улучшение функции при неосложненном растяжении связок лодыжки без применения пероральных НПВП. ЛП-002267 от 04.10.2013

АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер», Российская Федерация, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, пом. III, комн. 9, эт 6.
Тел.: 8 495 777 98 50.

Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлаксосмитКляйн | CHRUS/CHVOLT/0003/19

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

гоприятным профилем безопасности может применяться в минимально возможной дозе и максимально коротким курсом [9, 10]. Использование внутрисуставных ГК и гиалуроновой кислоты условно рекомендовано пациентам с ОА коленного сустава независимо от сопутствующей патологии. При этом отмечено, что если инъекции ГК обеспечивают относительно кратковременное облегчение боли, то гиалуроновая кислота может сохранять свою эффективность после 12 нед лечения и имеет более благоприятный, по сравнению с ГК, долгосрочный профиль безопасности.

К условно не рекомендуемым методам лечения (уровни 3, 4А, 4В) отнесены парацетамол, бисфосфонаты, симптоматические препараты замедленного действия, а использование пероральных и трансдермальных опиоидов категорически не рекомендовано (уровень 5).

Таким образом, во всех указанных рекомендациях особо подчеркивается важность сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Большое значение придается образовательным программам, которые ориентируют пациентов прежде всего на изменение образа жизни, снижение избыточной массы тела, занятие лечебной физкультурой, а также способствуют пониманию пациентом природы заболевания и механизмов разных методов лечения.

Учитывая, что в настоящее время важность роли хронического низкоинтенсивного (lowgrade) воспаления в развитии и прогрессировании ОА не вызывает сомнений [11–13], все большее место в современных клинических рекомендациях отводится противовоспалительной терапии. Одно из ведущих мест в лечении ОА занимает применение локальных форм НПВП в качестве первого противовоспалительного средства.

Хороший терапевтический потенциал топических НПВП был продемонстрирован во многих РКИ и метаанализах [14–22], показавших сопоставимую эффективность местных и пероральных НПВП в терапии ОА коленного сустава, включая исследования head-to-head продолжительностью до 12 нед [14]. В целом индекс NNT (numbers needed to treat – число больных, которых нужно пролечить до достижения 50% улучшения) для всех топических НПВП оценивался в диапазоне 7–17 [22].

Анализируя результаты исследований реальной клинической практики, F. Rannou и соавт. подтвердили, что местные НПВП оказывают умеренное обезболивающее действие с эффективностью, аналогичной таковой у пероральных НПВП, однако с более благоприятным соотношением риск : польза [23]. Топические и пероральные НПВП демонстрировали эквивалентный эффект в отношении боли в коленном суставе в течение 1 года терапии с меньшим количеством НЯ из-за более низкой системной абсорбции топических НПВП по сравнению с пероральными. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что местные НПВП могут быть предпочтительным вариантом лечения, особенно у пациентов с ОА в возрасте 75 лет и старше, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями или повышенным риском развития сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных или почечных побочных эффектов. Кроме того, применение местных НПВП при воспалительных ревматических заболеваниях приводит к 40% снижению потребности в сопутствующих пероральных НПВП.

Сходные данные получены в результате недавно проведенного систематического обзора и метаанализа, включавшего 36 РКИ (7900 пациентов с ОА) и 7 наблюдательных исследований (218 074 пациента), посвященных исследованию эффективности и безопасности локальных НПВП при ОА [24]. Продemonстрировано, что местные НПВП превосходили плацебо по обезболивающему эффекту (стандартизированная средняя разница – SMD=-0,30, 95% доверительный интервал – ДИ от -0,40 до -0,20) и улучшению функции (SMD=-0,35, 95% ДИ от -0,45 до -0,24) при ОА. Из всех местных НПВП пластыри диклофенака наиболее эффективны

Таблица 3. Характеристика исследований, включенных в систематический обзор безопасности применения локальных форм НПВП [25]

Исследование, год	Локализация ОА	Возраст, лет (основная – контрольная группа)	Длительность исследования, нед
<i>Диклофенак</i>			
R. Altman и соавт., 2009 [26]	Суставы кисти	63–64	8
H. Baraf и соавт., 2010 [27]	Коленный сустав	62–61	12
H. Barthel и соавт., 2009 [28]	Коленный сустав	60–59	12
P. Brühlmann, B. Michel, 2003 [29]	Коленный сустав	64–65	2
R. Dreiser, M. Tisne-Camus, 1993 [30]	Коленный сустав	67–65	2
F. Niethard и соавт., 2005 [31]	Коленный сустав	66–66	3
<i>Кетопрофен</i>			
P. Conaghan и соавт. 2013 [32]	Коленный сустав	62–60	12
W. Kneeg и соавт. 2013 [33]	Коленный сустав	62–62	12
M. Rother и соавт. 2007 [34]	Коленный сустав	63–63	6
M. Rother, P. Conaghan, 2013 [35]	Коленный сустав	62–63	12
<i>Ибупрофен</i>			
J. Rovensky и соавт., 2001 [36]	Коленный сустав	63–64	1
K. Trnavský и соавт., 2004 [37]	Коленный сустав	67–67	1
G. Varadi и соавт., 2013 [38]	Коленный сустав	61–62	2
<i>Пироксикам</i>			
A. Allegrini и соавт., 2009 [39]	Поясничный отдел позвоночника	51–51	1
<i>Нимесулид</i>			
H. Ergün и соавт., 2007 [40]	Коленный сустав	54–53	4

при болях (SMD=-0,81, 95% ДИ от -1,12 до -0,52), а пироксикам – для улучшения функциональной способности суставов по ОА (SMD=-1,04, 95% ДИ от -1,60 до -0,48) по сравнению с плацебо. Никаких серьезных НЯ со стороны ЖКТ и почек не отмечено.

Безопасность использования локальных форм НПВП продемонстрирована в опубликованном в 2019 г. метаанализе [25], включавшем 19 РКИ. Восемь работ посвящено диклофенаку, 4 – кетопрофену, 3 – ибупрофену и по одному исследованию – элтену, пироксикаму, нимесулиду и S-флурбипрофену. Продолжительность исследования варьировала от 1 до 12 нед. Характеристика исследований, включенных в систематический обзор безопасности применения локальных форм НПВП, представлена в табл. 3.

Согласно полученным данным статистически значимого увеличения риска развития серьезных НЯ для топических НПВП по сравнению с плацебо не отмечено. Так, отношение шансов для осложнений со стороны ЖКТ составило 0,96 (95% ДИ 0,73–1,27), сосудов – 1,21 (95% ДИ 0,72–2,03), сердца – 2,26 (95% ДИ 0,86–5,94). Таким образом, в данном метаанализе представлены убедительные доказательства того, что местные НПВП могут считаться безопасными для лечения ОА. Показано, что профиль безопасности топических НПВП аналогичен профилю безопасности плацебо в большом количестве РКИ, при этом особое значение имеет

низкая желудочно-кишечная токсичность, что делает топический путь предпочтительнее перорального приема.

В заключение следует отметить, что оптимальное ведение пациентов с ОА требует комплексного, мультимодального подхода, совместного принятия решений врачом и пациентом для выбора наиболее безопасной и эффективной терапии. НПВП продолжают оставаться «краеугольным камнем в лечении ОА» [41], а локальные формы являются первым шагом противовоспалительной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 240. [Rheumatology. Clinical guidelines. Ed. E.L.Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 240 (in Russian).]
2. Kolasinski LS, Neogi T, Hochberg CM et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care and Research*. 2020; 72: 1–14. DOI: 10.1002/acr.24131
3. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019; 27 (11): 1578–89. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
4. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 1967–75.
5. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2017; 390 (10090): e21–e33. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)31744-0
6. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 320: 2448–60.
7. Zhang W, Doherty M. Efficacy paradox and proportional contextual effect (PCE). *Clin Immunol* 2018; 186: 82–6.
8. Underwood M, Ashby D, Carnes D et al. Topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people. *Health Technol Assess* 2008; 12 (22): III–IV, IX–155.
9. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375 (26): 2519–29.
10. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
11. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29 (1): 79–85. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000035
12. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12 (10): 580–92. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub 2016 Aug 19.
13. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther* 2017; 19 (1): 18. DOI: 10.1186/s13075-017-1229-9
14. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for osteoarthritis: an update of the 2006 comparative effectiveness review. Rockville, MD. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0016485/pdf/TOC.pdf>
15. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal antiinflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2004; 329: 324.
16. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31: 2002–12.
17. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z et al. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain* 2009; 143: 238–45.
18. Towheed TE. Pennsaid therapy for osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006; 33: 567–73.
19. Baer PA, Thomas LM, Shainhouse Z. Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week trial [ISRCTN53366886]. *BMC Musculoskelet Dis* 2005; 6: 44.
20. Bookman AA, Williams KS, Shainhouse JZ. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J* 2004; 171: 333–8.
21. Underwood M, Ashby D, Cross P et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *Br Med J* 2008; 336: 138–42.
22. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007400.
23. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45 (4 Suppl.): S18–S21. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007
24. Zeng C, Wei J, Persson MSM et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med* 2018; 52: 642–50.
25. Honvo G, Leclercq V, Geerinck A et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging* 2019; 36 (Suppl. 1): S45–S64. DOI: 10.1007/s40266-019-00661-0
26. Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL et al. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009; 36 (9): 1991–9. DOI: 10.3899/jrheum.081316
27. Baraf HS, Gold MS, Clark MB, Altman RD. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium 1% gel in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Phys Sportsmed* 2010; 38 (2): 19.
28. Barthel HR, Haselwood D, Longley S et al. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 39 (3): 203.
29. Bruhlmann P, Michel BA. Topical diclofenac patch in patients with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (2): 193–8.
30. Dreiser RL, Tisne-Camus M. DHEP plasters as a topical treatment of knee osteoarthritis – a double-blind placebo-controlled study. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19 (3): 117.
31. Niethard F, Gold MS, Solomon GS et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2005; 32 (12): 2384.
32. Conaghan PG, Dickson J, Bolten W et al. A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxf)* 2013; 52 (7): 1303–12. DOI: 10.1093/rheumatology/ket133
33. Kneer W, Rother M, Mazgareanu S, Seidel EJ, European Idea Study Group. A 12-week randomized study of topical therapy with three dosages of ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) compared with the ketoprofen-free vehicle (TDT 064), in patients with osteoarthritis of the knee. *J Pain Res* 2013; 6 (101540514): 743–53. DOI: 10.21247/JPR.S51054
34. Rother M, Lavins BJ, Kneer W et al. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transfersome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (9): 1178–83. DOI: 10.1136/ard.2006.065128
35. Rother M, Conaghan PG. A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel. *J Rheumatol* 2013; 40 (10): 1742–8. DOI: 10.3899/jrheum.130192
36. Rovinsky J, Micekova D, Gubzova Z et al. Treatment of knee osteoarthritis with a topical non-steroidal antiinflammatory drug. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of a 5% ibuprofen cream. *Drugs Exp Clin Res* 2001; 27 (5–6): 209.
37. Tmavský K, Fischer M, Vogtle-Junkert U, Schreyger F. Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2004; 31 (3): 565.
38. Varadi G, Zhu Z, Blattler T et al. Randomized clinical trial evaluating transdermal ibuprofen for moderate to severe knee osteoarthritis. *Pain Phys* 2013; 16 (6): E749.
39. Allegriani A, Nuzzo L, Pavone D et al. Efficacy and safety of piroxicam patch versus piroxicam cream in patients with lumbar osteoarthritis. A randomized, placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung* 2009; 59 (8): 403–9.
40. Ergün H, Kulcu D, Kutlay S et al. Efficacy and safety of topical nimesulide in the treatment of knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol* 2007; 13 (5): 251.
41. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45 (Suppl. 4): S22–S27. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Погожева Елена Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5103-5447

Амриджанова Вера Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5382-6357

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, рук. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-1391-0711

Elena Iu. Pogozheva – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0001-5103-5447

Vera N. Amirdzhanova – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0001-5382-6357

Andrey E. Karateev – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-1391-0711

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Применение витаминов группы В в практике врача-невролога

А.А. Пилипович✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉ aapilipovich@mail.ru

Аннотация

Витамины – это группа органических соединений, которые необходимы для нормального физиологического функционирования, но не синтезируются организмом эндогенно и поэтому должны в небольших количествах поступать из окружающей среды. Роль витаминов группы В в функционировании клеток чрезвычайно важна: они действуют как кофакторы в широком спектре катаболических и анаболических ферментативных реакций. Их эффекты тесно взаимосвязаны и особенно значимы для функционирования нервной системы, включая производство энергии, синтез и восстановление ДНК или РНК, геномное и негеномное метилирование, синтез многочисленных медиаторов и прочих нейробиохимических и сигнальных молекул. Данные эпидемиологических исследований показывают, что значительная часть населения развитых стран страдает от дефицита одного или нескольких витаминов группы В и что в отсутствие оптимальной диеты введение в рацион питания комплекса витаминов группы В в адекватных дозах является рациональным подходом к сохранению здоровья мозга и организма в целом. Генетические дефекты метаболизма витаминов и витаминдефицитные состояния являются безусловными показаниями к терапии витаминами группы В. Однако наиболее распространенной причиной их назначения служит ряд неврологических заболеваний, при которых дефицит витаминов группы В отсутствует. Так, одним из самых частых показаний к назначению витаминов группы В является болевой синдром при заболеваниях опорно-двигательного аппарата и при невропатиях. Считается, что витамины группы В способны влиять на ноцицептивные и нейропатические боли, обладают собственным анальгетическим и противовоспалительным действием. Комбинированное применение витаминов В₁ + В₆ + В₁₂ в большинстве случаев более предпочтительно, чем монотерапия, поскольку эти витамины выполняют синергичные биохимические роли в нервной системе, т.е. действуют сообща, и ни один из них не может заменить другой. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об эффективности комплексной терапии витаминами группы В ряда заболеваний периферической и центральной нервной системы. Относительно терапии болевых синдромов можно сделать следующие выводы: витамины группы В обладают анальгетической активностью, их совместное применение более эффективно, чем монотерапия В₁, В₆ и В₁₂, в лечении острых болей, комбинация витаминов В с нестероидными противовоспалительными препаратами более эффективна и безопасна, чем монотерапия последними. В будущем, скорее всего, показания к применению витаминов группы В будут только расширяться.

Ключевые слова: болевой синдром, боль в спине, дорсалгия, невропатия, витамины группы В, Нейромультивит.

Для цитирования: Пилипович А.А. Применение витаминов группы В в практике врача-невролога. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 82–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200438

Review

The use of B-vitamin group in the practice of a neurologist

Anna A. Pilipovich✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉ aapilipovich@mail.ru

Abstract

Vitamins are a group of organic compounds that are essential for normal physiological functioning but which are not synthesized endogenously by the body and therefore have to be sequestered in small quantities from the environment. The role of B vitamins in cellular functioning is extremely important: they act as co-enzymes in a wide range of catabolic and anabolic enzymatic reactions. Their effects are closely interrelated and are especially important for the functioning of the nervous system, including energy production, DNA or RNA synthesis and repair, genomic and non-genomic methylation, and the synthesis of numerous mediators and other neurochemicals and signaling molecules. Epidemiological studies data show that a significant proportion of the populations of developed countries suffer from deficiencies of one or more of B-vitamins, and that, in the absence of an optimal diet, administration of entire B-vitamin group in adequate doses would be a rational approach for preserving brain and whole body health. Genetic defects in vitamin metabolism and vitamin deficiencies are absolute indications for therapy with B-vitamins. However, the most common reason for their prescription is a number of neurological diseases in which there is no deficiency of B-vitamins. As an example, one of the most common indications for the prescription of B-vitamins is pain syndrome in musculoskeletal disorders and neuropathies. It is believed that B-vitamins are able to affect nociceptive and neuropathic pain, have their own analgesic and anti-inflammatory effects. In most cases, the combined use of В₁ + В₆ + В₁₂ vitamins is more preferable than monotherapy, since these vitamins perform synergistic biochemical roles in the nervous system, i.e. act together, and none of them can replace the other. Experimental and clinical data showed the effectiveness of complex therapy with B-vitamins in a number of peripheral and central nervous system disorders. The following conclusions can be drawn on the treatment of pain syndromes: B-vitamins have analgesic effect, their combined use is more effective than В₁, В₆ or В₁₂ monotherapy for the treatment of acute pain, the combination of B-vitamins with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is more effective and safe than monotherapy with NSAIDs. In the future, most likely, the indications for the use of B-vitamins will be expanded.

Key words: pain syndrome, back pain, dorsiagia, neuropathy, B-vitamins, Neuromultivit.

For citation: Pilipovich A.A. The use of B-vitamin group in the practice of a neurologist. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 82–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200438

Витамины – это группа органических соединений, которые необходимы для нормального физиологического функционирования, некоторые из них не синтезируются организмом эндогенно и поэтому должны в небольших количествах поступать из окружающей среды. Всего человеку требуется адекватное количество 13 витаминов: четыре жирорастворимых (А, D, E, К) и 9 водорастворимых (В), которые включают витамин С и 8 витаминов группы В:

- тиамин (В₁);
- рибофлавин (В₂);
- ниацин или никотиновая кислота (В₃, РР);

- пантотеновая кислота (В₅);
- пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин – витамин В₆;
- биотин (В₇);
- фолиевая кислота (В₉);
- цианокобаламин (В₁₂).

Витамины группы В сгруппированы не на основании какого-либо химического структурного сходства, а скорее на основании их растворимости в воде и взаимосвязанных функций клеточных кофакторов. Роль витаминов данной группы в функционировании клеток чрезвычайно важна: они действуют как кофакторы в широком спектре катаболических и анаболических ферментативных реакций. Их эф-

фекты тесно взаимосвязаны и особенно значимы для функционирования нервной системы, включая производство энергии, синтез и восстановление ДНК или РНК, геномное и негеномное метилирование, синтез многочисленных медиаторов и прочих нейрохимических и сигнальных молекул.

С точки зрения происхождения витамины группы В обычно синтезируются растениями [1], где они выполняют те же клеточные функции, что и у животных, которые их потребляют. Исключением является витамин В₁₂, который синтезируется бактериями и обычно выделяется из продуктов животного происхождения, его синтез происходит, например, в кишечнике жвачных животных [2]. Хотя большинство витаминов получается из растений, они часто встречаются в продуктах животного происхождения, включая мясо, молочные продукты и яйца, иногда уже в переработанном, адаптированном к биологической активности виде. В противном случае для получения их биоактивных форм ферментативная адаптация осуществляется эндогенно.

Клинические и экспериментальные исследования и аналитические научные работы на сегодняшний день сосредоточены на подгруппе витаминов (В₁, В₆, В₁₂, В₆), которые являются наиболее известными витаминами группы В, участвующими в метаболизме гомоцистеина. Остальным витаминам этой группы уделяется мало внимания, и, соответственно, на сегодняшний день они мало используются в клинической терапевтической практике, хотя известно о тесной взаимосвязи функций всех восьми витаминов группы В и имеются доказательства того, что адекватные уровни всех их необходимы для оптимального физиологического и неврологического функционирования [2].

Данные эпидемиологических исследований показывают, что значительная часть населения развитых стран страдает от дефицита одного или нескольких витаминов группы В и что в отсутствие оптимальной диеты введение в рацион питания комплекса витаминов группы В в адекватных дозах является рациональным подходом к сохранению здоровья мозга и организма в целом.

