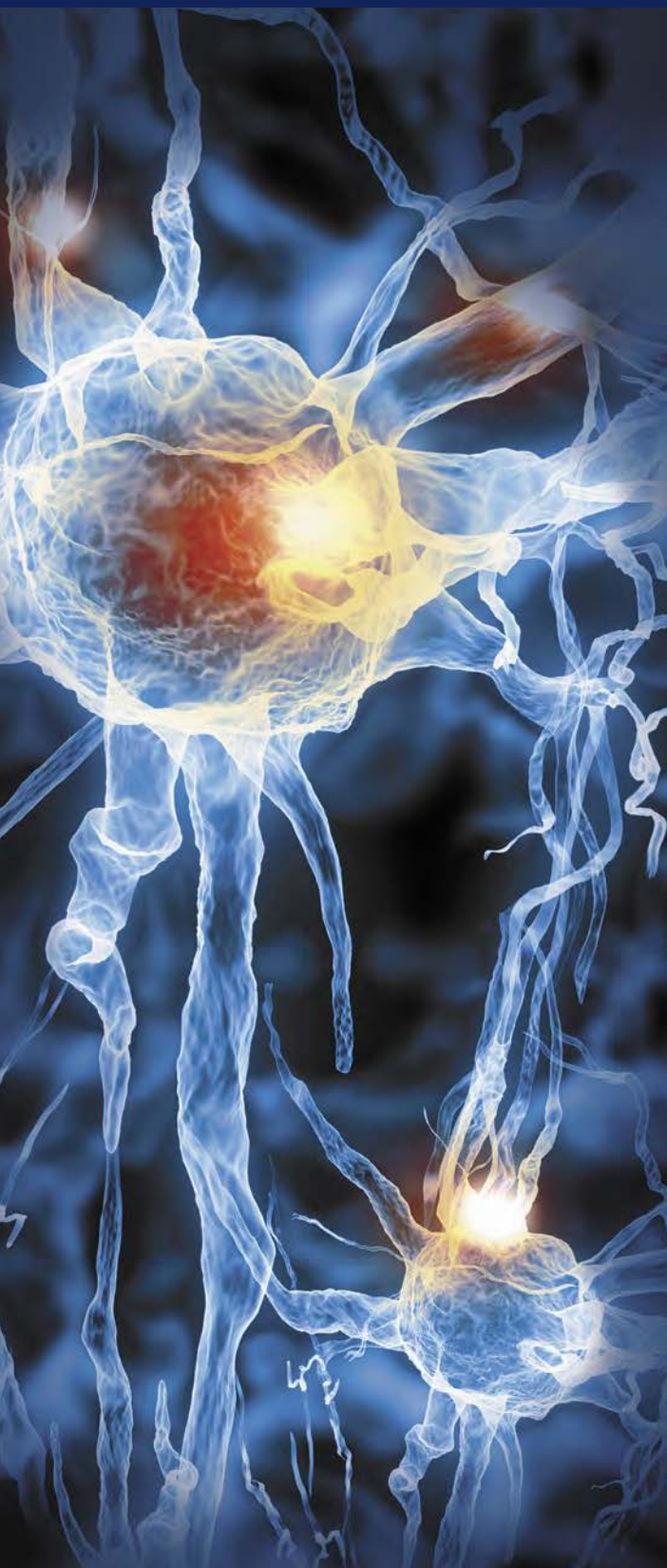


CONSILIUM MEDICUM

Том 23, №2, 2021

VOL. 23, No. 2, 2021

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Стратегии повышения эффективности лечения лакунарного инсульта

Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18–50 лет

Отек головного мозга: от истоков описания к современному пониманию процесса

Медицинский логопед в мультидисциплинарной реабилитационной команде

Рефидинг-синдром и его профилактика у больных нервной анорексией

Рецидивирующая головная боль

Парадигмы современной эпилептологии

Эффективность роботизированной механотерапии при рассеянном склерозе

Факторы риска переломов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями

Дистальный артрогрипоз 5-го типа

Посвящается памяти доктора медицинских наук, профессора Л.В. Стаховской

CONSILIUM
MEDICUM

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 базы данных ВИНТИ РАН, Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's 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, 2021, том 23, №2

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: 36 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consiliummedicum.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. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Юлия Агафонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Светлана Каргина

+7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



CONSILIUM MEDICUM

consilium.orscience.ru

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

Vol. 23, No. 2, 2021

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, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), 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, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum 2021, Volume 23, No. 2

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 №ФЧ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 36 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

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

consiliummedicum.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. 2021.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

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

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Yuliya Agafonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Svetlana Kargina
+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 31b4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Mariia Manziuk

Design and layout:

Sergey Sirotin

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

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)
 Сычёв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушколова 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)
 Лихтерман 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)
 Забиров 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. Ilina, 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. Tsylin, 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. Sinitsyn, 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)
 Alexander 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. Zabiroy, 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

Стратегии повышения эффективности лечения лакунарного инсульта М.Ю. Максимова, А.С. Айрапетова	ОБЗОР 115
Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18–50 лет Н.А. Пизов, О.А. Скачкова, Н.В. Пизова, Н.С. Баранова	ОБЗОР 122
Изучение эффективности и безопасности препарата диметилкобобутилфосфонилдиметилат в комплексной терапии у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта Ю.А. Белова, С.В. Котов	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 127
Отек головного мозга: от истоков описания к современному пониманию процесса В.В. Гудкова, Е.И. Кимельфельд, С.Е. Белов, Е.А. Кольцова, Л.В. Стаховская	ЛЕКЦИЯ 131
Медицинский логопед в мультидисциплинарной реабилитационной команде. Практический опыт Клиники Института Мозга А.А. Белкин, Ю.Б. Белкина, С.С. Прудникова, Е.Ю. Скрипай, Е.В. Ермакова, А.С. Якимова, Ю.С. Барышникова, Ю.А. Ладейщикова, Т.В. Никитенко, Е.А. Пинчук, Т.Ю. Сафонова	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 136
Рефидинг-синдром и его профилактика у больных нервной анорексией В.М. Луфт, Е.Ю. Тявокина, А.М. Сергеева, А.В. Лапицкий	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 144
Практический подход к диагностике рецидивирующих головных болей и возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов Г.Р. Табеева, Е.А. Кирьянова	ОБЗОР 148
Парадигмы современной эпилептологии О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд, А.В. Лебедева, Г.Г. Авакян, О.М. Олейникова, А.А. Савенков	ЛЕКЦИЯ 154
Изучение эффективности роботизированной механотерапии с применением экзоскелета для нижних конечностей у пациентов с нарушением функции ходьбы при рассеянном склерозе А.А. Геворкян, С.В. Котов, В.Ю. Лиждвой, А.М. Барышев	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 161
Витамин D и рассеянный склероз В.Р. Череданова, И.А. Чабин, Р.Ц. Бембеева	ОБЗОР 165
Факторы риска переломов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями В.Н. Шишкова, О.В. Косматова, И.А. Скрипникова, О.М. Драпкина	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 170
Клинико-фармакологические особенности различных форм оригинального ибупрофена при лечении заболеваний, проявляющихся болью М.В. Пчелинцев	ОБЗОР 175
Дистальный артрогрипоз 5-го типа – артрогрипоз с офтальмоплегией, полиневропатией. Клинический случай О.П. Сидорова, С.В. Котов, Н.С. Демикова, Е.В. Бородатая, И.А. Василенко	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 181
Клиническое исследование ARISTOTLE отмечает десятилетний юбилей	ПРЕСС-РЕЛИЗ 184
Научно-практическая конференция «Салиховские чтения», посвященная 80-летию со дня рождения профессора И.Г. Салихова	ПОСТРЕЛИЗ 186
Памяти Людмилы Витальевны Стаховской	НЕКРОЛОГ 188

Contents

Strategies to enhance the treatment of lacunar stroke	REVIEW
Marina Yu. Maksimova, Aleksandra S. Airapetova	115
Traditional and rare causes of ischemic stroke in 18 to 50-year old persons	REVIEW
Nikolai A. Pizov, Olga A. Skachkova, Nataliia V. Pizova, Natalia S. Baranova	122
Study of the efficacy and safety of dimethyloxobutylphosphonyldimethylate in complex therapy of patients with the consequences of ischemic stroke	ORIGINAL ARTICLE
Yuliana A. Belova, Sergey V. Kotov	127
Cerebral edema: from the origins of the description to the modern understanding of the process	LECTURE
Valentina V. Gudkova, Ekaterina I. Kimelfeld, Stanislav E. Belov, Evgeniia A. Koltsova, <u>Ludmila V. Stakhovskaya</u>	131
A medical speech therapist in a multidisciplinary rehabilitation team. Practical experience of the Clinic of the Brain Institute	ORIGINAL ARTICLE
Andrei A. Belkin, Yuliia B. Belkina, Svetlana S. Prudnikova, Elena Yu. Skripai, Elena V. Ermakova, Anna S. Iakimova, Yulia S. Baryshnikova, Yuliia A. Ladeishchikova, Tatiana V. Nikitenko, Elena A. Pinchuk, Tatiana Yu. Safonova	136
Refeeding syndrome and its prevention in patients with anorexia nervosa	ORIGINAL ARTICLE
Valerii M. Luft, Elena Iu. Tyavokina, Anastasiia M. Sergeeva, Aleksei V. Lapitsky	144
Practical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in relieving recurrent headaches	REVIEW
Gyuzyal R. Tabeeva, Ekaterina A. Kiryanova	148
Paradigms of modern epileptology	LECTURE
Oganes L. Badalian, Sergei G. Burd, Anna V. Lebedeva, Georgii G. Avakian, Olga M. Oleinikova, Aleksei A. Savenkov	154
The study of the efficiency of robotic mechanotherapy with the use of an exoskeleton for the lower extremities in patients with multiple sclerosis with impaired walking function	ORIGINAL ARTICLE
Armen A. Gevorkyan, Sergei V. Kotov, Viktoriia Yu. Lizhdvoy, Artem M. Baryshev	161
Vitamin D and multiple sclerosis	REVIEW
Viktoriia R. Cheredanova, Ivan A. Chabin, Raisa Ts. Bembeeva	165
Risk factors for fractures in patients with cerebrovascular disease	ORIGINAL ARTICLE
Veronika N. Shishkova, Olga V. Kosmatova, Irina A. Skripnikova, Oksana M. Drapkina	170
Clinical pharmacological particular qualities of original ibuprofen different forms in treatment of diseases manifesting by pain	REVIEW
Mikhail V. Pchelintsev	175
Distal arthrogryposis type 5 – arthrogryposis with ophthalmoplegia, polyneuropathy. Case Report	CASE REPORT
Olga P. Sidorova, Sergey V. Kotov, Natalya S. Demikova, Elena V. Borodataya, Irina A. Vasilenko	181
The ARISTOTLE trial celebrates 10 years	PRESS RELEASE
	184

Стратегии повышения эффективности лечения лакунарного инсульта

М.Ю. Максимова[✉], А.С. Айрапетова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

К наиболее частым причинам лакунарного инсульта (ЛИ) относятся изменения интрацеребральных (перфорирующих) артерий, характерные прежде всего для артериальной гипертонии. В представленном обзоре с современных позиций освещены стратегии повышения эффективности лечения при ЛИ. Ведение пациентов с ЛИ проводится по общим принципам, используемым при ишемическом инсульте, и включает проведение системного тромболизиса в остром периоде ЛИ и профилактику повторного инсульта. Выбор препарата для антитромботической терапии при ЛИ основывается на оценке рисков развития интрацеребральных гематом и системных геморрагических осложнений. Комбинированная антиагрегантная терапия при ЛИ не превосходит по эффективности терапию ацетилсалициловой кислотой, однако увеличивает риск развития интрацеребральных гематом.

Ключевые слова: лакунарный инсульт, церебральная микроангиопатия, болезнь мелких церебральных сосудов, лечение

Для цитирования: Максимова М.Ю., Айрапетова А.С. Стратегии повышения эффективности лечения лакунарного инсульта. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 115–121. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200695

REVIEW

Strategies to enhance the treatment of lacunar stroke

Marina Yu. Maksimova[✉], Aleksandra S. Airapetova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Lacunar stroke (LS) is caused mainly by pathological changes in the small intracerebral (perforating) arteries, which are typical for arterial hypertension primarily. The current review highlights actual treatment strategies to LS. The management of patients with LS is carried out in accordance with the general approaches for ischemic stroke treatment and includes acute reperfusion and prevention of recurrent stroke. The choice of antithrombotic therapy in patients with LS is based on assessment of intracerebral hemorrhage and systemic bleeding risks. Dual antiplatelet therapy in patients with LS is not provide a significant benefit beyond aspirin monotherapy, increasing intracerebral hemorrhage risk.

Keywords: lacunar stroke, cerebral microangiopathy, cerebral small vessel disease, treatment

For citation: Maksimova MYu, Airapetova AS. Strategies to enhance the treatment of lacunar stroke. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 115–121. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200695

Среди основных подтипов ишемического инсульта (ИИ) уточненного генеза частота лакунарного инсульта (ЛИ) составляет 20–30% [1]. Согласно классификации ФГБНУ НЦН и международным критериям TOAST для ЛИ характерны [1–3]:

- 1) развитие лакунарного синдрома;
- 2) отсутствие общемозговых и менингеальных симптомов, эпилептических приступов, а также нарушений высших корковых функций при локализации малых глубинных инфарктов (МГИ) в доминантном полушарии;
- 3) предшествующая артериальная гипертония (АГ) и/или сахарный диабет (СД);
- 4) локализация инфарктов величиной до 15 мм в диаметре в базальных ядрах, внутренней капсуле, белом веществе полушарий большого мозга, таламусе, базилярной части моста мозга, белом веществе и ядрах мозжечка;
- 5) отсутствие источников тромбоэмболии артерий мозга из сердца или атеросклероза брахиоцефальных артерий ≥50% на стороне инфаркта мозга.

Помимо ЛИ в основе развития таких неврологических синдромов, как мультиинфарктная деменция, паркинсонизм, псевдобульбарный синдром, лежит церебральная микроангиопатия (ЦМА) [1, 2, 4, 5]. В крупных популяционных ис-

следованиях установлено, что наиболее значимым фактором риска развития и прогрессирования ЦМА является АГ [6].

К нейровизуализационным маркерам ЦМА, выявляемым при магнитно-резонансной томографии (МРТ), относят малые субкортикальные инфаркты в глубинных отделах мозга, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства, сидероз поверхности коры полушарий большого мозга, уменьшение объема и массы головного мозга (так называемую атрофию мозга). В современных нейровизуализационных критериях ЦМА STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) существует четкое разделение лакун и малых субкортикальных инфарктов [7]. Такое разделение отражает, что не все малые субкортикальные инфаркты приводят к формированию лакун [2].

Как правило, возникновение лакунарного инфаркта клинически проявляется развитием очаговой неврологической симптоматики, однако в части случаев лакунарные инфаркты являются бессимптомными и становятся «случайной находкой» при проведении МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений [1, 2].

Согласно критериям STRIVE величина малого субкортикального инфаркта может достигать 20 мм в диаметре, при

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: ncnmaksimova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7682-6672

Айрапетова Александра Сергеевна – аспирант, мл. науч. сотр. 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. E-mail: aairapetova.yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9397-3746

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

Aleksandra S. Airapetova – Graduate Student, Research Center of Neurology. E-mail: aairapetova.yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9397-3746

этом локализация инфаркта соответствует бассейну кровоснабжения интрацеребральной артерии [7]. Инфаркты, расположенные в базальных ядрах, величина которых превышает 20 мм, исключены из критериев STRIVE, поскольку могут являться следствием окклюзии одновременно нескольких интрацеребральных артерий.

Лакуны, формирующиеся вследствие образования малых субкортикальных инфарктов, представляют собой заполненные цереброспинальной жидкостью очаги округлой формы величиной от 3 до 15 мм в диаметре. В отличие от расширенных периваскулярных пространств лакуны характеризуются наличием гиперинтенсивного в режиме T2 кольца по периферии очага [7, 8]. Типичной локализацией лакун являются глубокие отделы белого вещества полушарий большого мозга, однако в недавно опубликованном исследовании M. Pasi и соавт. (2017 г.) [9] описаны лобарные лакуны в затылочных и теменных областях, вероятнее всего, обусловленные церебральной амилоидной ангиопатией (ЦАА). Следует отметить, что лакуны достаточно часто выявляются при проведении нейровизуализационного обследования пациентов, не имеющих какой-либо очаговой неврологической симптоматики. Вместе с тем наличие лакун в значительной степени повышает риск развития у пациентов инсульта и сосудистых когнитивных нарушений.

В последние годы особое внимание исследователей привлекают МГИ величиной от 0,2 до 3 мм. Как правило, такие инфаркты обнаруживаются при патологоанатомических исследованиях [1, 2, 10], а также при проведении МРТ головного мозга на томографах с высокой разрешающей способностью магнитного поля [11]. Наиболее часто микроинфаркты, количество которых у одного пациента может достигать сотен и тысяч [1, 2], выявляются у лиц с когнитивными нарушениями и являются предикторами развития сосудистой деменции. Следует отметить, что подходы к терапии при МГИ не отличаются от подходов, применяемых при ЛИ. Вместе с тем при обнаружении у пациента МГИ (за исключением случаев их сочетания с микрогематомами) диагностика для выявления потенциальных источников кардиогенной тромбоэмболии является обязательной [2].

Основные направления ведения пациентов с ЛИ включают проведение системного тромболизиса в остром периоде инсульта, профилактику повторного инсульта и раннее начало реабилитационных мероприятий [1].

Выбор препарата для антитромботической терапии основывается на оценке рисков развития интрацеребральных гематом (ИГ) и системных геморрагических осложнений. ЦМА представляет собой фактор риска развития повторных ИГ [2, 12], характеризующихся высокими показателями смертности [2]. Наличие таких нейровизуализационных маркеров, как микрокровоизлияния [13], гиперинтенсивность белого вещества полушарий мозга [14], расширенные периваскулярные пространства [15], сидероз поверхности коры полушарий большого мозга [13], повышает риск развития ИГ, что следует учитывать при назначении антитромботической терапии у пациентов с ЛИ.

Системный тромболизис

На основании результатов исследований NINDS, ECASS, ECASS II, ECASS III, ATLANTIS A/B, EPITHET, IST-3 пациентам с ИИ, в том числе с ЛИ, при отсутствии противопоказаний должен проводиться системный тромболизис рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) в течение 4,5 ч от начала инсульта [16].

При обсуждении проблемы тромболизиса у пациентов с ЛИ рассматриваются следующие вопросы:

1. Какова эффективность тромболизиса у пациентов с ЛИ?
2. Сопоставима ли эффективность тромболизиса у пациентов с ЛИ и у пациентов с другими подтипами ИИ?
3. Сопоставимы ли риски развития ИГ после тромболизиса у пациентов с ЛИ и у пациентов с другими подтипами ИИ?

Несмотря на отсутствие единого мнения относительно необходимости проведения тромболизиса у пациентов с ЛИ в отличие от других подтипов ИИ, результаты большинства исследований свидетельствуют о его эффективности в этой группе больных. В исследовании NINDS среди всех пациентов с ЛИ, которым проведен системный тромболизис, восстановление нарушенных функций ($mRS \leq 1$) через 3 мес после инсульта наблюдалось у 63% больных, тогда как в группе контроля – у 40% [17]. В исследовании IST-3, в котором «терапевтическое окно» для проведения тромболизиса составляло 6 ч, при оценке степени восстановления нарушенных функций у пациентов с отдельными подтипами ИИ установлено, что у пациентов с ЛИ отмечалось незначительное нарастание неврологических нарушений через 18 мес после инсульта [18]. Следует отметить, что в исследованиях NINDS и IST-3 определение подтипа ИИ проводилось на основании клинического обследования пациентов без его сопоставления с нейровизуализационными данными. При анализе результатов исследования ECASS установлено, что среди пациентов с лакунарными синдромами лакунарные инфаркты при компьютерной томографии головного мозга, выполненной через 1 нед с момента инсульта, выявлялись менее чем в 20% случаев [19]. Полученные результаты подчеркивают сложность достоверной оценки подтипа ИИ в период «терапевтического окна» при рассмотрении вопроса о необходимости проведения тромболизиса.

В нескольких исследованиях продемонстрировано, что пациенты с ЛИ, которым проводился системный тромболизис, имели более благоприятное восстановление и в более короткие сроки выписывались из стационара. В других работах получены противоположные результаты [20]. Вместе с тем следует отметить, что практически во всех исследованиях, в которых проводилось сравнение эффективности тромболизиса у пациентов с ЛИ и у пациентов с другими подтипами ИИ, она являлась сопоставимой вне зависимости от подтипа инсульта.

Механизм, который лежит в основе эффективности тромболизиса у пациентов с ЛИ, дискуссионен. Известно, что к возникновению лакунарных инфарктов у пациентов с ЦМА приводит образование тромбов *in situ* в интрацеребральных артериях [21], а также их тромбоэмболия [22]. Проведение тромболизиса способствует восстановлению кровотока в интрацеребральных артериях и восстановлению перфузии в области ишемии.

Что касается возникновения ИГ после тромболизиса, результаты крупных рандомизированных исследований являются противоречивыми: в некоторых исследованиях указывается на высокий риск развития ИГ, в других работах – на низкий риск развития ИГ при ЛИ по сравнению с другими подтипами ИИ. Следует отметить, что в некоторых работах не проводилась сравнительная оценка исходов инсульта у пациентов с ЛИ в зависимости от проведения тромболизиса. В связи с этим достаточно сложно сделать окончательный вывод о том, является ли восстановление пациентов с ЛИ следствием проведения тромболизиса или более благоприятного течения ЛИ по сравнению с другими подтипами ИИ. Несмотря на это, польза от проведения тромболизиса превышает риск развития ИГ, в связи с чем тромболизис должен проводиться пациентам с ЛИ при отсутствии противопоказаний [16].

Антикоагулянтная терапия

В ряде работ показано, что гиперинтенсивность белого вещества полушарий большого мозга, представляющая собой один из маркеров ЦМА, является фактором риска возникновения ИГ. В исследовании SPIRIT установлено, что лейкоареоз является фактором риска развития ИГ у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), принимающих антикоагулянты [23]. Из сказанного следует, что пациентам с лейкоареозом не следует назначать антикоагулянтную терапию в случае отсутствия показаний к ее проведению.

В нескольких работах изучались безопасность и эффективность подкожного введения гепарина у пациентов в остром периоде ЛИ. Так, в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании IST (n=19 435) в течение первых 14 дней с момента инсульта 1-й группе пациентов проводилось подкожное введение нефракционированного гепарина в дозах 5000 МЕ или 12 500 МЕ 2 раза в сутки; 2-й группе больных назначалась ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 300 мг/сут. В течение 14-дневного периода наблюдения в группе пациентов, находящихся на терапии гепарином, частота повторного ИИ ниже, чем в группе сравнения (2,9% против 3,8%), однако частота развития ИГ выше, чем у пациентов, находящихся на терапии АСК (1,2% против 0,4%). В обеих группах наблюдалось снижение летальности в течение первых 14 дней с момента инсульта. При оценке через 6 мес различий в смертности и степени восстановления нарушенных функций в двух группах больных не установлено, однако в группе пациентов, которым гепарин вводился в более высоких дозах, отмечалось увеличение риска развития ИГ и системных геморрагических осложнений. Стоит отметить, что среди всех пациентов, включенных в исследование IST, у 24% диагностирован ЛИ, однако сравнение исходов ИИ в зависимости от его подтипа не проводилось [24].

Аналогичные результаты получены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании TOAST, в котором пациентам (n=1281), поступившим в стационар в первые 24 ч с момента инсульта, в течение первых 7 дней проводилась терапия низкомолекулярными гепаринами (данапароид натрия) [25]. Несмотря на то, что через 7 дней в группе пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, отмечалось более быстрое восстановление нарушенных функций, через 90 дней различий между группами не выявлялось. Как и в исследовании IST, в группе пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, наблюдалось увеличение риска развития ИГ в течение первых 10 дней от начала инсульта. Среди всех пациентов, включенных в исследование TOAST, ЛИ диагностирован у 24,5% пациентов в основной группе и у 23,3% – в группе сравнения. Через 3 мес после инсульта в группе ЛИ частота благоприятных исходов выше, чем у пациентов с другими подтипами ИИ, при этом различий между пациентами с ЛИ, получавшими и не получавшими антикоагулянтную терапию, не установлено. Учитывая сказанное, применение гепарина в остром периоде ЛИ является нецелесообразным.

Изучение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии в рамках профилактики повторного инсульта у пациентов, перенесших ЛИ, проводилось в исследовании WARSS, согласно результатам которого назначение антикоагулянтов также являлось нецелесообразным [26]. В течение 30 дней с момента инсульта одной группе больных с «некардиоэмболическим» ИИ назначался варфарин с достижением диапазона международного нормализованного отношения 1,4–2,8, другой группе – АСК в дозе 325 мг/сут. ЛИ диагностирован у >55% пациентов. При оценке через 2 года установлено, что повторный ИИ развивался у 17,8% пациентов, находившихся на терапии варфарином, и у 16% в группе сравнения (относительный риск – ОР 1,13, доверительный интервал 0,92–1,38). Частота развития больших кровотечений также выше в группе пациентов, которым назначался варфарин (2,22 против 1,49 на 100 пациенто-лет). Значимых различий в степени постинсультного восстановления между группами пациентов, получающих варфарин и АСК, не установлено. Сходные результаты получены в двухлетнем проспективном исследовании А. Evans и соавт. (2001 г.), в котором проводили анализ подтипов ИИ у пациентов с ФП [27]. Назначение варфарина с достижением диапазона международного нормализованного отношения 2,0–3,0 снижало риск развития повторного ИИ у пациентов с кардиогенным эмболическим инсультом, но не у лиц с ЛИ. Кроме того, пациенты,

находящиеся на терапии варфарином, имели более высокий риск развития геморрагических осложнений по сравнению с группой, принимающей АСК (2,5% против 0,6%, $p<0,05$).