Дефицит витаминов группы В принимает участие в патогенезе целого ряда заболеваний периферической и центральной нервной системы: полиневропатии, подострая дегенерация спинного мозга с поражением задних столбов, пиридоксинзависимая эпилепсия, синдром Корсакова–Вернике, дефект закладки нервной трубки и другой патологии нервной системы плода при недостатке витаминов группы В у матери [3, 4]. Генетические дефекты метаболизма витаминов и витаминдефицитные состояния являются безусловными показаниями к терапии витаминами группы В. Однако наиболее распространенной причиной их назначения служит ряд неврологических заболеваний, при которых дефицит витаминов группы В отсутствует. Так, одним из самых частых показаний к назначению витаминов группы В является болевой синдром при заболеваниях опорно-двигательного аппарата и при невропатиях.

Витамины группы В при болевых синдромах назначаются в качестве патогенетической терапии, оказывающей влияние на ряд метаболических процессов:

- В₁ (тиамин) способствует улучшению синаптической передачи, снижению интенсивности и замедлению темпа дегенерации нервных волокон, уменьшению негативного влияния конечных продуктов гликирования на механизмы аксонального транспорта;
- В₆ (пиридоксин) принимает участие в регуляции белкового и жирового обмена и в синтезе многих нейромедиаторов (серотонина, дофамина, норадреналина, γ -аминомасляной кислоты), способствует усвоению нейронами и глиальными клетками глюкозы, подавлению выработки воспалительных цитокинов (например, интерлейкина-1 β) и защите от эндотоксического шока [5];
- В₁₂ (цианокобаламин) регулирует процессы кроветворения, способствует миелинизации нервных волокон,

уменьшению болевых ощущений, стимуляции нуклеинового обмена.

Считается, что витамины группы В обладают собственным анальгетическим действием, предположительно обусловленным следующими механизмами:

- подавлением синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов;
- подавлением ноцицептивной активности в таламусе и в нейронах задних рогов;
- усилением норадренергической и серотонинергической антиноцицептивной активности [6].

Надо заметить, что подавление синтеза или угнетение действия воспалительных медиаторов очевидно связано с возможностью противовоспалительного эффекта. Противовоспалительное действие витаминов группы В не так широко известно, но имеет свою доказательную базу, основанную на ряде экспериментов: введение витаминов группы В крысам с диабетической нейропатической болью ингибировало постоянно повышенную активность спинальных провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α , фактора роста нервов и болевых рецепторов P2X₃ и TRPV1 в ноцицептивных спинномозговых ганглиях. Известно, что провоспалительные цитокины играют решающую роль в диабетической боли. Активация как P2X₃-, так и TRPV1-рецепторов связана с хроническим воспалительным болевым синдромом и периферической невропатией, например вызванной диабетом. Активация рецептора P2X₃ в первую очередь опосредует механические ощущения, а TRPV1 служит мультимодальным датчиком вредных раздражителей, таких как тепло, капсаицин, различные эндогенные липиды. Поэтому при введении витаминов В у крыс наблюдалось значительное уменьшение тепловой гипералгезии и механической аллодинии, однако при прекращении введения симптомы возобновлялись, что свидетельствует о необходимости постоянного лечения. Авторы данного эксперимента утверждают, что длительное назначение витаминов группы В может быть хорошей стратегией борьбы с болью при диабетической нейропатии [7].

Схожие результаты были получены в другом эксперименте на крысах с токсически индуцированным артритом: эффективная доза витамина В₁ (150 мг/кг) значительно снижала воспалительные симптомы и уровни провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1 β в сыворотке по сравнению с индометацином во время хронической фазы воспаления, у крыс отмечались уменьшение отека лапы и гипералгезия [8]. Описанные противовоспалительные и антигипералгетические способности витаминов группы В предполагают их противовоспалительный клинический эффект.

Клиническая эффективность витаминов В₁, В₆ и В₁₂ достаточно хорошо изучена: проведен целый ряд исследований, посвященных как отдельно, так и совместно их применению, сочетанию с анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в комплексной терапии пациентов с болевым синдромом.

Витамин В₁ в клинической практике чаще всего используется в комплексной терапии диабетической и алкогольной полиневропатии (тиаминовая недостаточность встречается у каждого четвертого алкоголика) [9]. Для данных полиневропатий характерен болевой синдром, и влияние на него витамина В₁ изучено в ряде клинических исследований. Тринадцать рандомизированных исследований тиамин при алкогольной и/или диабетической полиневропатии с участием 741 пациента были подвержены метаанализу, результаты которого подтвердили, что большие дозы витамина дают кратковременное уменьшение выраженности болей и парестезий, а также улучшение температурной и вибрационной чувствительности при хорошей переносимости [10].

Витамин В₆ наиболее часто и эффективно используется при лечении туннельных синдромов. Так, в исследовании с

участием 994 пациентов с синдромом карпального канала показано, что базовое лечение с дополнительным назначением витамина В₆ дает уменьшение симптоматики у 68% больных, аналогичное лечение без пиридоксина – у 14,3% пациентов [11]. Еще 8 работ подтверждают факт уменьшения клинических симптомов данного заболевания и нарушений электрофизиологических показателей на фоне терапии В₆. Данные результаты могут быть связаны как со скрытой недостаточностью витамина, поскольку при его дефиците могут возникать парестезии и онемение в кистях, так и с его антиноцицептивными свойствами [12]. Следует помнить, что большие дозы витамина В₆ (более 500 мг) могут вызывать токсический эффект с развитием полиневропатии [13], поэтому его прием при лечении синдрома запястного канала ограничивают дозой 200 мг/сут, которая считается эффективной и безопасной [14].

Цианкобаламин (В₁₂) – витамин, которому посвящено наибольшее количество исследований (более 90), связанных с терапией болевого синдрома, и только в одном не было достигнуто достоверное снижение интенсивности боли. Например, эффективность В₁₂ при терапии невропатической боли у пациентов с диабетической невропатией изучалась в сравнении с действием нортриптилина и оказалась выше последнего, кроме того, отмечалось достоверное уменьшение ощущения жжения, зябкости и парестезий [15]. В экспериментах на животных показано, что витамин В₁₂ имеет наибольшее значение в регенерации нервных волокон, чем витамины В₁ и В₆ [16], что связано с восстановлением миелиновой оболочки и улучшением проводимости. Эта особенность витамина В₁₂ активно используется в клинической практике для лечения невропатических синдромов. Большое рандомизированное клиническое исследование с участием пациентов с хроническими болями в спине доказательно продемонстрировало снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение двигательных функций на фоне внутримышечного введения В₁₂ [17]. Еще одно плацебо-контролируемое исследование в 2011 г. подтвердило эффективность и безопасность применения В₁₂ при болях в спине, причем авторы отметили, что В₁₂ действует на разные виды боли – на ноцицептивную и невропатическую [18].

Боль в спине – одна из наиболее частых проблем в практике врача-невролога или терапевта, по частоте обращений дорсалгия стоит на втором месте после респираторных заболеваний. Так, распространенность болей в пояснице в течение жизни достигает 80% [19], при этом часто страдают люди трудоспособного возраста: в Российской Федерации 1/2 всего трудоспособного населения ежегодно берет больничный в связи с болями в спине.

Говоря о болях в спине неврологической природы, выделяют:

- специфические боли, связанные с конкретным повреждением (мышц, фасций, сухожилий), остеоартрозом, остеопорозом, сдавлением корешка – компрессионные радикулопатии и т.д., включающие ноцицептивный и невропатический компоненты;
- неспецифические боли (80–95% всех случаев болей в пояснице [20]), не имеющие определенной и очевидной патологоанатомической причины (перелом позвоночника, инфекция, спондилоартропатия или сдавление корешка [21]); в развитии и рецидивах этих болей большое значение имеют функциональные и психосоциальные механизмы (например, страх перед движением), а не структурная патология [22].

Многофакторная этиология и частое отсутствие определенного источника боли определяют трудности терапии дорсалгий. Основные применяемые в данном случае в клинической практике лекарственные средства приведены в табл. 1, из которой видно, что витамины группы В рекомендуются использовать в качестве адъювантной терапии как при острой, так и при хронической боли. Важным мо-

Острая боль	Хроническая боль
<ul style="list-style-type: none"> • Анальгетики, НПВП • Опиоиды, тамадол • Миорелаксанты • Бензодиазепины • Габапентин, прегабалин • Витамины группы В 	<ul style="list-style-type: none"> • Трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина • Анальгетики • Миорелаксанты • Прегабалин, габапентин • Карбамазепин • Хондропротекторы • Витамины группы В

ментом является способность витаминов группы В воздействовать на нейропатический компонент болевого синдрома. Появление нейропатической боли свидетельствует о повреждении непосредственно нервных структур, обеспечивающих проведение болевой чувствительности на любом уровне, начиная с периферических нервов и кончая корой головного мозга. Это особый вид боли, для которой свойственен персистирующий характер, большая длительность, многообразие сенсорных проявлений (гиперестезия, гипералгезия, аллодиния, выпадение разных видов чувствительности), сочетание с вегетативными расстройствами (снижение кровотока, гипер- или гипогидроз в болевой области) и двигательными нарушениями, плохая откликаемость на терапию анальгетиками и НПВП [23]. Для ее купирования применяются препараты, воздействующие на систему трансмиссии боли (блокаторы натриевых каналов – карбамазепин, ламотриджин, блокаторы кальциевых каналов – габапентиноиды, блокаторы калиевых каналов – флупиртин), и препараты, способствующие регенерации нервного волокна, к которым относятся витамины группы В, ипидакрин, тиоктовая кислота и пр.

Комбинированное применение витаминов В₁ + В₆ + В₁₂ в большинстве случаев более предпочтительно, чем монотерапия, поскольку эти витамины выполняют синергические биохимические роли в нервной системе, т.е. действуют сообща, и ни один из них не может заменить другой [25].

Учитывая тот факт, что развитие невропатии – это сложный процесс с участием различных факторов, таких как окислительный стресс, демиелинизация и пр., гипотеза синергии становится еще более вероятной. Синергетическая функция нейротропных витаминов группы В при полинейропатическом синдроме может быть в первую очередь связана с функцией каждого витамина: витамин В₁ прежде всего выступает в роли антиоксиданта, витамин В₆ – нейрорепротектора, а витамин В₁₂ – в миелинрегенерирующей роли. Результаты исследований на животных говорят о правдивости гипотезы. Доказательства синергического действия при полинейропатическом синдроме продемонстрировали в эксперименте на крысах С. Jolivalт с соавт., которые показали, что ни один из витаминов группы В по отдельности не обладает такой эффективностью в облегчении нейропатической боли и восстановлении функции нервов, как комбинация трех витаминов при сравнении приема высоких доз [26].

Соответственно, из-за синергизма и потенцирования действия комбинированные препараты более эффективны. Для данного терапевтического подхода можно использовать комплексный препарат **Нейромультивит**, производимый как в ампулах, так и в таблетках, что дает возможность подобрать индивидуальную схему лечения для каждого пациента и провести двухэтапную терапию: 1 инъекция в день 5–10 дней, затем 1–3 таблетки в день для продолжительного курса. Комплекс включает оптимально сбалансированное соотношение ингредиентов препарата:

- Пероральная форма Нейромультивита содержит максимальную по сравнению с большинством конкурентных средств дозу пиридоксина (200 мг) и цианкобаламина (0,2 мг) в сочетании с высокими дозами тиамина (100 мг).

Таблица 2. Характеристика исследований, включенных в метаанализ сравнительной эффективности диклофенака против диклофенак + витамины группы В у пациентов с острой болью в пояснице

Исследование	Терапия	Пациенты	Анальгетический эффект
G. Vetter и соавт., 1988 [30]	Д 50 мг/8 ч против ДВ _{1,6,12} (50+50+50+0,25 мг) орально 2 нед	256	Значимо большее число пациентов смогли прекратить терапию на 7-й день в группе ДВ _{1,6,12} против группы Д. Значимо большее снижение интенсивности боли по шкале ВАШ на 3-й (19,9 и 14,2%), 7-й (40,6 и 28,3%) и 14-й (55,1 и 45,5%) дни терапии в группе ДВ _{1,6,12} против группы Д
A. Kuhlwein и соавт., 1990 [31]	Д 75 мг/сут против ДВ _{1,6,12} (75+150+150+0,75 мг) орально 1 нед	123	Значимо большее число пациентов смогли прекратить терапию на 3-й день в группе ДВ _{1,6,12} против группы Д (30 и 15 соответственно). Значимо большее снижение интенсивности боли по шкале ВАШ на 3-й день (42,18 и 24,03 минимальные значения) и на 3-ю ночь (28,87 и 18,56). Значимо большее улучшение боли и подвижности в группе ДВ
G. Bruggemann и соавт., 1990 [32]	Д 75 мг/12 ч против ДВ _{1,6,12} (75+50+50+0,25 мг) орально 2 нед	418	Нет значимой разницы в числе пациентов, закончивших лечение через 7 дней. Более выраженное снижение болевых симптомов в группе ДВ _{1,6,12}
O. Levin и соавт., 2009 [33]	Д 75 мг/12 ч против ДВ _{1,6,12} (75+100+100+0,2 мг) орально	38	Значимо большее улучшение по ВАШ на 24-й день, 3 и 6 мес от начала исследования в группе ДВ _{1,6,12} . Только в группе ДВ _{1,6,12} произошла редукция нейропатического компонента боли на 24-й день
M. Mibielli и соавт., 2009 [34]	Д 50 мг/12 ч против ДВ _{1,6,12} (50+50+50+1 мг) орально 1 нед	372	Значимо большее число пациентов смогли прекратить терапию на 3-й день в группе ДВ _{1,6,12} против группы Д (87 и 55 соответственно). Значимо большее снижение интенсивности боли по шкале ВАШ на 3-й день (24,5 и 20,7 минимальные значения) и улучшение (63,1 и 43,6% соответственно)

Примечание. Д – диклофенак, ДВ_{1,6,12} – комбинированная терапия диклофенаком и витаминами В₁ + В₆ + В₁₂.

- Парентеральная форма Нейромультивита (2 мл) также содержит три витамина группы В: тиамин – 100 мг, пиридоксин – 100 мг и цианокобаламин – 1 мг.

Свою эффективность в клинической практике Нейромультивит показал в ряде испытаний. Например, в российском открытом рандомизированном клиническом исследовании 100 больных с вертеброгенными радикулопатиями L5–S1 пациенты, получавшие дополнительно Нейромультивит внутримышечно, показали более выраженный ответ на терапию, чем пациенты, получавшие терапию только базовыми препаратами. Кроме того, у пациентов, получавших Нейромультивит, достоверно снизилась потребность в приеме дополнительных доз НПВП для купирования болей [27].

Сочетание НПВП с витаминами группы В часто используется в комплексной терапии болевого синдрома и имеет ряд преимуществ перед монотерапией НПВП [28]:

- совместное назначение усиливает анальгетический эффект НПВП, габапентина, дексаметазона и вальпроатов;
- позволяют снизить дозу анальгетиков;
- уменьшает сроки лечения;
- снижает риск развития побочных эффектов.

Результаты метаанализа 5 рандомизированных клинических исследований, выбранных из баз MEDLINE, EMBASE, LILACS и Cochrane за период 1988–2009 гг. и оценивающих сравнительную эффективность монотерапии диклофенаком и его сочетания с комплексом В₁ + В₆ + В₁₂ у пациентов с болями в пояснице, свидетельствуют, что комбинированное лечение более эффективно, оно дает возможность уменьшить длительность терапии примерно на 50% [29], результаты отдельных исследований приведены в табл. 2.

В повседневной практике часто бывает, что короткий курс НПВП не позволяет достигнуть необходимого результата, болевой синдром не проходит или возобновляется после отмены НПВП. Длительный прием НПВП, как известно, ограничен их побочными эффектами, и проблему боли нужно решать другими методами. Одним из них является продолжительный прием витаминов группы В. Показано, что на фоне месяца приема Нейромультивита состояние таких пациентов улучшается, наблюдается положительная динамика субъективных и объективных проявлений спондилогенных заболеваний: в клиническом исследовании отсутствие боли или минимальная выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) наблюдались у 95,3% пациентов, получавших

терапию Нейромультивитом, против 74,1% пациентов, принимавших только базовое лечение [35].

Заключение

Нейротропные витамины В₁, В₆ и В₁₂ выполняют различные нейроспецифические функции в нервной системе, все они важны для поддержания нормальной работы нервной системы из-за различных биохимических взаимодействий, особенно в качестве коферментов, но также выполняют и другие функции. Комбинация витаминов группы В эффективно используется для лечения болевого синдрома различного генеза, в том числе при болях в спине и при нейропатических болях. В ряде экспериментальных исследований на различных моделях болевого синдрома было продемонстрировано противовоспалительное действие витаминов группы В. В клинической практике этот механизм, по-видимому, вносит свой вклад в уменьшение боли и увеличение подвижности суставов, когда комплекс витаминов группы В добавляется к терапии НПВП или назначают после окончания их курса для долечивания. Тем не менее точные механизмы действия этих витаминов до сих пор окончательно не выяснены и требуют дальнейших исследований.

Витамин В₁ особенно необходим в качестве кофактора при метаболизме глюкозы, тем самым он косвенно поддерживает синтез нуклеиновых кислот, нейротрансмиттеров, миелина и т.д., обеспечивая энергию для этих процессов. Кроме того, предполагается, что он участвует в антиоксидантных механизмах. Витамин В₆ действует коферментом при синтезе нейромедиаторов, необходимых для синаптической передачи (дофамина, серотонина, γ-аминомасляной кислоты), и исполняет нейропротекторную роль, основанную на участии в глутаматергической системе. Основная роль витамина В₁₂ объясняется участием в синтезе миелина, что позволяет осуществлять регенерацию периферических нервов.

Принимая во внимание современные знания о нейротропном действии витаминов В₁, В₆ и В₁₂, можно заключить, что во многих биохимических процессах нервной системы они действуют синергично, что особенно актуально для терапии полиневропатического синдрома. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об эффективности комплексной терапии витаминами группы В ряда заболеваний периферической и центральной нервной системы. Относительно терапии болевых синдромов можно

сделать следующие выводы: витамины группы В обладают анальгетической активностью, их совместное применение более эффективно, чем монотерапия В₁, В₆, В₁₂, в терапии острых болей комбинация витаминов В с НПВП более эффективна и безопасна, чем монотерапия НПВП, в терапии хронического болевого синдрома при завершении терапии НПВП в ряде случаев целесообразно длительное продолжение лечения комплексом витаминов группы В. В будущем, скорее всего, показания к применению витаминов группы В будут только расширяться.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

- Smith AG, Croft MT, Moulin M et al. Plants need their vitamins too. *Curr Opin Plant Biol* 2007; 10: 266–75.
- Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy. *Nutrients* 2016; 8 (2): 68.
- Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. *РМЖ. Неврология. Психиатрия*. 2009; 11: 776–84. [Strokov I.A., Akhmedzhanova L.T., Solokha O.A. Vitaminy gruppy V v lechenii neurologicheskikh zabolevanii. *RMZh. Nevrologia. Psikhiaatria*. 2009; 11: 776–84 (in Russian).]
- Nardin RA, Amic AN, Raynor EM. Vitamin B(12) and methylmalonic acid levels in patients presenting with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36 (4): 532–5.
- Zhang P, Tsuchiya K, Kinoshita T et al. Vitamin B₆ prevents IL-1 β production by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *JBC Papers in Press*. Published on October 12, 2016 as Manuscript M116.743815. <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M116.743815>
- Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управляй болью. Биопсихосоциальный подход. М., 2012; с. 582. [Danilov A.B., Danilov Al.B. Control the pain. Biopsychosocial approach. Moscow, 2012; p. 582 (in Russian).]
- Duan-Duan He, Yu Gao, Shan Wang et al. Systematic Administration of B Vitamins Alleviates Diabetic Pain and Inhibits Associated Expression of P2X3 and TRPV1 in Dorsal Root Ganglion Neurons and Proinflammatory Cytokines in Spinal Cord in Rats. *Pain Res Management* 2020; 2020: 11.
- Zaringhalam J, Akbari A, Zali AR et al. Long-term treatment by vitamin B₆ and reduction of serum proinflammatory cytokines, hyperalgesia, and paw edema in adjuvant-induced arthritis. *Basic Clin Neurosci* 2016; 7 (4): 331–40.
- Gibson GE, Blass JP. Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 1605–10.
- Ang CD, Alviar MJ, Dans AL et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD004573.
- Kasdan M, Janes C. Carpal tunnel syndrome and vitamin B₆. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 456–8.
- Aufiero E, Stitik T, Foye M et al. Piridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review. *Nutr Rev* 2004; 3: 96–104.
- Katan MB. How much vitamin B₆ is toxic? *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 46: 2545–6.
- Scott K, Zeris S, Kothari MJ. Elevated B₆ levels and peripheral neuropathies. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2008; 5: 219–23.
- Talaei A, Siavash M, Majidi H et al. Vitamin B₁₂ may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr* 2009; 60 (Suppl. 5): 71–6.
- Al-Saaed SM, Al-Khalisy MN. The Regenerative Role of Vitamins B₁, B₆, B₁₂ in Treatment of Peripheral Neuropathy. *Int J Sci Res* 2015: 2411–5.
- Mauro GL, Martorana U, Cataldo P et al. Vitamin B₁₂ in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000; 4 (3): 53–8.
- Chiu CK, Low TH, Tey YS et al. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Singapore Med J* 2011; 52 (12): 868–73.
- Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord* 2000; 13: 205–17.
- Van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): 169–91.
- Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain *BMJ* 2006; 332: 1430–4.
- Lewis J, O'Sullivan P. Is it time to reframe how we care for people with non-traumatic musculoskeletal pain? *Br J Sports Med* 2018; 52 (24): 1543–4.
- Данилов А.Б. Нейропатическая боль. В кн.: Голубев В.Л. Избранные лекции по неврологии. 2006; с. 203–23. [Danilov A.B. Neuropathic pain. In: Golubev V.L. Selected Lectures on Neurology. 2006; p. 203–23 (in Russian).]
- Пилипович А.А. Боль в спине: подбор терапии с точки зрения безопасности и эффективности. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2.3. Неврология и Ревматология): 56–62. [Pilipovich A.A. Back pain: selection of therapy in terms of safety and efficacy. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2.3. Neurology and rheumatology): 56–62 (in Russian).]
- Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther* 2020; 26: 5–13.
- Jolival CG, Mizisin LM, Nelson A et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 612: 41–7.
- Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Эффективность и безопасность нейромультивита при вертеброгенных радикулопатиях. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017; 10: 38–43. [Khabirov F.A., Khaibullin T.I., Granatov E.V. Effektivnost' i bezopasnost' neiromultivita pri vertebrogennykh radikulopatiakh. *Zhurnal Nevrologii i psikhiaatrii*. 2017; 10: 38–43 (in Russian).]
- Старчина Ю.А. Витамины группы В в лечении заболеваний нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009; 2: 84–7. [Starchina Ju.A. Vitaminy gruppy V v lechenii zabolevanii nervnoy sistemy. *Nevrologia, neiropsikhiatria, psikhosomatika*. 2009; 2: 84–7 (in Russian).]
- Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbelaez Ariza CE. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain. *Management: Systematic Review and Meta-analysis*. *Pain Med* 2020; 21 (4): 766–81.
- Vetter G, Bruggemann G, Lettko M et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol* 1988; 47 (5): 351–62.
- Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: Results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr* 1990; 68 (2): 107–15.
- Bruggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of a double-blind study of diclofenac vitamin B₁, B₆, B₁₂ versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr* 1990; 68 (2): 116–20.
- Levin OS, Moseikin I. Vitamin B complex (milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova*. 2009; 109 (10): 30–5.
- Mibielli M, Geller M, Cohen J et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (11): 2589–99.
- Ковальчук В.В., Аманова Э.О., Галкин А.С. и др. Комбинированные препараты: возможность повышения эффективности и безопасности традиционной терапии боли в спине. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2017; 19: 80–8. [Koval'chuk V.V., Amanova E.O., Galkin A.S. et al. Kombinirovannyye preparaty: vozmozhnost' povysheniya effektivnosti i bezopasnosti traditsionnoi terapii boli v spine. *Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologia i psikhiaatria*. 2017; 19: 80–8 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Пилипович Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: aapilipovich@mail.ru

Anna A. Pilipovich – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: aapilipovich@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Прогрессирующая посттравматическая сирингомиелия (клинический случай)

Ф.А. Бушков[✉], М.А. Бжилянский

АО «Реабилитационный центр “Преодоление”», Москва, Россия
✉ bushkovfedor@mail.ru

Аннотация

Посттравматическая прогрессирующая сирингомиелия – редкое состояние, возникающее после спинномозговой травмы, приводящее к нарастанию неврологического дефицита и утяжелению инвалидизации. В патогенезе лежит образование одиночной большой кисты, множественных небольших кист или размягчение спинного мозга (миеломалация). В статье приводится описание клинического случая прогрессирующей восходящей посттравматической сирингомиелии. Обсуждаются вопросы клинической картины, характера течения, особенностей диагностики и результаты лечения данного состояния.

Ключевые слова: спинномозговая травма, прогрессирующая посттравматическая миелопатия, посттравматическая сирингомиелия.

Для цитирования: Бушков Ф.А., Бжилянский М.А. Прогрессирующая посттравматическая сирингомиелия. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 87–90. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200268

Clinical Case

Progressive posttraumatic cystic myelopathy (clinical case)

Fedor A. Bushkov[✉], Michail A. Bzhylansky

Rehabilitation Center “Overcoming”, Moscow, Russia
✉ bushkovfedor@mail.ru

Abstract

Posttraumatic progressive cystic myelopathy is a rare condition that occurs after a spinal cord injury, leading to an increase in neurological deficit and aggravation of disability. In the pathogenesis lies the formation of a single large cyst, multiple small cysts or softening of the spinal cord (myelomalacia). The article describes a clinical case of progressive ascending posttraumatic syringomyelia. Questions of the clinical picture, the course of condition, the features of diagnosis and the results of treatment are discussed.

Key words: spinal cord injury, progressive post-traumatic myelopathy, posttraumatic syringomyelia.

For citation: Bushkov F.A., Bzhylansky M.A. Progressive posttraumatic cystic myelopathy. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 87–90. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200268

Введение

Неопухловое прогрессирующее повреждение спинного мозга после спинномозговой травмы – посттравматическая прогрессирующая миелопатия, встречается до 8% случаев травматической болезни спинного мозга (ТБСМ) [1, 2], у 15% больных с ТБСМ приводит к утяжелению их инвалидности [3].

Посттравматическая прогрессирующая миелопатия обусловлена посттравматическим спаечным ущемлением спинного мозга, развитием миеломалации, сирингомиелии [2, 4, 5]. При аутопсии шейного отдела спинного мозга после полного клинического перерыва травматического генеза С.Б. Дзугаевой и соавт. [6] обнаружены явления вторичной спинальной дегенерации (миеломалации) в восходящем и нисходящем направлении относительно места первичного повреждения.

В основе развития посттравматической сирингомиелии – ПТС (вариант посттравматической прогрессирующей миелопатии) лежит образование первичной полости на уровне первичного повреждения спинного мозга и его оболочек в результате воздействия паренхиматозной гематомы, спаечной компрессионной ишемии, сосудистой обструкции, аутолизиса, эксайтотоксичности, механической компрессии [7–9]. Костные отломки или фрагменты диска, сдавливающие спинной мозг или арахноидальные спайки, создают турбулентность при течении цереброспинальной жидкости в субарахноидальном пространстве и способствуют дальнейшему прогрессированию полостеобразования по типу клапанного механизма [2, 10].

К факторам, тесно связанным с прогрессированием ПТС, относятся сдавление спинного мозга, напряжение стенок полости кисты в месте первичного повреждения, наличие кифотической деформации позвоночника. Выраженность нарастания неврологического дефицита тесно связана с увеличением продольных размеров полости ПТС [10].

Клиническими проявлениями ПТС являются появление и/или нарастание нейропатического болевого синдрома на

уровне и/или ниже уровня повреждения спинного мозга, повышение (краниализация) границы нарушения чувствительности, нарастание степени пареза, изменение сухожильных рефлексов, функции сфинктеров тазовых органов, нарастание проявлений вегетативной дизрефлексии [9, 11]. ПТС может дебютировать в сроки от 2 мес до 30 лет после спинномозговой травмы, при этом у 50% пациентов она приобретает постоянно прогрессирующий вариант течения [2, 12, 13].

Эффективность дифференцированного нейрохирургического лечения ПТС возможна в 50–60% случаев и включает в себя такие методики, как декомпрессия спинного мозга, дуоропластика и/или шунтирование под контролем интраоперационной цистосонаграфии [5, 14, 15].

В статье описан случай восходящего варианта прогрессирования ПТС с локализацией первичной сирингомиелитической полости на уровне Th_{XII} позвонка. Данное наблюдение представляет интерес с точки зрения редкости рассматриваемой патологии, выяснения причин ее возникновения, а также исхода предпринятого нейрохирургического и последующего консервативного лечения. Приводим наше наблюдение.

Больная С. 1955 года рождения (63 года) в результате автодорожного происшествия получила тяжелую сочетанную скелетную травму 15.03.2011. Госпитализирована в стационар с диагнозом: «Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга средней степени тяжести. Закрытая травма груди. Закрытый перелом IV–VI ребер слева, левосторонний гемопневмоторакс, закрытый перелом VI–VII ребер справа. Ушиб сердца. Перелом дна вертлужной впадины правого тазобедренного сустава, вколоченный перелом шейки правой бедренной кости». На компьютерной томографии черепа (16.03.2011) очаговой патологии головного мозга не выявлено, обнаружена атрофия лобных и теменных долей головного мозга. Данные за травматическое повреждение шейных позвонков не выявлены.

После оказания квалифицированной медицинской помощи пациентка через 2 мес выписана в удовлетворительном со-

Рис. 1. МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга (T1 и T2 ВИ).

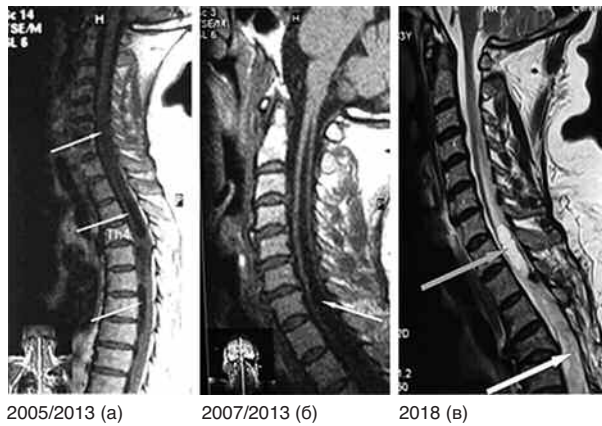


Рис. 2. МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника и спинного мозга (T1, T2 ВИ).



стоянии, с незначительной слабостью в мышцах левой стопы. В мае 2011 г. выполнена операция: тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава эндопротезом De-Pue. В послеоперационном периоде пациентка смогла самостоятельно ходить с дополнительной опорой на «канадские» костыли, а к концу лета – уже с опорой на трость в левой руке.

Однако в октябре 2011 г. (через 7 мес после травмы) пациентка отметила нарастание слабости мышц нижних конечностей до 2–3 баллов, появление нарушения контроля мочеиспускания, жгучих болей в стопах и голени, деформации позвоночника в нижнем грудном отделе позвоночника с легкими местными болевыми ощущениями, болевой анестезии по проводниковому типу с пупочной линии. На компьютерной томографии грудного и поясничного отделов позвоночника (06.11.2011) обнаружен оскольчатый компрессионный перелом тела Th_{XII} позвонка с компрессией костными фрагментами дуральных структур и стенозированием позвоночного канала на 7 мм, признаки костно-травматического повреждения и сужения позвоночного канала на других уровнях не найдены.

В связи с прогрессирующей клиникой нижнего смешанного парапареза и нарушения функций тазовых органов 03.12.2011 выполнена операция: корпорэктомия тела Th_{XII} позвонка с передней декомпрессией дурального мешка, передний корпородез аллотрансплантатом Tutogen, задняя

транспедикулярная фиксация системой «Диапазон» на уровне тел Th_{XI}–L_I позвонков. В послеоперационном периоде наблюдались незначительное уменьшение степени пареза в левой нижней конечности, исчезновение жгучих болей в нижних конечностях, восстановление самостоятельной ходьбы с помощью опорного манежа и повышение мышечного тонуса в нижних конечностях до 1–2 баллов, болевая гипестезия с паховой области с обеих сторон.

В 2013 г. (через 2 года после травмы) отмечены появление спастичности в мышцах живота и нижних конечностей, нарастание нижнего спастического парапареза со снижением силы мышц ног до 1–2 баллов, пациентка совсем перестала ходить, появилась слабость в сгибателях пальцев левой кисти до 3 баллов. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного и груднопоясничного отделов позвоночника выявили посттравматическую гидромиелию на уровне C_{IV}–L_I, рубцово-спаечные изменения на уровне Th_{IV}, Th_{VI}, Th_{XII} позвонков с полным ликворным блоком, кистозно-спаечный арахноидит Th_{IV}–Th_{VI}–L_I, остеопорозный перелом тела Th_{IV} позвонка 1-й степени, посттравматическую клиновидную деформацию тела Th_{XII} позвонка с неудаленными фрагментами межпозвоночных дисков, интрамедуллярные кисты в виде «песочных часов» на уровне Th_{XI}–L_I позвонков (рис. 1, а, б; рис. 2, а).

В связи с прогрессирующей восходящей ПТС 31.10.2013 (через 2,5 года после травмы) выполнили оперативное вмешательство в объеме: декомпрессивная ламинэктомия Th_{III}–Th_V позвонков, менингиолиз, вскрытие и дренирование интрамедуллярной кисти на этом уровне, пластика твердой мозговой оболочки искусственной твердой мозговой оболочкой GORE. В послеоперационном периоде наблюдалось нарастание неврологического дефицита в виде развития нижней параплегии, нарастания дистального верхнего левостороннего монопареза; нарастания спастичности в мышцах нижних конечностях и брюшного пресса до 2 баллов, тотальной анестезии с уровня сосковой линии, исчезновения позыва на мочеиспускание, появления в левой половине лица легких болей стреляющего характера.

В течение 2014–2015 гг. неврологический статус пациентки продолжал ухудшаться (рис. 3). В 2014 г. выполнено нейрофизиологическое обследование, которое включало в себя транскраниальную магнитную стимуляцию. При исследовании вызванных моторных ответов (ВМО) методами транскраниальной и сегментарной магнитной стимуляции при отведении в стандартных точках m. rectus femoris (n. femoralis, L₂–L₃), m. abductor hallucis (n. tibialis, S₁–S₂) с двух сторон достоверные ответы при корковой стимуляции при максимальной мощности стимула не получены, амплитуда ответов при сегментарной стимуляции значительно снижена с обеих сторон (табл. 1). Таким образом, обнаружены признаки тяжелого повреждения пирамидного тракта с вторичным симметричным аксональным дегенеративным изменением периферического нейромоторного аппарата на уровне L₂–L₃, S₁–S₂ сегментов спинного мозга.

На МРТ всех отделов позвоночника от 22.02.2015 сохранились тотальная гидромиелия на уровне C_{IV}–L_{II} позвонков с кистозной трансформацией на уровне Th_{III}–L_I позвонков, умеренная деформация переднего субдурального пространства отломками тела Th_{XII} позвонка (рис. 2, б, в).

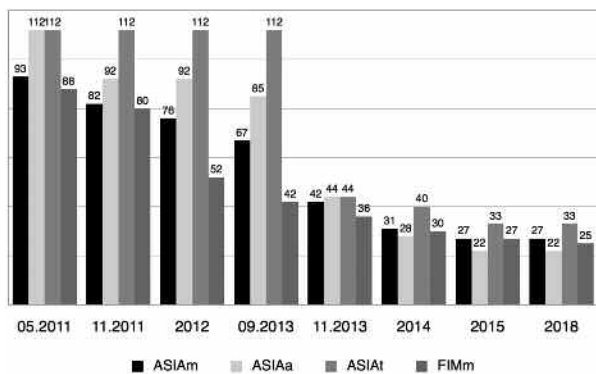
С 2016 г. пациентка отметила появление онемения левой щеки, сужение левой глазной щели (см. табл. 1).

Таблица 1. ВМО с мышц нижних конечностей

ВМО	Амплитуда, мВ		Латенция, мс	
	Корковая	Сегментарная	Корковая	Сегментарная
Сторона	Слева/справа	Слева/справа	Слева/справа	Слева/справа
M. rectus femoris	0/0	0,2/0,4	-/* (норма <26,3)	6,1/10,0 (норма <12,3)
M. abductor hallucis	0/0	0,1/0,0	-/* (норма <34,6)	20,6/-* (норма <20,0)

*Ответ не получен.

Рис. 3. Динамика изменения неврологического статуса в период с 2011 по 2018 г.



Примечание. ASIAm – моторная субшкала ASIA, ASIAa – болевая субшкала ASIA, ASIAt – тактильная субшкала ASIA, FIMm – моторная субшкала FIM (Uniform Data System for Medical Rehabilitation, 1999).

Поступила в реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление» в августе 2018 г. с жалобами на отсутствие движений в пальцах левой кисти, жгучие боли в нижних конечностях, левой половине лица (больше в левом ухе и за ним), чувство «сковывающего обруча» в подреберной области с обеих сторон, возникающее при поворотах в кровати и после периода неподвижности.