Назначение антикоагулянтной терапии пациентам с ЦАА, перенесшим ИИ, является противопоказанным, даже в случаях наличия у них ФП. Выявление таких нейровизуализационных маркеров, как лобарные гематомы и сидероз поверхности коры полушарий большого мозга, позволяет предположить наличие у пациента ЦАА и высокого риска развития системных геморрагических осложнений, ассоциированных с антикоагулянтной терапией. При наличии у больного ≥ 5 церебральных микрогематом риск развития больших ИГ возрастает в 5–14 раз [28]. Ввиду сказанного у пациентов, имеющих показания к назначению антикоагулянтной терапии, такие как ФП, выбор терапевтической тактики должен проводиться с учетом оценки риска развития геморрагических и тромбоземболических осложнений. Для снижения риска развития ИГ у пациентов с ФП и ЦМА целесообразно рассмотрение вопроса о применении нефармакологических методов лечения, таких как эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия. Для более точной оценки риска развития ИГ у пациентов с ЦМА и ФП, находящихся на терапии антикоагулянтами нового поколения, требуется проведение дальнейших исследований. Тем не менее на основании имеющихся в настоящее время данных можно сделать вывод, что назначение антикоагулянтов нового поколения и варфарина пациентам с ЛИ нецелесообразно.

Антиагрегантная терапия

Назначение антиагрегантной терапии в остром периоде ИИ является обязательным. Наиболее изученным и безопасным препаратом является АСК. Следует воздержаться от назначения АСК перед тромболитизмом и рекомендовать ее прием через 24 ч после его проведения [16]. Применение АСК в низких дозах не приводит к увеличению риска развития ИГ. Кроме того, назначение АСК пациентам, перенесшим кровоизлияние в глубокие отделы полушарий большого мозга, не увеличивает риск развития повторных ИГ, что позволяет сделать предположение о безопасности ее применения у пациентов с ЦМА [29].

Наиболее полный объем данных, свидетельствующих об эффективности АСК у пациентов с ИИ, представлен в метаанализе Antithrombotic Trialists Collaboration (ATC), опубликованном в 2002 г. [30]. Авторами проанализировано 195 исследований, в которых проводилась оценка эффективности и безопасности АСК (по сравнению с плацебо), назначаемой для вторичной профилактики инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от сердечно-сосудистых причин. У пациентов, принимающих антиагреганты, среди которых АСК назначалась наиболее часто, отмечалось снижение риска развития ИИ на 22%. В метаанализе АТС, опубликованном в 2009 г., получены аналогичные результаты: назначение АСК приводило к снижению риска развития всех осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 19% и ИИ – на 22% [31].

Эффективность и безопасность назначения АСК в остром периоде ИИ исследовались в ранее описанном исследовании IST [24], а также в исследовании CAST [32]. В исследовании IST у пациентов, получавших АСК в дозе 300 мг/сут, через 14 дней наблюдалось снижение частоты повторного инсульта (2,8% против 3,9%; $p<0,001$), а также смертности (11,3% против 12,4%; $p=0,02$). Риск развития ИГ в группе пациентов, принимающих АСК, и в группе контроля оказался сопоставимым (0,9% против 0,8%). В рандомизированном исследовании CAST пациенты, поступившие в стационар в первые 48 ч от начала инсульта, в течение 4 нед получали АСК в дозе 160 мг/сут; в группе сравнения пациенты принимали плацебо. Согласно результатам исследования через 30 дней в группе пациентов, находившихся на терапии АСК, отмечалось снижение показателей смертности (3,3% против 3,9%; $p=0,04$) и

частоты повторного ИИ (1,6% против 2,1%; $p=0,01$). В подгруппе пациентов с ЛИ ($n=6120$), доля которых составила около 30% в каждой из групп, через 30 дней наблюдалось снижение ОР развития повторного инсульта и смертности на 10%. Следует отметить, что как в исследовании IST, так и в исследовании CAST в большинстве случаев перед рандомизацией выполнялась компьютерная томография, а не МРТ головного мозга, что ограничивало точность диагностики подтипа ИИ.

В настоящее время помимо АСК для вторичной профилактики ИИ применяются такие антиагреганты, как клопидогрел и дипиридамо́л. В многоцентровом слепом рандомизированном исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in patients at Risk of Ischaemic Events) проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности клопидогрела в дозе 75 мг/сут и АСК в дозе 325 мг/сут у пациентов с недавно перенесенным инсультом (давность инсульта – от 1 нед до 6 мес), ИМ или атеросклерозом периферических артерий [33]. Выявлено, что у пациентов, принимающих клопидогрел, частота случаев повторного инсульта через 1,9 года от начала терапии не снижалась (7,15% против 7,71%; $p=0,26$), однако отмечалось снижение частоты событий комбинированной конечной точки (ИИ, ИМ или смерти от сердечно-сосудистых причин). Кроме того, у пациентов в исследуемых группах выявлялась одинаковая частота развития геморрагических осложнений. Следует отметить, что в исследовании CAPRIE не осуществлялось разделение пациентов на подгруппы в зависимости от подтипа ИИ, в связи с чем сравнительный анализ эффективности клопидогрела и АСК у пациентов с ЛИ не проводился.

Проблема эффективности и безопасности двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у пациентов с ИИ активно обсуждается в мировой литературе. Так, в систематическом обзоре и метаанализе К. Wong и соавт. (2013 г.) показано, что при ИИ легкой степени тяжести ДААТ, назначенная в ранние сроки инсульта, может являться более эффективной, чем монотерапия антиагрегантами, не увеличивая при этом риск развития ИГ [34]. Однако авторы не проводили отдельную оценку эффективности и безопасности ДААТ в группе пациентов с ЛИ. В исследовании CHANCE проведение ДААТ (против монотерапии АСК в дозе 75 мг/сут) в течение 3 нед от возникновения симптомов инсульта в группе пациентов с малым инсультом (<4 баллов по NIHSS) или транзиторной ишемической атакой приводило к снижению частоты повторного ИИ через 3 мес (8,2% против 11,7%; $p<0,001$) и не увеличивало частоту ИГ [35]. Однако последующий анализ результатов исследования CHANCE показал, что наиболее высокая польза от проведения ДААТ наблюдалась в группе пациентов с тромбоэмболическим инсультом [36]. В исследовании POINT авторами также анализировалась эффективность ДААТ и монотерапии АСК (50–325 мг/сут), проводимых в течение 3 мес после ИИ [37]. Результаты исследования свидетельствовали об эффективности ДААТ, тем не менее через 3 мес ДААТ увеличивала риск развития больших кровотечений ($p=0,02$).

Изучение эффективности ДААТ у пациентов с ЛИ проводилось в многоцентровом двойном слепом исследовании SPS3 (The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) [38]. В исследование включены пациенты ($n=3020$) с ЛИ давностью не более 180 дней (в среднем – 2 мес), среди которых 1-я группа пациентов принимала АСК в дозе 325 мг/сут, 2-я группа – АСК и клопидогрел в дозах 325 и 75 мг/сут соответственно. В результате 3,4-летнего периода наблюдения установлено, что риск развития повторного инсульта в обеих группах не различался (2,5% при ДААТ и 2,7% при монотерапии АСК; $p=0,48$), однако наблюдалась тенденция к увеличению частоты развития ИГ в группе пациентов, находящихся на ДААТ. Частота развития системных геморрагических осложнений, наиболее часто – желудочно-кишечных кровотечений, в группе пациентов, принимающих ДААТ, почти в 2 раза превышала показатели в группе

сравнения (2,1% против 1,1%; $p<0,001$). Следует также отметить, что смертность пациентов, находящихся на ДААТ, выше, чем в группе больных, принимающих АСК (113 случаев смертельных исходов против 17 случаев; $p=0,004$).

В другоме рандомизированное исследование MATCH (The Management of AtheroThrombosis with Clopidogrel in High-risk patients) включены пациенты ($n=3148$) с недавно перенесенными (≤ 90 дней) ИИ или транзиторной ишемической атакой, которым назначались клопидогрел в дозе 75 мг/сут или АСК и клопидогрел в дозах 75 и 75 мг/сут соответственно. Среди всех пациентов, включенных в исследование, число пациентов, перенесших ЛИ, в каждой из групп составило 50% [39]. Сроки от возникновения симптомов инсульта до момента включения пациентов в исследование составили в среднем 15 дней. Через 18 мес различий в частоте наступления комбинированной конечной точки (ИИ, ИМ или смерть от ССЗ) между двумя группами не установлено. Однако в группе пациентов, находящихся на ДААТ, отмечалась более высокая частота развития ИГ и больших, преимущественно желудочно-кишечных, кровотечений.

В исследовании AICLA (Accidents Ischemiques Cerebraux Lies a l'Atherosclerose), опубликованном в 1983 г., проводилось сравнение эффективности плацебо, АСК и комбинации АСК с дипиридамо́лом. В группе пациентов, перенесших ЛИ, назначение монотерапии АСК, а также ДААТ в большей степени снижало частоту развития повторного инсульта по сравнению с плацебо [40]. Изучение эффективности дипиридамо́ла также проводилось в исследовании ESPS-2 (European Stroke Prevention Study-2), опубликованном в 1996 г. [41], и в исследовании ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial), результаты которого опубликованы в 2006 г. [42]. В работах показано снижение частоты развития повторного инсульта без увеличения риска развития ИГ. В исследовании PRO-FESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) при сравнении эффективности комбинации дипиридамо́ла и АСК в дозах 200 и 25 мг соответственно (кратность приема – 2 раза в сутки) с монотерапией клопидогрелом в дозе 75 мг/сут различий в частоте развития повторного инсульта между группами не установлено [43]. При этом в группе пациентов, принимающих ДААТ, наблюдалась более высокая частота развития ИГ, чем в группе лиц, находящихся на монотерапии клопидогрелом.

Полученные результаты позволяют предположить, что назначение ДААТ является эффективным в остром периоде ЛИ, однако продолжение терапии в течение более длительного времени приводит к увеличению риска развития системных геморрагических осложнений [44]. Следует также отметить, что, по данным исследования TARDIS, назначение тройной антиагрегантной терапии не снижает риск развития повторного инсульта, при этом в значительной степени увеличивает риск развития ИГ [45].

Помимо АСК, клопидогрела и дипиридамо́ла в ряде исследований проводилось изучение эффективности и безопасности цилостазо́ла у пациентов с ЛИ. Доказательства его эффективности продемонстрированы в японском исследовании CSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study), в котором средний срок от развития инсульта до включения пациентов в исследование составил 83 дня. У пациентов, принимающих цилостазол, по сравнению с группой плацебо отмечалось снижение риска развития инсульта на 2,3% в год (3,0% против 5,2%; $p=0,04$) [46]. В исследовании CSPS II при сравнении эффективности цилостазо́ла и АСК в группе пациентов, находящихся на терапии цилостазо́лом, наблюдалось снижение абсолютного риска развития инсульта на 0,95% в год (2,8% против 3,7%; $p=0,04$) [47]. В течение 2,4-летнего периода наблюдения среди пациентов, перенесших ЛИ (средний срок от развития инсульта до включения пациентов в исследование – 26 нед), находящихся на терапии цилостазо́лом, наблюдалась тенденция к снижению частоты

развития повторного инсульта, однако различия не имели статистической значимости (6,8% против 9,7%; $p=0,09$). Аналогичные результаты получены в исследовании CASISP (Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischemic Stroke Prevention) [48]. Авторы высказали предположение о том, что к развитию ЛИ приводят дисфункция эндотелия и нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, в связи с чем назначение пациентам цилостазола с учетом его вазодилатирующего эффекта является обоснованным. Кроме того, показано, что через 90 дней после ЛИ цилостазол снижает индекс пульсативности – ультразвуковой маркер ЦМА, определяемый при транскраниальной доплерографии.

Следует отметить, что во многих странах цилостазол не используется в качестве препарата 1-й линии по двум основным причинам:

- 1) достаточно частым побочным эффектом цилостазола, встречающимся у 10% пациентов, является головная боль;
- 2) большинство исследований, в которых изучались эффективность и безопасность цилостазола, в том числе исследование CSPS.com, проводилось в азиатских популяциях, что не позволяет экстраполировать их результаты на более широкие этнические группы.

Таким образом, на основании имеющихся на сегодняшний день данных цилостазол может рассматриваться в качестве альтернативы другим антиагрегантам, назначаемым для вторичной профилактики ЛИ при наличии у пациентов аспиринорезистентности.

Еще одним антиагрегантом, применяемым для вторичной профилактики ЛИ, является тикагрелор, который представляет собой один из препаратов 1-й линии в лечении пациентов с острым коронарным синдромом. В исследовании SOCRATES (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes; $n=13199$) проводилось сравнение эффективности и безопасности назначения пациентам с инсультом легкой степени тяжести (≤ 5 баллов по NIHSS) тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в сутки и АСК в дозе 100 мг/сут в течение 24 ч от возникновения симптомов на протяжении 3 мес. Через 90 дней в подгруппах пациентов с ЛИ значимых различий в частоте развития повторного инсульта, ИМ или смерти не установлено [49]. Частота развития ИГ в исследовании невысокая, вместе с тем значимых различий между пациентами, принимающими АСК и тикагрелор, не установлено.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Согласно имеющимся в литературе данным назначение пациентам селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) может способствовать восстановлению нарушенных вследствие инсульта функций. Так, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FLAME (Fluoxetine for Motor Recovery after Acute Ischemic Stroke) пациентам с ИИ давностью от 5 до 10 дней, имеющим двигательные нарушения, назначался флуоксетин в дозе 20 мг/сут ($n=118$) [50]. Через 90 дней в группе пациентов, находящихся на терапии флуоксетином, по сравнению с группой плацебо отмечалось значительное улучшение двигательных функций по шкале Фугл-Мейера (FMS) и снижение степени инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Следует отметить, что в исследовании FLAME ЛИ диагностирован только у 3% пациентов основной группы и у 10% пациентов группы плацебо. В недавно опубликованном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FOCUS (Fluoxetine on Functional Outcomes after Acute Stroke; $n=3127$), в котором доля пациентов с ЛИ составила 15%, оценивалась эффективность терапии флуоксетином в суточной дозе 20 мг, проводимой в течение 6 мес после инсульта. При оценке функционального статуса пациентов через 3 мес установлено, что прием флуоксетина

не влиял на степень восстановления нарушенных функций по шкале mRS, однако оценка по шкале FMS не проводилась [51]. Важно отметить, что в некоторых исследованиях сообщалось об увеличении риска развития ИГ у пациентов, находящихся на терапии СИОЗС. В работе С. Renoux и соавт. (2017 г.) показано, что риск развития ИГ являлся более высоким в первые 30 дней от начала терапии СИОЗС и при их сочетании с пероральными антикоагулянтами [52]. В метаанализе D. Hackam и соавт. также установлено, что СИОЗС повышают риск развития ИГ, однако абсолютная частота этих осложнений является низкой [53]. Таким образом, назначение флуоксетина пациентам, перенесшим ЛИ, является безопасным. Вместе с тем, учитывая, что пациенты с ЦМА подвержены повышенному риску развития ИГ, назначение флуоксетина пациентам с геморрагическим инсультом в анамнезе, наличием значительно выраженной гиперинтенсивности белого вещества полушарий большого мозга и церебральных микрогематом, а также принимающим антикоагулянты, следует проводить с осторожностью.

Контроль и коррекция артериального давления

Согласно международному консенсусу для поддержания ауторегуляции церебральной гемодинамики и перфузионного давления у пациентов с ИИ допустимым уровнем систолического артериального давления (АД) в течение первых 24 ч от начала инсульта являются показатели ≤ 220 мм рт. ст. при отсутствии проведения тромболизиса и ≤ 180 мм рт. ст. – при проведении тромболизиса [16]. Эффективность альтернативных методов лечения, направленных на увеличение объема мозгового кровотока за счет увеличения объема циркулирующей крови путем введения альбумина, является противоречивой. В исследовании ALIAS, посвященном изучению эффективности и безопасности высоких доз альбумина в лечении ИИ, доля пациентов с ЛИ составила 20%. Введение альбумина в течение первых 5 ч от начала инсульта не приводило к улучшению показателей по mRS или NIHSS через 3 мес, однако осложнялось развитием отека легких [54].

В настоящее время в рамках как первичной, так и вторичной профилактики ЛИ рекомендовано проведение адекватной коррекции АД. АГ увеличивает риск развития повторного инсульта в 2 раза [55].

В исследование SPS3 включены 3020 пациентов с недавно перенесенным ЛИ (≤ 180 дней от начала инсульта), подтвержденным данными МРТ [56]. Путем рандомизации сформированы группы, в одной из которых целевые показатели систолического АД составили 130–149 мм рт. ст., во второй группе – <130 мм рт. ст. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в частоте развития повторного инсульта (2,77% против 2,25%; $p=0,08$), риск развития ИГ у пациентов с показателями АД <130 мм рт. ст. ниже (0,11% против 0,29%; $p=0,03$). Принимая во внимание, что ЦМА является фактором риска развития ИГ, поддержание систолического АД на уровне <130 мм рт. ст. у пациентов, перенесших ИИ, является обоснованным.

Контроль и коррекция гипергликемии

В соответствии с современными рекомендациями коррекция гипергликемии является важным компонентом ведения пациентов с ИИ [16]. Развитие гипергликемии в остром периоде инсульта, обусловленное выработкой кортизола и норэпинефрина, может оказывать дополнительное повреждающее воздействие на нейроны и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом ИИ [57].

СД является независимым фактором риска развития ЛИ и его неблагоприятного прогноза. В проспективном исследовании UKPDS проводилось сравнение эффективности первичной профилактики инсульта у пациентов с СД 2-го типа путем достижения в основной группе больных среднего уровня HbA1c 7,0%, а в группе сравнения – 7,9%. Статистически значимых различий в заболеваемости первич-

ным инсультом между группами не установлено ($p=0,52$) [58]. У пациентов с ИИ и СД чаще выявляется атеросклероз интракраниальных артерий и визуализируется более выраженное изменение белого вещества полушарий большого мозга [59]. В исследовании SPSS3 у пациентов с ИИ и СД частота смертельных исходов, ИМ и повторного инсульта в 2 раза выше, чем у больных с нормальной регуляцией углеводного обмена [60]. В исследовании IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke Trial), в которое включены пациенты с инсулинорезистентностью и недавно перенесенным инсультом ($n=3876$), 1-й группе пациентов назначался пиоглитазон в дозе 45 мг/сут, 2-й группе – плацебо [61]. ЛИ диагностировался примерно у 30% больных в обеих группах. Через 4,8 года в группе пациентов, принимающих пиоглитазон, наблюдалось снижение частоты развития повторного инсульта и ИМ по сравнению с группой плацебо (9,0% против 11,8%; $p=0,007$). Частота развития СД у пациентов, находившихся на терапии пиоглитазоном, также ниже (3,8% против 7,7%; $p<0,001$), однако в этой группе больных наблюдалась более высокая частота переломов костей.

Контроль и коррекция нарушений липидного обмена

Как известно, гиперлипидемия является фактором риска развития атеросклероза, однако ее роль в развитии ЦМА и ЛИ остается предметом дискуссий. В метаанализе Р. Amarenco (2005 г.) сообщалось, что за счет уменьшения уровня липопротеинов низкой плотности статины снижают частоту всех подтипов ИИ [62]. В исследовании R. Collins и соавт. (2004 г.) установлено, что назначение симвастатина в дозе 40 мг/сут пациентам с атеросклерозом церебральных или периферических артерий приводит к снижению частоты ИИ на 28% [63]. Результаты исследования SPARCL показали, что аторвастатин в дозе 80 мг/сут снижает частоту смертельных исходов вследствие инсульта и осложнений ССЗ у пациентов без ишемической болезни сердца. При анализе подгрупп в зависимости от подтипа ИИ различий не установлено, что позволяет сделать предположение о сопоставимой эффективности аторвастатина у пациентов с ЛИ и у пациентов с другими подтипами ИИ [62]. В исследовании SPARCL установлено, что пациенты с ЦМА, перенесшие ЛИ и находящиеся на терапии статинами, имели повышенный риск развития кровотечений (2,8% против 0,57% в группе плацебо; ОР 4,99). Вместе с тем в группе пациентов, принимающих статины, наблюдалось снижение частоты повторного ИИ (11,2% против 14,6%; ОР 0,76) [64]. Таким образом, назначение статинов пациентам с ЛИ является целесообразным. Исключения составляют случаи, когда у пациентов имеется высокий риск развития геморрагических осложнений (повторные ИГ, множественные церебральные микрогематомы и др.).

Ключевые положения

- Подходы к терапии МГИ головного мозга не отличаются от подходов, применяемых при ЛИ.
- Пациенты с ЦМА имеют высокий риск развития ИГ.
- Системный тромболитизис проводится в течение первых 4,5 ч от начала ЛИ.
- Назначение антикоагулянтов не рекомендуется пациентам с ЛИ.
- У пациентов с ЛИ и ФП необходимо рассматривать возможность выполнения эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия.
- При развитии ЛИ основным направлением профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения является антиагрегантная терапия АСК.
- Помимо антиагрегантной терапии коррекция наиболее значимых факторов риска развития ЛИ (АГ, СД, нарушения липидного обмена) имеет ключевое значение в профилактике повторного инсульта.

- Применение длительной ДААТ пациентам с ЛИ не рекомендуется.
- У пациентов с ЛИ в качестве альтернативы АСК при ее непереносимости или развитии аспиринорезистентности является допустимым назначение клопидогрела или цилостазола.
- Назначение СИОЗС пациентам, перенесшим ЛИ, является безопасным, однако эффективность этой терапии не установлена.
- У пациентов, перенесших ЛИ, систолическое АД должно быть менее 130 мм рт. ст.
- Назначение пиоглитазона пациентам с инсулинорезистентностью, перенесшим ЛИ, является обоснованным.
- Пациентам с ЛИ показан прием гиполипидемической терапии статинами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

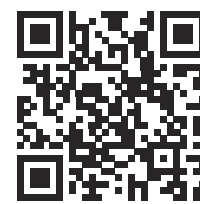
Литература/References

1. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016 [Suslina ZA, Gulevskaya TS, Maksimova MYu, Morgunov VA. Disorders of cerebral circulation: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian)].
2. Максимова М.Ю., Гулевская Т.С. Лакунарный инсульт. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Копасова. 2019; 119 (8): 27–41 [Maksimova MY, Gulevskaya TS. Lacunar stroke. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019; 119 (8): 27–41 (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201911908213
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35
4. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2010; 9 (7): 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
5. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke. JAMA Neurol. 2018; 75 (10): 1273–81.
6. Das AS, Regenhardt RW, Vernooij MW, et al. Asymptomatic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Population-Based Studies. J Stroke. 2019; 21 (2): 121–38. DOI: 10.5853/jos.2018.03608
7. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013; 12 (8): 822–38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
8. Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia. JAMA Neurol. 2017; 74 (9): 1105–12. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1397
9. Pasi M, Boulouis G, Fotiadis P, et al. Distribution of lacunes in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive small vessel disease. Neurology. 2017; 88 (23): 2162–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004007
10. Brundel M, de Bresser J, van Dillen JJ, et al. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. J Cereb Blood Flow Metab. 2012; 32 (3): 425–36. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.200
11. Witkij RJ. Cerebral Cortical Microinfarcts on 3-T Magnetic Resonance Imaging: A New Tool in the Study of Cerebrovascular Ischemia. JAMA Neurol. 2017; 74 (4): 385–6. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5555
12. Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Романова А.В. Предикторы массивных кровоизлияний в головной мозг при артериальной гипертензии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013; 7 (3): 17–25 [Gulevskaya TS, Maksimova MY, Romanova AV. Predictors of massive intracerebral hemorrhages in arterial hypertension. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2013; 7 (3): 17–25 (in Russian)].
13. Boulouis G, van Etten ES, Charidimou A, et al. Association of key magnetic resonance imaging markers of cerebral small vessel disease with hematoma volume and expansion in patients with lobar and deep intracerebral hemorrhage. JAMA Neurol. 2016; 73 (12): 1440–7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.2619
14. Lou M, Al-Hazzani A, Goddeau RP Jr, et al. Relationship between white-matter hyperintensities and hematoma volume and growth in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke. 2010; 41 (1): 34–40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.564955
15. Charidimou A, Boulouis G, Pasi M, et al. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. Neurology. 2017; 88 (12): 1157–64. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003746
16. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018; 49 (3): e46–110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158
17. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995; 333 (24): 1581–7. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401

18. IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (8): 768–76. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70130-3
19. Toni D, Iweins F, von Kummer R, et al. Identification of lacunar infarcts before thrombolysis in the ECASS I study. *Neurology.* 2000; 54 (3): 684–8. DOI: 10.1212/wnl.54.3.684
20. Griebel M, Fischer E, Kablau M, et al. Thrombolysis in patients with lacunar stroke is safe: an observational study. *J Neurol.* 2014; 261 (2): 405–11. DOI: 10.1007/s00415-013-7212-8
21. Huang YC, Tsai YH, Lee JD, et al. Hemodynamic factors may play a critical role in neurological deterioration occurring within 72 hrs after lacunar stroke. *PLoS One.* 2014; 9 (10): e108395. DOI: 10.1371/journal.pone.0108395
22. Norrving B. Lacunar infarction: embolism is the key: against. *Stroke.* 2004; 35 (7): 1779–80. DOI: 10.1161/01.STR.0000131931.84333.c0
23. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAT) study groups. *Neurology.* 1999; 53 (6): 1319–27. DOI: 10.1212/wnl.53.6.1319
24. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997; 349 (9065): 1569–81. PMID: 9174558
25. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998; 279 (16): 1265–72. PMID: 9565006
26. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001; 345 (20): 1444–51. DOI: 10.1056/NEJMoa011258
27. Evans A, Perez J, Yu G, Kalra L. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation? *Stroke.* 2001; 32 (12): 2828–32. DOI: 10.1161/hs1201.099520
28. Charidimou A, Karayiannis C, Song TJ, et al. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology.* 2017; 89 (23): 2317–26. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004704
29. Cea Soriano L, Gaist D, Soriano-Gabarró M, et al. Low-dose aspirin and risk of intracranial bleeds: An observational study in UK general practice. *Neurology.* 2017; 89 (22): 2280–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004694
30. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324 (7329): 71–86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71
31. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009; 373 (9678): 1849–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
32. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet.* 1997; 349 (9066): 1641–9. PMID: 9186381
33. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996; 348 (9038): 1329–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
34. Wong KS, Wang Y, Leng X, et al. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2013; 128 (15): 1656–66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003187
35. Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation.* 2015; 132 (1): 40–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791
36. Jing J, Meng X, Zhao X, et al. Dual Antiplatelet Therapy in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke With Different Infarction Patterns: Subgroup Analysis of the CHANCE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75 (6): 711–9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0247
37. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med.* 2018; 379 (3): 215–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410
38. SPS3 Investigators; Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012; 367 (9): 817–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1204133
39. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364 (9431): 331–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4
40. Boussier MG, Eschwege E, Hagenau M, et al. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. *Stroke.* 1983; 14 (1): 5–14. DOI: 10.1161/01.str.14.1.5
41. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996; 143 (1–2): 1–13. DOI: 10.1016/S0022-510X(96)00308-5
42. ESPRIT Study Group; Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367 (9523): 1665–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5
43. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359 (12): 1238–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0805002
44. Kwok CS, Shoamaneh A, Copley HC, et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. *Stroke.* 2015; 46 (4): 1014–23. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008422
45. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet.* 2018; 391 (10123): 850–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32849-0
46. Gotto F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2000; 9 (4): 147–57. DOI: 10.1053/jscd.2000.7216
47. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (10): 959–68. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70198-8
48. Han SW, Lee SS, Kim SH, et al. Effect of cilostazol in acute lacunar infarction based on pulsatility index of transcranial Doppler (ECLIPse): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neurol.* 2013; 69 (1): 33–40. DOI: 10.1159/000338247
49. Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (4): 301–10. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8
50. Chollet F, Tardy J, Albuquer JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (2): 123–30. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70314-8
51. FOCUS Trial Collaboration Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2019; 393 (10168): 265–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32823-X
52. Renoux C, Vahey S, Dell'Aniello S, Boivin JF. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk for Spontaneous Intracranial Hemorrhage. *JAMA Neurol.* 2017; 74 (2): 173–80. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4529
53. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology.* 2012; 79 (18): 1862–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318271f848
54. Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS). Part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (11): 1049–58. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70223-0
55. Arboix A, Blanco-Rojas L, Martí-Vilalta JL. Advancements in understanding the mechanisms of symptomatic lacunar ischemic stroke: translation of knowledge to prevention strategies. *Expert Rev Neurother.* 2014; 14 (3): 261–76. DOI: 10.1586/14737175.2014.884926
56. Group SS, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013; 382 (9891): 507–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1
57. Megherbi SE, Milan C, Minier D, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke.* 2003; 34 (3): 688–94. DOI: 10.1161/01.STR.0000057975.15221.40
58. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care.* 2007; 30 (12): 1313–40. DOI: 10.2337/dc06-1537
59. Palacio S, McClure LA, Benavente OR, et al. Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: risk factors, infarct location, and prognosis: the secondary prevention of small subcortical strokes study. *Stroke.* 2014; 45 (9): 2689–94. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005018
60. Ichikawa H, Kuriki A, Kinno R, et al. Occurrence and clinicotopographical correlates of brainstem infarction in patients with diabetes mellitus. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012; 21 (8): 890–7. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.05.017
61. Kernan WN, Viscoli CM, Dearborn JL, et al. Targeting Pioglitazone Hydrochloride Therapy After Stroke or Transient Ischemic Attack According to Pretreatment Risk for Stroke or Myocardial Infarction. *JAMA Neurol.* 2017; 74 (11): 1319–27. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2136
62. Amarenco P. Effect of statins in stroke prevention. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16 (6): 614–8. DOI: 10.1097/01.mol.0000194127.99968.ca
63. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004; 363 (9411): 757–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15690-0
64. Lauer A, Greenberg SM, Guro ME. Statins in Intracerebral Hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep.* 2015; 17 (8): 46. DOI: 10.1007/s11883-015-0526-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18–50 лет

Н.А. Пизов, О.А. Скачкова, Н.В. Пизова[✉], Н.С. Баранова

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Аннотация

Рассмотрены эпидемиологические данные о заболеваемости ишемическим инсультом (ИИ) лиц в возрасте 18–50 лет, о том, как часто наблюдаются различные подтипы ИИ в зависимости от региона согласно классификации TOAST. На основании различных исследований последних лет представлена частота встречаемости основных, традиционных факторов риска развития ИИ в молодом возрасте. Приведены собственные данные о частоте выявления на момент поступления различных подтипов ИИ, а также основных факторов риска у 145 лиц в возрасте 18–45 лет. Описаны другие, более редкие причины развития инсульта в молодом возрасте с учетом современных диагностических возможностей.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, традиционные и редкие причины, факторы риска

Для цитирования: Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В., Баранова Н.С. Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18–50 лет. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 122–126. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200651

REVIEW

Traditional and rare causes of ischemic stroke in 18 to 50-year old persons

Nikolai A. Pizov, Olga A. Skachkova, Nataliia V. Pizova[✉], Natalia S. Baranova

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract

The article discusses the epidemiological data on the incidence of ischemic stroke (IS) in persons aged 18–50 years, the frequency of various subtypes of IS, depending on the region according to the TOAST classification. Based on recent studies, the frequency of the main traditional risk factors for IS in young people is given, as well as our own data on the frequency of detection of various subtypes of IS on admission and the main risk factors in 145 people aged 18–45 years. The article describes other, moderate causes of stroke at a young age, taking into account modern diagnostic capabilities.

Keywords: ischemic stroke, young age, traditional and rare causes, risk factors

For citation: Pizov NA, Skachkova OA, Pizova NV, Baranova NS. Traditional and rare causes of ischemic stroke in 18 to 50-year old persons. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 122–126. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200651

Инсульт является 2-й по значимости причиной смерти и основной причиной инвалидности во всем мире. Заболеваемость увеличивается из-за старения населения. Кроме того, в странах с низким и средним уровнями дохода от инсульта страдает больше молодых людей. Ишемический инсульт (ИИ) встречается чаще, но геморрагический инсульт является причиной большего числа смертей и потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность. Заболеваемость и смертность от инсульта различаются в зависимости от страны, географического региона и этнической группы [1, 2]. Среди 240 причин смерти в мире инсульт является вторым после ишемической болезни сердца [3], и, по прогнозам, он останется таковым к 2030 г. [4]. Современные данные свидетельствуют о том, что социально-экономическая составляющая не только связана с инсультом и его факторами риска, но также увеличивает тяжесть инсульта [5] и смертность [6], а также частоту инсульта в более молодом возрасте [5].

ИИ у молодых людей (обычно определяются в возрасте 18–50 лет) – серьезное событие, которое может привести к смерти, пожизненной инвалидности и снижению качества

жизни. Ежегодно во всем мире более 2 млн молодых людей страдают от ИИ [7, 8], а его частота у этой возрастной категории значительно выросла за последние десятилетия [9–11], особенно в странах с низким и средним уровнями доходов [12]. Во всем мире ежегодная заболеваемость ИИ составляет 1,3 млн среди взрослых в возрасте до 50 лет [13]. Заболеваемость ИИ у молодых людей растет с 1980-х годов, что происходит параллельно с увеличением распространенности сосудистых факторов риска и злоупотребления психоактивными веществами среди них. Молодые люди имеют значительно более широкий спектр факторов риска, чем пожилые [14–16].

Согласно классификации TOAST [17] (табл. 1) выделяют несколько этиопатогенетических подтипов ИИ.

У молодых взрослых этиологии ИИ разнообразны и варьируют в зависимости от возраста и географического региона. За последние несколько лет опубликовано множество данных об этиологии инсульта у молодых пациентов, и в табл. 2 представлены некоторые из них.

В последнее время у молодых лиц отмечается увеличение традиционных факторов риска инсульта, которые обычно

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пизова Наталия Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ. ORCID: 0000-0002-7465-0677

Пизов Николай Александрович – аспирант каф. нервных болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ

Скачкова Ольга Александровна – аспирант каф. нервных болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ

Баранова Наталья Сергеевна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ

[✉]Nataliia V. Pizova – D. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. ORCID: 0000-0002-7465-0677

Nikolai A. Pizov – Graduate Student, Yaroslavl State Medical University

Olga A. Skachkova – Graduate Student, Yaroslavl State Medical University

Natalia S. Baranova – D. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University

распространены среди пожилых людей (гипертония, дислипидемия, сахарный диабет, употребление табака и ожирение) [9, 27–30].

В исследовании с молодыми пациентами (18–55 лет) с инсультом, проведенном в Германии, отмечены 4 потенциально модифицируемых фактора риска: артериальная гипертензия (АГ), низкая физическая активность, курение и потребление алкоголя, которые объясняли 78% всех инсультов, причем низкая физическая активность и АГ были двумя наиболее важными факторами риска, на долю которых приходилось $\approx 70\%$ инсультов [30]. По результатам проведенного в Финляндии исследования среди 1008 молодых пациентов с ИИ, наиболее распространенными факторами риска развития сосудистых заболеваний были дислипидемия (60%), курение (44%) и АГ (39%) [23]. В более позднем исследовании J. Putaala и соавт. [31] изучали распределение факторов риска развития сосудистых заболеваний у 3944 молодых пациентов с ИИ из 3 различных географических регионов Европы. Три наиболее частыми факторами риска также были текущее курение (49%), дислипидемия (46%) и АГ (36%) [31]. Классические сосудистые факторы риска, включая гипертонию, дислипидемию и курение сигарет, также часто встречаются у молодых пациентов с инсультом в Китайской Народной Республике и Новой Зеландии [32, 33]. Так, M. Tang и соавт. ретроспективно отобрали 411 пациентов с первым в жизни ИИ в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст – $38,2 \pm 8,1$ года, женщины – 31,4%), поступивших в больницу Пекинского медицинского колледжа с 2007 по 2018 г. [34]. Они отметили, что АГ (43,0%), курение (41,1%), гиперлипидемия (37,2%) и гипергомоцистеинемия (27,9%) были распространенными факторами риска, причем статистически более частыми среди мужчин, чем среди женщин ($p < 0,05$). Этиология инсульта показала значительную половую разницу: атеросклероз крупных артерий и заболевания мелких сосудов чаще встречались у мужчин, чем у женщин (48,6% против 19,4%, $p < 0,001$; 9,9% против 3,1%, $p < 0,05$ соответственно). Инсульт другой определенной этиологии (ИДОЭ) чаще встречался у женщин, чем у мужчин (50,4% против 19,1%, $p < 0,001$).

По данным R. Renna и соавт., которые включили в исследование 150 пациентов моложе 50 лет с диагнозом ИИ (средний возраст пациентов составил $41 \pm 8,0$ года), наиболее частыми факторами риска были дислипидемия (52,7%),

курение (47,3%), АГ (39,3%) и открытое овальное окно – ООО (32,8%). Атеросклероз крупных артерий диагностирован как причина инсульта у 17 (11,3%) пациентов; кардиоэмболия предполагалась у 36 (24%) пациентов, у большинства из них при чреспищеводной эхокардиографии наблюдалось ООО; лакунарный инсульт – ЛИ (окклюзия мелких сосудов) – диагностирован у 12 (8%) пациентов, все они были гипертониками. У 41 (27,3%) пациента был ИДОЭ, у 44 (29,3%) – инсульт неустановленной этиологии (ИНЭ). Рецидив инсульта имел место только в 3 случаях, 3-летняя выживаемость составила 96,8% [35].

Методом случайной выборки мы оценили основные подтипы ИИ и факторы риска его развития у лиц в возрасте 18–45 лет ($n=145$, 90 мужчин и 55 женщин) с верифицированным диагнозом в первые 3 суток от момента госпитализации в сосудистые отделения больниц г. Ярославля. При поступлении всем пациентам проводились компьютерная томография головного мозга, при необходимости – магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование и дуплексное сканирование сосудов шеи и головы, электрокардиография, эхокардиоскопия, биохимическое исследование крови, исследование крови на липидный спектр, коагулограмма, анализ крови на ВИЧ, сифилис, ревмопробы. В данной группе средний возраст на момент развития ИИ составил $38,6 \pm 5,7$ года. Согласно критериям TOAST [12] в нашей выборке выявлялись атеротромботический инсульт (АТИ) – 34,5%, ЛИ (24,1%), кардиоэмболический инсульт – КЭИ (4,2%), ИДОЭ (13,1%) и ИНЭ (24,1%). На рисунке представлены подтипы ИИ в зависимости от пола.

Средний возраст на момент развития ЛИ составил 38,2 года, ИНЭ – 36,1 года, АТИ – 41,25 года. Степень выраженности неврологических изменений по шкале NIHSS на момент поступления оставила $7,11 \pm 4,1$ балла в группе в целом, при этом наихудший балл наблюдался у пациентов с ИДОЭ – $10,85 \pm 4,8$ балла. Основными факторами риска были АГ (64,8%), курение (55,2%), атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы (49,7%) и

Таблица 1. TOAST-классификация подтипов острого ИИ	
Подтипы острого ИИ	
Атеросклероз крупных артерий (эмболия/тромбоз)*	
Кардиоэмболия (высокий/средний риск)*	
Окклюзия мелких сосудов (лакуна)*	
ИДОЭ*	
ИНЭ:	
а) выявлены 2 или более причины;	
б) отрицательная оценка;	
в) неполная оценка	
*Возможен или вероятен в зависимости от результатов дополнительных исследований.	

Основные подтипы ИИ у мужчин и женщин в возрасте 18–45 лет (%).

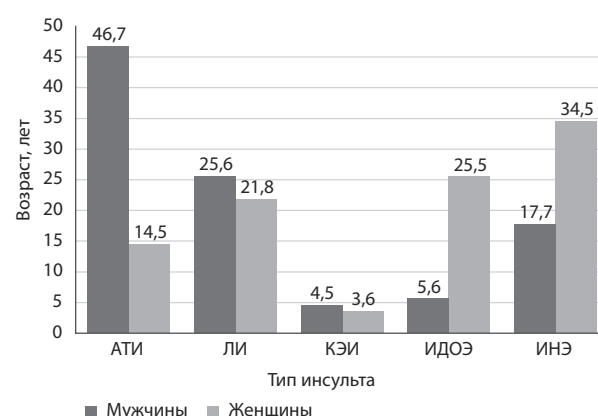


Таблица 2. Этиология инсульта у молодых пациентов (%)

Авторы, исследование	Страна	АТИ	КЭИ	ЛИ	ИДОЭ	ИНЭ
P. Cerrato и соавт. [18]	Италия	16	24	17	19	24
K. Nedeltchev и соавт. [19]	Швейцария	4	30	9	24	33
M. Rasura и соавт. [20]	Италия	12	34	3	27	24
J. Varona и соавт. [21]	Испания	20	18	5	22	35
D. Jovanovic и соавт. [22]	Сербия	8	20	22	24	26
J. Putaala и соавт. [23]	Финляндия	8	20	14	26	32
K. Spengos и соавт. [24]	Греция	9	13	17	27	34
L. Tancredi и соавт. [25]	Италия	9	19	16	29	27
Y. Barlas и соавт. [26]	Европа	9	17	12	22	40

Таблица 3. Факторы риска инсульта у молодых людей	
Факторы риска, уникальные для женщин или более распространенные среди них	Использование противозачаточных средств, содержащих эстроген (только для женщин)
	Беременность (только у женщин)
	Мигрень с аурой (чаще встречается у женщин)
Неатеросклеротические ангиопатии	Церебральная амилоидная ангиопатия
	Болезнь моямая (чаще встречается у азиатов)
	Фибромускулярная дисплазия (чаще встречается у женщин)
	Синдром обратимой вазоконстрикции (чаще встречается у женщин)
	Синдром Сусака
	Синдром Снеддона
	Инсульт, вызванный мигренью
Состояния, связанные или потенциально связанные с криптогенным инсультом	ООО
Наследственные тромбофилии и приобретенные протромботические или гиперкоагуляционные состояния и другие гематологические состояния	Состояние гиперкоагуляции из-за недостатка протеина S, протеина C или антитромбина; мутация фактора V Лейдена, мутация гена протромбина G20210A
	Приобретенное состояние гиперкоагуляции (например, рак, беременность, использование гормональных контрацептивов, воздействие гормональных препаратов, таких как анаболические стероиды и эритропоэтин, нефротический синдром)
	Антифосфолипидный синдром (в 5 раз чаще встречается у женщин)
	Гипергомоцистеинемия с мутацией в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) или без нее (чаще встречается у мужчин)
	Серповидно-клеточная анемия
	Миелопролиферативные заболевания (например, лейкоemia, лимфома)
Диссекция сонной или позвоночной артерии	
Генетические состояния	Болезнь Фабри (X-сцепленная)
	Церебральная аутоcомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL)
	Митохондриальная энцефалопатия с лактоацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS)
	Синдром Марфана
	Нейрофиброматоз
	Болезнь Рандю–Ослера–Вебера
Воспалительные и инфекционные состояния	Первичный ангиит (чаще у мужчин)
	Системная красная волчанка (чаще встречается у женщин и афроамериканцев)
	Гигантоклеточный артериит (чаще встречается у людей старше 50 лет)
	Артериит Такаясу (чаще встречается у женщин в возрасте до 50 лет)
	Синдром Бехчета
	Нейросаркоидоз
	Нейроцистицеркоз
	ВИЧ
	Вирус ветряной оспы
	Нейросифилис
	Туберкулезный менингит
Факторы сердечно-сосудистого риска	Гипертония
	Дислипидемия
	Диабет
	Мерцательная аритмия
	Кардиомиопатия
	Пороки сердца
	Ожирение
	Инфекционный эндокардит
	Врожденный порок сердца
Факторы риска, связанные с образом жизни	Употребление табака
	Сниженная физическая активность
	Плохое питание
	Частое или эпизодическое употребление алкоголя в больших количествах
	Незаконное употребление наркотиков (метамфетамин, кокаин, героин и т.д.)

дислипидемия (54,5%). Сочетание АГ и курения отмечалось в 39,3% (n=57) случаев, атеросклеротического поражения магистральных артерий головы и курения – в 31,0% (n=45) случаев. В единичных случаях встречались такие факторы риска, как мерцательная аритмия (n=3, 2,1%) и сахарный диабет (n=6, 4,1%). Четкое указание на прием алкоголя в течение суток до развития ИИ отмечено в 14,5% (n=21) случаев.

Несмотря на систематический диагностический подход и появление более точных диагностических инструментов в виде новейших методов визуализации, гематологических и генетических исследований, ИНЭ, согласно классификации TOAST, является наиболее частой этиологией среди молодых пациентов с инсультом. При использовании классификации TOAST при установлении подтипа ИИ в молодом возрасте необходимо учитывать факт, что у этих пациентов нередко выявляется ИНЭ в основном потому, что в эту группу попадают пациенты с двумя или более потенциальными этиологиями. В эту группу также входят пациенты с неполным обследованием и пациенты без очевидной причины, несмотря на обширное обследование. Поэтому, учитывая широкий спектр возможных первопричин, этиологическое исследование инсульта у молодых людей требует иного подхода, чем у пожилых [14, 36].

В недавно опубликованной работе М. Маскау и соавт. попытались идентифицировать факторы риска инсульта в соответствии с Международным исследованием педиатрического инсульта (IPSS) [37] со стратификацией по полу, возрасту и ИНЭ [38]. Эта классификация принимает во внимание другие потенциальные механизмы инсульта, которые могут быть у молодых, включая, например, синдром обратимой вазоконстрикции, мигрень и неатеросклеротические (например, воспалительные) артериопатии, поскольку они редко вызывают инсульт у пожилых пациентов [39]. Изучены факторы риска 656 молодых пациентов с инсультом (в возрасте 18–50 лет), участвовавших в исследовании FUTURE [40]. По результатам этого исследования выделение факторов риска, относящихся к категории ≥ 1 в соответствии с Международным исследованием педиатрического инсульта, возможно у 94% молодых пациентов с инсультом ($p < 0,05$). Авторы показали, что распределение пациентов по различным категориям согласно TOAST зависело от возраста. Пациенты в возрасте ≥ 35 лет с большей вероятностью классифицированы как имеющие «заболевание крупных артерий», чем пациенты в возрасте < 35 лет (11,6% против 2,9%, $p < 0,05$), или как «вероятные заболевания крупных артерий» (18,3% против 5,1%); $p < 0,05$. С другой стороны, инсульт с большей вероятностью классифицировался как ИДОЭ у пациентов моложе 35 лет (23,2% против 12,4% у лиц ≥ 35 лет, $p < 0,05$). КЭИ одинаково часто выявлялся в обеих возрастных группах (< 35 лет – 11,6%, ≥ 35 лет – 13,5%, $p < 0,05$). Среди 226 пациентов, классифицированных как ИНЭ согласно TOAST, авторы обнаружили факторы риска у 199 (88%) пациентов согласно Международному исследованию педиатрического инсульта. Идентифицировано 13 (5,8%) пациентов с протромботическим расстройством и 1 (0,4%) пациент с фактором V Лейдена, 11 (4,9%) пациентов с гипергомоцистеинемией, 1 (0,4%) пациент с антифосфолипидным синдромом. Мигрень зарегистрирована у 38 (16,9%) пациентов. Десять случаев (8,1%) связаны с беременностью, у 9 женщин инсульт развился во время беременности и у одной женщины – в течение 6 нед после родов. Обнаружили 44 (19,6%) пациента с хроническим системным заболеванием; 3 (1,3%) пациентов с аутоиммунным заболеванием, одного (0,4%) с гематологическим заболеванием, одного с активным онкологическим и одного с генетическим заболеванием. Также 193 (92,3%) пациента из 226 пациентов с ИНЭ имели хотя бы один фактор риска развития раннего атеросклероза.

Широкий спектр различных и необычных причин инсульта у молодых людей представлен в табл. 3 [41–43].