В объективном статусе обращает на себя внимание легкая одышка, усиливающаяся при умеренной физической нагрузке и в положении лежа на спине (во время осмотра). При глубоком, форсированном дыхании – стридорозный звук, стопы слегка пастозны, индекс массы тела – 32. Послеоперационные рубцы белого цвета расположены посередине на уровне остистых отростков Th_{II-V}, Th_X–L_{II} позвонков. Посттравматический рубец спаян с подлежащими тканями, втянут, белого цвета, расположен на уровне перстневидного хряща. Общемозговой, менингеальной симптоматики нет. Глазные щели S<D, полуптоз слева. Движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки D=S, фотореакция живая, симметричная. Лицо симметричное. Язык при protrакции незначительно девирует вправо. Оценка неврологического статуса проводилась в соответствии с международным стандартом (American Spinal Injury Association, 2011) [16]. Сила в мышцах верхних конечностей (миотомы) C₅–C₆ – 5/5 баллов, C₇ – 5/4 балла, C₈–D₁ – 4/0 баллов, в мышцах туловища, нижних конечностей – 0/0 баллов. Тонус в мышцах верхних конечностей, брюшного пресса – 0/0 баллов, нижних конечностей – 2/0–1 балл. Отмечается атрофия межкостных мышц, мышц тенара и гипотенара левой кисти. Легкая гипотрофия мышц первого межпальцевого промежутка правой кисти. Сухожильные и периостальные рефлексы с правой верхней конечности оживлены, с левой – очень низкие. Коленные и ахилловы рефлексы справа невысокие, слева – не вызываются. Рефлекс Бабинского справа вызывается, слева – отсутствует, сгибательные патологические стопные рефлексы с обеих сторон не вызывались. Чувствительность (дерматомы): болевая C₂–D₄ справа – 2, слева – 0 баллов, тактильная C₂–D₄ справа – 2 балла, слева – 1 балл, тотальная анестезия с уровня D₅ с обеих сторон. Определяется болевая анестезия в проекции III ветви тройничного нерва слева. Пациентка не чувствует

Таблица 2. ССВП при стимуляции большеберцовых нервов

Отведения	Слева*	Справа*
N6 (точка подколенная)	10,6	10,6
N19 (LIV–ThX)	Нет	Нет
P45N57 (CzFpz)	Нет	Нет

*Латенция (мс).

наполнение мочевого пузыря и прямой кишки, произвольный контроль за тазовыми органами утрачен. Мочевой пузырь опорожнялся с использованием мануальных приемов, повышающих внутрибрюшное давление, стул – ежедневно с механической интраанальной стимуляцией. Анальный сфинктер при ректальном исследовании тоничен, произвольное сокращение не вызывается. Двигательные возможности при оценке с помощью моторной субшкалы (Functional Independent Measure, FIM) составляли 25 баллов (максимум – 91 балл); см. рис. 3.

Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2-й степени II стадии, 3-я степень риска сердечно-сосудистых осложнений; ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность II функционального класса; ожирение 1-й степени; посттравматический стеноз трахеи.

Пациентке выполнена МРТ всех отделов позвоночника на которых выявлена тотальная гидромиелия с сирингомиелической кистой на уровне Th_I–Th_{IV}, множественные полости на уровне Th_{XII}–L_{II} позвонков, нарушение ликвородинамики, спайки в субарахноидальном пространстве на уровне грудных позвонков (рис. 1, в; рис. 2, г).

В 2018 г. пациентке повторно выполнено исследование соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), а также проводилась стимуляционная электронейромиография (СЭНМГ). При стимуляции n. tibialis у лодыжки с обеих сторон (интенсивность стимула 50мА, длительность 0,2 мс) при выполнении ССВП со спинального отведения (L_{IV}–Th_X) и скальпового отведения (CzFpz) ответы не получены, обнаружены признаки неполного повреждения сенсорных волокон большеберцовых нервов (табл. 2). По данным ССВП имелось полное повреждение структур спиноталамического тракта выше L₅ сегмента спинного мозга.

При выполнении СЭНМГ оценивались скорость распространения возбуждения (СРВ) по двигательным волокнам, амплитуда М-ответа при стимуляции большеберцовых, срединных нервов, левого локтевого нерва (табл. 3), обнаружены признаки асимметричного аксонально-нейронального поражения слева на уровне C₆–D₁, признаки симметричного аксонально-нейронального «обеднения» на уровне S₁–S₂ с явлениями демиелинизации слева. Данные изменения, вероятно, имеют смешанный характер и обусловлены сирингомиелическим нейрональным и вторичным аксональным повреждениями, последнее зачастую развивается уже на 1-м году после спинномозговой травмы в сегментах каудальнее места повреждения [17].

Обсуждение

На основании тщательного анализа анамнеза, клинической картины, данных МРТ и результатов СЭНМГ приведенного наблюдения мы пришли к выводу, что предметом

Таблица 3. Данные СЭНМГ

Тестируемая мышца	Ведущий сегмент спинного мозга, нерв	Амплитуда М-ответа(стимуляция в дистальной точке), мВ	СРВ по двигательным волокнам (на предплечье), м/с
M. abductor pollicis longus	N. medianus (C ₆ , C ₇)	0,07/8,0	67,0/55,0
M. abductor digiti minimi	N. ulnaris (C ₈ , D ₁)	0,05/–*	58,0/–*
M. abductor hallucis	N. tibialis (S ₁ , S ₂)	0,08/0,08	48,0/70,0

Примечание. Слева – значение до наклонной черты, справа – после наклонной черты; *исследование не выполнялось.

нашего клинического наблюдения является прогрессирующая ПТС. Обращают на себя внимание восходящий вариант прогрессирования ПТС в течение первых 2 лет после спинальной травмы с локализацией первичной полости на уровне травматического перелома Th_{XII} позвонка, усугубление неврологической картины после декомпрессионно-шунтирующей операции с отсроченным формированием дополнительной полости на уровне T_I–Th_{II} позвонков, дальнейшим прогрессированием гидромиелии до уровня C_I позвонка, с развитием послеоперационных рубцово-спаечных процессов на уровне тел Th_{III}–Th_{IV} с формированием цервикальной тетраплегии C_{VII}.

При анализе возможных причин возникновения данного отсроченного осложнения ТБСМ остается больше вопросов, чем ответов. Нераспознанный осложненный характер перелома тела Th_{XII} привел к позднему оперативному вмешательству (2011 г.), в результате которого осталась компрессия переднего субарахноидального пространства. Несомненно, упущенным фактом является посттравматический стеноз трахеи, так как известно, что клапанный механизм кистообразования в условиях неполного стеноза субарахноидального пространства обусловлен снижением давления тока субарахноидальной жидкости, что, в свою очередь, оказывает расширяющий эффект на спинной мозг, и его растяжением во время каждой систолы [18]. Давно известно, что чиханье, кашель, физическое напряжение и положение сидя вызывают гидродинамические феномены, которые способствуют прогрессированию размеров сирингомиелии [19].

Спорной остается тактика оперативного лечения таких протяженных полостей с двумя первичными очагами, так как после подобного лечения состояние пациентки заметно ухудшилось, что привело к грубому ограничению самообслуживания. Нужно ли выполнять шунтирование в данной ситуации и какой тип шунта следовало бы выбрать? А если ответ будет положительным, то возникает следующий вопрос: на каком уровне и какое количество шунтов следовало бы установить? Стабильное течение ПТС в последние годы внушает оптимизм в отношении сохранения жизни пациентки. Однако наличие сочетанной соматической патологии в виде гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, ожирения 1-й степени, посттравматического стеноза гортани на фоне ограничения двигательной активности (гиподинамия) несут в себе угрозу для жизни пациентки, так как, по данным литературы, ожидаемая длительность жизни пациентов с цервикальной тетраплегией составляет 70% от ожидаемой в популяции [20], а ведущими причинами смерти в возрасте старше 60 лет являются пневмония, урологические инфекции, злокачественные новообразования и ишемическая болезнь сердца [21].

Выводы

Восходящий прогрессирующий клинический вариант течения (ASIA стандарт), многокистозный распространенный тип сирингомиелии, нейрофизиологическое подтверждение проводниковых нарушений и развитие вторичного нейронально-аксонального «обеднения» (транскраниальная магнитная стимуляция, СЭНМГ), неадекватность первичного нейрохирургического лечения (сохранение субарахноидальной обструкции фрагментами межпозвоночного диска, телами сломанных позвонков, наличие субарахноидального

спаечного процесса), наличие факторов, способствующих реализации клапанного механизма кистоформирования (хронический кашель, агрессивная силовые упражнения, пассивная вертикализация) – все это значительно ухудшает прогноз течения ПТС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Roiser AB, Foo D, Shillito J, Dyro FM. Posttraumatic cervical syringomyelia: incidence, clinical presentation, electrophysiological studies, syrinx protein and result of conservative and operative treatment. *Brain* 1985; 108: 439–61.
2. Schurch B, Wichmann W, Rossier AB. Post-traumatic syringomyelia (cystic myelopathy): a prospective study of 449 patients with spinal cord injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60 (1): 61–7. DOI: 10.1136/jnnp.60.1.61
3. Амелина О.С. Травматическая болезнь спинного мозга (патогенетические, диагностические и медико-социальные аспекты). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. [Amelina O.S. *Travmaticheskaya bolezn' spinnogo mozga (patogeneticheskie, diagnosticheskie i mediko-sotsial'nye aspekty)*. Avtoref. ... dis. kand. med. nauk. Moscow, 1992 (in Russian).]
4. Бродская Э.Л. Рентгенодиагностика и прогнозирование посттравматических шейных миелопатий. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 1983; 2: 33–7. [Brodskaya Z.L. *Rentgenodiagnostika i prognozirovaniye posttravmaticheskikh sheinykh mielopatii*. *Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 1983; 2: 33–7 (in Russian).]
5. Falci SP, Indeck C, Lammertse DP. Posttraumatic spinal cord tethering and syringomyelia: surgical treatment and long-term outcome. *J Neurosurg Spine* 2009; 11 (4): 445–60. DOI: 10.3171/2009.4.SPINE09333
6. Дзугаева С.Б., Бирючков Ю.В., Львович А.И., Семин А.А. Некоторые анатомические и клинические особенности травматических повреждений спинного мозга. *Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова*. 1983; 5: 670–5. [Dzugaeva S.B., Biryuchkov Yu.V., Lvovich A.I., Semin A.A. *Nekotorye anatomicheskie i klinicheskie osobennosti travmaticheskikh povrezhdeniy spinnogo mozga*. *Nevrologiya i psikiatriya im. S.S. Korsakova*. 1983; 5: 670–5 (in Russian).]
7. Kao CC, Chang LW, Bloodworth JM. The mechanism of spinal cord cavitation following spinal cord transection, part2: electron microscopic observation. *J Neurosurg* 1977; 46: 745–6.
8. Зяблов В.И., Лысенко В.В., Розгонюк Ю.Д. Архив анатомии гистологии и эмбриологии. 1986; 1: 27–31. [Zyablov V.I., Lysenko V.V., Rozgonyuk Yu.D. *Arkhiv anatomii gistologii i embriologii*. 1986; 1: 27–31 (in Russian).]
9. Lee TT, Arias JM, Andrus HL et al. Progressive posttraumatic myelomalacic myelopathy: treatment with untethering and expansive duraplasty. *J Neurosurg* 1997; 86 (4): 624–8. DOI: 10.3171/jns.1997.86.4.624
10. Schwartz ED, Falcone SS, Quencer RM et al. Posttraumatic syringomyelia: pathogenesis, imaging and treatment. *Am J Radiol* 1999; 173: 487–2. DOI: 10.2214/ajr.173.2.10430159.
11. Biani A, El Masri WS. Post-traumatic syringomyelia: a review of the literature. *Paraplegia* 1984; 32: 723–31.
12. Quencer RM, Green BA, Eismont FJ. Posttraumatic spinal cord cystic: clinical features and characterization with metrizamide computer tomography. *Radiology* 1983; 146: 415–23.
13. Watson N. Ascending cystic degeneration of the cord after spinal cord injury. *Paraplegia* 1981; 19: 89–95.
14. Falcone S, Quencer RM, Green BA et al. Progressive posttraumatic myelomalacic myelopathy: imaging and clinical features. *Am J Neuroradiol* 1994; 15 (4): 747–54.
15. Lee TT, Alameda GJ, Gromelski EB, Green BA. Outcome after surgical treatment of progressive posttraumatic cystic myelopathy. *J Neurosurg* 2000; 92 (2): 149–54. DOI: 10.3171/spi.2000.92.2.0149
16. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011). *J Spinal Cord Med* 2011; 34 (6): 535–46. DOI: 10.1179/204577211X13207446293695
17. Van De Meent H, Hosman AJF, Hendriks J et al. Severe degeneration of peripheral motor axons after spinal cord injury: A European Multicenter Study in 345 Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2010; 24 (7): 657–65. DOI: 10.1177/1545968310368534
18. Greitz D. Unraveling the riddle of syringomyelia. *Neurosurg Rev* 2006; 29: 251–63. DOI: 10.1007/s10143-006-0029-5
19. Bertrand G. Chapter 26. Dynamic factors in the evolution of syringomyelia and syringobulbia. *Clin Neurosurg* 1973; 20: 322–33.
20. Yeo JD, Walsh J, Rutkowski S et al. Mortality Following Spinal Cord Injury *Spinal Cord* 1998; 36 (5): 329–36. DOI: 10.1038/sj.sc.3100628
21. Soden RJ, Walsh J, Middleton JW et al. Causes of Death After Spinal Cord Injury. *Spinal Cord* 2000; 38 (10): 604–10. DOI: 10.1038/sj.sc.3101080

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бушков Федор Анатольевич – канд. мед. наук, врач по ЛФК АО «Реабилитационный центр "Преодоление"». E-mail: bushkovfedor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3001-0985

Бжилянский Михаил Аронович – канд. мед. наук, врач-нейрофизиолог АО «Реабилитационный центр "Преодоление"». E-mail: mich511@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2471-9496

Fedor A. Bushkov – Cand. Sci. (Med.), Rehabilitation Center "Overcoming". E-mail: bushkovfedor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3001-0985

Michail A. Bzhilyansky – Cand. Sci. (Med.), Rehabilitation Center "Overcoming". E-mail: mich511@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2471-9496

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Анализ движений больного с постинсультной спастичностью руки при применении ботулинического токсина типа А и мультимодальной стимуляции (клинический случай)

В.Н. Луцик^{✉1}, Е.В. Зайцева¹, С.В. Котов¹, В.К. Мисиков¹, Е.В. Бирюкова²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

[✉]vasilius_2006@mail.ru

Аннотация

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – наиболее частая неврологическая патология в клинической практике, требующая работы мультидисциплинарной бригады. Постинсультная спастичность (ПС) встречается у преимущественного числа пациентов, перенесших ОНМК, и является одним из наиболее частых двигательных нарушений. На сегодня приоритетным методом терапии ПС для расширения реабилитационного потенциала считаются препараты ботулинического токсина типа А. В статье представлены результаты клинического наблюдения пациента с ПС верхней конечности с применением мультимодальной стимуляции на фоне введения ботулинического токсина типа А в восстановительном периоде ОНМК. В исследовании регистрируется кинематический портрет пациента – изолированные движения, соответствующие всем 7 степеням свободы руки. По итогам регистрации сравниваются биомеханические параметры суставных движений паретичной конечности до ботулинотерапии, на пике эффекта ботулотоксина и после мультимодальной стимуляции.

Ключевые слова: постинсультная спастичность, ишемический инсульт, ботулинотерапия, мультимодальная стимуляция, двигательная функция руки, кинематический портрет, биомеханический анализ.

Для цитирования: Луцик В.Н., Зайцева Е.В., Котов С.В. и др. Анализ движений больного с постинсультной спастичностью руки при применении ботулинического токсина типа А и мультимодальной стимуляции (клинический случай). Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 91–95. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200272

Clinical Case

Analysis of movement biomechanics in a patient with post-stroke arm spasticity using type a botulinum toxin and multimodal stimulation (clinical case)

Vasilii N. Lutsik^{✉1}, Elena V. Zaytseva¹, Sergei V. Kotov¹, Viktor K. Misikov¹, Elena V. Biryukova²

¹Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia

[✉]vasilius_2006@mail.ru

Abstract

Acute cerebrovascular accident (stroke) is the most common neurological pathology in clinical practice, requiring the work of a multidisciplinary team. Post-stroke spasticity (PS) occurs in a predominant number of patients who have had stroke and is one of the most common motor disorders. Today, botulinum toxin type A preparations are a priority therapy for PS to expand the rehabilitation potential. The article presents the results of clinical observation of a patient with PS of the upper limb, using multimodal stimulation on the background of the introduction of botulinum toxin type A in the recovery period of stroke. Kinematic portrait of the patient – isolated movements corresponding to all seven degrees of freedom of the arm are recorded. Biomechanical parameters of the joint movements of the paretic limb are compared before botulinum therapy, at the peak of the effect of botulinum toxin, and after multimodal stimulation.

Key words: post-stroke spasticity, ischemic stroke, botulinum therapy, multimodal stimulation, motor function of the arm, kinematic portrait, biomechanical analysis.

For citation: Lutsik V.N., Zaytseva E.V., Kotov S.V. et al. Analysis of movement biomechanics in a patient with post-stroke arm spasticity using type a botulinum toxin and multimodal stimulation (clinical case). Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 91–95. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200272

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в большинстве случаев приводит к тяжелой инвалидизации пациентов и существенному снижению качества жизни. Синдром спастичности регистрируется у 19–38% больных, перенесших ОНМК [1, 2]. Развитие спастичности обусловлено снижением тормозных влияний на спинальные мотонейроны и интернейроны, что приводит к увеличению количества импульсов, поступающих на α -мотонейроны [3].

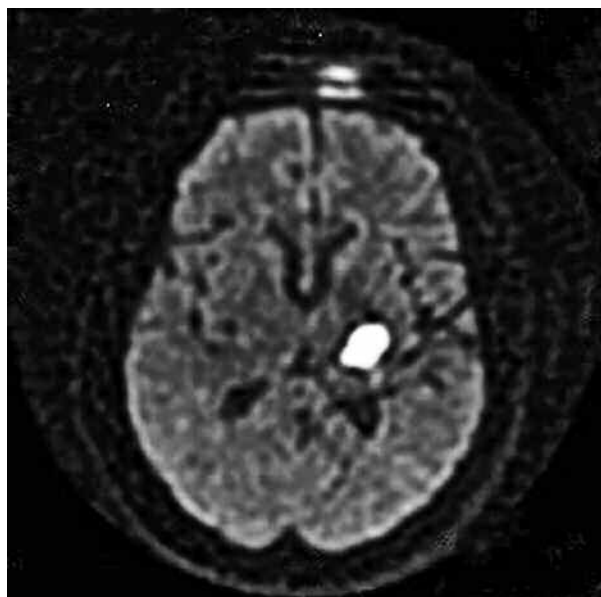
Эффективность ботулинотерапии напрямую зависит от правильности определения мышц-мишеней, участвующих в паттерне спастичности, использования адекватной дозировки препарата и точной локализации места инъекции [4]. Инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) проводятся под инструментальным контролем с использованием ультразвуковых методик, рентгеновской компьютерной томографии и электромиографии [5]. В среднем максимальный противоспастический эффект БТА наблюдается через 4–6 нед после введения [6].

В случае успешного проведения ботулинотерапии у пациента создается широкое терапевтическое окно для проведения комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление двигательных функций (ДФ) конечностей [7].

Перспективным направлением современной реабилитации больных с ОНМК и постинсультной спастичностью (ПС) руки является применение принципа мультимодальной стимуляции. Одним из актуальных высокотехнологичных методов стимуляции считается комплекс интерфейс–мозг–компьютер + экзоскелет кисти (ИМК+ЭК) [7–15].