Таким образом, несмотря на то, что ИИ у молодых людей встречается гораздо реже, чем у пожилых, лежащие в его основе патогенетические механизмы и факторы риска более разнообразны. Поэтому выявление и лечение как традиционных, так и более редких причин развития ИИ, особенно у лиц молодого возраста, имеет важное значение как для первичной, так и вторичной профилактики ИИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018; 38 (2): 208–11. DOI: 10.1055/s-0038-1649503
- Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017; 120 (3): 439–48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413
- 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; 16: 877–97. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5
- World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. Health statistics and information systems. 2013. Available at: http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GHE_DthGlobal_Proj_2015_2030.xls?ua=1. Accessed: 15.07.2013.
- Aslanyan S, Weir CJ, Lees KR, et al. Effect of area-based deprivation on the severity, subtype, and outcome of ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34: 2623–8. DOI: 10.1161/01.STR.0000097610.12803.D7
- Wu SH, Woo J, Zhang X-H. Worldwide socioeconomic status and stroke mortality: an ecological study. *Int J Equity Health*. 2013; 12: 42. DOI: 10.1186/1475-9276-12-42
- Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Méd*. 2016; 45: e391–8.
- Feigin VL, Roth GA, Naghavi M. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 913–24.
- Béjot Y, Daubail B, Jacquin A. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon stroke registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 509–13.
- Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. *Stroke Res Treat*. 2011; 2011: 1–9.
- Lo WD, Kumar R. Arterial ischemic stroke in children and young adults. *Continuum (Minneapolis)*. 2017; 23: 158–80.
- Cabral NL, Freire AT, Conforto AB. Increase of stroke incidence in young adults in a middle-income country: a 10-year population-based study. *Stroke*. 2017; 48: 2925–30.
- Putala J, Martinez-Majander N, Saeed S, et al. Searching for Explanations for Cryptogenic Stroke in the Young: Revealing the Triggers, Causes, and Outcome (SECRETO): rationale and design. *Eur Stroke J*. 2017; 2: 116–25.
- Putala J. Ischemic Stroke in Young Adults. *Continuum (Minneapolis)*. 2020; 26 (2): 386–414. DOI: 10.1212/CON.0000000000000833
- George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults – a Focused Update. *Stroke*. 2020; 51 (3): 729–35. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024156
- Пизова Н.В., Скачкова О.А., Пизов Н.А., и др. Криптогенный инсульт в молодом возрасте: диагностические трудности и новые терапевтические возможности. *Поликлиника*. 2019; 3: 18–22 [Pizova NV, Skachkova OA, Pizov NA, et al. Kriptogennyi insult v molodom vozraste: diagnosticheskie trudnosti i novye terapevticheskie vozmozhnosti. *Poliklinika*. 2019; 3: 18–22 (in Russian)].
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24: 35–41.
- Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 18: 154–9. DOI: 10.1159/000079735
- Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 191–5. DOI: 10.1136/jnnp.2004.040543
- Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, et al. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 146–52. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01159
- Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, et al. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol*. 2007; 57: 212–18. DOI: 10.1159/000099161
- Jovanovic DR, Beslac-Bumbasirevic L, Raicevic R, et al. Etiology of ischemic stroke among young adults of Serbia. *Vojnosanit Pregl*. 2008; 65: 803–9. DOI: 10.2298/VSP081803J
- Putala 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 (4): 1195–203. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529883
- Spengos K, Vemmos K. Risk factors, etiology, and outcome of first-ever ischemic stroke in young adults aged 15 to 45 – the Athens Young Stroke Registry. *Eur J Neurol*. 2010; 17 (11): 1358–64. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03065

25. Tancredi L, Martinelli Boneschi F, Braga M, et al. Stroke care in young patients. *Stroke Res Treat.* 2013; 2013: 715380. DOI: 10.1155/2013/715380
26. Barlas YN, Putaala J, Waje-Andreassen U, et al. Etiology of first ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 Cities Young Stroke Study. *Eur J Neurol.* 2013; 20 (11): 1431–9. DOI: 10.1111/ene.12228
27. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology.* 2013; 81: 1089–97.
28. George MG, Tong X, Bowman BA. Prevalence of cardiovascular risk factors and strokes in younger adults. *JAMA Neurology.* 2017; 74: 695–703.
29. Kivioja R, Pietilä A, Martinez-Majander N, et al. Risk factors for early-onset ischemic stroke: a case-control study. *J Am Heart Assoc.* 2018; e009774.
30. Aigner A, Grittner U, Rofls A, et al. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults. *Stroke.* 2017; 48: 1744–51. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016599
31. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, et al. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 Cities Young Stroke Study. *Stroke.* 2012; 43: 2624–30.
32. Zhang YN, He L. Risk factors study of ischemic stroke in young adults in Southwest China. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012; 43: 553–7.
33. Wu TY, Kumar A, Wong EH. Young ischaemic stroke in South Auckland: a hospital-based study. *N Z Med J.* 2012; 125: 47–56.
34. Tang M, Yao M, Zhu Y, et al. Sex differences of ischemic stroke in young adults – A single-center Chinese cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29 (9): 105087. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105087
35. Renna R, Pilato F, Profice P, et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23 (3): e221–7. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.008
36. Calvet D. Ischemic stroke in the young adult. *Rev Med Interne.* 2016; 37 (1): 19–24. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.08.004
37. Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, et al. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol.* 2011; 69: 130–40.
38. Van Alebeek ME, Arntz RM, Ekker MS, et al. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018; 38 (9): 1631–41. DOI: 10.1177/0271678X17707138
39. Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeesters P, et al. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol.* 2014; 10: 315–25.
40. Rutten-Jacobs LC, Maaijwee NA, Arntz RM, et al. Risk factors and prognosis of young stroke. The FUTURE study: a prospective cohort study. Study rationale and protocol. *BMC Neurol.* 2011; 11: 109.
41. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2015; 11: 157–64. DOI: 10.2147/VHRM.S53203
42. Пизова Н.В. Редкие причины инсульта в молодом возрасте. *Медицинский алфавит.* 2016; 2 (14): 41–6 [Pizova NV. Redkie prichiny insul'ta v molodom vozraste. *Meditsinskii alfavit.* 2016; 2 (14): 41–6 (in Russian)].
43. Пизова Н.В. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11 (4): 71–80 [Pizova NV. Ishemicheskii insul't i nasledstvennye trombofilicheskie sostoianiia. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii.* 2017; 11 (4): 71–80 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Изучение эффективности и безопасности препарата диметилноксобутилфосфонилдиметилат в комплексной терапии у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта

Ю.А. Белова[✉], С.В. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Согласно инструкции диметилноксобутилфосфонилдиметилат стабилизирует мембраны клеток, восстанавливая реактивность мозговых сосудов, улучшая функции больших полушарий и ствола головного мозга.

Цель. Оценка эффективности и переносимости препарата Димефосфон в комплексной терапии у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта, с хронической цереброваскулярной недостаточностью вследствие атеросклероза и/или гипертонической болезни по сравнению с традиционной терапией пациентов.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов обоего пола в возрасте от 35 до 80 лет, перенесших ишемический инсульт. Основные критерии клинической эффективности – оценка когнитивных функций по шкалам МоСА, FAB, модифицированному тесту Струпа. Второстепенным показателем, подтверждающим эффективность терапии, являлась оценка динамики данных цитохимического исследования (показатели митохондриальной активности ферментов в лимфоцитах периферической крови).

Результаты. Димефосфон оказал положительное влияние на когнитивные функции, улучшились показатели гибкости/ригидности контроля, автоматизации познавательных функций. Показатели митохондриальной активности ферментов требуют дальнейшего изучения.

Заключение. Димефосфон проявил себя как эффективный и хорошо переносимый препарат.

Ключевые слова: Димефосфон, ишемический инсульт, когнитивные функции, митохондриальная активность ферментов

Для цитирования: Белова Ю.А., Котов С.В. Изучение эффективности и безопасности препарата диметилноксобутилфосфонилдиметилат в комплексной терапии у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 127–130. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200693

ORIGINAL ARTICLE

Study of the efficacy and safety of dimethyloxobutylphosphonyldimethylate in complex therapy of patients with the consequences of ischemic stroke

Yuliana A. Belova[✉], Sergey V. Kotov

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

According to the instructions, Dimethyloxobutylphosphonyldimethylate stabilizes cell membranes, restoring the reactivity of cerebral vessels, improving the functions of the large hemispheres and the brain stem.

Aim. To assess the effectiveness and tolerability of the preparation Dimephosphone in complex therapy in patients with the consequences of ischemic stroke, with chronic cerebrovascular insufficiency due to atherosclerosis and/or hypertension compared to traditional therapy in patients.

Materials and methods. The study included patients of both sexes aged 35 to 80 years who had an ischemic stroke. The main criteria for clinical effectiveness were the assessment of cognitive functions by MoCA scales, FAB, Modified Strup Test. Secondary indicators confirming the effectiveness of therapy were the assessment of the dynamics of cytochemical study data (indicators of mitochondrial activity of enzymes in peripheral blood lymphocytes).

Results. Dimephosphone had a positive impact on cognitive functions, improved indicators of flexibility/rigidity of control, automation of cognitive functions. Indicators of mitochondrial activity of enzymes require further study.

Conclusion. Dimephosphone has proved to be an effective and well tolerated drug.

Keywords: Dimephosphone, ischemic stroke, cognitive function, mitochondrial activity of enzymes

For citation: Belova Yu.A., Kotov S.V. Study of the efficacy and safety of dimethyloxobutylphosphonyldimethylate in complex therapy of patients with the consequences of ischemic stroke. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 127–130. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200693

Введение

Изыскание новых лекарственных средств среди фосфорорганических соединений (ФОС) является одним из направ-

лений научных исследований кафедры фармакологии Казанского государственного медицинского университета [1]. Первые лекарственные препараты, созданные на основе

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Белова Юлия Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отд-ния ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: juliannabelova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1509-9608; SPIN-код: 8033-6503

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8706-7317

[✉]Yuliana A. Belova – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: juliannabelova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1509-9608; SPIN code: 8033-6503

Sergey V. Kotov – D. Sci. (Med.), Prof., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: kotovsv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8706-7317

ФОС в 1950–1960-е годы и внедренные в медицинскую практику (армин и нибуфин), являлись антихолинэстеразными средствами. В дальнейшем исследования показали, что ФОС проявляют широкий спектр биологической активности: противомикробную, в том числе противотуберкулезную, противовирусную [2, 3], антибластомную [4], спазмолитическую [5], психотропную [6], защитную при отравлении антихолинэстеразными средствами [7], нормализующую мозговое кровообращение [8, 9]. Исследования проводились под общим руководством профессора И.В. Заиконниковой, итогом которых стало внедрение ряда оригинальных лекарственных средств: антибластомного (Глицифон), антиацидотического, церебропротекторного, нормализующего мозговое кровообращение, противовоспалительного (Димефосфон) действия [1].

Диметилхобутилфосфонилдиметилат (диметилловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты, молекулярная масса – 208,20 г/моль, брутто-формула $C_8H_{17}O_4P$) относится к группе синтетических малотоксичных неантихолинэстеразных ФОС. Впервые синтезирован в 1952 г. в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского филиала АН СССР и на кафедре фармакологии Казанского государственного медицинского университета. В 1983 г. диметилхобутилфосфонилдиметилат разрешен для клинического использования в лекарственной форме 15% водного раствора для приема внутрь и наружного применения, а с 1993 г. одобрен для парентерального введения [10].

Согласно инструкции Димефосфон* стабилизирует мембраны клеток, восстанавливая реактивность мозговых сосудов, улучшая функции больших полушарий и ствола головного мозга, уменьшает глубину нарушений сознания, восстанавливает цикл сон–бодрствование, рефлекс, дуги которых замыкаются через стволовые отделы, уменьшает выраженность пирамидных, мозжечковых, вестибулярных, зрительных и слуховых расстройств. Антиоксидантное действие осуществляется за счет предотвращения активации перекисного окисления липидов и повышения активности антиоксидантных ферментов в тканях головного мозга. Димефосфон усиливает энергетические процессы в мозге как напрямую, воздействуя непосредственно на митохондрии, так и косвенно, стимулируя гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, повышая потребление тканями тиреоидных гормонов, что сопровождается активизацией энергетических и катаболических процессов в митохондриях клеток. Проявляет свойства некоторых нейротрансмиттеров (ГАМК-позитивная, Н-холино- и дофаминергическая активность). Показания препарата Димефосфон включают в себя острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, последствия ишемического и геморрагического инсультов и черепно-мозговые травмы.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость препарата Димефосфон в комплексной терапии у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта, с хронической цереброваскулярной недостаточностью вследствие атеросклероза и/или гипертонической болезни по сравнению с традиционной терапией пациентов.

Первичной задачей программы стояло выявление и изучение динамики симптоматики различных параметров у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта, с хронической цереброваскулярной недостаточностью вследствие атеросклероза и/или гипертонической болезни в 2 группах: 1-й группе, получающей терапию препаратом Димефосфон, и 2-й группе, контроля. Препарат Димефосфон в комплексной терапии вводился в течение 10 дней 2 раза в сутки внутривенно капельно: на один прием 1 ампулу (1 г) разводили в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Через

10 дней продолжался прием внутрь в течение 10 нед (2,5 мес) по 15 мл 15% раствора для приема внутрь 3 раза в сутки.

Дополнительной задачей являлось проведение оценки и сравнения митохондриальной активности ферментов при цитохимическом исследовании периферической крови пациентов в 2 группах (1-й группы, Димефосфон, и 2-й группы, контроль) на 1-м визите и через 10 дней терапии. При этом оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа – ЛДГ), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа – ГДГ), жирных кислот (α-глицерофосфатдегидрогеназа – α-ГФДГ), и II комплекса дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназа – СДГ).

Материалы и методы

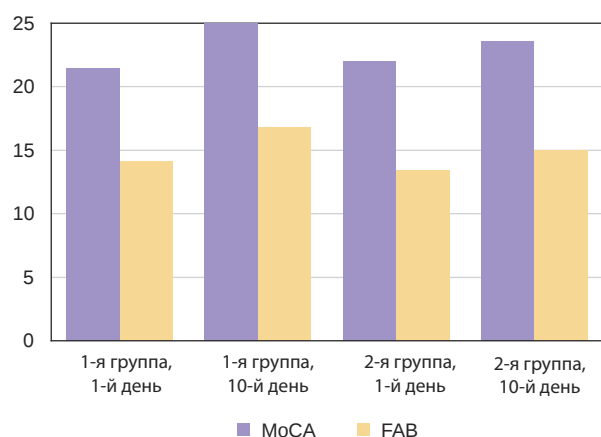
В исследование включали пациентов обоих полов в возрасте от 35 до 80 лет с установленным диагнозом хронической цереброваскулярной недостаточности вследствие атеросклероза и/или гипертонической болезни с перенесенным в анамнезе ишемическим инсультом (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра «Цереброваскулярная болезнь. Последствия инфаркта мозга» I69.3). Критериями включения являлись следующие показатели: пациенты, перенесшие ишемический инсульт не позднее 12 мес с установленным атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга и/или гипертонической болезнью (подтвержденных ультразвуковыми методами исследования церебральных сосудов, признаками морфологических изменений вещества головного мозга по данным рентгеновской компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии 1,5 Тл); с подобранной дозой препаратов для лечения гипертонической болезни, неизменной в течение 30 дней до включения в протокол; отсутствием афазии; с умеренным нарушением жизнедеятельности: оценка функционального состояния по модифицированной шкале Рэнкин (Modified Rankin Scale) mRs ≤ 3, женщины детородного возраста, согласившиеся на применение методов контрацепции в течение клинического исследования. Критерии невключения: известная гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого препарата; эпилепсия; хроническая почечная недостаточность 2–3-й степени (клиренс креатинина менее 40 мл/мин); наличие острого или декомпенсация хронического заболевания в течение 30 дней до включения в протокол; наличие в анамнезе или подозрение на онкологическое заболевание; отказ пациента от сотрудничества.

На визите скрининга после подписания информированного согласия на участие в клиническом исследовании, при соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения, пациент рандомизировался в одну из 2 групп в зависимости от желания получать терапию: в 1-ю группу, Димефосфон, или во 2-ю группу с традиционным лечением. Основные критерии клинической эффективности – оценка по шкалам: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), тесту «Батарея лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery – FAB), модифицированному тесту Струпа. Второстепенным показателем, подтверждающим эффективность терапии, являлась оценка динамики данных цитохимического исследования (активности ферментов: СДГ, α-ГФДГ, ГДГ, ЛДГ в лимфоцитах периферической крови). Для обработки данных использовалась статистическая программа SPSS 15.

Результаты

Обследованы 97 пациентов, средний возраст 60,4±9,5 года, мужчин – 69 (71,1%), женщин – 28 (28,9%). В 1-ю группу (Димефосфон) вошли 50 пациентов, во 2-ю группу (наблюдения) – 47. На 1-й день и через 10 дней наблюдения 15 паци-

*Dimethyloxobutylphosphonylmethylate, № ЛС-002620, 2011-12-29; рег. №: ЛП-003523 от 24.03.2016; «Татхимфармпрепараты» ОАО, Россия.

Оценка когнитивных функций по шкалам MoCA и FAB через 10 сут терапии.

ентам проведен цитохимический анализ крови: из 1-й группы – 8 пациентам, из 2-й группы – 7 пациентам.

До лечения и через 10 дней терапии статистически значимых различий в 1 и 2-й группах при оценке когнитивных функций не выявлено (см. рисунок).

Однако в среднем в 1-й группе пациенты по шкале MoCA улучшили показатели на 2,8 балла, по шкале FAB – на 2,1 балла; во 2-й группе – на 1,6 и 1,2 балла соответственно.

Тест Струпа предназначен для диагностики когнитивного стиля гибкость/ригидность когнитивного контроля. Этот когнитивный стиль характеризует степень субъективной трудности в смене способов переработки информации в ситуации когнитивного конфликта. Ригидный контроль свидетельствует о трудностях в переходе от вербальных функций к сенсорно-перцептивным в силу низкой степени их автоматизации, тогда как гибкий – об относительной легкости такого перехода в силу высокой степени их автоматизации (табл. 1).

При анализе в 1-й группе показатели тестирования на 10-е сутки улучшились, статистически значимые значения различия ($r=0,9$; p -value 0,02).

Проведена диагностика когнитивного стиля гибкости/ригидности (табл. 2).

При анализе словесно-цветовой интерференции по модифицированному тесту Струпа в 1-й группе на 10-е сутки лечения эффект интерференции уменьшился в 1,6 раза, в 2-й группе – в 1,1 раза, что соответствует улучшению познавательного контроля, уменьшению ригидности мышления.

При оценке дополнительного показателя «вербальности» по модифицированному тесту Струпа получены следующие результаты: в 1-й группе сохраняются высокие значения этого показателя на 10-е сутки, свидетельствующие о преобладании словесного способа переработки информации, в 2-й группе он уменьшился, что свидетельствует о преобладании сенсорно-перцептивного способа переработки информации.

Дополнительная задача исследования – проведение оценки и сравнения митохондриальной активности ферментов в 2 группах при старте и через 10 дней терапии (табл. 3).

СДГ не только участвует в образовании энергии в митохондриях, но также играет роль в чувствительности клетки к кислороду и подавлении опухолей. Полученные результаты в обследованных группах показывают нормальную активность этого фермента при 1-м исследовании и на 10-е сутки (1-я группа: 18,86 и 18,5 ед.; 2-я группа: 18,3 и 19,1 ед.).

Отмечается низкая активность а-ГФДГ как при 1-м исследовании, так и на 10-е сутки наблюдения в обеих группах (1-я группа: 8,3 и 6,4 ед., 2-я группа: 7,9 и 6,0 ед.), что отражает сниженную устойчивость к окислительному стрессу в течение периода наблюдения.

ГДГ – цинксодержащий митохондриальный фермент, участвующий в обмене аминокислот, отражает глубину цитолиза, отмечается тенденция к снижению степени его активности в 1-й группе на 10-е сутки терапии (с 10,1 до 9,3 ед.), в 2-й группе он оставался низким в течение 10 дней (8,1 и 8,2 ед.).

ЛДГ – важный маркер тканевой деструкции. Его показатель в обеих группах в пределах нормы на момент 1-го визита. Показатели его повышения на 10-е сутки во 2-й группе (с 11,8 до 13,0 ед.) статистически незначимы.

Таким образом, при проведении данного исследования не получены значимые изменения в показателях активности

Таблица 1. Результаты тестирования в 1 и 2-й группах при проведении модифицированного теста Струпа

Время, средние показатели, с	1-я группа		2-я группа	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
T1	92,5±55,1	88,24±40,07*	69,4±29,7	77,0±23,5
T2	123,2±67,7	92,2±17,68	94,0±46,3	44,8±15,2
T3	199,5±19,2	138,0±14,9	179,1±15,3	135±18,4

Примечание. T1 – время выполнения 1-й (слова) карты, T2 – время выполнения 2-й (цвет) карты, T3 – время выполнения 3-й (цветные слова) карты; *здесь и далее в табл. 2: $p<0,05$.

Таблица 2. Результаты тестирования: показатель ригидности/гибкости контроля в 1 и 2-й группах

Время, средние показатели	1-я группа		2-я группа	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
T3-T2	76	45,8*	94	91
T2/T1	1,3	1,04	1,03	0,5

Примечание. T3-T2 – разница во времени выполнения 3-й (цветные слова) и 2-й (цвет) карт, T2/T1 – соотношение времени выполнения 2-й (цвет) и 1-й (слова) карт.

Таблица 3. Показатели активности митохондриальных ферментов в обследуемых группах

Ферменты, ед.	Норма	1-я группа		2-я группа	
		1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
СДГ	18,5–19	18,86±0,64	18,5±0,28	18,3±3,1	19,1±0,01
а-ГФДГ	9–12	8,3±1,3	6,4±0,01	7,9±1,8	6,0±0,01
ГДГ	9–12	10,1±0,17	9,3±0,02	8,1±0,1	8,2±0,01
ЛДГ	10–17	12,7±0,8	12,0±0,01	11,8±0,7	13,0±0,1

митохондриальных ферментов в обеих группах. Процессы нарушенного клеточного энергообмена наиболее ярко проявляются в остром периоде инсульта, и, вероятно, наши данные являются отражением стабилизации процесса.

В 1-й группе (n=50) 6 пациентов прекратили лечение препаратом Димефосфон. Из них только двое – из-за развившихся нежелательных явлений, связанных с приемом препарата: на 2 и 3-й день инфузии они отметили головокружение и чувство тяжести в животе (диспептические побочные эффекты указаны в инструкции к препарату), которые появились в момент внутривенного введения и проходили после остановки инфузии. Симптомы полностью купировались через пару часов самостоятельно. Введение Димефосфона остановлено двум пациентам из-за получения дополнительной информации: после дообследования у 1-го впервые установлен диагноз эпилепсии (при этом длительность заболевания составила 3 года, приступы редкие, за медицинской помощью по поводу пароксизмов не обращался), у 2-го – диффузные изменения в легких, симптом, требующий уточнения, что послужило критериями исключения. У одного пациента во время приема внутрь исследуемого препарата в течение 14 дней изменились показатели свертываемости крови, определяемые в динамике, что потребовало дообследования; нежелательное явление расценено как маловероятно связанное с приемом препарата Димефосфон, однако пациент отказался от дальнейшего участия и сообщил, что показатели нормализовались через 1 нед. У одного пациента на 13-е сутки развился повторный ишемический инсульт, что потребовало специализированного лечения, исследуемый препарат отменен, нежелательное явление расценено как маловероятно связанное с приемом Димефосфона.

Выводы

При оценке лобной функции (шкала FAB) и когнитивных функций (шкала MoCA) пациенты, принимавшие Димефосфон, улучшили показатели к 10-му дню терапии, достигая нормальных значений; у пациентов 2-й группы (наблюдения) когнитивная дисфункция сохранялась к 10-м суткам стационарного лечения. При проведении модифицированного теста Струпа показатель гибкости/ригидности контроля, автоматизации познавательных функций улучшился в 1-й группе на 10-е сутки.

В связи со сложившейся эпидемиологической ситуацией оценка результатов когнитивного тестирования в обследуемых группах через 2,5 мес недостоверна, так как ограничен контакт с пациентами. Однако при проведении телефонного контакта в 1-й группе пациенты и их родные отмечали устойчивый эффект от терапии в отношении когнитивных функций и демонстрировали позитивный настрой на дальнейшую реабилитацию. В 2-й группе пациенты чаще высказывали тревожные мысли, показывали апатию. В настоящее время исследование продолжается, и в дальнейшем будут опубликованы его результаты.

Митохондриальная активность ферментов у пациентов с инсультом требует дальнейшего изучения.

Заключение

При проведении данного исследования Димефосфон проявил себя как эффективный и хорошо переносимый препарат.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Прозрачность исследования. Спонсорская поддержка исследования: ОАО «Татхимфармпрепараты».

Литература/References

1. Миронов В.Ф., Бузыкин Б.И., Гараев Р.С., и др. Аналоги Димефосфона: фармакологический аспект. *Известия Академии наук. Сер. Химическая*. 2014; 63 (9): 2114–25 [Mironov VF, Buzykin BI, Garaev RS, et al. Dimephosphone Analogs: a Pharmacological aspect. *Russian Chemical Bulletin*. 2014; 63 (9): 2114–25 (in Russian)].
2. Берим М.Г., Брудная К.Б., Каримова З.Х., Ржевская Г.Ф. К вопросу об антитуберкулезной активности некоторых ФОС и нитросоединений. *Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ*. 1969; 28: 31–3 [Berim M, Brudnaia KB, Karimova ZKh, Rzhetskaya GF. K voprosu ob antituberkuleznoi aktivnosti nekotorykh FOS i nitrosoedinenii. *Farmakologiya i toksikologiya fosfororganicheskikh soedinenii i drugikh biologicheskikh aktivnykh veshchestv*. 1969; 28: 31–3 (in Russian)].
3. Першин Г.Н., Богданова Н.С. О противогриппозной активности солей ониевок оснований. *Фармакология и токсикология*. 1969; 2: 209–20 [Pershin GN, Bogdanova NS. O protivogrippoznoi aktivnosti solei onievok osnovanii. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1969; 2: 209–20 (in Russian)].
4. Дубинская С.Н., Зеленкова Н.П., Студенцова И.А. Клеточные механизмы антибластного действия глицифона. *Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ: тезисы докладов Российской конференции, посвященной 75-летию профессора И.В. Заиконниковой*. 1996; 3: 52 [Dubinskaya SN, Zelenkova NP, Studentsova IA. Kletchnye mekhanizmy antiblastomnogo deistviia glitsifona. *Farmakologiya i toksikologiya fosfororganicheskikh i drugikh biologicheskikh aktivnykh veshchestv: Tezisy dokladov Rossiiskoi konferentsii, posviashchennoi 75-letiiu professora I.V. Zaikonnikovi*. 1996; 3: 52 (in Russian)].
5. Березовская И.В. К фармакологии производных аллил- и диаллилфосфиновой кислот. *Фармакология и токсикология*. 1991; 28: 215 [Berezovskaya IV. K farmakologii proizvodnykh allil- i diallilfosfinovoi kislot. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1991; 28: 215 (in Russian)].
6. Семина И.И., Байчурина А.З., Салахутдинова Л.Р., и др. Антидепрессивное действие гидразидов 2-(гидрокс)хлорэтил-пара-К-диметиламинофенилфосфинилуксусной кислоты – КАПАХ (Capah). *Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ: тезисы докладов Российской конференции, посвященной 75-летию профессора И.В. Заиконниковой*. 1996; 3: 121 [Semina II, Baichurina AZ, Salakhutdinova LR, et al. Antidepressivnoe deistvie gidrazida 2-(gidroks)khloretil-para-K-dimetilaminofenilfosfiniluksusnoi kisloty – KAPAKH (Capah). *Farmakologiya i toksikologiya fosfororganicheskikh i drugikh biologicheskikh aktivnykh veshchestv: Tezisy dokladov Rossiiskoi konferentsii, posviashchennoi 75-letiiu professora I.V. Zaikonnikovi*. 1996; 3: 121 (in Russian)].
7. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М., 1982 [Luzhnikov EA. Klinicheskaya toksikologiya. Moscow, 1982 (in Russian)].
8. Гарифуллин Р.Ф., Данилов В.И., Каримов Р.Х. Реактивность церебральных сосудов у пациентов с сотрясанием головного мозга и возможности фармакологической коррекции ее нарушений. *Вестн. современной клинической медицины*. 2018; 11(5): 25–30 [Garifullin RF, Danilov VI, Karimov RH. Reaktivnost' tserebral'nykh sosudov u patsientov s sotriasiem golovnogo mozga i vozmozhnosti farmakologicheskoi korrektsii ee narushenii. *Vest. sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2018; 11(5): 25–30 (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).25-30
9. Мамедов Х.И., Хузина Г.Р. Клинические эффекты препарата «Димефосфон» при дисциркуляторной энцефалопатии 1–2 стадии у больных с феноменом тесной задней черепной ямы: клинико-нейропсихологическое и МР-томографическое исследование. *Журн. международной медицины. Секция Неврология–Психиатрия*. 2015; 2 (13): 163–8 [Mamedov KH, Khuzina GR. Klinicheskie efekty preparata "Dimefosfon" pri distsirkuliatomoi entsefalopatii 1–2 stadii u bol'nykh s fenomenom tesnoi zadnei cherepnoi iamy: kliniko-neiropsikhologicheskoe i MR-tomograficheskoe issledovanie. *Zhurn. mezhdunarodnoi meditsiny. Sektsiya Nevrologiya–Psikhiatriya*. 2015; 2 (13): 163–8 (in Russian)].
10. Максимов М.Л., Малыгина А.И., Шикалева А.А. Фармакотерапия, проверенная временем: от механизмов к клинической эффективности. *РМЖ*. 2020; 9: 71–6 [Maximov ML, Malykhina AI, Shikaleva AA. Time-proved pharmacotherapy: from mechanisms to clinical efficacy. *RMJ*. 2020; 9: 71–6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCOR.RU

Отек головного мозга: от истоков описания к современному пониманию процесса

В.В. Гудкова^{✉1}, Е.И. Кимельфельд¹, С.Е. Белов², Е.А. Кольцова¹, Л.В. Стаховская¹

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

²ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье, представляющей собой обзор-лекцию, отражены исторические вехи описания и изучения отека головного мозга (ОГМ) с древних времен до настоящего времени. Большое внимание уделено доктрине Монро–Келли, без которой невозможно понять механизм развития витально значимого осложнения ОГМ – внутричерепной гипертензии. Подчеркнуто значение доктрины Монро–Келли в обосновании симптоматического лечения повышенного внутричерепного давления. Обсуждается возможное участие лимфатической системы как в снижении, так и повышении внутричерепного давления. Проанализированы современные представления о гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ), его роли в развитии ОГМ и увеличении внутричерепного объема. С изучением молекулярных механизмов повреждения ГЭБ и разработкой таргетной терапии исследователи связывают будущие успехи в области лечения ОГМ. Отражен большой интерес современных авторов к состоянию ГЭБ при различных заболеваниях, а также к нарушению его целостности при COVID-19. Отмечено, что основным и единственным на сегодняшний день методом диагностики ОГМ является нейровизуализация. Начаты разработки по выделению из крови потенциальных биохимических маркеров ОГМ.