Наш подход к реабилитации пациентов после инсульта предполагает комплексное воздействие, реализуемое через разнонаправленные стимулы в программе мультимодальной стимуляции. Комплекс реабилитационных мероприятий такого рода помимо ИМК+ЭК включает использование таких высокотехнологичных методов, как виброплатформа и стабиллоплатформа, проведение когнитивной стимуляции при помощи современных компьютерных программ наряду

Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента П.



с использованием базовых реабилитационных методик – массажа и лечебной физкультуры.

Цель – продемонстрировать процесс восстановления ДФ руки с применением БТА-терапии и последующей мультимодальной стимуляции на клиническом примере. В качестве клинического примера взят пациент с наиболее тяжелой формой ПС руки и низким реабилитационным потенциалом восстановления ДФ руки. Положительный эффект предложенной терапии может служить основой для ее применения у пациентов с различной степенью поражения ДФ паретичной руки. Для оценки эффективности описанного метода реабилитации применялись как стандартные клинические шкалы, так и инструментальные методы. Для определения функционального состояния пациента использовались индекс Бартел (BI) и шкала Рэнкина (mRS), а для оценки ДФ функций верхней конечности – шкалы Фугл–Майер (FM), ARAT, Asworth (mAS), Британская шкала оценки мышечной силы (MRC-SS). Неоспоримым преимуществом выбранных шкал является их валидизированность, позволяющая сравнивать данные, которые получены в ходе разных исследований [16]. К недостаткам указанных оценочных шкал относится низкая чувствительность к малым изменениям ДФ.

Метод биомеханического анализа широко применяется для оценки ДФ постинсультных больных [17]. Однако исследования эффективности реабилитации, сравнивающие исходное состояние ДФ и полученный после реабилитации результат, немногочисленны [18, 19]. Поэтому наряду с общепринятыми клиническими шкалами нами применялся инструментальный метод регистрации движений с последующим биомеханическим анализом. Показано, что ПС приводит к нарушению координации между суставами и сопровождается замедленными сегментированными движениями [20].

В восстановительном периоде по мере уменьшения спастичности уменьшается и сегментация движений [21]. В качестве биомеханического параметра оценки спастичности в нашей работе применяется число сегментов при выполнении изолированных движений по каждой степени свободы руки.

Клинический случай

Пациент П., 62 года, перенес ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии от 31.03.2017. В клинической картине – глубокий правосторонний геми-

Таблица 1. Мышцы, инъецируемые БТА, у пациента П.

Инъецируемая мышца	Дозировка БТА (инкоботулоксин), ЕД
Musculus pectoralis major	45
M. brachialis	50
M. brachioradialis	50
M. pronator teres	20
M. flexor digitorum superficialis	45
M. flexor digitorum profundus	45
M. flexor carpi radialis	30
M. flexor pollicis longus	15

парез. Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдал гипертонической болезнью 1-й степени, II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга признаки инсульта в левой гемисфере, в бассейне левой средней мозговой артерии определялась зона неоднородно пониженной плотности (рис. 1).

В первичном сосудистом отделении пациент получал сосудистую, ноотропную, гипотензивную, антикоагулянтную терапию. Тромболитическая терапия не проводилась. Выписан из сосудистого отделения в стабильном состоянии, в клинической картине сохранялся глубокий правосторонний гемипарез. На протяжении следующих месяцев пациент стал отмечать постепенное нарастание мышечного тонуса в правых конечностях по спастическому типу.

Нарастание ПС руки ограничивало привычную бытовую активность пациента: появились сложности с самостоятельным одеванием, гигиеническими процедурами и приемом пищи, что и являлось причиной госпитализации в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Пациент подписал добровольное информированное согласие на исследование. Доступил в неврологическое отделение 17.11.2017, в этот же день ему проведена ботулинотерапия. Мультимодальная стимуляция выполнялась на пике действия ботулотоксина с 15.12.2017 по 28.12.2017.

Методика лечения и оценки результата

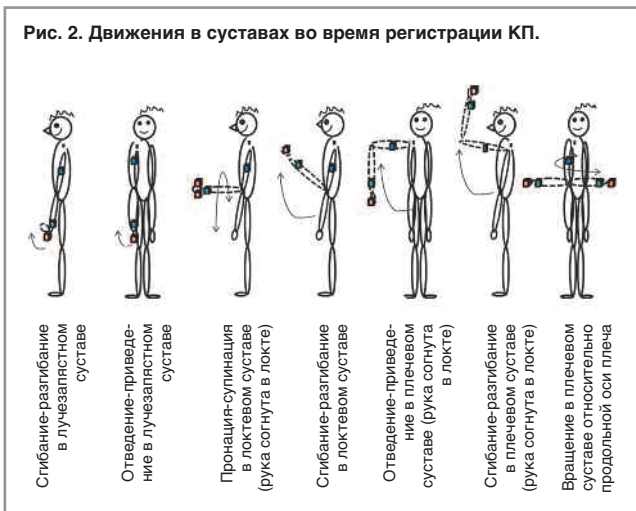
На каждом этапе лечения проводилась оценка состояния пациента по шкалам: FM, ARAT, mAS, mRS, BI, MRC scale. После оценки исходного состояния больного при поступлении для реабилитации избрана тактика введения препарата инкоботулоксина А (Ксеомин) в целевые мышцы правой верхней конечности для снятия степени выраженности спастичности. Препарат Ксеомин вводился однократно в общей дозировке 300 ЕД (табл. 1).

Помимо шкал для оценки ДФ руки регистрировался кинематический портрет (КП) пациента – до применения БТА, на пике эффективности ботулотоксина (совпадал с началом мультимодальной стимуляции) и по завершении мультимодальной реабилитации.

Биомеханический анализ движения – инструментальный метод оценки ДФ руки. КП пациента включал оценку активных движений в трех крупных суставах руки (плечевом, локтевом и лучезапястном) [19]. В двигательные тесты входили активные движения, соответствующие всем степеням свободы руки: сгибание/разгибание (FE_w) и приведение/отведение (ABD_w) кисти; сгибание/разгибание (FE_e) и пронация/супинация (PS_e) локтя; сгибание/разгибание (FE_s), приведение/отведение (ABD_s) и вращение плеча (ROT_s); рис. 2.

Для регистрации КП нами применена электромагнитная система trakStar (Ascension Technology Corporation, США) с четырьмя датчиками, расположенными на кисти, предплечье, плечо и акромионе лопатки (рис. 3). По данным регистрации вычислялись суставные углы, соответствующие

Рис. 2. Движения в суставах во время регистрации КП.



перечисленным степеням свободы руки, а также угловые скорости [22]. В качестве оценки спастичности мышц, управляющих каждой степенью свободы руки, принималось число корректирующих движений, которое совпадает с числом локальных максимумов угловой скорости (рис. 4) [23].

Результаты

На основании данных, полученных в ходе оценки по шкалам (табл. 2), отмечено, что после процедуры ботулинотерапии у пациента наблюдались улучшения клинической картины по сравнению с исходным состоянием (1-й визит), которые выражались в снижении спастичности по шкале mAS на 1 балл, а также в улучшении ДФ паретичной руки в проксимальном отделе, что демонстрировалось увеличением суммы баллов по шкалы FM и ARAT (2-й визит/пик эффекта БТА).

При оценке биомеханических параметров спастичность мышц, управляющих проксимальными степенями свободы руки, уменьшалась как после курса ботулинотерапии, так и далее, после курса мультимодальной стимуляции.

В качестве примера (см. рис. 4) приведены временные развертки угловых скоростей сгибания в локтевом суставе (FE_e), зарегистрированные во время 1, 2 и 3-го визитов пациента.

Кривая угловой скорости от 1 к 3-му визиту становится все более и более гладкой, что свидетельствует об уменьшении спастичности мышц – сгибателей локтевого сустава, которая проявляется уменьшением числа возвратных движений (см. рис. 4). Кроме того, существенно сокращается время выполнения движения – от 8 с перед началом комплекса процедур до 3 с по их окончании. Это происходит за счет увеличения скорости движения, что, в свою очередь, свидетельствует об увеличении суммарной силы сгибателей локтя.

Уменьшение спастичности имеет место для всех проксимальных степеней свободы – сгибания-разгибания в локтевом суставе (FE_e), отведения-приведения (ABD_s), сгибания-разгибания (FE_s) и вращения относительно продольной оси плеча (ROT_s) в плечевом суставе (рис. 5).

Спастичность мышц-сгибателей и мышц-разгибателей лучезапястного сустава (FE_w) упала после сеанса ботулинотерапии, но несколько возросла после мультимодальной реабилитации, после которой также увеличилась спастичность пронатора предплечья (см. рис. 5). Движение прона-

Рис. 3. Положение пациента во время регистрации КП.



ции-супинации (PS_e) пациент смог выполнить только после сеанса ботулинотерапии. Движение отведения-приведения в лучезапястном суставе (ABD_w) пациент не смог выполнить, несмотря на проведенный курс лечения.

Обсуждение

В проведенном нами исследовании пациента П. отмечено, что после курса мультимодальной реабилитации (см. табл. 1, 3-й визит) степень выраженности ПС руки оставалась на прежнем уровне, однако выросла мышечная сила в проксимальном отделе руки, появились клинически значимые движения в дистальном отделе конечности, что регистрируется увеличением числа баллов по шкалам FM и ARAT.

Субъективно пациент рассказал, что появилась возможность самостоятельно пользоваться туалетом, проводить гигиенические процедуры и питаться. В результате проведенных мероприятий снизилась степень общей инвалидизации – 3 балла по mRS (см. табл. 1).

Анализ суставных движений пациента в ходе реабилитационных процедур, включающих ботулинотерапию и мультимодальную стимуляцию, показал существенное снижение спастичности мышц проксимальных суставов (см. рис. 4, 5). Эффект снижения спастичности, полученный в результате ботулинотерапии, усилился в результате мультимодальной стимуляции для проксимальных степеней свободы. Инъекции БТА в глубокий и поверхностный сгибатели пальцев (m. flexor digitorum profundus и m. flexor digitorum superficialis) привели к снижению спастичности этих мышц, что проявилось уменьшением числа корректирующих движений при совершении сгибания в лучезапястном суставе

Таблица 2. Оценка пациента П. по шкалам

	mAS	FM	ARAT	MRC-SS	mRS	BI
1-й визит (исходное состояние)	3	8	0	2	4	85
2-й визит (пик эффекта БТА)	2	13	5	2	4	90
3-й визит (мультимодальная стимуляция)	2	15	5	3	3	95

Рис. 4. Угловые скорости сгибания в локтевом суставе до курса ботулинотерапии (1-й визит) – черным, через месяц после курса ботулинотерапии (2-й визит) – серым и после мультимодальной реабилитации (3-й визит) – светло-серым.

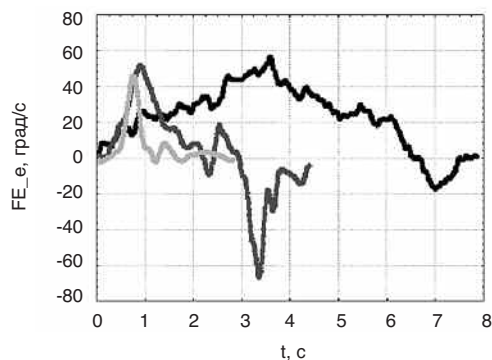
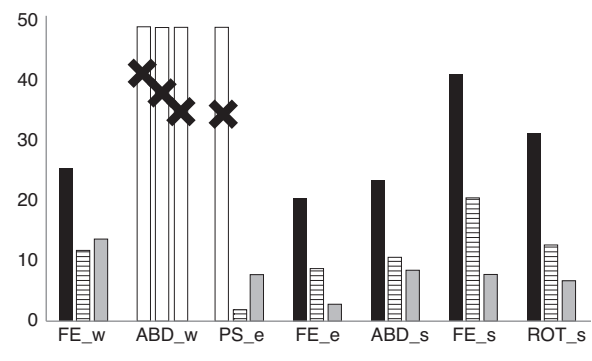


Рис. 5. Спастичность мышц (число локальных максимумов угловой скорости) до курса ботулинотерапии (1-й визит) – черным, через месяц после курса ботулинотерапии (2-й визит) – штрихом и после мультимодальной реабилитации (3-й визит) – серым. Крестиком отмечены движения, которые пациент не смог выполнить.



FE_w (см. рис. 5). Дозировка препарата в 30 ЕД, инъекцированная в лучевую сгибатель запястья (*m. flexor carpi radialis*), оказалась недостаточной для того, чтобы пациент смог выполнить отведение-приведение (*ABD_w*) в лучезапястном суставе. Доза Ксеомина в 20 ЕД, инъекцируемая в круглый пронатор (*m. pronator teres*), оказалась достаточной, чтобы пациент выполнил движение пронации-супинации (*PS_e*), которое он не мог выполнить до курса ботулинотерапии, но недостаточной, чтобы достигнутый эффект сохранился после мультимодальной стимуляции (см. рис. 5).

Таким образом, биомеханический анализ изолированных движений в суставах позволяет численно оценить эффект ботулинотерапии и дать обоснованные рекомендации как по выбору мышц-мишеней, так и по дозировке препаратов.

Полученные результаты по уменьшению спастичности мышц, увеличению скорости движения (см. рис.4) совпадают с данными работы [24], использующей биомеханический анализ движений для оценки эффекта ботулинотерапии. В качестве двигательных тестов в этой работе применяется движение руки к неподвижной цели и анализируется траектория рабочей точки конечности – пальца, попадающего в цель. Таким образом, в отличие от нашего подхода, анализируется конечный результат движений в суставах руки, но не сами суставные движения. Однако именно эти движения позволяют оценить эффект воздействия БТА на мышцы, приводящие суставы в движение. В результате сказанного следует отметить следующее:

1. Уменьшение уровня спастичности с применением БТА увеличило потенциал мультимодальной стимуляции, способствовавшей дальнейшему снижению спастичности, паретичной конечности.

2. На основании анализа биомеханики движений отмечено субклиническое улучшение состояния проксимальных суставов руки пациента, которое невозможно оценить при помощи стандартных клинических шкал оценки ДФ конечности.
3. Биомеханический анализ КП пациента позволил исключить субъективные погрешности при оценке ДФ руки.

Исследование поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований №19-015-00192, участие Е.В. Бирюковой поддержано финансированием Минобрнауки России, проект RFMEFI60519X0184.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость взрослого населения России в 2015 г. Статистические материалы. Ч. 3. М., 2016.
[Ministerstvo Zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, Departament monitoringa analiza i strategicheskogo razvitiia zdravookhraneniia, FGBU "Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniia" Minzdrava Rossii. Zabol'evaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2015 g. Statisticheskie materialy. Ch. 3. Moscow, 2016 (in Russian).]
2. Wissel J, Manack A, Braunin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 2013; 80 (Suppl. 2): S13–19.
3. Парфенов В.А. Спастичность. В кн.: Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике. Руководство для врачей. Под ред. О.Р.Орловой, Н.Н.Яхно. М.: Каталог, 2001; с. 91–122.
[Parfenov V.A. Spasticity. In the book: The use of botox (botulism toxin type A) in clinical practice. A guide for doctors. Ed. O.R.Orlova, N.N.Yakhno. Moscow: Catalog, 2001; p. 91–122 (in Russian).]
4. Йост В. Иллюстрированный атлас инъекционного использования ботулинотоксина. Дозировка. Локализация. Применение. М.: Квинтэссенция, 2011.
[Jost W. Illustrated Atlas of Botulinum Toxin Injection. Dosage. Localization. Application. Moscow: Kvintessentsia, 2011 (in Russian).]
5. Мисиков В.К. Препараты ботулинотоксина типа А в лечении постинсультной спастичности нижней конечности. Клиническое наблюдение. *Невро-мышечные болезни*. 2014; 3: 49–51.
[Misikov V.K. Preparaty botulinicheskogo toksina tipa A v lechenii postinsul'tnoi spasticnosti nizhnei konechnosti. Klinicheskoe nabludenie, nervno-myshechnye bolezni. 2014, 3, 49-51 (in Russian).]
6. Орлова О.Р. Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике. Руководство для врачей. Под ред. О.Р.Орловой, Н.Н.Яхно. М.: Каталог, 2001.
[Orlova O.R. Application of botox (botulism toxin type A) in clinical practice. A guide for doctors. Ed. O.R.Orlova, N.N.Yakhno. Moscow: Katalog, 2001 (in Russian).]
7. Subramanian SK, Feldman AG, Levin MF. Spasticity may obscure motor learning ability after stroke. *J Neurophysiol* 2018; 119 (1): 5–20.
8. Ang KK, Guan C, Chua KS et al. A clinical study of motor 471 imagery-based brain-computer interface for upper limb robotic rehabilitation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; p. 981–4.
9. Ang KK, Guan C, Chua KS et al. Clinical study of neurorehabilitation in stroke using EEG-based motor imagery brain-computer interface with robotic feedback. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2010; p. 49–52.
10. Ang KK, Guan C, Phua KS et al. Brain-computer interface-based robotic end effector system for wrist and hand rehabilitation: results of a three-armed randomized controlled trial for chronic stroke. *Front Neuroeng* 2014; 7: 30.
11. Ang KK, Chua KS, Phua KS et al. A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. *Clin EEG Neurosci* 2015; 46 (4): 310–20.
12. Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Ann Neurol* 2013; 74: 100–8.
13. Ono T, Shindo K, Kawashima K et al. Brain-computer interface with somatosensory feedback improves functional recovery from severe hemiplegia due to chronic stroke. *Front Neuroeng* 2014; 7: 7–19.
14. Орлов А.А., Бирюкова Е.В., Бобров П.Д. и др. Способ реабилитации больных после инсульта или травмы с использованием роботизированного комплекса, включающего экзоскелет конечности человека, управляемый через интерфейс мозг-компьютер посредством воображения движений. Патент РФ №2622206. Зарегистрирован 13.06.2017.

- [Frolov A.A., Biriukova E.V., Bobrov P.D. et al. Sposob reabilitatsii bol'nykh posle insulta ili travmy s ispol'zovaniem robotizirovannogo kompleksa, vkluchaiushchego ekzoskelet konechnosti cheloveka, upravliaemyi cherez interfeis mozg-komp'yuter posredstvom voobrazheniia dvizhenii. Patent RF №2622206. Zaregistrirovano 13.06.2017 (in Russian).]
15. Frolov A, Mokienko O, Lukmanov R et al. Post-stroke Rehabilitation Training with a Motor-Imagery-Based Brain-Computer Interface (BCI)-Controlled Hand Exoskeleton: A Randomized Controlled Multicenter Trial. *Front Neurosci* 2017; 11 (400): 1–11.
 16. Луцик В.Н., Котов С.В., Мисиков В.К. Применение препарата ботулинического токсина типа А (incobotulotoxin A) у пациента с постинсультной спастичностью верхней конечности. Описание клинического случая. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (9): 30–3.
[Lutsik V.N., Kotov S.V., Misikov V.K. Primenenie preparata botulinicheskogo toksina tipa A (incobotulotoxin A) u patsienta s postinsul'tnoi spastichnost'iu verkhnei konechnosti. Opisaniye klinicheskogo sluchaia. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (9): 30–3 (in Russian).]
 17. Alt Murphy MA, Häger CK. Kinematic analysis of the upper extremity after stroke – how far have we reached and what have we grasped? *Phys Ther Rev* 2015; 20: 137–55.
 18. Бирюкова Е.В., Павлова О.Г., Курганская М.Е. Восстановление двигательной функции руки с помощью экзоскелета кисти, управляемого интерфейсом «мозг-компьютер». Случай пациента с обширным поражением мозговых структур. Физиология человека. 2016; 42 (1): 19–30.
[Biriukova E.V., Pavlova O.G., Kurganskaia M.E. Vosstanovlenie dvigatel'noi funktsii ruki s pomoshch'iu ekzoskeleta kisti, upravliaemogo interfeisom "mozg-komp'yuter". Sluchai patsienta s obshirnym porazheniem mozgovykh struktur. *Fiziologiya cheloveka*. 2016; 42 (1): 19–30 (in Russian).]
 19. Кондур А.А., Бирюкова Е.В., Котов С.В. и др. Кинематический портрет пациента как объективный показатель состояния двигательной функции в процессе нейрореабилитации с использованием экзоскелета руки, управляемого интерфейсом мозг-компьютер. Ученые записки Санкт-Петербургского мед. ун-та им. И.П.Павлова. 2016; 23 (3): 28–31.
[Kondur A.A., Biriukova E.V., Kotov S.V. et al. Kinematicheskii portret patsienta kak obektivnyi pokazatel' sostoianiya dvigatel'noi funktsii v protsesse neiroreabilitatsii s ispol'zovaniem ekzoskeleta ruki, upravliaemogo interfeisom mozg-komp'yuter. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo med. un-ta im. I.P.Pavlova*. 2016; 23 (3): 28–31 (in Russian).]
 20. Levin MF. Interjoint coordination during pointing movements is disrupted in spastic hemiparesis. *Brain* 1996; 119: 281–93.
 21. Rohrer B, Fasoli S, Krebs HI et al. Submovements grow larger, fewer, and more blended during stroke recovery. *Motor Control* 2004; 8: 472–83.
 22. Biryukova EV, Roby-Brami A, Frolov AA, Mokhtari M. Kinematics of human arm reconstructed from Spatial Tracking System recordings. *J Biomechanics* 2000; 33 (8): 985–95.
 23. Chang JJ, Wu TI, Wu WL, Su FC. Kinematical measure for spastic reaching in children with cerebral palsy. *Clin Biomech* 2005; 22 (2): 165–75.
 24. Bensmail D, Robertson JVG, Fermanian C, Roby-Brami A. Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients: analysis of function and kinematics of reaching movements. *Neuro-rehab Neural Repair* 2010; 24 (3): 273–81.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Луцик Василий Николаевич – аспирант каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: vasilius_2006@mail.ru

Зайцева Елена Викторовна – мл. науч. сотр. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. терапии, зав. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex.ru

Мисиков Виктор Казбекович – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: 1901victor@mail.ru

Бирюкова Елена Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. математической нейробиологии обучения ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии». E-mail: ebiryukova@mail.ru

Vasilii N. Lutsik – Graduate Student, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: vasilius_2006@mail.ru

Elena V. Zaytseva – Research Assistant, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute

Sergei V. Kotov – D. Sci. (Med.), Prof., Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Viktor K. Misikov – Cand. Sci. (Med.), Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: 1901victor@mail.ru

Elena V. Biryukova – Cand. Sci. (Biol.), Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology. E-mail: ebiryukova@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Совет экспертов

Междисциплинарная проблема воспаления

9–10 сентября 2020 г.

Москва

При поддержке компании ООО «Хеель Рус»

Участники:

Баранцевич Евгений Робертович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии и мануальной медицины факультета послевузовского образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, глав. невролог Северо-Западного федерального округа

Баринов Алексей Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Воробьева Ольга Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней Института профессионального образования, гл. науч. сотр. отд. патологии вегетативной нервной системы научно-исследовательского центра ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Казюлин Александр Нисонович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГАОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Страхов Максим Алексеевич – канд. мед. наук, доц. каф. травматологии-ортопедии и военно-полевой хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доц. каф. травматологии и ортопедии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»

Для цитирования: Междисциплинарная проблема воспаления. Совет экспертов. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 96–101. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200453

Conference Proceedings

Expert Council

An interdisciplinary issue of inflammation

September 9–10, 2020

Moscow

Sponsored by “Heel Rus”.

Members:

Evgenii R. Barantsevich – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Aleksei N. Barinov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Olga V. Vorob'eva – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Aleksandr N. Kaziulin – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Maksim A. Strakhov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Federal Scientific Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of Federal Biomedical Agency

For citation: An interdisciplinary issue of inflammation. Expert Council. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 96–101. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200453

Понимание процессов воспаления претерпело существенные изменения благодаря новым молекулярно-генетическим исследованиям. Уточнены стадии процесса и его механизмы, создан атлас воспаления, меняются подходы к терапии с учетом новых данных. Тем не менее практикующему врачу достаточно сложно заниматься изучением научных работ по причине высокой загруженности и иногда ограниченного доступа к мировым ресурсам с новыми данными. Кроме того, в России более доступны публикации обзорного плана, содержащие различные рекомендации. Однако не всеми авторами корректно преподносится обзорный материал, по-разному интерпретируются результаты зарубежных исследований, а иногда наблюдается просто неточный перевод источника. В связи с этим возникла необходимость рассмотреть подходы к разработке обучающих программ для медицинского сообщества с учетом нарастающей сложности и объема представляемой информации.

Междисциплинарный экспертный совет по проблеме разрешения воспаления состоялся 9–10 сентября в Москве. Эксперты обсудили актуальность проблемы лечения воспаления для врачей всех специальностей, обучение клини-

цистов концепции разрешения воспаления, разработку практического руководства по схемам терапии воспаления и планирование междисциплинарных методических рекомендаций.

Лечение воспалительных заболеваний является междисциплинарной проблемой. В арсенале современных средств наиболее применяемой является группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), однако при частом или длительном их применении увеличивается риск возникновения серьезных осложнений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек. Так, по данным российских и зарубежных исследований, не менее 40–50% случаев острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, потребовавших эндоскопического или хирургического гемостаза, связаны с приемом НПВП [1]. Механизм действия стандартной противовоспалительной терапии связан с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) [1], которая, как доказано, играет важную роль в разрешении процесса воспаления, способствуя своевременному переключению процесса на стадию разрешения и восстановления. При активном подавлении ЦОГ баланс провоспалительных и проразрешающих аген-

Рис. 1. Фазы воспаления.

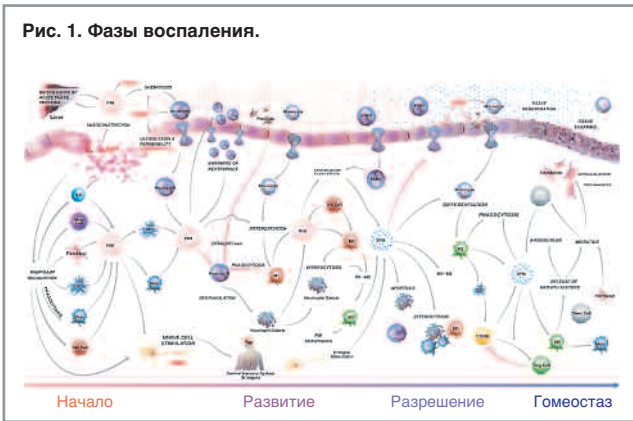
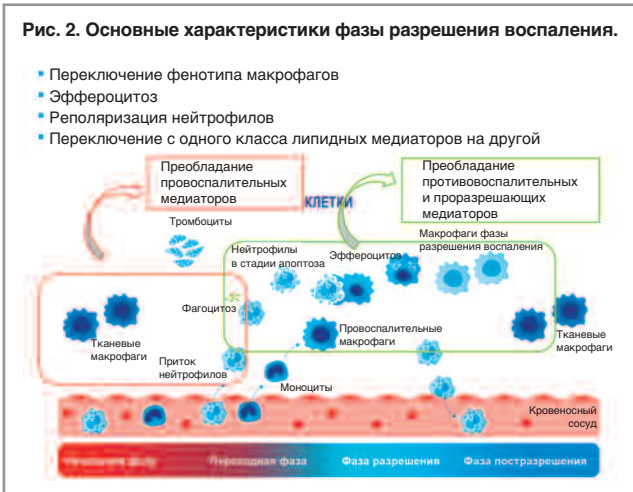


Рис. 2. Основные характеристики фазы разрешения воспаления.



тов нарушается и воспаление может перейти в хроническое состояние [2, 3].

Длительное время воспаление рассматривалось как пассивный процесс, но исследования последних лет на молекулярном уровне показали, что воспаление – это хорошо скоординированный, активный, нелинейный пространственно-временной процесс, направленный на восстановление тканей и гоме-

остаза. Выделены провоспалительные и проразрешающие (pro-resolving) воспалительные медиаторы [4–6].

Определены четыре фазы воспаления (рис. 1) – начало, развитие, разрешение и восстановление. Каждая фаза должна быть полностью завершена, и задача клинициста – помочь воспалительному процессу пройти стадии разрешения и восстановления без нарушения регуляционных механизмов. В стадии разрешения осуществляется переключение фенотипа клеток под влиянием медиаторов (в том числе ЦОГ), и если этот процесс нарушен, то не происходит дальнейшего полного восстановления тканей и гомеостаза, а это может способствовать хронизации, развитию различных патологий, таких как артрит, нейродегенеративные заболевания, метаболический синдром, астма, аллергия, диабет, старение, рак, фиброз органов, заболевания сердечно-сосудистой системы и пародонта. Границы стадий воспаления оцениваются на клеточном и тканевом уровне и определяются на молекулярном уровне, уровне биомаркеров [7–15].

Компания «Хеель» в сотрудничестве с исследовательскими центрами разных стран использует новейшие технологии в изучении механизмов воспаления. В частности, с Университетом Росток (Германия) разработан атлас разрешения воспаления (Atlas of Inflammation Resolution – AIR) – это набор молекулярных, субклеточных, клеточных, тканевых и функциональных карт воспаления и его разрешения, доступных для всего медицинского сообщества, включая врачей, ученых-исследователей и разработчиков лекарств из фармацевтической индустрии. Атлас разрешения воспаления можно найти на ресурсе Университета Росток: <https://air.bio.informatik.uni-rostock.de/>

Основные характеристики фазы разрешения воспаления [19, 20] представлены на рис. 2.

Исследования показали важную роль ферментов ЦОГ не только в провоспалительных, но и проразрешающих процессах, что показывает нецелесообразность исключения их подавления в процессе лечения воспаления (рис. 3) [21, 22].

Таким образом, при наличии большого количества активных элементов участников процесса воспаления появляется возможность избежать терапии с подавлением ЦОГ-2 путем включения в схемы лечения многокомпонентных биорегуляционных лекарственных средств, способствующих разрешению воспаления.

Рис. 3. Ферменты ЦОГ играют роль как в провоспалительных, так и в проразрешающих процессах [21, 22].

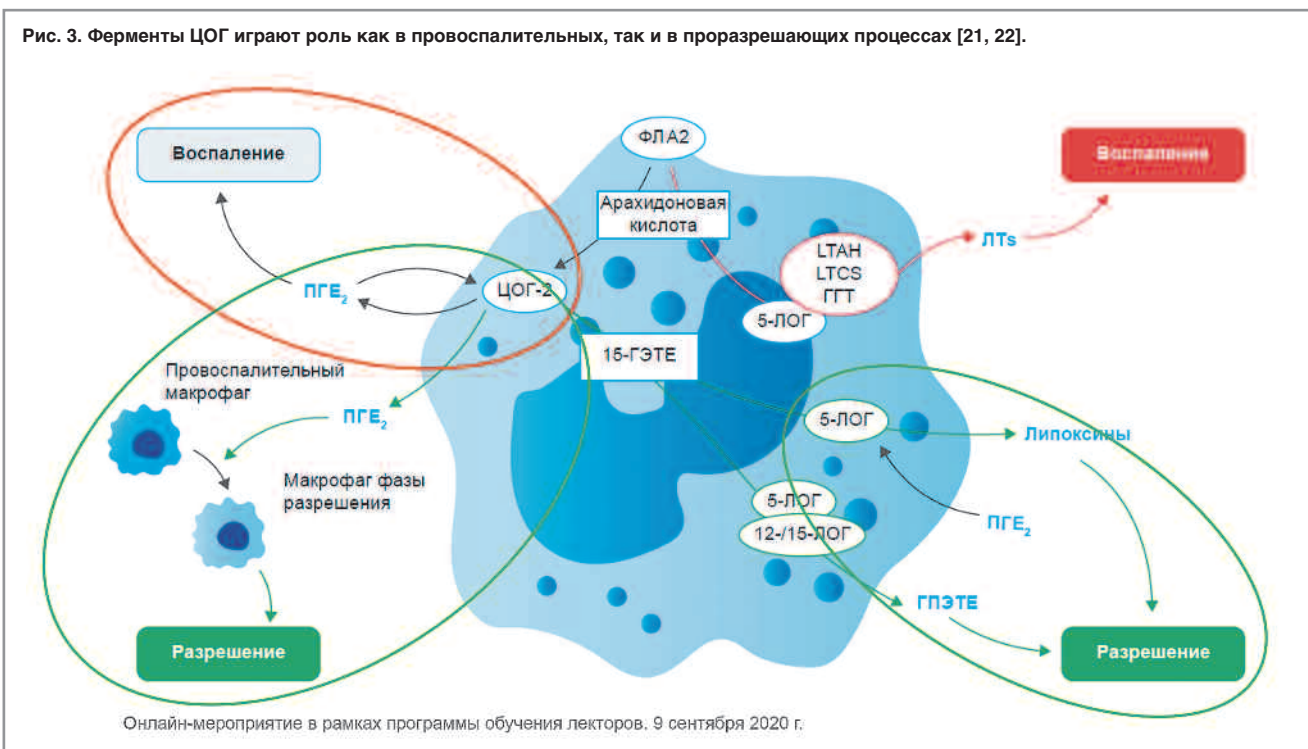
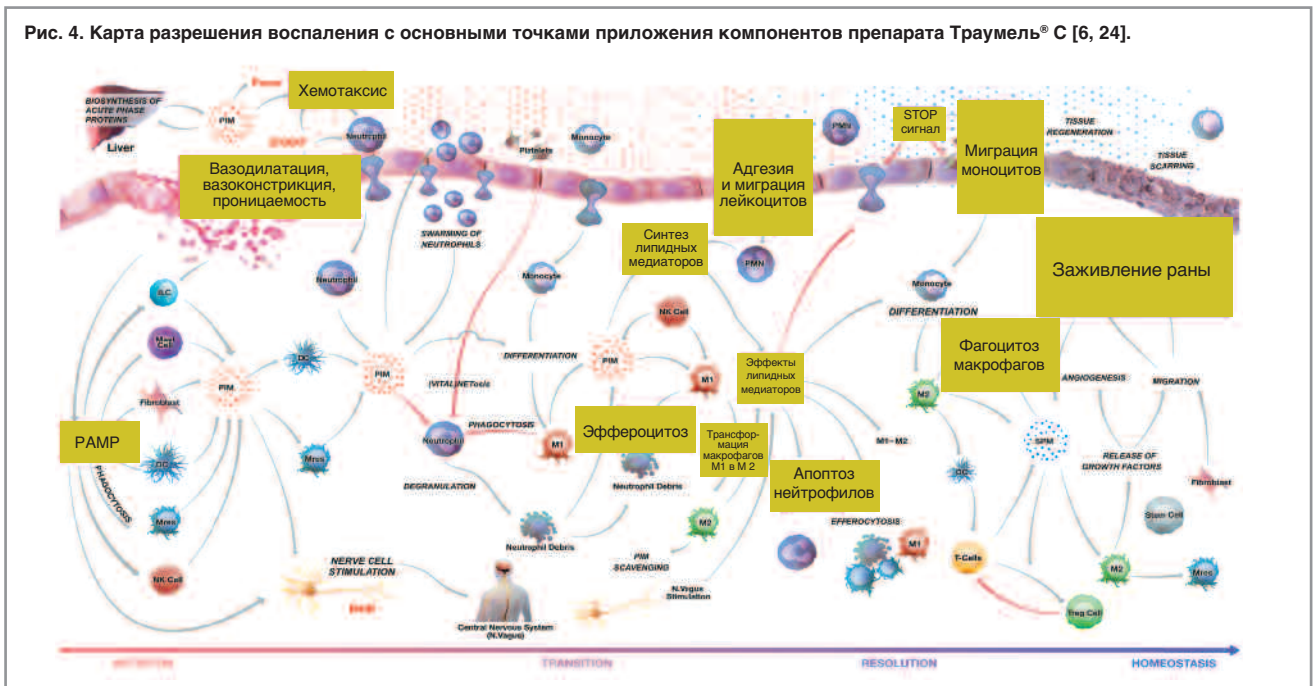


Рис. 4. Карта разрешения воспаления с основными точками приложения компонентов препарата Траумель® С [6, 24].



На основании имеющихся данных эксперты рассмотрели механизм действия препарата Траумель® С, исследованный на молекулярном уровне на экспериментальной модели воспаления *in vivo*. Изучение влияния на генные онтологии позволило выяснить многоцелевое действие препарата Траумель® С на провоспалительные и проразрешающие медиаторы без подавления ЦОГ [23, 24]. С помощью скрининга транскриптома установили влияние препарата Траумель® С на экспрессию генов факторов роста и белков пути тканевой регенерации в воспалительном каскаде. Транскриптом картировался от 12 ч до восьми дней после травмы, в том числе в ответ на многокомпонентный мультитаргетный природный продукт Tr14 (Траумель® С) [23–25].

Показано, что лечение Tr14 (препаратом Траумель® С) приводило к обширным изменениям экспрессии генов, включая такие хорошо известные пути, как трансформирующий фактор роста β , цитокиновые сигнальные системы, воспаление, сокращение раны, влияние на коллаген и ферменты внеклеточного матрикса, и способствовало статистически значимым изменениям в трех группах генной онтологии, имеющих большое значение для заживления ран: ответ на повреждение, ответ на цитокины и сокращение мышцы/раны [23–25].

Траумель® С включает 14 основных ингредиентов, каждый из которых, по данным молекулярного анализа, имеет в своем составе множество уникальных компонентов, которые действуют на разные факторы воспаления, не пересекаясь по эффекту и не взаимодействуя между собой. Это и обеспечивает многоцелевое противовоспалительное действие препарата (рис. 4) [23, 24].

В процессе обсуждения экспертами рассмотрены возможные направления противовоспалительной терапии [26]:

- противовоспалительная, направленная на ингибирование факторов, усиливающих воспаление, включая вазоактивные амины, эйкозаноиды, цитокины, хемокины и молекулы клеточной адгезии. Воспалительная реакция подавляется, но процесс не завершается и может переходить в вялотекущую хроническую стадию (рис. 5, а);
- направленная на разрешение воспаления, способствующая активации проразрешающих факторов, необходимых для элиминации провоцирующих стимулов, а также снижению провоспалительного сигналинга с последующим клиренсом лейкоцитов (рис. 5, б).