Ключевые слова: исторические вехи изучения отека головного мозга, доктрина Монро–Келли, внутричерепная гипертензия, лимфатическая система, гематоэнцефалический барьер, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера при COVID-19, параклинические методы оценки отека головного мозга

Для цитирования: Гудкова В.В., Кимельфельд Е.И., Белов С.Е., Кольцова Е.А., Стаховская Л.В. Отек головного мозга: от истоков описания к современному пониманию процесса. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 131–135. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200604

LECTURE

Cerebral edema: from the origins of the description to the modern understanding of the process

Valentina V. Gudkova^{✉1}, Ekaterina I. Kimelfeld¹, Stanislav E. Belov², Evgeniia A. Koltsova¹, Ludmila V. Stakhovskaya¹

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

²Hospital for War Veterans №3, Moscow, Russia

Abstract

The article, which is a review-lecture, reflects the historical milestones in the description and study of cerebral edema (CE) from ancient times to the present. Great attention is paid to the Monroe–Kellie doctrine, without which it is impossible to understand the mechanism of development of a vitally significant complication of CE – intracranial hypertension. The importance of the Monroe–Kellie doctrine in substantiating the symptomatic treatment of increased intracranial pressure is emphasized. The possible involvement of the lymphatic system in both the decrease and the increase in increased intracranial pressure is discussed. The modern ideas about the blood-brain barrier (BBB), its role in the development of CE and an increase in intracranial volume are analyzed. With the study of the molecular mechanisms of BBB damage and the development of targeted therapy, the researchers associate future advances in the treatment of CE. The great interest of modern authors in the state of the BBB in various diseases, as well as in the violation of its integrity in COVID-19 is reflected. It is noted that the main and only, today, method for diagnosing CE is neuroimaging. Development has begun on the isolation of potential biochemical markers of CE from blood.

Keywords: historical milestones in the study of cerebral edema, Monroe–Kellie doctrine, intracranial hypertension, lymphatic system, blood-brain barrier, changes in blood-brain barrier permeability in COVID-19, paraclinical methods for assessing cerebral edema

For citation: Gudkova VV, Kimelfeld EI, Belov SE, Koltsova EA, Stakhovskaya LV. Cerebral edema: from the origins of the description to the modern understanding of the process. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 131–135. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200604

Информация об авторах / Information about the authors

✉Гудкова Валентина Владимировна – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: gudkova.valentina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9646-9131

Кимельфельд Екатерина Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ekovita@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7557-0660

Белов Станислав Евгеньевич – врач-невролог, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: staswhite@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4373-2215

Кольцова Евгения Александровна – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: koltsovaevgenia@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6459-2656

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: lvstah@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4194-2427

✉Valentina V. Gudkova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: gudkova.valentina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9646-9131

Ekaterina I. Kimelfeld – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ekovita@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7557-0660

Stanislav E. Belov – neurologist, Hospital for War Veterans №3. E-mail: staswhite@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4373-2215

Evgeniia A. Koltsova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: koltsovaevgenia@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6459-2656

Ludmila V. Stakhovskaya – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: lvstah@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4194-2427

Отек головного мозга (ОГМ) – это осложнение многих заболеваний, и не только неврологических. ОГМ является ведущим механизмом танатогенеза у пациентов с тяжелыми церебральными и экстрацеребральными процессами, находящимися в реанимационных отделениях. ОГМ описан еще до нашей эры, но до настоящего времени мы мало что знаем об этом универсальном процессе. В историческом аспекте интерес к ОГМ то появлялся, то исчезал на много лет и возобновлялся только при появлении новых методов исследования. В настоящее время вновь появился интерес к проблеме ОГМ, это связано с возможностью видеть морфологические изменения с помощью методов нейровизуализации и изучать молекулярно-генетические механизмы формирования ОГМ на различных экспериментальных моделях.

Описание увеличения объема головного мозга (отека) врачами Древнего мира

Латинское слово *edema* (отек) произошло от греческого – *oîdēma* (распухание). Считается, что греческие авторы первыми описали проявления отека мозга, наблюдая его во время трепанации черепа у людей с черепно-мозговыми травмами. Вероятно, подобные изменения наблюдали еще раньше врачи Древнего Китая и Египта. В настоящее время точно установить, кто первым и когда описал ОГМ, не представляется возможным. В доступной литературе имеется такая характеристика острого травматического ОГМ: «...припухлость доставляет до того, что оболочка начнет подниматься даже выше костного покрова (после удаления костных обломков)», сделанная римским ученым Авлом Корнелием Цельсом (Avl Cornelius Celsus, ок. 25 г. до н.э. – 50 г. н.э.) [1]. Греческий врач Гиппократ (др.-греч. Ἱπποκράτης, лат. Hippocrates, ок. 460–370 г. до н.э.) в трактате «О священной болезни» высказал предположение, что причина эпилепсии – повышение влажности [2].

Введение термина «гидроцефалия» и формирование представления о паренхиматозном отеке мозга

Фламандский анатом Андреас Везалий (Andries van Wesel), живший в 1514–1564 гг., создавший капитальный труд «О строении человеческого тела», впервые описал вентрикулярную дилатацию – расширение желудочков мозга. Позже отмечено, что в расширенных желудочках содержится жидкость, и это состояние названо гидроцефалией, или «водянкой» головного мозга (от греч. *hydros* – жидкость и *kephale* – голова). Считалось, что острая гидроцефалия лежит в основе всех случаев избыточного накопления внутричерепной жидкости, и этот термин широко использовался на протяжении длительного времени [3, 4].

Однако некоторые клинические наблюдения не укладывались в рамки указанного представления. R. Whytt (1714–1766) в труде «Наблюдения за водянкой головного мозга», напечатанном после его смерти (в 1768 г.), одним из первых высказал предположение о накоплении воды в паренхиме мозга, а не в его желудочках. В отдельных наблюдениях, описанных R. Whytt, отсутствовало увеличение желудочков, и автор предположил, что жидкость находится в веществе мозга, связав это с увеличенным притоком и недостаточным оттоком крови по аналогии с отеком других органов [5].

На изменение структуры и объема вещества мозга без признаков гидроцефалии указывали и другие исследователи XVIII в. Ch. Quin отметил, что «желудочки содержали не больше столовой ложки жидкости, но головной мозг был таким плотным, что при проведении трепанации, отпиленная кость вытолкнута им на полдюйма» [3]. J. Cheyne, описывая состояние головного мозга у пациента с гнойным менингитом, подчеркнул, что «ткань мозга была мягкая, на разрезе его поверхность выглядела так, будто была окроплена водой, а в желудочках, напротив, было очень мало жидкости, не более унции» [3].

В настоящее время в медицине применяются два термина, отражающих интракраниальное увеличение жидкости и объема мозга: гидроцефалия – накопление цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) во внутричерепных пространствах: желудочках мозга, субарахноидальных щелях и цистернах [6] и ОГМ – скопление жидкости в паренхиме мозга, как внутри клеток, так и экстрацеллюлярно [7].

Появление понятия внутричерепного давления и доктрины Монро–Келли

Важным шагом в понимании значения скопления в полости черепа избыточного количества жидкости стала работа шотландского анатома A. Monro Secundus (1733–1817). Автор ввел понятие внутричерепного давления (ВЧД), которое возникает в результате воздействия содержимого черепа (вещество мозга, кровь, находящаяся в артериальных и венозных сосудах) на его ригидные стенки, и описал механизм образования мозговой грыжи. В своей работе «Наблюдения за строением и функциями нервной системы» A. Monro пишет, что «кровоток в венах головного мозга, а также артериях должен быть постоянным, так как вследствие нахождения в нерастяжимой костяной коробке, оттекающая кровь уступает место притекающей и т.д., а так как мозг, как многие другие плотные ткани организма несжимаем, количество крови в голове должно быть одинаковым или почти одинаковым и в больном, и в здоровом организме; и у живого, и после смерти. В тех же случаях, когда вода или другая жидкость выходят из сосудов, количество вышедшей крови будет равно количеству мозговой ткани, вытолкнутой за пределы черепной коробки» [8]. В 1824 г. гипотеза A. Monro после многократных проверок получила поддержку G. Kellie (1770–1829) и впоследствии стала известна как доктрина Монро–Келли [3, 4, 9].

В первоначальном варианте доктрина Монро–Келли не рассматривала ЦСЖ в качестве постоянной составляющей внутричерепного содержимого. Изучением ЦСЖ и ее движением занимался французский патофизиолог F. Magendie (1783–1855), показавший постоянное наличие этой жидкости не только в субарахноидальном пространстве, окружающем спинной мозг, но и в полостях головного мозга. Английский врач G. Burrows (1801–1887) в 1846 г. добавил ЦСЖ в доктрину Монро–Келли как еще один фактор, определяющий ВЧД [9, 10]. В 1926 г. американский нейрохирург H. Cushing (1869–1939) окончательно сформулировал доктрину Монро–Келли в современном ее понимании [9–11].

В обобщенном виде доктрина включает следующие постулаты: мозг заключен в жесткой структуре; мозг несжимаем; объем крови в черепной коробке должен быть постоянным; постоянный отток венозной крови необходим, чтобы обеспечить объем артериального кровенаполнения; повышение содержания одной составляющей вызывает уменьшение содержания одного или всех остальных компонентов [10, 11].

В настоящее время определены физиологические параметры ВЧД. В горизонтальном положении у взрослого человека ВЧД составляет от +5 до +15 мм рт. ст., стоя – от -5 до +5 мм рт. ст. [7]. Повышение ВЧД более 20–22 мм рт. ст. расценивается как внутричерепная гипертензия (ВЧГ). Дальнейший рост давления может привести к таким vitalно значимым осложнениям, как дислокация стволовых структур вследствие образования мозговой грыжи и развитие вторичной ишемии в результате компрессии сосудов отечным мозгом [9, 12, 13]. Критически значимое повышение ВЧД, опасное для развития указанных осложнений, достаточно индивидуально. Как развитие ОГМ, так и его осложнение – ВЧГ зависят от характера повреждения, сопутствующих заболеваний, возраста, пола, генетических особенностей [14], индивидуальной реактивности мозга и организма в целом [15], компенсаторных возможностей [12, 13, 16, 17]. В связи с этим не у всех пациентов раз-

виваются ОГМ и ВЧГ даже при одном и том же заболевании и тяжести течения. Важно иметь в виду, что соотношение между объемом и давлением внутри черепа имеет нелинейный характер, начавшееся повышение ВЧД может лавинообразно нарастать даже при относительно небольшом дополнительном увеличении интракраниального объема [18]. Особое значение для декомпенсации имеют выраженные колебания ВЧД с быстрым его повышением [18].

С учетом изложенного большое внимание в медицине критических состояний уделяется мониторингованию ВЧД. Впервые провел и описал мониторинг ВЧД в 1960 г. N. Lundberg [19]. В наше время продолжают разрабатываться новые методы оценки ВЧД, позволяющие контролировать и своевременно купировать ВЧГ. В крупных обзорных статьях [9–11, 20–22] отражены многочисленные методы мониторингования ВЧД (как инвазивные, так и неинвазивные). «Золотым стандартом» остается инвазивное наружное вентрикулярное дренирование, однако большое внимание в обзорах уделяется неинвазивным методам, прежде всего ультразвуковым.

На основе доктрины Монро–Келли изучены механизмы развития и компенсации ВЧД, что позволяет обосновать лечебные мероприятия, направленные на его снижение. Учитывая возможность непредсказуемого дальнейшего роста ВЧД у пациентов с ВЧГ, необходимо исключить факторы, провоцирующие прирост ВЧД, такие как кашель, гипертермию, психомоторное возбуждение. Следует оптимизировать венозный отток (правильное позиционирование пациента, контроль над внутригрудным и внутрибрюшным давлением). При продолжающемся росте ВЧД показано отведение ЦСЖ из желудочков мозга. С целью снижения артериального притока крови в полость черепа применяются кратковременные эпизоды умеренной гипервентиляции у пациентов, подключенных к искусственной вентиляции легких, при обязательном контроле и поддержании адекватной перфузии мозга. Артериальный кровоток будет снижаться и при уменьшении метаболических процессов в головном мозге, чему способствуют такие методы, как гипотермия и барбитуровая кома [23–25]. И, наконец, при неэффективности всех отмеченных методов удаляется значительная часть ригидной черепной коробки – декомпрессионная трепанация черепа [26]. Впервые этот метод для лечения ВЧГ предложен нейрохирургом Н. Cushing, внесшим неоспоримый вклад в современное понимание доктрины Монро–Келли [1, 11].

В 2012 г. доказана ранее выдвинутая гипотеза о наличии лимфатической системы внутри черепа, т.е. обнаружена еще одна составляющая интракраниального содержимого. Эта система названа глимфатической, и определена ее основная функция – элиминация продуктов жизнедеятельности мозга и токсических веществ [27]. Анатомическими структурами этой системы являются параваскулярные (околостволочные) пространства Вирхова–Робина и периваскулярные (внутристеночные) пространства, через которые осуществляется клиренс интерстициальной жидкости в цереброспинальную. Особую роль при фильтрации жидкости играют каналы аквапорина 4, расположенные на астроцитарных ножках [28]. Не исключено, что глимфатическая система принимает участие как в механизмах повышения ВЧД, так и в компенсаторных механизмах, направленных на его снижение [28, 29]. Имеются указания на то, что глимфатический отток нарушается у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, ишемическим инсультом, субарахноидальным кровоизлиянием, нормотензивной гидроцефалией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, при нейровоспалительных процессах, а также в условиях хронического стресса [28, 29]. В то же время миграция интерстициальной жидкости в ЦСЖ с последующим отведением из полости черепа может быть задействована и в механизмах компенсации, в частности при идиопатической ВЧГ [28, 30].

Лимфатическая система структурно и функционально связана с другой важной системой, поддерживающей гомеостаз в мозге, – гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), который открыт более 130 лет тому назад.

Открытие ГЭБ и изучение его роли в развитии ОГМ

В 1885 г. Р. Ehrlich (1854–1915), а затем и его ученик Е. Goldmann (1862–1913) показали отсутствие окрашивания головного мозга при введении красителя в кровь животных [31]. Позже с помощью электронной микроскопии подтверждено наличие барьера между веществом мозга и сосудистой системой и выявлены ультраструктурные особенности капилляров мозга [4, 31].

ГЭБ формируется в эмбриогенезе одновременно с сосудистой системой [32]. В его состав входят эндотелиоциты микроциркуляторного русла (капилляров, артериол, венул), концевые отростки астроцитов, перициты [16, 31, 33]. Внутренним слоем ГЭБ являются эндотелиальные клетки, соединенные между собой плотными контактами (tight junctions), в виде «застежки-молнии», которые превращают внутреннюю выстилку сосудов в единую мембрану, обеспечивая низкую проницаемость барьера [16]. В настоящее время показано, что в формировании тесных контактов участвуют белки клаудины, окклюдина и молекулы адгезии [32, 34]. Между двумя поверхностями эндотелиального слоя, одна из которых обращена в просвет сосуда, а другая – к базальной мембране, функционируют ионные каналы [16, 35, 36]. Вторым уровнем защиты ткани мозга является базальная мембрана, состоящая из коллагена IV типа, белков-ламининов, фибронектина, гепарансульфата протеогликана, плотно покрывающая эндотелиальные клетки снаружи сплошным слоем [29, 34]. Наружный слой ГЭБ формируют концевые отростки астроцитов, которые также содержат ионные каналы, способствующие перемещению воды [32, 34, 37].

В сосудах, превышающих по диаметру капилляры, базальная мембрана снаружи контактирует с пространством Вирхова–Робина, а с другой стороны – с глиальной мембраной астроцитов [29, 32]. Таким образом, ГЭБ связан с глимфатической системой. Следует отметить, что в сборнике «Отек головного мозга» 1986 г. отражены высказывания авторов, предвосхищающие связь «барьерных систем» и открытой позже глимфатической системы. I. Klatzo заметил, что с помощью пиноцитозного транспорта, возможно, происходит удаление из ткани мозга конечных продуктов метаболизма в нормальных условиях. Этому же транспорту он придавал значение не только при возникновении ОГМ, но и при его разрешении [16].

Через ГЭБ проходят жирорастворимые вещества, вода и некоторые аминокислоты. Для крупных молекул, в том числе и белков, барьер непроницаем [4, 16]. Молекулы воды свободно проникают через ГЭБ, интенсивность этого процесса зависит от градиента осмотического и гидростатического давлений по обе стороны сосудов, состояния центральной адренергической иннервации сосудов, функции ферментов, митохондрий, энергообеспечения [16]. Проницаемость мозговых сосудов может возрастать под влиянием очень большого числа самых разнообразных факторов: физических, химических, инфекционных, аллергических, опухолевых [16, 31]. Указанные факторы приводят к открытию или прорыву ГЭБ, и через него начинают проходить белки, электролиты и другие растворимые в воде вещества, индуцируя ОГМ. Способы перехода отмеченных компонентов во многом зависят от вызвавшей процесс патологии [16, 31].

Состояние ГЭБ легло в основу патогенетической классификации ОГМ, предложенной в 1967 г. I. Klatzo (1916–2007) [38]. Автор выделил два основных вида ОГМ – цитотоксический и вазогенный, в зависимости от сохранности функции ГЭБ. При цитотоксическом ОГМ, в условиях неповрежденного ГЭБ, происходит перераспределение интракраниальной жидкости с перемещением воды из интерстициального про-

странства в клетки без дополнительного притока жидкости из сосудов. Вазогенный ОГМ возникает при повреждении ГЭБ, и это приводит к выходу жидкости из сосудов в паренхиму мозга и повышению внутричерепного объема [38–40].

В наши дни на экспериментальных моделях создаются различные виды ОГМ, активно изучаются их патофизиологические механизмы. Показана динамика развития ОГМ, переходы одного вида отека в другой. Предпринимаются попытки разработки таргетной терапии различных видов ОГМ с учетом выделенных ультраструктурных и биохимических поломок [14, 39, 41, 42]. Но вряд ли в ближайшее время удастся добиться успеха, учитывая, что клеточные элементы ГЭБ экспрессируют тысячи транскриптов, кодирующие различные транспортеры, рецепторы, активные трансмембранные насосы, ионные каналы и регуляторные молекулы [32]. Задача будущего – выявление важнейших молекулярных участников и основных путей, приводящих к развитию ОГМ [14].

В последних обзорных статьях по ГЭБ большое внимание уделяется нарушению структуры и функции барьера при различных заболеваниях. Изменения наблюдаются не только при острых первичных поражениях нервной системы (черепно-мозговой травме, инсультах, эпилептическом статусе), но и при хронических нейродегенеративных болезнях (Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона), боковом амиотрофическом склерозе, рассеянном склерозе, а также при инфекционных заболеваниях, сепсисе, системных воспалительных процессах. Кроме того, выявлены заболевания с первичным генетическим дефектом в ГЭБ-ассоциированных клетках. Имеются указания на повреждение тесных контактов между эндотелиоцитами у пациентов с сахарным диабетом и значительные изменения ГЭБ у пожилых людей [32, 43].

Нарушение целостности ГЭБ, выявляемое у экспериментальных животных и у пациентов с COVID-19, рассматривается как основной механизм развития неврологических осложнений при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [44–47]. В ответ на воспалительный процесс, вызванный данной инфекцией, эндотелиальные клетки микрососудов увеличивают экспрессию ферментов, таких как матриксная металлопротеиназа, способствующих деградации белков плотных контактов [47]. Прорыву ГЭБ при тяжелом течении COVID-19 способствует и цитокиновый шторм [44, 45]. Нарушение целостности ГЭБ у пациентов с COVID-19 подтверждалось при патоморфологическом исследовании, причем степень открытия барьера была настолько выраженной, что позволяла проходить форменным элементам крови, вызывая кровоизлияния в поврежденной зоне мозга [47].

Для оценки проницаемости ГЭБ применяют расширенную КТ-визуализацию перфузии. Для этого рассчитывается скорость двунаправленного вымывания контраста из сосудов во внеклеточное пространство и наоборот [11]. Появилась возможность прижизненной оценки региональной целостности ГЭБ у людей при использовании 7 Т-магнитов [32].

Диагностика ОГМ

Клиническая диагностика и мониторинг ОГМ остаются нерешенной проблемой. Как развитие, так и течение ОГМ представляет собой асимптомный процесс. Лишь присоединение осложнений ОГМ в виде ВЧГ сопровождается развитием общемозговых и очаговых неврологических симптомов в результате сдавления и смещения отеком мозговых структур, а также формирования вторичной ишемии [9, 10, 18].

В настоящее время методом выбора для диагностики ОГМ является нейровизуализация (компьютерная томография – КТ и магнитно-резонансная томография головного мозга) [11, 48–50]. Одним из ранних маркеров ОГМ является уменьшение объема борозд [51]. Вазогенный отек можно обнаружить с помощью КТ, а цитотоксический – с

применением диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии [50]. Однако ограничения по использованию радиологических методов и прерывистость исследования не позволяют мониторировать ОГМ [11].

Ведутся разработки по выделению из крови потенциальных биохимических маркеров ОГМ. В качестве такого маркера рассматривается эндотелин-1, который участвует в патогенезе повреждения мозга при различных заболеваниях и способствует увеличению проницаемости ГЭБ. Другими показателями развития выраженного ОГМ и геморрагической трансформации могут быть признаны клеточный фибронектин, один из компонентов базальной мембраны, и матриксная металлопротеиназа-9 – протеолитический фермент, вызывающий ремоделирование базальной мембраны и разрушение белков тесных контактов в структуре ГЭБ [11, 47, 52, 53].

Заключение

Несмотря на то, что ОГМ визуально описан более 2 тыс. лет назад, понимание формирования его и контроль над ним остаются нерешенной проблемой до сих пор. В последние десятилетия научились измерять ВЧД и контролировать его повышение, но ВЧГ – это уже осложнение ОГМ. Приоритетная задача – научиться понимать механизмы зарождения этого процесса и не допускать его перехода в интракраниальную гипертензию. В настоящее время активно изучаются молекулярные механизмы развития ОГМ и ведутся поиски мишеней для таргетной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Ч. I. Предпосылки и история. *Судебная медицина*. 2015; 1 (1): 42–6 [Likhтерman LB. Klassifikatsiya cherepno-mozgovoi travmy. Chast' I. Predposylki i istoriya. *Sudebnaya meditsina*. 2015; 1 (1): 42–6 (in Russian)].
2. Гиппократ. Избранные книги. Пер. с греч. Руднева В.И., ред. Карпов В.П. М.–Л.: Биомедгиз, 1936; с. 493–515 [Hippocrates. Selected books. Transl. from Greek. Rudnev VI, Ed. by Karpov VP. Moscow–Leningrad: Biomedgiz, 1936; p. 493–51 (in Russian)].
3. Torack RM. Historical Aspects of Normal and Abnormal Brain Fluids 3. Cerebral Edema. *Arch Neurol*. 1982; 39 (6): 355–7.
4. Месхели М.К., Герешидзе М.М. Отек головного мозга – история вопроса и современные представления. *Georgian Medical News*. 2007; 142 (1): 83–5 [Meskheli MK, Gegeshidze MM. Otek golovnogo mozga – istoriya voprosa i sovremennye predstavleniya. *Georgian Medical News*. 2007; 142 (1): 83–5 (in Russian)].
5. Whytt R. Observations on the Dropsy in the Brain. Edinburgh, 1768.
6. Козлов А.В., Коновалов А.Н. Гидроцефалия. В кн.: Неврология: нац. руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Т. 1; с. 549–54 [Kozlov AV, Kononov AN. Hydrocephalus. In: Neurology: national leadership. Ed. by El Gusev, V.I. Skvortsova. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. Vol. 1; p. 549–54 (in Russian)].
7. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Raised intracranial pressure and brain edema. Chapter 4. *Handb Clin Neurol*. 2018; 145: 25–37.
8. Bell BA. A History of the Study of Cerebral Edema. *Neurosurgery*. 1983; 13: 724–8.
9. Горбачев В.И., Лихолетова Н.В., Горбачев С.В. Мониторинг внутричерепного давления: настоящее и перспективы (сообщение 1). *Политравма*. 2013; 4: 69–78 [Gorbachev VI, Likholetova NV, Gorbachev SV. Intracranial pressure monitoring: present and prospects (report 1). *Politravma*. 2013; 4: 69–78 (in Russian)].
10. Остапенко Б.В., Войтенков В.Б., Марченко Н.В., и др. Современные методики мониторинга внутричерепного давления. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; 21 (4): 472–85 [Ostapenko BV, Voitenkov VB, Marchenko NV, et al. Modern techniques for intracranial pressure monitoring. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2019; 21 (4): 472–85 (in Russian)].
11. Hirzallah MI, Choi HA. The Monitoring of Brain Edema and Intracranial Hypertension. *J Neurocrit Care*. 2016; 9 (2): 92–104.
12. Павленко А.Ю. Отек мозга: концептуальные подходы к диагностике и лечению. *Медицина неотложных состояний*. 2007; 9 (2): 11–5 [Pavlenko AYU. Otek mozga: kontseptual'nye podkhody k diagnostike i lecheniyu. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2007; 9 (2): 11–5 (in Russian)].
13. Ошоров А.В., Полупан А.А., Бусанкин А.С., Тарасова Н.Ю. Особенности настройки уровня ПДКВ у пациентов с ОРДС и внутричерепной гипертензией. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*.

- 2017; 14 (5): 82–90 [Oshorov AV, Polupan AA, Busankin AS, Tarasova NYu. Specific features of PEEP adjustment in the patients with acute respiratory distress syndrome and intracranial hypertension. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017; 14 (5): 82–90 (in Russian)].
14. Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology*. 2019; 145: 230–46.
 15. Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Отек и набухание головного мозга. Киев: Здоров'я, 1978 [Kvitnitskiy-Ryzhov YuN. Swelling and swelling of the brain. Kiev: Health, 1978 (in Russian)].
 16. Отек головного мозга. Рассмотрение патофизиологических механизмов на основе системного подхода на 5-м Тбилисском симпозиуме по мозговому кровообращению. 20–23 апреля 1983 г. Сост. и ред. Г.И. Мchedlishvili. Тбилиси: МЕЦНИЕРЕБА, 1986 [Cerebral edema. Review of pathophysiological mechanisms based on a systematic approach at the 5th Tbilisi Symposium on Cerebral Circulation. April 20–23, 1983. Ed. by GI Mchedlishvili. Tbilisi: METSNIEREBA, 1986 (in Russian)].
 17. Белкин А.А. Патогенетическое понимание системы церебральной защиты при внутричерепной гипертензии и пути ее клинической реализации у больных с острой церебральной недостаточностью. *Журн. интенсив. терапии*. 2005; 1: 9–13 [Belkin AA. Patogeneticheskoe ponimanie sistemy tserebral'noi zashchity pri vnutricherepnoi gipertenzii i puti ee klinicheskoi realizatsii u bol'nykh s ostroi tserebral'noi nedostatochnost'iu. *Zhurn. intensiv. terapii*. 2005; 1: 9–13 (in Russian)].
 18. Плам Ф., Познер Дж.Б. Диагностика ступора и комы. Пер. с англ. М.: Медицина, 1986; с. 148–57 [Plam F, Pozner JB. Diagnostics of the stupor and coma. Moscow: Medicine, 1986; p. 148–57 (in Russian)].
 19. Ошоров А.В., Лубнин А.Ю. Внутричерепное давление, мониторинг ВЧД. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 4: 4–10 [Oshorov AV, Lubnin AYu. Vnutricherepnoe davlenie, monitoring VChD. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2010; 4: 4–10 (in Russian)].
 20. Горбачев В.И., Лихолетова Н.В., Горбачев С.В. Мониторинг внутричерепного давления: настоящее и перспективы (сообщение 2). *Политравма*. 2014; 1: 61–75 [Gorbachev VI, Likholetova NV, Gorbachev SV. Intracranial pressure monitoring: present and prospects (report 2). *Politramva*. 2014; 1: 61–75 (in Russian)].
 21. Горбачев В.И., Лихолетова Н.В., Горбачев С.В. Мониторинг внутричерепного давления: настоящее и перспективы (сообщение 3). *Политравма*. 2014; 2: 77–86 [Gorbachev VI, Likholetova NV, Gorbachev SV. Intracranial pressure monitoring: present and prospects (report 3). *Politramva*. 2014; 2: 77–86 (in Russian)].
 22. Canac N, Jaleddini K, Thorpe SG, et al. Review: pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2020; 17: 40.
 23. Cook AM, Morgan JG, Hawryluk GWJ, et al. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. *Neurocrit Care*. 2020; 32: 647–66.
 24. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2015 [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines. Moscow, 2015 (in Russian)].
 25. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50 (12): 344–418.
 26. Hawryluk GWJ, Rubiano AM, Totten AM, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations. *Neurosurgery*. 2020; 87 (3): 427–34.
 27. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012; 4: 147.
 28. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., и др. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (4): 94–100 [Nikolenko VN, Oganesyanyan MV, Yakhno NN, et al. The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; 10 (4): 94–100 (in Russian)].
 29. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость. *Анестезиология и реаниматология*. 2019; 6: 72–80 [Kondrat'ev AN, Tsentsiper LM. Glimfaticheskaya sistema mozga: stroenie i prakticheskaya znachimost'. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2019; 6: 72–80 (in Russian)].
 30. Eide PK, Eidsvaag VA, Nagelhus EA, Hansson HA. Cortical astroglial and increased perivascular aquaporin-4 in idiopathic intracranial hypertension. *Brain Res*. 2016; 1644: 161–75.
 31. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. Пер. с англ. М.: Медицина, 1983 [Bredberi M. Blood-brain barrier concept. Moscow: Medicine, 1983 (in Russian)].
 32. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, et al. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev*. 2019; 99: 21–78.
 33. Brown LS, Catherine G, Foster CG, et al. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain. *Front Cell Neurosci*. 2019; 13: 282.
 34. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Ч. 1. *Вестн. интенсив. терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 3: 35–45 [Gorbachev VI, Bragina NV. Gematoentsefalicheskiy bar'er s pozitsii anesteziologa-reanimatologa. Obzor literatury. Chast' 1. *Vestnik intensiv. terapii im. A.I. Saltanova*. 2020; 3: 35–45 (in Russian)].
 35. Betz AL, Firth JA, Goldstein GW. Polarity of the blood-brain barrier: Distribution of enzymes between the luminal and abluminal membranes of brain capillary endothelial cells. *Brain Res*. 1980; 192: 17–28.
 36. Cornford EM, Hyman S. Localization of brain endothelial luminal and abluminal transporters with immunogold electron microscopy. *NeuroRx*. 2005; 2: 27–43.
 37. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, et al. Water movements in the brain: Role of aquaporins. *Trends Neurosci*. 2008; 31: 37–43.
 38. Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1967; 26 (1): 1–14.
 39. Stokum JM, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36 (3): 513–38.
 40. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (ч. 1). *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 14 (3): 44–50 [Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigoriev EV. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017; 14 (3): 44–50 (in Russian)].
 41. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs. *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 9949–75.
 42. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (ч. 2). *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 14 (4): 52–60 [Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigoriev EV. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017; 14 (4): 52–60 (in Russian)].
 43. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Ч. 2. *Вестн. интенсив. терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 3: 46–55 [Gorbachev VI, Bragina NV. Gematoentsefalicheskiy bar'er s pozitsii anesteziologa-reanimatologa. Obzor literatury. Ch. 2. *Vestnik intensiv. terapii im. A.I. Saltanova*. 2020; 3: 46–55 (in Russian)].
 44. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика*. 2020; 11 (2): 60–80 [Belopasov VV, Yashou Y, Samoilova EM, Baklaushv VP. The Nervous System Damage in COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020; 11 (2): 60–80 (in Russian)].
 45. Терновых И.К., Топузова М.П., Чайковская А.Д., и др. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19. *Трансляционная медицина*. 2020; 7 (3): 21–9 [Ternovoykh IK, Topuzova MP, Chaykovskaya AD, et al. Neurological manifestations and complications in patients with COVID-19. *Translyatsionnaya meditsina*. 2020; 7 (3): 21–9 (in Russian)].
 46. Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the bloodbrain barrier in mice. *Nature Neurosci*. 2021; 24 (3): 368–78.
 47. Alquisiras-Burgos I, Peralta-Arrieta I, Alonso-Palomares LA, et al. Neurological Complications Associated with the Blood-Brain Barrier Damage Induced by the Inflammatory Response During SARS-CoV-2 Infection. *Mol Neurobiol*. 2020: 1–16.
 48. Fink KR, Benjert JL, Straiton JA. Imaging of nontraumatic neuroradiology emergencies. *Radiol Clin North Am*. 2015; 53: 871–90.
 49. Currie S, Saleem N, Straiton JA, et al. Imaging assessment of traumatic brain injury. *Postgrad Med J*. 2016; 92: 41–50.
 50. Kummer R, Dzialowski I. Imaging of cerebral ischemic edema and neuronal death. *Neuroradiology*. 2017; 59: 545–53.
 51. Choi HA, Hajjuri SS, Jones WH, et al. Quantification of Cerebral Edema After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016; 25: 64–70.
 52. Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34: 40–6.
 53. Serena J, Blanco M, Castellanos M, et al. The prediction of malignant cerebral infarction by molecular brain barrier disruption markers. *Stroke*. 2005; 36: 1921–6.

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2021
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Медицинский логопед в мультидисциплинарной реабилитационной команде.

Практический опыт Клиники Института Мозга

А.А. Белкин[✉], Ю.Б. Белкина, С.С. Прудникова, Е.Ю. Скрипай, Е.В. Ермакова, А.С. Якимова, Ю.С. Барышникова, Ю.А. Ладейщикова, Т.В. Никитенко, Е.А. Пинчук, Т.Ю. Сафонова

ООО «Клиника Института Мозга», Березовский, Россия

Памяти В.М. Шкловского,

доктора психологических наук, профессора, действительного члена Российской академии образования, основателя, директора и научного руководителя Центра клинической патологии речи и нейрореабилитации

Аннотация

Обоснование. В отечественных и зарубежных публикациях нет описаний принципов взаимодействия между медицинским логопедом (МЛ) и другими членами мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК).

Цель. Проанализировать собственный опыт организации работы логопедической службы регионального нейрореабилитационного центра. **Материалы и методы.** Мы провели ретроспективный анализ деятельности подразделения МЛ межтерриториального центра нейрореабилитации ООО «Клиника Института Мозга» (КИМ) за период 2015–2019 гг. В структуре КИМ функционирует круглосуточный стационар на 45 коек, в том числе отделение реанимации и интенсивной терапии на 9 коек, дневной стационар на 8 коек, поликлиника на 50 посещений в смену и телемедицинский центр. В логопедическую команду МДРК входят 8 специалистов с высшим образованием по специальности «логопед-дефектолог». Логопедическое обследование состоит из ключевых блоков клинической диагностики логопедических синдромов: дисфагии, дизартрии, афазии и прозопапреза. Каждый блок представляет комплекс из базовой балльной шкалы и дополнительных инструментальных, в том числе нейрофизиологических методов. Основу логопедического лечения составляют голосовая обучающая работа, артикуляционный и зондовый массаж и прочие стандартные процедуры, объединенные в понятие «базовые методики» при логопедических синдромах. Для усиления базовых методик используются медикаментозная и немедикаментозная модуляции.

Результаты. В период с 2015 по 2019 г. в КИМ прошли лечение 5243 пациента после острых нарушений мозгового кровообращения и черепно-мозговых травм, из которых 4273 (81%) нуждались в помощи клинических логопедов. Наиболее часто встречающейся проблемой являлась дизартрия – 55%. Распад речи в рамках синдрома афазии отмечен у 26% всех госпитализированных. Дисфагия диагностирована у 30% всех госпитализированных. За время госпитализации, составляющей 14 дней, каждый пациент получает не менее 45 мин ежедневных индивидуальных занятий со специалистом и групповую артикуляционную гимнастику, включая выходные дни. Занятию предшествует модулирующая медикаментозная или немедикаментозная процедура. За 5 лет логопедической командой пролечены 4273 пациента. У 154 (11,6%) пациентов логопедические синдромы полностью регрессировали, у 28% снизилась тяжесть их проявлений на 1–2 уровня.

Заключение. На раннем этапе реабилитации логопед призван решить приоритетные задачи: достижение максимально возможного уровня независимости пациента, как минимум пребывания в домашних условиях с минимальным уровнем зависимости от помощи опекуна. Это обязательное условие реализации индивидуальной комплексной программы реабилитации. Несмотря на множество методических и организационных проблем, МЛ является ключевым членом МДРК, без которого невозможен эффективный реабилитационный процесс.

Ключевые слова: медицинский логопед, дисфагия, дизартрия, афазия, реабилитация, мультидисциплинарная реабилитационная команда
Для цитирования: Белкин А.А., Белкина Ю.Б., Прудникова С.С., Скрипай Е.Ю., Ермакова Е.В., Якимова А.С., Барышникова Ю.С., Ладейщикова Ю.А., Никитенко Т.В., Пинчук Е.А., Сафонова Т.Ю. Медицинский логопед в мультидисциплинарной реабилитационной команде. Практический опыт Клиники Института Мозга. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 136–143. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200644

ORIGINAL ARTICLE

A medical speech therapist in a multidisciplinary rehabilitation team. Practical experience of the Clinic of the Brain Institute

Andrei A. Belkin[✉], Yuliia B. Belkina, Svetlana S. Prudnikova, Elena Yu. Skripai, Elena V. Ermakova, Anna S. Iakimova, Yulia S. Baryshnikova, Yuliia A. Ladeishchikova, Tatiana V. Nikitenko, Elena A. Pinchuk, Tatiana Yu. Safonova

Clinic of the Brain Institute, Berezovsky, Russia

Abstract

Background. In domestic and foreign publications, there are no descriptions of the principles of interaction between a medical speech therapist (MST) and other members of a multidisciplinary rehabilitation team (MDRT).

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Белкин Андрей Августович** – д-р мед. наук, проф., дир. ООО «Клиника Института Мозга». E-mail: belkin@neuro-ural.ru; ORCID: 0000-0002-0544-1492

Белкина Юлия Борисовна – ст. мед. логопед отд-ния коррекционных методов лечения ООО «Клиника Института Мозга». ORCID: 0000-0002-5283-394X

Прудникова Светлана Сергеевна – ст. мед. логопед отд-ния коррекционных методов лечения ООО «Клиника Института Мозга». ORCID: 0000-0003-3703-6181

Скрипай Елена Юрьевна – мед. логопед отд-ния коррекционных методов лечения ООО «Клиника Института Мозга». ORCID: 0000-0002-5311-7371

[✉]**Andrei A. Belkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Brain Institute Clinic. E-mail: belkin@neuro-ural.ru; ORCID: 0000-0002-0544-1492

Yuliia B. Belkina – senior medical speech therapist, Brain Institute Clinic. ORCID: 0000-0002-5283-394X

Svetlana S. Prudnikova – senior medical speech therapist, Brain Institute Clinic. ORCID: 0000-0003-3703-6181

Elena Yu. Skripai – medical speech therapist, Brain Institute Clinic. ORCID: 0000-0002-5311-7371

Aim. To analyze our own experience in organizing the work of the speech therapy service of the regional neurorehabilitation Center.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of the activities of the division of MST of the interterritorial Center for Neurorehabilitation "Clinic of the Brain Institute" (CBI) for the period 2015–2019. In the structure of the CBI, there is a 24-hour hospital with 45 beds, including a 9-bed intensive care unit, an 8-bed day hospital, a polyclinic with 50 visits per shift, and a telemedicine center. The speech therapy team of the MDRT consists of 8 specialists with higher education in the specialty "speech pathologist-defectologist". Speech therapy examination consists of key blocks of clinical diagnosis of speech therapy syndromes: dysphagia, dysarthria, aphasia and prosoparesis. Each block represents a complex of a basic score scale and additional instrumental, including neurophysiological methods. The basis of speech therapy is voice training, articulation and probe massage and other standard procedures, combined in the concept of "basic techniques" for speech therapy syndromes. Drug and non-drug modulations are used to enhance the basic techniques.

Results. In the period from 2015 to 2019, 5243 patients were treated in CBI after acute cerebral circulatory disorders and traumatic brain injuries, of which 4273 (81%) needed the help of clinical speech therapists. The most common problem was dysarthria – 55%. Speech breakdown in the framework of aphasia syndrome was noted in 26% of all hospitalized patients. Dysphagia was diagnosed in 30% of all hospitalized patients. During the hospitalization period of 14 days, each patient receives at least 45 minutes of daily individual training with a specialist and group articulation exercises, including weekends. The lesson is preceded by a modulating drug or non-drug procedure. For 5 years, 4273 patients were treated with speech therapy team. In 154 (11.6%) patients, speech therapy syndromes completely regressed, in 28% the severity of their manifestations decreased by 1–2 levels.

Conclusion. At the early stage of rehabilitation, the speech therapist is called upon to solve priority tasks: achieving the maximum possible level of independence of the patient, at least staying at home with a minimum level of dependence on the help of a guardian. This is a prerequisite for the implementation of an individual comprehensive rehabilitation program. Despite many methodological and organizational problems, the MST is a key member of the MDRT, without which an effective rehabilitation process is impossible.

Keywords: medical speech therapist, dysphagia, dysarthria, aphasia, rehabilitation, multidisciplinary rehabilitation team

For citation: Belkin AA, Belkina YuB, Prudnikova SS, Skripai EYu, Ermakova EV, Iakimova AS, Baryshnikova YuS, Ladeishchikova YuA, Nikitenko TV, Pinchuk EA, Safonova TYu. A medical speech therapist in a multidisciplinary rehabilitation team. Practical experience of the Clinic of the Brain Institute. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 136–143. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200644

Потребность в медицинском логопед (МЛ) как участнике мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК) не вызывает ни у кого сомнений. В качестве обязательного условия это закреплено в Порядке оказания помощи по медицинской реабилитации [1]. Стереотип представлений о роли клинического логопеда (speech therapist в европейской и американской номенклатуре) в реабилитации в основном посвящен лечению афазии и дизартрии [2, 3]. В связи с расширением представлений о проблемах дисфагии, в частности постэкстубационной дисфагии как компонента синдрома «последствий интенсивной терапии», востребованность логопеда стала выше [4]. Несмотря на уникальный опыт отечественных специалистов [5–7], описаний целей и задач, подлечащих решению в рамках мультидисциплинарного взаимодействия между МЛ и другими членами МДРК, пока нет. Очевидно, что эти вопросы может решить только реальный практический опыт, о котором пойдет речь в данной статье.

Мы провели ретроспективный анализ деятельности подразделения МЛ межтерриториального центра нейрореабилитации ООО «Клиника Института Мозга» (КИМ) за период 2015–2019 гг. КИМ оказывает помощь по нейрореабилитации населению преимущественно Уральского федерального округа (население около 12 млн человек). В ходе телемедицинской маршрутизации сюда отбираются пациенты, перенесшие острую церебральную недостаточность, после прохождения лечения в региональных отделениях медицинской

реабилитации II этапа. Показаниями для перевода являются: сохранение высокого уровня зависимости от посторонней помощи на уровне 5–6 баллов по Шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) [1] и потребность в дополнительном этапе интенсивной реабилитации при неполной реализации реабилитационного потенциала.

В структуре КИМ функционирует круглосуточный стационар на 45 коек, в том числе отделение реанимации и интенсивной терапии на 9 коек, дневной стационар на 8 коек, поликлиника на 50 посещений в смену и телемедицинский центр. В логопедическую команду (ЛК) МДРК входят 8 специалистов с высшим образованием по специальности «логопед-дефектолог» с дополнительной переподготовкой по медицинской логопедии в объеме 250 ч на базе Автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Клинический Институт Мозга». Дополнительное среднее медицинское образование и актуальный сертификат по физиотерапии имеют 3 логопеда. ЛК возглавляет старший специалист-логопед, осуществляющий методический аудит и консультирование коллег. Все логопеды аттестованы на 1-ю и высшую категории в межотраслевой аттестационной комиссии при Минздраве Свердловской области.

Цель логопедического лечения: достижение пациентом уровня коммуникации и питания, обеспечивающего максимальный уровень социально-бытовой адаптации к повседневной жизни в рамках реабилитационного потенциала.

Ермакова Елена Владимировна – мед. логопед отд-ния коррекционных методов лечения ООО «Клиника Института Мозга». ORCID: 0000-0003-0923-392X

Якимова Анна Сергеевна – мед. логопед отд-ния коррекционных методов лечения ООО «Клиника Института Мозга». ORCID: 0000-0003-2280-6614

Барышникова Юлия Сергеевна – мед. логопед отд-ния коррекционных методов лечения ООО «Клиника Института Мозга». ORCID: 0000-0005-0223-432X

Ладейщикова Юлия Александровна – мед. логопед отд-ния коррекционных методов лечения ООО «Клиника Института Мозга». ORCID: 0000-0002-6290-9645

Никитенко Татьяна Викторовна – мед. логопед отд-ния коррекционных методов лечения ООО «Клиника Института Мозга». ORCID: 0000-0002-9175-5518

Пинчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача ООО «Клиника Института Мозга». ORCID: 0000-0003-2336-5937

Сафонова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, глав. врач ООО «Клиника Института Мозга». ORCID: 0000-0002-0151-5175

Elena V. Ermakova – medical speech therapist, Brain Institute Clinic. ORCID: 0000-0003-0923-392X

Anna S. Iakimova – medical speech therapist, Brain Institute Clinic. ORCID: 0000-0003-2280-6614

Yulia S. Baryshnikova – medical speech therapist, Brain Institute Clinic. ORCID: 0000-0005-0223-432X

Yuliia A. Ladeishchikova – medical speech therapist, Brain Institute Clinic. ORCID: 0000-0002-6290-9645

Tatiana V. Nikitenko – medical speech therapist, Brain Institute Clinic. ORCID: 0000-0002-9175-5518

Elena A. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Brain Institute Clinic. ORCID: 0000-0003-2336-5937

Tatiana Yu. Safonova – Cand. Sci. (Med.), Brain Institute Clinic. ORCID: 0000-0002-0151-5175

Таблица 1. Номенклатура методов диагностики и контроля логопедических синдромов [8]

Синдром	Балльные шкалы	Дополнительные методы
Дисфагия	Шкала дисфагии КИМ Тест трех глотков Тест четырех пальцев VVT-тест [9]	Видеофлюороскопия Фиброларингоскопия
Дизартрия	Шкала дизартрии	Оценка функции внешнего дыхания
Афазия	Шкала афазии	Речевое картирование с применением ТКМС
Прозопарез	Шкала прозопареза	Электронеуромиография

Задачи МЛ в системе взаимодействия МДРК

1. Диагностика нарушений и лечение дисфагии с формированием индивидуальной программы нутриции (способ, текстура, объемный регламент).
2. Участие в процессе диагностики, контроля и коррекции трахеопищеводного сообщения (деканюляция, удаление назогастрального зонда или гастростомы).
3. Диагностика и коррекция нарушений коммуникации, включая нарушения разных структур речи и мимический дефект, с формированием индивидуального способа вербальной/паравербальной коммуникации с опекунами.
4. Обучение родственников и членов мультидисциплинарной бригады использованию разработанных индивидуальных программ взаимодействия с пациентами с нарушениями коммуникации и нутриции.
5. Определение потенциала восстановления глотания и речи пациента как компонентов общего прогноза для реабилитации пациентов нейрореабилитационного профиля.

Основные формы работы МЛ

- Первичное и повторное логопедическое обследование состояния глотания, голоса, речи и других когнитивных функций (в синдроме речевых расстройств).
- Участие в комплексных диагностических (фибrolарингоскопия, видеофлюороскопия, электронеуромиография, спирометрия) и лечебных процедурах (деканюляция трахеобронхиального дерева).
- Определение реабилитационного прогноза пациента, составление индивидуальных восстановительных программ на основе поставленных реабилитационных целей с учетом факторов, влияющих на реабилитацию.
- Проведение занятий с пациентами по устранению выявленных нарушений, в том числе подбор текстуры еды и тренировочные кормления, дыхательные гимнастики.
- Составление и проверка индивидуальных домашних заданий пациента.
- Еженедельный мониторинг результативности восстановления функций речи и глотания во время прикроватного обхода пациентов членами мультидисциплинарной бригады под руководством профессора с целью оценки эффективности выбранного метода восстановления.
- Консультативно-разъяснительная работа с родственниками больного (лицами, их замещающими) и членами мультидисциплинарной бригады.
- Ведение логопедической документации (заполнение первичной и повторной консультаций, ежедневных протоколов занятий и обследований).
- Телепатронаж и телезанятия с выписанными пациентами.