Эксперты пришли к выводу, что лечение, направленное на разрешение воспаления без подавления ЦОГ, является

Рис. 5. Противовоспалительные и проразрешающие стратегии терапии [26]. Важно подчеркнуть разницу между противовоспалительной (а) и проразрешающей (б) терапией. Первый описывает ингибирование факторов, которые вызывают воспаление, включая вазоактивные амины, эйкозаноиды, цитокины, хемокины и молекулы клеточной адгезии. Среди фармакологических средств, разработанных для достижения этой клинической цели, есть НПВП и биологические препараты, такие как противоопухолевый – ФНО-терапия. Эта форма вмешательства ослабляет воспаление с самого начала, с ускоренным разрешением или без него. Для сравнения, проразрешение описывает усиление или продвижение факторов, необходимых для удаления провоцирующего стимула, а также ослабление провоспалительной сигнализации с последующим клиренсом лейкоцитов. Предполагается, что проразрешающая терапия необязательно повлияет на начало заболевания, но ускорит его разрешение.

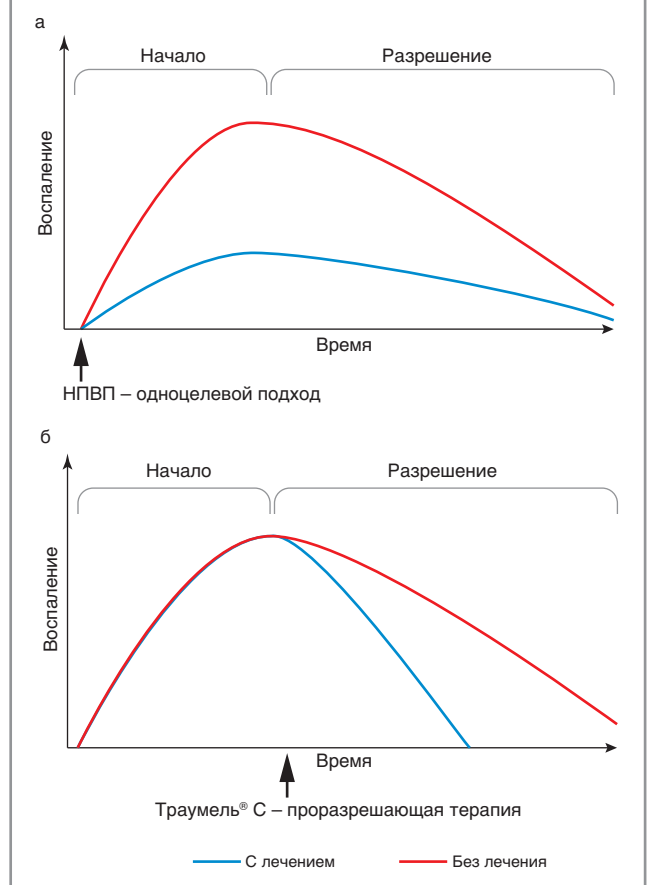


Рис. 7. Алгоритм лечения боли в спине.



наиболее физиологичным, менее травмирующим и органосберегающим для пациентов. Этой цели полностью соответствует биорегуляционный многокомпонентный препарат Траумель® С. Практический алгоритм лечения может включать НПВП, но необходимо рассматривать возможность подхода, способствующего разрешению воспалительного процесса и снижению риска побочных эффектов.

Сочетанное применение препарата Траумель® С и НПВП, как показало клиническое наблюдательное исследование, приводит к снижению длительности приема и дозы НПВП [27].

В рамках дискуссии рассмотрены возможные варианты включения биорегуляционных препаратов в традиционные схемы терапии. Так, рассмотрен алгоритм лечения боли в

Траумель® С – биорегуляционный препарат многоцелевого действия с доказанной эффективностью для разрешения воспаления^{1,2}



Per. Номера: П N011686/01, П N011686/04, П N011686/03, П N011686/02.

1. Porozov S, et al. Clin Dev Immunol 2004;11(2):143–49. Wolfarth B, et al. Curr Med Res Opin. 2013;29(suppl 2):1–2.

2. Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Журавлева М.В., Зоткин Е.Г. От эмпирических результатов клинической эффективности к доказательствам противовоспалительного действия Траумель® С in vitro и in vivo // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 14–18.

ООО «Хеель РУС» 125040, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 15, стр.12, этаж 3, помещение IV, комнаты №№2-4.
www.traumeel.ru

-Heel
Healthcare designed by nature

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Основные осложнения, связанные с приемом НПВП				
Осложнение	Частота (на 100 больных в год)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5–1,0	Блокада ЦОГ-1, снижение количества простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ, что уменьшает ее защитный потенциал и провоцирует повреждение под действием кислоты желудочного сока	Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
НПВП-ассоциированная диспепсия	10–40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для H ⁺	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений
НПВП-энтеропатия	0,5–1,0	Блокада ЦОГ-1, снижение количества простагландинов в слизистой оболочке кишки, что повышает ее проницаемость и провоцирует воспаление, связанное с транслокацией бактерий	Сочетание железодефицитной анемии и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии; кишечное кровотечение или непроходимость	Видеокапсульная эндоскопия; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
Артериальная гипертензия	2–10	Блокада ЦОГ-2 в почках	Повышение артериального давления, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и др.)	Суточное мониторирование артериального давления
Острые кардиоваскулярные нарушения	0,5–1,0	Усиление тромбообразования из-за нарушения баланса между синтезом ТхА2 (ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ-2-зависимый процесс) за счет подавления последнего	Инфаркт миокарда, ишемический инсульт, коронарная смерть	Ухудшение течения ишемической болезни сердца на фоне приема НПВП
Нефротоксические реакции	~1,0	Снижение ЦОГ-1/ЦОГ-2-зависимого синтеза в ткани почек	Задержка жидкости, снижение скорости клубочковой фильтрации, развитие острой почечной недостаточности и прогрессирование хронической болезни почек	Контроль скорости клубочковой фильтрации
Послеоперационное кровотечение	0,5–1,0	Антитромботическое действие из-за нарушения баланса между синтезом ТхА2 (ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ-2-зависимый процесс) за счет подавления первого	Повышенная кровоточивость после операции	Увеличение времени свертывания крови; тщательный контроль кровопотери

Примечание. ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия, ТхА2 – тромбоксан А2.

спине с учетом имеющихся рекомендаций (рис. 7) [28] и возможности назначения НПВП (см. таблицу) [1].

Тема разрешения воспаления признана экспертами современной и актуальной для медицинского сообщества, требующей серьезного изучения клиницистами для возможности расширения схем терапии воспаления, снижения угроз нежелательных реакций и лекарственных взаимодействий, особенно для коморбидных пациентов, и персонализированного подхода к пациенту.

После активной дискуссии участники экспертного совета разработали резолюцию:

- в связи с недостаточными знаниями врачами новых данных, касающихся процессов развития и разрешения воспаления, расширить образовательную деятельность среди специалистов, работающих на различных этапах оказания медицинской помощи. Предпочтительные формы работы с целевой аудиторией: фокус-группы, мастер-классы, круглые столы;
- совершенствовать работу с врачами различных специальностей, что предполагает усиление публикационной активности в виде увеличения количества научных статей с результатами собственных исследований, обзоров материалов отечественных и зарубежных авторов, подготовленных экспертами в данной области, методических и учебно-методических пособий и рекомендаций;
- включить информацию в конференции и конгрессы международного, федерального и регионального уровня;

- разработать алгоритмы терапии с применением препаратов, способствующих разрешению воспаления, что позволит повысить эффективность и безопасность проводимых схем лечения и улучшить качество жизни и комплаентность пациентов;
- рекомендуется провести расширенный совет экспертов с привлечением профильных медицинских ассоциаций.

Литература/References

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56: 1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice. 2018; 56: 1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (In Russian).]
2. Fredman G, Tabas I. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis. Am J Pathol 2017; 6: 187.
3. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. Cell 2010; 140 (6): 871–82.
4. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: The beginning programs the end. Nat Immunol. 2005; 6 (12): 1191–7. DOI: 10.1038/ni1276
5. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature 2014; 510: 92–101.
6. Serhan CN, Gupta SK, Perretti M et al. The Atlas of Inflammation Resolution (AIR). Mol Aspects Med 2020; 74: 100894. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100894
7. Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лила А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. РМЖ. 2020; 7: 33–8. [Zotkin E.G., Dydykina I.S., Lila A.M. Inflammaging, age-related diseases and osteoarthritis. RMJ. 2020; 7: 33–8 (in Russian).]

8. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: A new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res* 2003; 82: 82–90.
9. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* 2010; 140: 883–99.
10. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428–35.
11. Doyle R, Sadlier DM, Godson C. Pro-resolving lipid mediators: Agents of antiageing? *Semin Immunol* 2018; 40: 36–48.
12. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res* 2014; 114: 1867–79.
13. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: A new therapeutic frontier. *Nature Reviews Drug Discovery* 2016; 15: 551–67.
14. Perretti M, Cooper D, Dalli J, Norling LV. Immune resolution mechanisms in inflammatory arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2017; 13: 87–99.
15. Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis – A matter of unresolved inflammation. *Semin Immunol* 2015; 27: 184–93.
16. Ortega-Gómez A, Perretti M, Soehnlein O. Resolution of inflammation: An integrated view. *EMBO Mol Med* 2013; 5: 661–74.
17. Shimizu T. Lipid Mediators in Health and Disease: Enzymes and Receptors as Therapeutic Targets for the Regulation of Immunity and Inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009; 49: 123–50.
18. Chiurchiù V, Leuti A, Maccarrone M. Bioactive lipids and chronic inflammation: Managing the fire within. *Front Immunol* 2018; 9: 38. DOI: 3389/fimmu.2018.00038
19. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005; 6 (12): 1191–7.
20. Sugimoto MA et al. *Front Immunol* 2016; 7 (APR): 160.
21. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J* 2007; 21 (2): 325–32. DOI: 10.1096/fj.06-7227rev
22. Dennis EA et al. *Nat Rev Immunol* 2015; 15 (8): 511–23.
23. St Laurent G 3rd, Seilheimer B, Tackett M et al. Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci* 2017; 4: 57. DOI: 10.3389/fmolb.2017.00057
24. St Laurent G 3rd, Seilheimer B, Tackett M et al. Deep sequencing transcriptome analysis of the effect of Traumeel versus diclofenac therapeutic action in wound healing. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (Suppl. 2): 202.
25. Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Журавлева М.В., Зоткин Е.Г. От эмпирических результатов клинической эффективности к доказательствам противовоспалительного действия Траумель® С in vitro и in vivo. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (6): 44–9. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-6-44-49
[Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Zhuravleva M.V., Zotkin Ye.G. From Empirical Results of Clinical Efficacy to Evidence of Anti-inflammatory Effects of TraumeelR C in vitro and in vivo. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2020; 16 (6): 44–9. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-6-44-49 (in Russian).]
26. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15 (8): 551–67.
27. Гаркави А.В., Кавалерский Г.В., Терхин С.В., Мещеряков В.А. Купирование болевого синдрома – есть ли альтернатива НПВС? РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 1: 50–3. [Garkavi A.V., Kavalerskiy G.M., Terekhin S.V., Meshcheryakov V.A. Pain relief – is there an alternative to NSAIDs? *RMJ. Medical Review.* 2018; 1: 50–3 (in Russian).]
28. Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. РМЖ. 2014; 11: 844. [Kukushkin M.L. *Algoritmy diagnostiki i lecheniia boli v spine.* *RMJ.* 2014; 11: 844 (in Russian).]

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020

Профилактика кардиоэмболического инсульта

П.Р. Камчатнов^{✉1}, З.Х. Осмаева², А.В. Чугунов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», Грозный, Россия

[✉]pavkam7@gmail.com

Аннотация

Кардиоэмболический подтип ишемического инсульта (КЭИИ) – одна из наиболее тяжелых форм цереброваскулярной патологии. Трудности в значительной степени обусловлены объективной сложностью выявления нарушений сердечного ритма – наиболее частой причины КЭИИ, которые могут носить пароксизмальный характер. Современные методы длительной регистрации электрокардиограммы обеспечивают возможность их выявления и назначения адекватной терапии. В статье рассматриваются современные подходы к установлению причины КЭИИ и проведению профилактического лечения с применением антикоагулянтов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты, апиксабан, рандомизированное исследование, профилактика.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Осмаева З.Х., Чугунов А.В. Профилактика кардиоэмболического инсульта. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 102–105. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200509

Review

Prevention of cardioembolic stroke

Pavel R. Kamchatnov^{✉1}, Zareta Kh. Osmaeva², Aleksandr V. Chugunov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Chechen State University, Grozny, Russia

[✉]pavkam7@gmail.com

Abstract

Cardioembolic subtype of ischemic stroke (CEIS) is one of the most severe forms of cerebrovascular pathology. The difficulties are largely due to the objective difficulty of detecting heart rhythm disorders – the most common cause of CEIS, which can be paroxysmal in nature. Modern methods of long-term ECG registration make it possible to detect and prescribe adequate therapy. The article discusses modern approaches to determining the cause of the CEIS and to conduct preventive treatment with the use of anticoagulants.

Key words: ischemic stroke, cardioembolic stroke, anticoagulants, antiplatelet drugs, apixaban, randomized trial, prevention.

For citation: Kamchatnov P.R., Osmaeva Z.Kh., Chugunov A.V. Prevention of cardioembolic stroke. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 102–105. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200509

Ишемический инсульт (ИИ) остается одной из основных причин смертности и стойкой причиной инвалидизации в большинстве регионов мира. Несмотря на то что в ряде государств (большая часть стран Евросоюза, США, Канада) на протяжении последних двух десятилетий регистрируется устойчивая тенденция к снижению заболеваемости и летальности от острого ИИ, бремя заболевания является исключительно высоким, значительными являются и материальные затраты, связанные с лечением, реабилитационными мероприятиями, обеспечением достаточного уровня адаптации к повседневной жизни пациента, перенесшего ИИ [1].

Наиболее эффективным способом снижения риска развития как первичного, так и повторного ИИ, а также уменьшения бремени заболевания на самого пациента, его близких и на общество в целом является адекватная система профилактических мероприятий. Так, в итоге реализуемой Евросоюзом программы Stroke Action Plan for Europe (SAP-E) ожидается возможным к 2030 г. на 10% снизить заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), улучшить исход заболевания, в первую очередь за счет повышения эффективности профилактических мероприятий [2]. Исключительно важными являются такие профилактические мероприятия, как коррекция модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, обеспечение приверженности рациональному пищевому поведению и адекватному уровню физических нагрузок и пр. Вместе с тем трудно переоценить роль медикаментозной терапии, направленной на предупреждение повторных цереброваскулярных событий, выбор которой обусловлен патогенетическим подтипом перенесенного ИИ [3–5].

Одну из наиболее тяжелых форм цереброваскулярной патологии представляет собой кардиоэмболический подтип

ИИ (КЭИИ), причиной которого в подавляющем большинстве случаев является острая окклюзия кровоснабжающих головной мозг артерий эмболами из полостей сердца. По результатам разных исследований КЭИИ составляет около 1/4 всех ИИ [6]. При анализе 29 770 случаев ОНМК в 8 регионах Российской Федерации было установлено, что КЭИИ составляет около 20% всех ИИ [7]. Принимая во внимание, что важнейшей причиной КЭИИ является фибрилляция предсердий (ФП), вполне очевидно, что частота диагностики КЭИИ в значительной степени зависит от возможности выявления нарушений сердечного ритма, в частности от продолжительности регистрации электрокардиограммы (ЭКГ). Так, результаты обсервационного исследования STROKESTOP (Швеция, 7173 обследованных в возрасте 75–76 лет, ранее ФП не выявлялась) показали, что при регистрации ЭКГ на протяжении 3 мес ФП была выявлена у 3% включенных в исследование [8]. В ходе другого исследования (ASSERT, 2580 больных с артериальной гипертензией старше 65 лет с нормальным ритмом сердца) пациентам имплантировался регистратор для постоянной регистрации ЭКГ [9]. Оказалось, что асимптомная ФП (диагноз устанавливался при наличии эпизодов предсердного ритма частотой <190 в минуту длительностью не менее 6 мин) была выявлена у 10% обследованных, а через 2,5 года наблюдения – уже у 35%, при этом у 16% уже имелись клинически проявления ФП. Дальнейшее изучение данной проблемы (исследование ASSERT II, 256 пациентов, из которых 48% ранее перенесли системную эмболию различной локализации, в том числе ИИ или транзиторную ишемическую атаку – ТИА; средний возраст – 74 года, среднее значение по шкале CHA₂DS₂-VASc – 4,1 балла) показало, что при 16-месячном мониторингировании ЭКГ не менее одного эпизода ФП продолжительностью не менее 5 мин перенесли 34% обследованных [9].

Клиническое значение выявления источника КЭИИ при помощи пролонгированной регистрации ЭКГ имеет большое практическое значение, так как в значительной степени повышает выявляемость эпизодов ФП как причины КЭИИ и позволяет своевременно начать лечение с целью предупреждения повторных эпизодов кардиогенной эмболии, в частности КЭИИ. Так, регистрация ЭКГ с использованием имплантируемых электродов на протяжении 3 нед позволила установить причину криптогенных ТИА и ИИ, выявив пароксизмальную форму ФП у 1/4 пациентов [10].

На сегодняшний день наиболее эффективным и широко распространенным способом предупреждения КЭИИ является применение антикоагулянтов. На протяжении длительного периода времени, по сути дела, единственной группой таких препаратов являлись представители группы антагонистов витамина К (варфарин, аценокумарол и пр.). Результаты ряда клинических исследований, посвященных изучению эффективности их применения для предупреждения кардиоэмболических событий, в том числе КЭИИ, показали, что указанные препараты имеют несомненное преимущество по сравнению как с плацебо, так и с антитромбоцитарными препаратами [11, 12]. Широкое применение антикоагулянтов в клинической практике значительно повысило эффективность предупреждения как первичного, так и повторного КЭИИ.

Для стандартизации выбора показаний к назначению антагонистов витамина К были сформулированы рекомендации по стратификации риска кардиоэмболий, которые стали доступными врачам в виде схемы CHADS₂, в соответствии с которой проводится учет факторов, повышающих вероятность кардиоэмболии (перенесенные ранее церебральные кардиоэмболические события, пожилой возраст, наличие застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и сахарного диабета). В последующем указанная схема была дополнена такими критериями, как наличие тромбоза эмболического синдрома и сосудистых поражений разной локализации, снижение фракции выброса и половая принадлежность – схема CHADS₂VASC [13]. Применение указанного инструмента обеспечило повышение точности при отборе пациентов для назначения антикоагулянтов, соблюдение оптимального соотношения риск/польза при проведении терапии. Важно, что использование схемы CHADS₂VASC не требует сложных инвазивных методов диагностики, может быть осуществлен без существенных затруднений выполняться специалистами разного профиля в амбулаторных условиях.