Регламент логопедической деятельности

График работы логопедов обеспечивает предоставление помощи пациентам в режиме 6 дней в неделю для пациентов ШРМ 4–5 баллов и 7 дней в неделю для пациентов ШРМ 6 баллов. Дополнительно по будням проводится 3–4 занятия в день с пациентами в телережиме. Продолжительность

1 занятия составляет 30–60 мин в зависимости от толерантности пациента к когнитивным нагрузкам. Помимо индивидуальных занятий все пациенты 1 раз в день участвуют в групповой артикуляционной гимнастике (15 мин). После выписки из круглосуточного стационара пациенты продолжают логопедические занятия в условиях дневного стационара (14 визитов) или домашних телезанятий (14 сеансов). По показаниям осуществляется комплексный телепатронаж (совместно с лечащим врачом и другими участниками МДРК) с периодичностью 1 раз в 1–3 мес.

По итогам тестирования и анализа визуализационных методов диагностики на заседании МДРК логопед выносит согласованное со старшим специалистом решение об установленной цели госпитализации в стандартизированной формулировке и перечень задач, необходимых для ее достижения. После согласования с членами МДРК и одобрения врачом, координирующим лечение пациента, детализированный план логопедической реабилитации фиксируется в истории болезни. При последующих заседаниях МДРК логопед сообщает о решенных задачах, возникших барьерах и осложнениях. По результатам совместного обсуждения производится корректировка целей и задач. Технологические детали и индивидуальные проблемы пациентов логопеды обсуждают на ежедневном заседании ЛК.

Логопедическая диагностика

Логопедическое обследование состоит из ключевых блоков клинической диагностики логопедических синдромов: дисфагии, дизартрии, афазии и прозопареза. Каждый блок представляет комплекс из базовой балльной шкалы и дополнительных инструментальных, в том числе нейрофизиологических методов (табл. 1).

Логопедические шкалы представляют собой комплекс тестов, специфических для выявления отдельных компонентов диагностируемого синдрома и ранжированных по степени тяжести. Ни одна из шкал не прошла процедуру валидации, но имеет уровень консенсусного согласования на уровне профессионального сообщества в рамках клинических рекомендаций [9, 10]. Видеофлюороскопия и фиброларингоскопия используются как стандартные методы объективизации нарушений глотания и восстановления международных рекомендациями [11]. Выбор метода определяется уровнем сознания [2] и мобильности пациента. Фиброларингоскопия проводится всем пациентам с оценкой >20 баллов (среднетяжелая) по шкале дисфагии, а видеофлюороскопия – пациентам с сохраняющейся клиникой дисфагией, но без изменений по данным фиброларингоскопии. Аппаратная оценка функции внешнего дыхания применяется при выработке стратегии восстановления голосового дыхания. Речевое картирование с применением транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) обеспечивает топическую диагностику. Электронеуромиография лицевого нерва используется для уточнения статуса отдельных ветвей тройничного нерва при выборе лечения прозопареза.

Логопедическое обследование проводится всем госпитализированным в круглосуточный или дневной стационар пациентам. В течение первых 2–3 ч после поступления каждому пациенту проводится экспресс-осмотр логопеда, со-

Таблица 2. Номенклатура реабилитационных логопедических практик

Синдром	Базовая методика	Модуляция
Дисфагия	Индивидуальные практики логопеда по дисфагии	Немедикаментозная • ТКМС • транскраниальная гальванизация коры – постоянный ток (tDCS) • транслингвальная электронейростимуляция (Нейропорт) • нейромышечная электрофонотрическая и электроартикуляционная стимуляция (VocaStim) • чрескожная короткоимпульсная электронейростимуляция затылочного нерва (Cefaly) • селективная чрескостная речевая модуляция ForBrain • проприоцептивное тейпирование лицевой мускулатуры
	Дыхательная гимнастика	
	Ручной и зондовый массаж языка и мягкого неба	
	Организация мотивирующей среды для трапезы	
	Подбор текстуры еды и объема порции болюса (VVT-тест) с применением загустителя	
	Тренировка глотательных маневров и позиционирования	
	Тренировочное раскармливание	
	Полисенсорная (вкусовая и термальная) стимуляция нутриционного ритуала	
	Массаж мимической и жевательной мускулатуры для формирования оральной фазы глотания	
	Гимнастика для активизации мышц мягкого неба, зева и глотки	
Афазия	Предэкстубационная тренировка голосового дыхания с применением расширяющих методик (голосовой клапан, РЕЕР приспособления типа Akapella)	Медикаментозная • Ноотропил • амантадин • Кортексин
	Групповые речевые занятия	
Дизартрия	Индивидуальные практики логопеда по афазии	
	Массаж мимической и жевательной мускулатуры	
	Ручной и зондовый массаж лица, ротовой полости, языка	
	Индивидуальная и групповая мимическая и артикуляционная гимнастика	
	Дыхательная тренировка с тренажером	
Прозопарез	Индивидуальные практики логопеда по дизартрии	
	Ручной и зондовый массаж мимической мускулатуры	
	Мимическая гимнастика	

стоящий из двух тестов: «Теста трех глотков» и «Теста четырех пальцев», для совместного с реаниматологом принятия решения о необходимости питания пациента через зонд и оценки нутритивного дисбаланса. Затем в течение 48 ч проводится развернутое логопедическое обследование по остальным модальностям. Цель диагностики: установление топической обусловленной формы и тяжести дисфагии: бульбарная, псевдобульбарная, дисфагия бездействия [4]. В зависимости от степени тяжести дисфагии инициируется лечебно-диагностический комплекс, включающий Volume Viscosity Test (VVT-тест) с использованием фиброларингоскопии, выполняемой реаниматологом. В ходе тестирования делается выбор питательного доступа (зонд) и текстуры питания, реализуемой в вариации из 7 типов стола [12]. Повторные тестирования – на 7-й день госпитализации, накануне выписки и по показаниям – чаще. Следует отметить обязательность участия клинического логопеда в принятии решения МДРК по вопросам сохранения и модификации трахеобронхиального разобщения, в частности по тактике перехода от назогастрального зонда к постоянной гастростоме и определению показаний для удаления трахеостомы. Мнение логопеда по этим вопросам принимается как основополагающее для определения дальнейшей тактики, реализация которой также предполагает активное участие логопеда. Если в ходе первичной госпитализации решение не определено, клинический логопед осуществляет дальнейшее амбулаторное патронирование пациента, включающее телеконсультации и периодические очные осмотры и лечебные процедуры (см. далее).

При диагностике афатических нарушений поэтапно и последовательно оценивается устная и письменная речь с охватом всех языковых уровней: фонетики, лексики, грамматики и синтаксиса [13]. Для уточнения локализации речевых анализаторов и моторных речевых центров в дополнение к клиническим шкалам применяется функциональное транскраниальное магнитное картирование для уточнения реабилитационного потенциала и выбора мишеней для лечебной ТКМС и прочих методик немедикаментозной модуляции.

При диагностике дизартрии основной акцент делается на определение ее топического уровня происхождения: корко-

вая, подкорковая (экстрапирамидная), мозжечковая, псевдобульбарная, бульбарная. Клиническое тестирование дополняется методами оценки дыхания (спирометрия, волюметрия) для формирования индивидуального комплекса респираторной тренировки. Это актуально в случаях, когда пациенту планируется удаление трахеостомы и восстановление естественной фонации.

При диагностике прозопареза помимо балльной оценки степени тяжести специалист уточняет уровень дискомфорта пациента при жевании и значимость мимической недостаточности. В сочетании с данными электронейромиографии составляется комплексная реабилитационная программа.

В результате первичной диагностики формируются логопедический профиль пациента с установленной формой, видом и степенью выраженности логопедических синдромов, прогноз на восстановление нарушенных функций и программа логопедической реабилитации на период госпитализации. По результатам финального тестирования создается долгосрочная программа коммуникативной и нутритивной реабилитации, включающая развернутые рекомендации по питанию, образу жизни, способам коммуникации и регламент патронажа пациента. Продолжительность наблюдения за пациентом определяется степенью регресса логопедических синдромов. Патронаж прекращается при полном выздоровлении или достижении статуса «плато».

Логопедическая реабилитация

Основу логопедического лечения составляют голосовая обучающая работа, артикуляционный и зондовый массаж и прочие стандартные процедуры, объединенные в понятие «базовые методики» при логопедических синдромах (табл. 2). Для усиления и пролонгации лечебного эффекта применяются немедикаментозные и медикаментозные модуляции.

Методики логопедической работы при дисфагии

Лечение дисфагии проводится в комплексе с основным заболеванием, послужившим причиной ее развития. МДРК совместно разрабатывает и реализует лечебно-реабилитационную программу, включающую нутритивную поддержку, физические тренировки и физиотерапию, логопедическую

коррекцию, терапию боли, психологическую коррекцию в соответствии с клиническими рекомендациями Союза реабилитологов России [9, 10].

Особый раздел логопедической реабилитации составляет контроль нутритивного статуса. Как отмечено, всем поступающим в клинику пациентам проводится скрининг глотания для определения режима питания. Помимо выбора способа питания и текстуры пищи логопед проводит 2–3 раза в день так называемое тренировочное кормление пациентов с целью обучения пациента правильному позиционированию во время еды и расширения объемов перорального питания или прекращения трахеопищеводного разобщения. В тех случаях, когда в эту задачу входит удаление трахеостомы, логопед проводит комплексную программу восстановления кашлевого толчка и голосового дыхания с использованием дыхательных гимнастик и ассистентных практик (голосовой клапан, респираторные тренажеры и пр.). У пациентов с хроническим нарушением сознания кормление логопедом малообъемными болюсами преследует цель формирования оральной фазы глотания и преодоления явлений синдрома «последствий интенсивной терапии» [14, 15]. Для всех родственников и опекунов пациента логопед готовит программу преемственной домашней реабилитации, контроль за исполнением которой проводит в ходе телепатронажа или периодических осмотров в условиях дневного стационара или амбулаторного консультативного визита в клинику.

Методики логопедической работы при афазии

1. Стимулирование понимания речи на слух.
2. Растворивание экспрессивной речи на материале автоматизированных рядов, песен, проговаривания пословиц, устойчивых выражений.
3. Стимулирование устного высказывания.
4. Восстановление фразовой речи с использованием метода пиктограмм.
5. Невербальные формы восстановления речи (рисование, затормаживание речевой продукции при сенсорной афазии).
6. Восстановление фонематического слуха.
7. Накопление пассивного и активного словаря (показ, название картинок, раскладывание подписей (названий предметов и действий) к предметным и сюжетным картинкам).
8. Восстановление письменной речи (звуко-буквенный анализ, деление слов на слоги, определение количества звуков в слоге, запись слов по слогам).
9. Восстановление чтения (сопряженное, сопряженно-отраженное, отраженное и самостоятельное чтение слов, предложений, текстов).
10. Расширение объема слухоречевой памяти (прослушивание предложений, текстов, ответы на вопросы по содержанию и т.д.).
11. Восстановление понимания слов с пространственным и временным значением (предлоги, наречия) логико-грамматических конструкций.
12. Восстановление развернутого высказывания: написание изложений, свободный рассказ на заданную тему, толкование сложных слов.

Методики логопедической работы при дизартрии и прозопарезе

Восстановительная и коррекционная работа при дизартрии проводится после завершения диагностических мероприятий, анализа речевых расстройств и определения клинической формы дизартрии. Лечение дизартрии включает в себя комплекс методик:

1. Артикуляционная и мимическая гимнастика (активная, пассивно-активная, пассивная) – специальный комплекс упражнений для мышц языка, губ, щек, на-

правленный на восстановление двигательной активности артикуляционных и мимических мышц.

2. Логопедический ручной и зондовый массаж языка, мягкого неба, губ, лица – специальные приемы для восстановления мышечного тонуса, преодоление саливации, снижение проявлений парезов, увеличение объема и амплитуды движений.
3. Дыхательная гимнастика для увеличения продолжительности речевого выдоха, силы и громкости голоса. Использование дыхательных тренажеров для определения и тренировки объема вдоха, силы выдоха. Комплекс дыхательных упражнений по авторским методикам типа А.Г. Ипполитовой и А.Н. Стрельниковой.
4. Согласованная деятельность дыхания, голосообразования и произношения при помощи комплекса дыхательных, голосовых и речевых упражнений. Обучение самоконтролю дыхания перед началом речевого высказывания.
5. Восстановление звукопроизношения при помощи специальных упражнений для улучшения дикции.
6. Коррекция пареза лицевого нерва с использованием мимического массажа, включая буккальную зону ротовой полости, и проприоцептивное тейпирование жевательной и мимической мускулатуры.

Модуляции

Для усиления базовых методик используются медикаментозная и немедикаментозная модуляции (см. табл. 2).

Немедикаментозные модальности включают разнообразие аппаратные физиотерапевтические воздействия, направленные на афферентное звено сенсомоторного кольца речевых функций и глотания. За исключением Voca Stim, который разработан специально для речевой стимуляции, остальные методики имеют неспецифическую и мало доказанную эффективность в логопедической практике, поэтому применяются исключительно в комплексе с базовыми методиками.

Это имеет организационные ограничения, так как часть логопедов не имеют права на самостоятельное использование модулирующих методов из-за отсутствия соответствующего образования. Мы нашли выход из ситуации в том, что трех логопедов, имеющих среднее медицинское образование, обучили в рамках дополнительного образования по программе «Физиотерапия» методикам применения указанных технологий.

Медикаментозная модуляция проводится в рамках клинических исследований и включает пираретам, Кортексин, амантадин в зависимости от профиля патологии. Подбор медикаментов осуществляется по индивидуальной чувствительности, определяемой по патентованной методике [16] в ходе нейрофизиологического мониторинга.

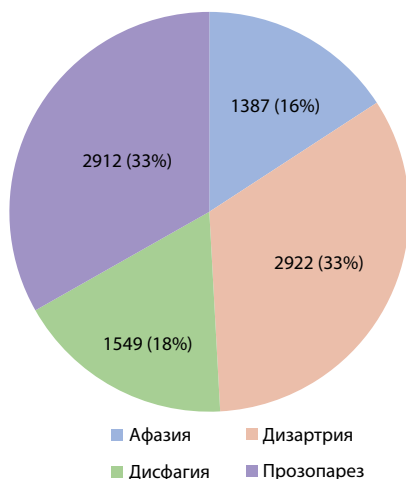
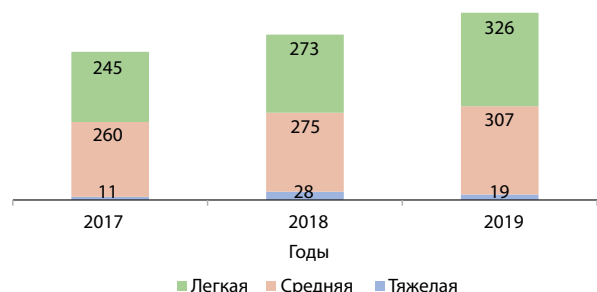
Результаты

В период с 2015 по 2019 г. в КИМ прошли лечение 5243 пациента после острых нарушений мозгового кровообращения и черепно-мозговых травм, из которых 4273 (81%) нуждались в помощи клинических логопедов (табл. 3). Наиболее часто встречающейся проблемой являлась дизартрия – 55% в общей популяции пациентов (68% в логопедической подгруппе). Распад речи, проявляющийся в рамках синдрома афазии, отмечен у 26% всех госпитализированных (33% в логопедической подгруппе). Дисфагия диагностирована у 30% всех госпитализированных (37% в логопедической подгруппе).

Несмотря на сочетанное клиническое проявление, каждый логопедический синдром диагностируется отдельно. В логопедической подгруппе установлено 8770 диагнозов, включая 2912 случаев прозопареза. В структуре всех диагнозов (рис. 1) также преобладает дизартрия (33%), чаще всего в сочетании с прозопарезом (33%), дисфагия (18%), афазия (16%).

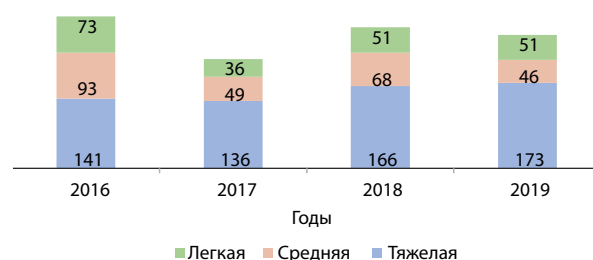
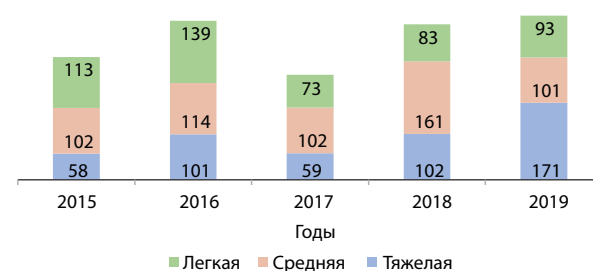
Таблица 3. Структура диагностированных логопедических синдромов в популяции нейрореабилитационных пациентов 2015–2019 гг.

Год	Общее число пациентов	Число пациентов с логопедическим диагнозом		Афазия		Дисфагия		Дизартрия	
	N	n	%	n1	% от n (от N)	n2	% от n (от N)	n3	% от n (от N)
2015	1040	920	88	324	35	273	30	422	46
2016	1041	856	82	307	36	355	41	663	77
2017	1127	674	60	221	32	234	34	530	78
2018	991	872	88	285	33	346	40	633	73
2019	1044	951	91	270	28	365	38	674	71
Всего	5243	4273	81	1387	33 (26)	1549	37 (30)	2922	68 (55)

Рис. 1. Удельный вес логопедических диагнозов (n=8770).**Рис. 2. Структура тяжести синдрома дизартрии.****Рис. 3. Структура тяжести прозопапреза.**

В среднем у 1 пациента в логопедической группе выявляется 2 синдрома логопедической дисфункции.

Среди пациентов с дизартрией 8–10% имеют тяжелую и до 60% – среднюю степень выраженности данного нарушения (рис. 2), которое проявляется в стойкой гипомимии, слабом, поверхностном дыхании, асимметрии органов артикуляции, резком ограничении их движения. Параличи и парезы артикуляционной и жевательной мус-

Рис. 4. Структура тяжести афазии.**Рис. 5. Структура тяжести дисфагии.**

кулатуры осложняют и в некоторых случаях делают невозможным речевое общение пациента, что крайне затрудняет процесс коммуникации с ним и ухудшает его социальный статус.

По статистике, за 3 года (рис. 3) наблюдается увеличение числа пациентов с легкой формой нарушения тонуса мимической и артикуляционной мускулатуры. Это совпадает с динамикой изменений частоты встречаемости дизартрии, что вполне объяснимо их топической связью. Число пациентов с тяжелой и средней степенью выраженности пареза лица и дизартрии также растет и требует индивидуальной работы с пациентом. Массовый охват легких пациентов в КИМ достигнут включением в структуру реабилитационных мероприятий обязательной групповой логопедической гимнастики.

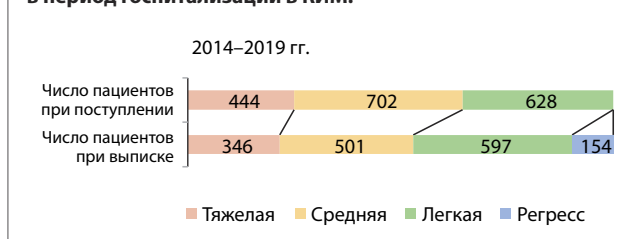
Данные показывают (рис. 4) рост числа пациентов с тяжелой степенью выраженности афазии. В среднем за 4 года 58% общего числа пациентов с расстройством речи имели тяжелую форму проявления данного расстройства.

Статистика также показывает (рис. 5), что с каждым годом число пациентов с дисфагией увеличивается, в том числе растет количество тяжелых форм проявления данного нарушения.

Из 4273 выписанных пациентов дисфагия отмечается у 56% больных после черепно-мозговой травмы, у 26% – после инсульта. При этом 23% пациентов имеют тяжелую степень выраженности дисфагии; 38% – среднюю; 39% – легкую. Основной прирост объясняется увеличением госпитализации пациентов с трахеопищеводным разобщением.

Таблица 4. Динамика объема логопедической реабилитации у пациентов нейрореабилитационного центра КИМ

Параметр	2015	2016	2017	2018	2019
Общее число занятий	3859	4965	5064	6055	6075
Занятий на 1 пациента	9±1	11±1	11±2	11±3	11±4
Среднее время логопедической работы на 1 госпитализацию (45 мин в день)	405–495	540–630	540–631	540–632	540–633

Рис. 6. Динамика тяжести логопедического статуса в период госпитализации в КИМ.

нием с целью деканюляции и удаления назогастрального зонда, что требует активной логопедической реабилитации.

Интенсивность деятельности ЛК демонстрирует табл. 4. За время госпитализации, составляющей 14 дней, каждый пациент получает не менее 45 мин ежедневных индивидуальных занятий со специалистом. Помимо этого он участвует в ежедневной групповой артикуляционной гимнастике, включая выходные дни. Занятию предшествует модулирующая медикаментозная или немедикаментозная процедура (см. табл. 2). Таким образом, можно считать, что логопедическая реабилитация занимает не менее 1,5–2 ч для пациентов логопедической группы и не менее 15 мин для остальных пациентов, например с легкой дизартрией. Хронометраж работы логопеда – 1,5 посещения в час, что соответствует нормативам Минздрава России [12].

Оценка эффективности реабилитационной работы ЛК за 6 лет представлена на рис. 6. Из нее следует, что у 154 (11,6%) пациентов логопедические синдромы полностью регрессировали, у 28% снизилась тяжесть их проявлений. Субпопуляционный анализ динамики состояния при различных синдромах – в процессе разработки.

Обсуждение

В представленном анализе впервые показано, что в разном сочетании и с разной степенью тяжести проблема логопедической заболеваемости характерна для 81% пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность. Это соответствует результатам наблюдательного исследования С. Prohaska и соавт. [17]. Логопедические проблемы выявлены у 84% пациентов, выздоравливающих после критического заболевания. Точность диагностики логопедических синдромов, основанной на балльных шкалах в сочетании с методами нейрофизиологии, нами не оценивалась из-за отсутствия референтных методов и невалидизированности логопедических шкал. Тем не менее для последующих исследований можно принять за основу эпидемиологическую структуру логопедических синдромов: дизартрия в комбинации с прозопапарезом составляет 51%, дисфагия – 18%, афазия – 16%.

Впервые показано, что при достаточном кадровом обеспечении все пациенты на этапе реабилитационной клиники могут получать логопедическую терапию в полном объеме, что мы считаем обязательным принципом организации работы МДРК. Это принципиально отличается от данных С. Prohaska и соавт., в которых только 25% пациентов консультированы речевым терапевтом [17].

Основной объем реабилитационной работы приходится на компенсацию дисфагии и афазии, что вполне объяснимо, так как эффективность их лечения определяет успех всего реабилитационного процесса и возможность независимой

жизни пациента. Для пациентов с легкой степенью проявлений логопедических синдромов организованы групповые занятия, а для некоторых – системные самостоятельные домашние задания с контролем исполнения средним персоналом и логопедами. При нормативе 1 специалист на 10 коек в соответствии с новым Порядком оказания помощи [1] данный объем логопедического участия в реабилитационном процессе представляется вполне реализуемым.

Несмотря на краткосрочность реабилитационного лечения, интенсивная логопедическая реабилитация, включающая базовые речевые занятия и различные модуляции, позволяет снизить тяжесть логосиндромов, а в отдельных случаях добиться полного их купирования.

Глобальной и пока нерешенной проблемой является неопределенность статуса логопеда в системе реабилитационной работы, что требует обновления существующего регламента. Отсутствие медицинского стажа, системы аттестации и внятного хронометража рабочего времени – все это не позволяет привлечь в медицинскую реабилитацию молодых специалистов и мотивировать стажированных коллег на профессиональную переподготовку. Первым шагом в этом направлении стала утвержденная система подготовки кадров МДРК [18].

Заключение

Фундаментальный смысл логопедической реабилитации представляется этапным процессом: от восстановления полноценного питания до коммуникации, обеспечивающей возможность общения и чтения пациента на преморбидном уровне. На раннем этапе реабилитации логопед призван решить приоритетные задачи: достижение максимально возможного уровня независимости пациента, как минимум пребывания в домашних условиях с минимальным уровнем зависимости от помощи опекуна. Это обязательное условие реализации индивидуальной комплексной программы реабилитации. Таким образом, следует признать, что, несмотря на множество методических и организационных проблем, МЛ является ключевым членом МДРК, без которого невозможен эффективный реабилитационный процесс.

Мы не успели показать эту статью Виктору Марковичу Шкловскому, основоположнику и организатору современной медицинской логопедии, который горячо поддерживал создание подразделения логопедов в нашей клинике и настаивал на публикации результатов его деятельности. Светлая ему память и благодарность...