Вместе с тем серьезными проблемами, ограничивающими широкое применение антикоагулянтов среди пациентов, перенесших КЭИИ и нуждающихся в обеспечении мероприятий вторичной профилактики, оказались невысокая приверженность проводимой терапии, в особенности долгосрочной и ассоциированной с рисками геморрагических осложнений, а также неврологические (парезы) и когнитивные (нейрокогнитивные) расстройства, наблюдающиеся у пациента, перенесшего ОНМК [14]. Пациенты зачастую с высокой приверженностью начинали прием антикоагулянтов, однако потребность в систематическом контроле эффективности антикоагуляции (в особенности до появления доступных индивидуальных приборов для измерения международного нормализованного отношения – МНО), необходимость строго придерживаться специфического пищевого рациона значительно снижали готовность проводить лечение в последующем. Серьезные проблемы с обеспечением достижения и поддержания целевого уровня МНО, предупреждения геморрагических осложнений (гастроинтестинальные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния, кровотечения другой локализации вследствие травматизации) наблюдались в случае отсутствия адекватного квалифицированного ухода за больными.

Ситуация в значительной степени изменилась с появлением в фармакологическом арсенале нового класса лекарст-

венных препаратов – пероральных антикоагулянтов, представителем которого является апиксабан (Эликвис). Апиксабан – мощный прямой ингибитор фактора свертываемости крови Ха (совместно с фактором свертывания V и ионами кальция образует ферментный комплекс, выполняющий в организме млекопитающих функцию активатора протромбина). Апиксабан селективно обратимо блокирует активный центр фермента вне зависимости от присутствия антитромбина III, ингибирует свободный и связанный фактор Ха, подавляет активность протромбиназы. В результате угнетения активности фактора Ха апиксабан предупреждает образование тромбина и, соответственно, тромбов. Апиксабан непосредственно не обладает прямым влиянием на агрегацию тромбоцитов, однако способен опосредованно ингибировать их агрегацию, индуцированную тромбином.

Апиксабан предназначен для перорального применения, при его назначении изменяются показатели системы свертывания крови, наблюдается удлинение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинного времени, увеличивается значение МНО. Вместе с тем изменения указанных показателей при пероральном применении терапевтических доз препарата незначительны и не являются постоянными. Вследствие этого лабораторный контроль указанных параметров с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется.

Возможность применения апиксабана и его безопасность при назначении с целью предупреждения КЭИИ достаточно полно изучены в ходе рандомизированных клинических исследований. Одним из наиболее значимых исследований является AVERROES, носившее дизайн рандомизированного двойного слепого, в которое были включены 5999 пациентов с ФП и как минимум одним фактором риска ИИ (среднее значение по CHADS₂ – 2,1 балла), имевшие противопоказание к назначению антагонистов витамина К [15]. Больные получали апиксабан (5 мг 2 раза в сутки) или ацетилсалициловую кислоту – АСК (81–324 мг/сут). Первичными конечными точками рассматривались КЭИИ или другие системные эмболии, средний период наблюдения составил 1,1 года (к этому сроку различия между группами достигли достоверного характера и было убедительно продемонстрировано преимущество апиксабана). Было установлено, что в группе больных, принимавших апиксабан, указанные события развились у 51 пациента (1,6% в год), тогда как в группе, получавшей АСК, – у 113 больных (3,7% в год); относительный риск (ОР) 0,45; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,62; $p < 0,001$. Смертность составила 3,5% в год в группе апиксабана и 4,4% в год – в группе АСК (ОР 0,79; 95% ДИ 0,62–1,02; $p = 0,07$). В группе, получавшей апиксабан, было зарегистрировано 44 случая больших кровотечений (1,4% в год) и у 39 больных (1,2% в год) – в группе АСК (ОР 1,13; 95% ДИ 0,74–1,75; $p = 0,57$). Таким образом, результаты исследования убедительно продемонстрировали более высокую эффективность апиксабана по сравнению с АСК в отношении предупреждения КЭИИ и безопасности применения и показали возможность применения апиксабана с целью профилактики КЭИИ у пациентов с невозможностью назначения антагонистов витамина К, при том что риск геморрагических осложнений разной локализации не повышался.

В последующем исследование было продолжено с целью оценки риска развития КЭИИ и основных типов геморрагических осложнений (тяжелые кровотечения, внутричерепные кровоизлияния), но уже с открытым дизайном [16]. Продолжительность открытой фазы исследования составила от 2,5 до 3,5 года (медиана – 3,0 года). Частота КЭИИ и системных эмболий иной локализации составила 1,0% в год, тяжелых кровотечений – 1,2% в год, геморрагического инсульта – 0,3% в год. После внесения соответствующих поправок в ходе статистического анализа оказалось, что значе-

ния перечисленных показателей существенно не отличались от таковых, полученных в ходе двойного слепого исследования. Таким образом, была подтверждена достаточная эффективность аписабана как средства предупреждения системных эмболий, в том числе КЭИИ, при достаточной степени безопасности лечения.

Интерес вызывают проблемы эмболического инсульта с неустановленным источником (*англ.* embolic strokes of undetermined source – ESUS), причиной которого могут быть как патология сердца, так и атеросклеротическое поражение крупных артерий и дуги аорты, в том числе артерио-артериальных эмболий [17]. Неоднократно предпринимались попытки сравнения эффективности антитромбоцитарных препаратов (АСК) и антикоагулянтов (варфарин) с целью предупреждения ESUS [18, 19]. Вместе с тем результаты исследований WASID, SAMMPRIS и некоторых других не смогли продемонстрировать преимущества того или иного способа предупреждения ИИ. В этой связи значительный интерес представляет начатое в 2019 г. рандомизированное клиническое исследование ARCADIA (*англ.* AtRial Cardio-pathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke trial), посвященное оценке предположения о большей эффективности применения аписабана по сравнению с АСК с целью предупреждения повторного ИИ у пациентов с ESUS и признаками предсердной кардиопатии [20].

Принимая во внимание нарастание с возрастом заболеваемости ФП, значительный интерес представляет вопрос о применении аписабана у пожилых пациентов [21]. Применение антикоагулянтов у данной категории больных представляет собой сложную задачу, учитывая высокий риск развития нежелательных побочных явлений, а также высокую вероятность лекарственных взаимодействий в случае необходимости одновременного приема нескольких лекарственных препаратов в условиях нарушения их метаболизма и элиминации из организма. Решению данной проблемы было посвящено исследование, в ходе которого были проанализированы результаты применения разных антикоагулянтов у 24 тыс. пациентов в возрасте старше 75 лет (32 клинических исследования) [22]. Для оценки возможности применения разных препаратов использовался классификатор FORTA (Fit FOR The Aged), позволяющий оценить целесообразность и необходимость применения лекарственных средств у пациента пожилого и старческого возраста [23]. Результаты исследования показали, что применение аписабана оказалось максимально благоприятным, а его назначение является абсолютно показанным (класс А) у данного контингента больных. Применение других антикоагулянтов – неантагонистов витамина К (дабигатран, эноксабан) и варфарина – также продемонстрировало свою эффективность, однако оно оказалось менее безопасным вследствие повышенного риска геморагических осложнений.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о возможности применения препарата Эликвис (аписабан) с целью предупреждения КЭИИ как эффективного и относительно безопасного лекарственного средства. В настоящее время, в соответствии с приказом Минздрава России [24], Эликвис в дозировке 2,5 и 5 мг включен в список лекарственных препаратов для реализации государственной программы по борьбе с сердечно-сосудистым заболеванием, закупаемых для амбулаторных пациентов из федерального и/или регионального бюджета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Li L, Scott CA, Rothwell PM on behalf of the Oxford Vascular Study. Trends in Stroke Incidence in High-Income Countries in the 21st Century Population-Based Study and Systematic Review. *Stroke* 2020; 51: 34–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028484
- A unified European action plan on stroke. Editorial. *Lancet Neurol*. Published online November 9, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30409-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30409-9)
- Arnett DK, Blumenthal S, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140: e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
- Резник Е.В., Джиоева О.Н., Камчатнов П.Р., Никитин И.Г. Вторичная профилактика инсульта: взгляд терапевта и кардиолога. *Неврология и ревматология. Consilium Medicum (Прил.)*. 2019; 1: 12–24.
[Reznic E.V., Dzhioeva O.N., Kamchatnov P.R., Nikitin I.G. Secondary prevention of stroke: the view of a therapist and cardiologist. *Neurology and Rheumatology. Consilium Medicum (Suppl.)*. 2019; 1: 12–24 (in Russian).]
- Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антитромбоцитарных средств. *Атеротромбоз*. 2016; 2: 97–8. DOI: 10.21518/2307-1109-2016-2-89-97
[Parfenov V.A., Verbitskaya S.V. Prevention of recurrent non-cardioembolic ischemic stroke based on antiplatelet agents. *Atherothrombosis*. 2016; 2: 97–8. DOI: 10.21518/2307-1109-2016-2-89-97 (in Russian).]
- Rosales JS, Alet MJ, Pujol Lereis VA, Ameriso SF. Fall in the Proportion of Atherothrombotic Strokes During the Last Decade. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29 (12): 105257. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105257
- Клочихина О.А., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. и др. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (8): 5–12. DOI: 10.17116/nevro20191190825
[Klochihina O.A., Stakhovskaya L.V., Polunina E.A. et al. Epidemiology and prognosis of the level of morbidity and mortality from stroke in different age groups according to the territorial-population register. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 119 (8): 5–12 (in Russian).]
- Svensen E, Engdahl J, Al-Khalili F et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation* 2015; 131: 2176–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343
- Healey J, Alings M, Ha A et al. Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients. *Circulation* 2017; 136: 1276–83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028845
- Tayal A, Tian M, Kelly K et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 2008; 71: 1696–701. DOI: 10.1212/01.wnl.0000325059.86313.31
- Jowett S, Bryan S, Mant J et al. Cost effectiveness of warfarin versus aspirin in patients older than 75 years with atrial fibrillation. *Stroke* 2011; 42 (6): 1717–21. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.600767
- Niska R, Han B. Anticoagulation for Patients with Atrial Fibrillation in Ambulatory Care Settings. *Am Board Fam Med* 2009; 22: 299–306. DOI: 10.3122/jabfm.2009.03.080218
- Giralt-Steinhilber E, Cuadrado-Godia E, Ois Á et al. Comparison between CHADS2 and CHA2DS2-VASc score in a stroke cohort with atrial fibrillation. *Eur J Neurol* 2013; 20 (4): 623–8. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03807.x
- Mercaldi CJ, Ciarametaro M, Hahn B et al. Cost Efficiency of Anticoagulation With Warfarin to Prevent Stroke in Medicare Beneficiaries With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke* 2011; 42 (1): 112–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592907
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyne C et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 806–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432
- Benz AP, Eikelboom JW, Yusuf S et al. Long-Term Treatment with Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation: Outcomes during the Open-Label Extension following AVERROES. *Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1717115
- Hart RG, Diener HC, Coutris S et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7
- Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305–16. DOI: 10.1056/NEJMoa043033
- Amarenco P, Davis S, Jones E et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke* 2014; 45: 1248–57. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004251
- Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell D et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke (ARCADIA) randomized trial: Rationale and Methods. *Int J Stroke* 2019; 14 (2): 207–14. DOI: 10.1177/1747493018799981
- De Bruijn R, Heeringa J, Wolters F et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1288–94. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2161
- Wehling M, Collins R, Gil VM et al. Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging* 2017; 34 (7): 499–507. DOI: 10.1007/s40266-017-0466-6
- Pazan F, Weiss C, Wehling M. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging* 2018; 35: 61–71. DOI: 10.1007/s40266-017-0514-2

24. Приказ Минздрава России №1н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях...» от 09.01.2020.

[Order of the Ministry of health of the Russian Federation №1n "On approval of the list of medicines for medical use to provide for one year in outpatient conditions..." dated 09.01.2020 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

Осмаева Зарета Хамзатовна – ассистент каф. неврологии и психиатрии, Медицинский институт ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет». E-mail: osmaeva-z79@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0889-4227

Чугунов Александр Вильмирович – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: warmtree@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4506-8095

Pavel R. Kamchatnov – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

Zareta Kh. Osmaeva – Assistant, Chechen State University. E-mail: osmaeva-z79@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0889-4227

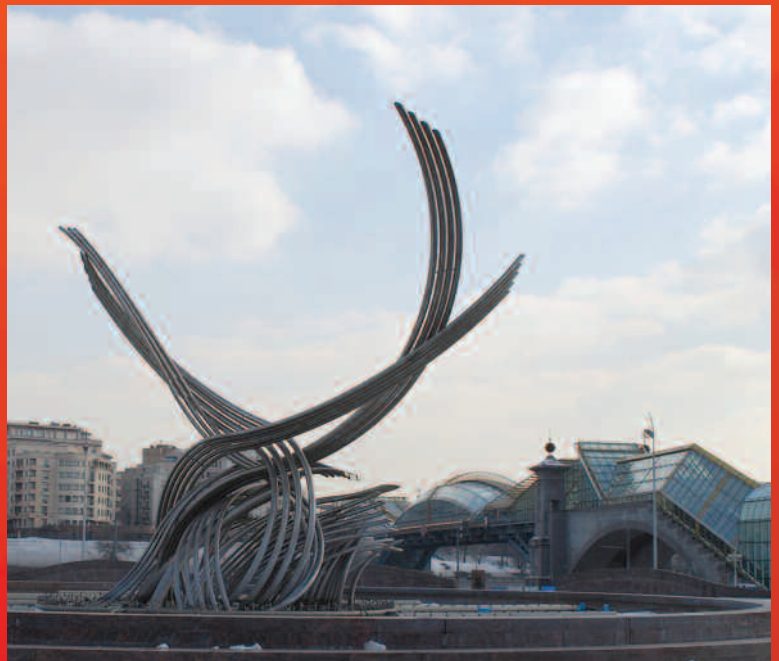
Aleksandr V. Chugunov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: warmtree@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4506-8095

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ



ОНЛАЙН

XI

M O S C O W

19–21 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2020

M O S C O W

XI Interdisciplinary
International Congress
«Manage Pain»

XI Междисциплинарный
Международный Конгресс
«Управляй Болью»

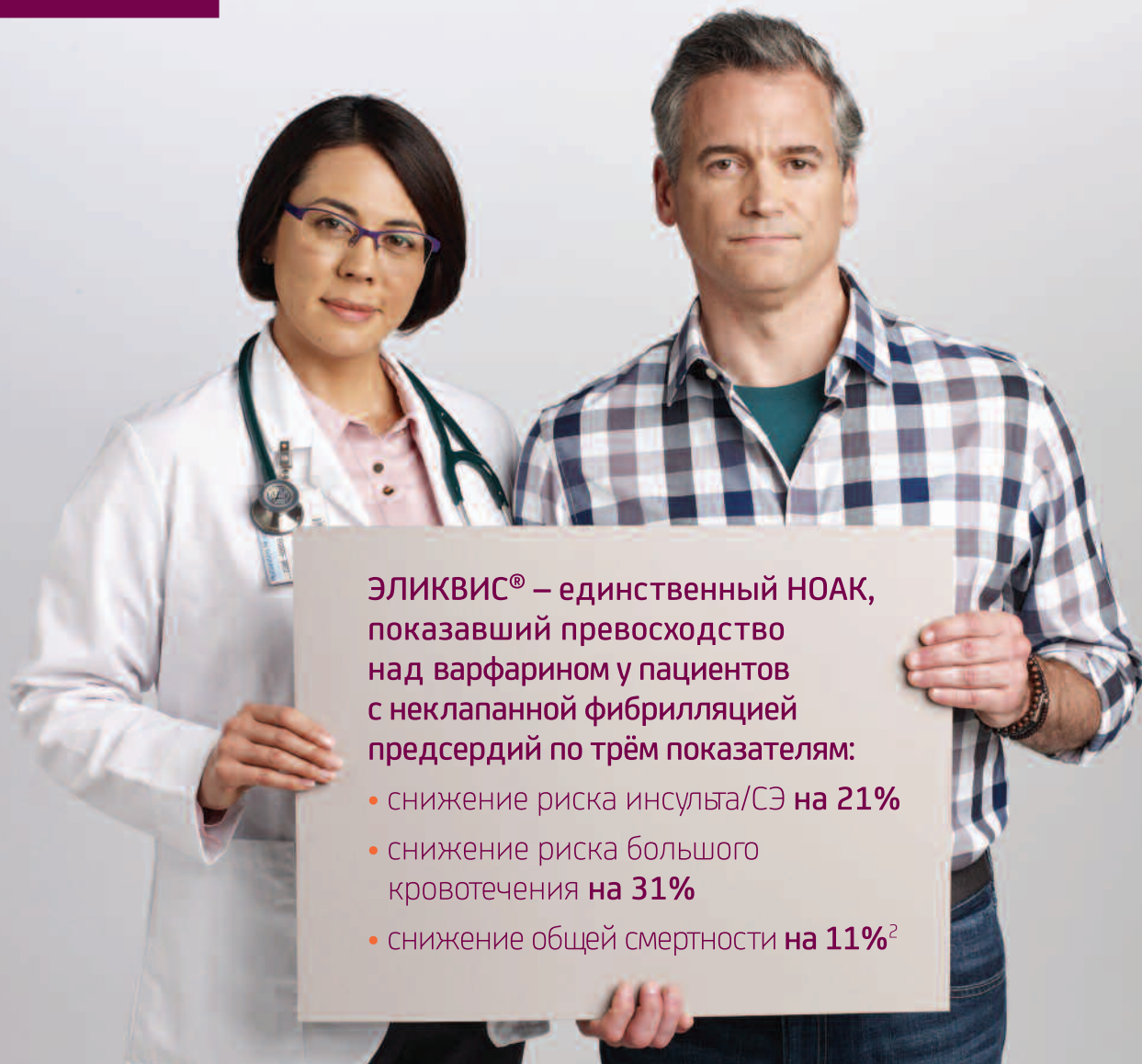
www.managepain.ru/congress



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЭЛИКВИС®
апиксабан

ПРОСТОЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ВСЕХ ПОКАЗАНИЯХ¹



**ЭЛИКВИС® – единственный НОАК,
показавший превосходство
над варфарином у пациентов
с неклапанной фибрилляцией
предсердий по трём показателям:**

- снижение риска инсульта/СЭ на **21%**
- снижение риска большого кровотечения на **31%**
- снижение общей смертности на **11%**²

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавнее перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавнее перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженное внутриспинальное или внутримозговое изменение сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НОГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (энксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное,

кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 31.05.2019.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, 2. Granger C.B. et al. N J Med. 2011; 365: 981–992.



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru

Реклама



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru

PP-ELI-RUS-0774 19.11.2019

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы¹⁻⁵
- Улучшает когнитивные функции при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях головного мозга^{6,7}
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии¹



Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтеррах, Австрия. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

1. Muresanu D. F., Heiss W. D., Hoemberg V., Guehkt A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C. C., Wei S. T., Tsai S. C., Chen X. X., Cho D. Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec; 27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;7(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guehkt A. B., Moessler H., Novak P. H., Gusev E. I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J. V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347;

**Quality from
Austria.**

Trusted partner for
over 2 million
patients.



ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»
107061, Москва, Преображенская пл., дом 8
Телефон: +7 (495) 933 87 02

Факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
http://cerebrolysin.ru

При возникновении любых неблагоприятных последствий применения препарата, необходимо обратиться к лечащему врачу или в офис компании
Телефон: +7 (969) 051 01 53 E-mail: drugsafety.ru@everpharma.com

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERERUS\2020\02\385
Реклама