Вклад авторов

А.А. Белкин: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи, Ю.Б. Белкина, Е.Ю. Скрипай: методическое руководство сбором и обобщением материала, С.С. Прудникова: первичный анализ данных и редактирование текста статьи, Е.В. Ермакова, А.С. Якимова, Ю.С. Барышникова, Ю.А. Ладейщикова, Т.В. Никитенко: сбор фактических данных, Е.А. Пинчук, Т.Ю. Сафонова: редактирование и интерпретация текста статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

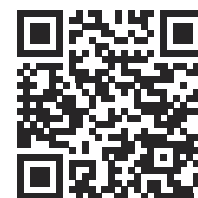
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Приказ Минздрава РФ от 31 июля 2020 г. №788Н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688/> Ссылка активна на 21.04.2021 [Приказ Минздрава РФ от 31 июля 2020 г. №788Н, Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых]. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688/> Accessed: 21.04.2021 (in Russian)].
2. Roberts H, Greenwood N. Speech and language therapy best practice for patients in prolonged disorders of consciousness: a modified Delphi study. *Int J Lang Commun Disord*. 2019; 54 (5): 841–54. DOI: 10.1111/1460-6984.12489
3. McRae J, Montgomery E, Garstang Z, Cleary E. The role of speech and language therapists in the intensive care unit. *J Intensive Care Soc*. 2019; 21 (4): 344–8. DOI: 10.1177/1751143719875687
4. Белкин А.А., Ершов В.И., Иванова Г.Е. Нарушение глотания при неотложных состояниях – постэкстубационная дисфагия. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 63: 76–82 [Belkin AA, Ershov VI, Ivanova GE. Narushenie glotaniya pri neotlozhnykh sostoyaniyakh – postekstubatsionnaya disfagiya. *Anesteziologya i reanimatologiya*. 2018; 63: 76–82 (in Russian)].
5. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Академия, 2002 [Luria AR. Osnovy neiropsikhologii. Moscow: Akademiya, 2002 (in Russian)].
6. Шкловский В.М. Концепция нейрореабилитации больных с последствиями инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003; 8: 10–23 [Shklovskii VM. Kontsepsiya neiro-reabilitatsii bol'nykh s posledstviyami insul'ta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003; 8: 10–23 (in Russian)].
7. Шкловский В.М., Визель Т.Г. Восстановление речевой функции у больных с разными формами афазии. М.: Ассоциация дефектологов, 2011 [Shklovskii VM, Vizeľ TG. Vosstanovlenie rechevoi funktsii u bol'nykh s raznymi formami afazii. Moscow: Assotsiatsiya defektologov, 2011 (in Russian)].
8. Белкин А.А., Пинчук Е.А., Сафонова Т.Ю., и др. Основные реабилитационные метрики КИМ. Методическое пособие. Екатеринбург, 2019; с. 89. Режим доступа: <https://www.neuro-ural.ru/ucheba-dlya-reabilitatsionnyh-brigad/biblioteka/osnovnyie-reabilitatsionnyie-metriki.html>. Ссылка активна на 21.04.2021 [Belkin AA, Pinchuk EA, Safonova TIu., et al. Osnovnyie reabilitatsionnyie metriki KIM. Metodicheskoe posobie. Ekaterinburg, 2019; p. 89. Available at: <https://www.neuro-ural.ru/ucheba-dlya-reabilitatsionnyh-brigad/biblioteka/osnovnyie-reabilitatsionnyie-metriki.html>. Accessed: 21.04.2021 (in Russian)].
9. Диагностика и лечение дисфагии при заболеваниях центральной нервной системы. Методические рекомендации Союза реабилитологов России. Режим доступа: <http://rehabrus.ru/index.php?id=55>. Ссылка активна на 04.04.2021 [Diagnostika i lechenie disfagii pri zabolevaniyakh tsentral'noi nervnoi sistemy. Metodicheskie rekomendatsii Soiuza reabilitologov Rossii. Available at: <http://rehabrus.ru/index.php?id=55>. Accessed: 04.04.2021 (in Russian)].
10. Логопедическая диагностика и реабилитация пациентов с повреждениями головного мозга в остром периоде. Методические рекомендации Союза реабилитологов России. Режим доступа: <http://rehabrus.ru/index.php?id=55>. Ссылка активна на 04.04.2021 [Logopedicheskaya diagnostika i reabilitatsiya patientsov s povrezhdeniyami golovnogogo mozga v ostrom periode. Metodicheskie rekomendatsii Soiuza reabilitologov Rossii. Available at: <http://rehabrus.ru/index.php?id=55>. Accessed: 04.04.2021 (in Russian)].
11. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. *Stroke*. 2016; 47 (6): e98–169.
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 1998 г. №383 «О специализированной помощи больным при нарушениях речи и других высших психических функций». Режим доступа: <https://base.garant.ru/4175525/> Ссылка активна на 21.04.2021 [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 1998 г. №383, «О специализированной помощи больным при нарушениях речи и других высших психических функций». Available at: <https://base.garant.ru/4175525/> Accessed: 21.04.2021 (in Russian)].
13. Белкина Ю.Б. Вариант комплексного логопедического пособия после инсульта. Специальное образование. 2010; 2: 14–9 [Belkina IuB. Variant kompleksnogo logopedicheskogo posobiya posle insul'ta. *Spetsial'noe obrazovanie*. 2010; 2: 14–9 (in Russian)].
14. Ершов В.И., Белкин А.А., Карпец А.В., и др. Эффективность тренировочного метода реабилитации с помощью специальных питательных смесей у больных с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией в составе комбинированной терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (2): 65–70 [Ershov VI, Belkin AA, Karpets AV, et al. Effektivnost' trenirovochnogo metoda reabilitatsii s pomoshch'iu spetsial'nykh pitatel'nykh smesei u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom i neirogennoi disfagiei v sostave kombinirovannoi terapii. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika*. 2019; 11 (2): 65–70 (in Russian)].
15. Белкин А.А. Почему пациент не глотает? *Consilium Medicum*. 2018. Экстравыпуск [Belkin AA. Why does the patient not swallow? *Consilium Medicum*. 2018. Ekstravypusk (in Russian)].
16. Способ оценки индивидуальной чувствительности к воздействию химических, физических и психологических факторов на головной мозг пациента. Патент на изобретение №2477447. 11.02.12. Режим доступа: <http://allpatents.ru/patent/2497447.html>. Ссылка активна на 21.04.2021 [Sposob otsenki individual'noi chuvstvitel'nosti k vozdeistviyu khimicheskikh, fizicheskikh i psikhologicheskikh faktorov na golovnoi mozg patsienta. Patent na izobretenie №2477447. 11.02.12. Available at: <http://allpatents.ru/patent/2497447.html>. Accessed: 21.04.2021 (in Russian)].
17. Prohaska CC, Sottile PD, Nordon-Craft A, et al. Patterns of utilization and effects of hospital-specific factors on physical, occupational, and speech therapy for critically ill patients with acute respiratory failure in the USA: results of a 5-year sample. *Critical Care*. 2019; 23 (1): 1–8. DOI: 10.1186/s13054-019-2467-9
18. Иванова Г.Е., Белкин А.А., Беляев А.Ф., и др. О подготовке кадров в области медицинской реабилитации. Врачи по физической и реабилитационной медицине. *Вестн. восстанов. медицины*. 2017; 2: 4–9 [Ivanova GE, Belkin AA, Beliaev AF, et al. O podgotovke kadrov v oblasti meditsinskoi reabilitatsii. Vrachy po fizicheskoi i reabilitatsionnoi meditsine. *Vestn. vosstanov. meditsiny*. 2017; 2: 4–9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Рефидинг-синдром и его профилактика у больных нервной анорексией

В.М. Луфт, Е.Ю. Тявокина, А.М. Сергеева[✉], А.В. Лапицкий

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Изучить состояние проблемы, распространенность и выраженность дисэлектролитемии как возможного проявления синдрома возобновленного питания (рефидинг-синдрома) у больных нервной анорексией (НА) для разработки рекомендаций по оптимизации их субстратного обеспечения в период реабилитационной алиментации.

Материалы и методы. Изучены соматометрические показатели и распространенность электролитных нарушений у 81 женщины с НА в возрасте от 18 до 55 лет, находившейся на лечении в соматопсихиатрическом отделении Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

Результаты. На ранних стадиях НА преобладает гипотрофия по типу маразма (95,2%). На более поздних стадиях развития НА значимо возрастает частота смешанной гипотрофии по типу маразматического квашиоркора (до 63,2%), что проявляется не только снижением соматометрических показателей, но и истощением висцерального пула белков. При исследовании частоты электролитных нарушений у больных НА в начальный период реиментации наиболее часто наблюдалась умеренно выраженная гипокалиемия (14,8%). Гипофосфатемия (не менее 0,6 ммоль/л), которая может свидетельствовать о латентном проявлении рефидинг-синдрома, относительно часто (21,1%) имела место у пациенток с тяжелой степенью истощения (индекс массы тела менее 12,5 кг/м²). Гипомагниемия за весь период наблюдения за пациентками с различными стадиями заболевания нами не отмечалась.

Заключение. У пациентов с НА в период их реиментации нередко наблюдаются явления дисэлектролитемии, что требует регулярного динамического мониторинга содержания в сыворотке крови калия, магния и фосфатов и своевременной коррекции их дефицита.

Ключевые слова: нервная анорексия, рефидинг-синдром, гипотрофия, дисэлектролитемия

Для цитирования: Луфт В.М., Тявокина Е.Ю., Сергеева А.М., Лапицкий А.В. Рефидинг-синдром и его профилактика у больных нервной анорексией. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 144–147. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200696

ORIGINAL ARTICLE

Refeeding syndrome and its prevention in patients with anorexia nervosa

Valerii M. Luft, Elena Iu. Tyavokina, Anastasiia M. Sergeeva[✉], Aleksei V. Lapitsky

Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To study the condition of the problem, the prevalence and severity of dyselectrolytemia, as a possible manifestation of the syndrome of renewal of nutrition (refeeding syndrome) in patients with anorexia nervosa (AN).

Materials and methods. We studied somatometric indicators and the prevalence of electrolyte disturbances of 81 women aged from 18 to 55 years, who were treated in the somato-psychiatric department of the Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine.

Results. Hypotrophy predominates as marasmus (95.2%) in the early stages of AN. At the later stages of development of AN, the frequency of mixed hypotrophy by the type of marasmatic kwashiorkor increases significantly (up to 63.2%), which is manifested by a decrease not only in somatometric indices, but also in depletion of the visceral protein pool. When studying the frequency of electrolyte disturbances, hypokalemia was most often observed in patients with NA in the initial period of realimentation (14.8%). At the same time, its moderately expressed degree prevailed. Moderate hypophosphatemia (not less than 0.6 mmol/L), which may indicate a latent manifestation of refeeding syndrome, was relatively often (21.1%) observed in patients with severe malnutrition (body mass index less 12.5 kg/m²). Hypomagnesemia for the entire period of observation of patients with various stages of the disease were not detected.

Conclusion. Dyselectrolytemia is often observed in patients with AN during their refeeding, which requires regular dynamic monitoring of serum potassium, magnesium and phosphate levels and timely correction of their deficiency.

Keywords: anorexia nervosa, refeeding syndrome, hypotrophy, dyselectrolytemia

For citation: Luft VM, Tyavokina Elu, Sergeeva AM, Lapitsky AV. Refeeding syndrome and its prevention in patients with anorexia nervosa. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 144–147. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200696

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Сергеева Анастасия Михайловна** – мл. науч. сотр. лаб. клин. питания ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». Тел.: +7(921)791-34-05; E-mail: spb_as@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9355-0498

Луфт Валерий Матвеевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. питания ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». E-mail: lvm_asper@mail.ru

Тявокина Елена Юрьевна – зав. соматопсихиатрическим отделением ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». E-mail: amor-patriae@yandex.ru

Лапицкий Алексей Викторович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клин. питания ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». E-mail: alexlap777@yandex.ru

[✉]**Anastasiia M. Sergeeva** – Res. Assist., Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(921)791-34-05; E-mail: spb_as@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9355-0498

Valerii M. Luft – D. Sci. (Med.), Prof., Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: lvm_asper@mail.ru

Elena Iu. Tyavokina – Head of Somatopsychiatric Department, Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: amor-patriae@yandex.ru

Aleksei V. Lapitsky – Cand. Sci. (Med.), Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: alexlap777@yandex.ru

Введение

Рефидинг-синдром (РФС), синдром возобновленного питания, – симптомокомплекс, проявляющийся метаболической и органной дисфункцией, возникающей при изначально чрезмерно активной реиментации пациентов, которые по различным причинам длительно (более недели) получали ограниченный рацион питания или голодали. Особую группу риска развития РФС представляют пациенты с быстро прогрессирующей потерей массы тела – МТ (>5% в месяц), исходно имеющейся выраженной гипотрофией [индекс МТ (ИМТ) <15 кг/м²] и при длительном (более недели) полном или неполном (<50% от потребности) голодании. В некоторых случаях РФС может привести к летальному исходу.

Наиболее раннее описание РФС относится к I в. н.э., когда римский историк Иосиф Флавий отмечал случаи смерти у выживших людей при переедании после длительного периода вынужденного голодания во время осады Иерусалима, в отличие от тех, кто потреблял пищу более сдержанно [1].

Большое внимание изучению вопросов диагностики, лечения и реабилитации больных с алиментарной дистрофией уделялось в блокадном Ленинграде. Описаны случаи внезапной смерти среди подобных пациентов на фоне их восстановительной реиментации, что связывали с выраженными дисрегуляторными нарушениями, имеющими место при алиментарном истощении. Смерть, как правило, наступала внезапно на фоне обильного приема пищи при относительно удовлетворительном состоянии больных, чаще всего вследствие остановки дыхания. Также отмечалось, что в период восстановительного питания у этих пациентов нередко наблюдались явления гипогликемии и дисэлектролитемии [2]. В этой связи больным с алиментарной дистрофией II и III стадий рекомендовалось постепенное увеличение энергообеспечения [3]. По данным Л.П. Хорошиной и соавт., до 21,5% детей в блокадном Ленинграде, имевших III стадию дистрофии, умирали в первые сутки после госпитализации, однако РФС как одна из возможных причин летального исхода не рассматривается [4]. Подобное состояние описано и в конце Второй мировой войны у истощенных заключенных, освобожденных из концентрационных лагерей. Быстрое увеличение объема потребляемой ими пищи на фоне тяжелой белково-энергетической недостаточности часто сопровождалось диареей, сердечной недостаточностью, а также неврологическими осложнениями (судороги, угнетение сознания). В некоторых случаях это приводило к летальному исходу [5].

В 1980-х годах на РФС вновь было обращено внимание в связи с развитием полиорганной дисфункции у некоторых пациентов с недостаточностью питания, получающих полное парентеральное питание [6]. По данным R. Ornstein и соавт. (2003 г.), а также L. Sobotka (2019 г.), у 28% больных нервной анорексией (НА) наблюдается выраженная гипофосфатемия, которая является одним из общепризнанных маркеров РФС и наиболее часто может развиваться в первые 3 дня реиментации [7, 8]. С. Cuerda и соавт. (2019 г.) при анализе имеющихся публикаций по распространенности электролитных нарушений у 1525 пациентов с НА в процессе их реиментации отмечали наличие гипофосфатемии – до 47,3%, гипонатриемии – до 20%, гипомагниемии –

до 15,2% и гипокалиемии – до 12% случаев [9]. По данным различных авторов, гипофосфатемия отмечается у 33–59% пациентов, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии [10–13]. Кроме алиментарного голодания РФС может наблюдаться и вследствие длительных нарушений процессов пищеварения (рвота, диарея, мальдигестия, мальабсорбция).

В настоящее время принято считать, что основной причиной развития синдрома возобновленного питания является активное потребление после длительного периода полного или неполного голодания прежде всего углеводов с гликемическим индексом >80 или активное внутривенное введение концентрированных растворов глюкозы, что приводит к развитию дисэлектролитемии [14, 15]. При этом РФС может развиваться как при активном возобновлении перорального питания, так и при энтеральном или парентеральном введении питательных субстратов.

Основными клиническими проявлениями РФС у пациентов с тяжелой недостаточностью питания могут быть отеки на фоне задержки натрия и воды, дисэлектролитемия (гипокалиемия, гипомагниемия и гипофосфатемия), диарея, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, а также неврологические нарушения, иногда в виде комы и/или судорожного синдрома (табл. 1).

Следует отметить, что РФС часто протекает маломанifestно, что приводит к его гиподиагностике [16]. Согласно мнению A. Rio и соавт. (2013 г.), наиболее распространенными критериями диагностики РФС являются дисэлектролитемия (гипофосфатемия, гипокалиемия, гипомагниемия), острая задержка жидкости и отеки, а также признаки той или иной органной дисфункции [17].

Наибольшую угрозу для жизни представляет дисэлектролитемия, которая является основной причиной тяжелых нарушений сердечного ритма (вплоть до фибрилляции желудочков) и асистолии. Известно, что при длительном голодании снижается секреция инсулина и повышается секреция контринсулярных гормонов, что приводит к активации и преобладанию в организме катаболических процессов. Питание глюкозозависимых тканей поддерживается благодаря активации процессов глюконеогенеза в печени. При этом на фоне снижения внутриклеточного объема происходит потеря основных внутриклеточных ионов калия, магния и фосфора. При возобновлении питания происходит повышение плазменной концентрации глюкозы и, как следствие, секреции инсулина, который активирует процессы гликолиза и внутриклеточного транспорта названных электролитов, что может сопровождаться развитием гипокалиемии, гипомагниемии и/или гипофосфатемии, задержкой экскреции натрия и задержкой жидкости с развитием отеков [10, 18–20].

Наряду с этим при возобновленном питании больных с выраженной гипотрофией часто имеет место быстро развивающийся или усугубляющийся дефицит тиамина, который является важнейшим кофактором процессов гликолиза. Это приводит к нарушению аэробного метаболизма глюкозы (реакция, катализируемая пируватдегидрогеназой), недостаточному синтезу аденозинтрифосфата, активации анаэробного гликолиза и развитию лактат-ацидоза, энцефалопатии Вернике и/или кардиомиопатии [16, 21, 22].

Таблица 1. Возможные клинические проявления РФС

Системы организма	Клинические проявления
Сердечно-сосудистая	Сердечная недостаточность (одышка при физической нагрузке, отеки), аритмия, нарушение проводимости, фибрилляция желудочков, внезапная смерть
Дыхательная	Тахипноэ, слабость дыхательных мышц, зависимость от искусственной вентиляции легких
Нервная	Слабость, атаксия, тремор, парестезии, судороги, энцефалопатия Вернике, делирий, угнетение сознания (вплоть до комы), синдром Гийена–Барре
Пищеварительная	Тошнота, рвота, чувство быстрого насыщения, тяжесть после приема пищи и шум плеска в эпигастрии, повышенное газообразование, запоры
Опорно-двигательный аппарат	Саркопения, мышечная слабость, миалгии, системный рабдомиолиз, остеопороз

Таблица 2. Критерии NICE

А. Один из указанных критериев	Б. Два из указанных критериев
• ИМТ менее 16 кг/м ²	• ИМТ менее 18,5 кг/м ²
• потеря МТ более 15% (от исходной величины) в течение последних 3–6 мес	• потеря МТ более 10% в течение последних 3–6 мес
• отсутствие или минимальное питание в течение последних 10 дней	• отсутствие или минимальное питание в течение последних 5 дней
• наличие гипокалиемии, или гипофосфатемии, или гипомagneмии перед началом восстановительного питания (значим любой из этих минералов)	• употребление алкоголя, наркотиков или лекарств (например, инсулина, химиотерапевтических препаратов или диуретиков)

Таблица 3. Соматометрические показатели больных

Стадия НА	n	Возраст, годы	Р, см	МТ, кг	Процент дефицита МТ	ИМТ, кг/м ²
I	21	32,1±12,1	166,6±6,9	47,7±4,4	21,5±21,2	17,1±0,6
II	25	31,1±10,5	167,2±7,9	42,9±4,4	29,9±4,4	15,3±0,9
III	16	27,8±9,0	165,9±5,8	36,9±3,0	38,8±29,1	13,4±0,6
IV	19	28,4±10,6	166,2±5,9	31,1±3,9	48,6±19,8	11,3±0,9

Примечание. Р – длина тела.

Таблица 4. Распределение больных по видам недостаточности питания, человек (%)

Виды недостаточности питания, %	Стадии НА			
	I	II	III	IV
Маразм	20 (95,2)	20 (80,0)	9 (56,3)	7 (36,8)
Маразматический квашиоркор	1 (4,8)	5 (20,0)	7 (43,7)	12 (63,2)
Квашиоркор	0	0	0	0

Таблица 5. Распространенность электролитных нарушений, человек (%)

Стадия НА	n	Элемент, ммоль/л			
		Калий 2,5–3,49	Калий менее 2,5	Фосфор 0,6–0,85	Магний менее 0,5
I	21	3 (14,3)	–	–	–
II	25	5 (20,0)	–	1 (4,54)	–
III	16	1 (9,1)	4 (25,0)	1 (6,3)	–
IV	19	3 (15,8)	–	4 (21,1)	–
Всего	81	12 (14,8)	4 (4,9)	6 (7,4)	–

При выборе реалиментационной тактики у пациентов с НА необходимо в соответствии с критериями NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) оценить повышенный риск развития РФС по наличию одного или двух указанных в табл. 2 критериев [19].

Материалы и методы

Нами изучена частота развития РФС у 81 женщины с НА в возрасте от 18 до 55 лет, проходившей лечение в соматопсихиатрическом отделении Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. В соответствии с принятой нами стадией развития и течения НА в зависимости от выраженности гипотрофии все пациентки разделены на 4 группы по имеющемуся у них ИМТ: I стадия – эйфорическая (дисморфофобическая): ИМТ – 16,5–18,5 кг/м²; II стадия – анорексibuлимическая (дисморфоманическая): ИМТ – 14,5–16,49 кг/м²; III стадия – астеноанорексическая: ИМТ – 12,5–14,49 кг/м² и IV стадия – астенокахексическая (анорексикахексическая): ИМТ < 12,5 кг/м². Характеристика соматометрических показателей больных НА в зависимости от стадии выраженности НА представлена в табл. 3.

Как следует из табл. 3, у 35 (43,2%) больных НА наблюдалось выраженное истощение, а средний дефицит МТ по сравнению с ее идеальной величиной составлял от 21,5% при I стадии до 48,6% при IV стадии заболевания. Распределение больных по видам имеющейся недостаточности питания согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра представлено в табл. 4.

Данные табл. 4 свидетельствуют, что на ранних стадиях НА преобладала гипотрофия по типу маразма. На более поздних стадиях развития НА значительно возрастает частота смешанной гипотрофии по типу маразматического квашиоркора, что проявляется не только снижением соматометрических показателей, но и истощением висцерального пула белков.

Результаты

После оценки исходных клинических и лабораторно-инструментальных данных в процессе реалиментации пациентов проводился динамический контроль их состояния и содержания в сыворотке крови калия, магния и фосфора. Распространенность электролитных нарушений в зависимости от стадии НА представлена в табл. 5.

Как следует из табл. 4, наиболее часто у больных НА в начальный период реалиментации наблюдалась гипокалиемия [16 (19,7%) человек]. При этом преобладала умеренно выраженная гипокалиемия [от 2,5 до 3,5 ммоль/л – 12 (14,8%) человек]. У каждой 4-й пациентки с III стадией заболевания отмечалась выраженная гипокалиемия (менее 2,5 ммоль/л), что, вероятнее всего, обусловлено имевшимся у них преимущественно очистительным вариантом течения НА (потерей электролитов при рвоте, употреблении мочегонных или слабительных препаратов). Умеренная гипофосфатемия, которая может свидетельствовать о латентном проявлении РФС, относительно часто (21,1%) наблюдалась у больных с тяжелой степенью гипотрофии (ИМТ < 12,5 кг/м²). Явлений гипомagneмии за весь период наблюдения за пациентками с различными стадиями заболевания нами не выявлено.

Заключение

Таким образом, у пациенток с НА нередко (27,2%) могут наблюдаться явления дисэлектrolитемии, проявляющиеся чаще всего гипокалиемией, что требует их ранней коррекции уже в начальный период реалитментации больных и последующего регулярного динамического мониторинга содержания элементов в сыворотке крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Josephus F. The Wars of the Jews. 1981.
- Алиментарная дистрофия в блошированном Ленинграде. Под ред. М.В. Черноручко. Л.: Медгиз, 1947 [Chernorutskii MV (Ed.). Alimentary dystrophy in blocked Leningrad. Leningrad: Medgiz, 1947 (in Russian)].
- Мясников А.Л. Клиника алиментарной дистрофии. Л.: Военно-морская мед. академия, 1945 [Miasnikov A.L. Clinic of alimentary dystrophy. Leningrad: Naval Medical Academy, 1945 (in Russian)].
- Хорошина Л.П., Чурилов Л.П., Шабров А.В., Гончар Н.О. Ближайшие последствия длительного голодания детей и подростков. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2018; 3: 48–56 [Khoroshina LP, Churilov LP, Shabrov AV, Gonchar NO. Blizhaishie posledstviia dlitel'nogo golodaniia detei i podrostkov. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiakh*. 2018; 3: 48–56 (in Russian)].
- Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med*. 1951; 35 (1): 69–6.
- Weinsier RL, Krumdieck CL. Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34 (3): 393–9.
- Sobotka L (Ed.) Basics in clinical nutrition. Prague: Galen, 2019.
- Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, Shenker IR. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health*. 2003; 32 (1): 83–8.
- Cuerda C, Vasiloglou M, Arhip L. Nutritional Management and Outcomes in Malnourished Medical Inpatients: Anorexia Nervosa. *J Clin Med*. 2019; 8 (7): 1042–59.
- Ярошецкий А.И., Конаныхин В.Д., Степанова С.О., Резепов Н.А. Гипофосфатемия и рефидинг-синдром при возобновлении питания у пациентов в критических состояниях (обзор литературы). *Вестн. интенсив. терапии им. А.И. Салтанова*. 2019; 2: 82–91 [Jaroshetskii AI, Konanykhin VD, Stepanova SO, Rezepov NA. Gipofosfatemii i refiding-sindrom pri vobnovlenii pitaniia u patsientov v kriticheskikh sostoiianiakh (obzor literatury). *Vestn. intensiv. terapii im. A.I. Saltanova*. 2019; 2: 82–91 (in Russian)].
- Fuentes E, Yeh DD, Quraishi SA, et al. Hypophosphatemia in Enterally Fed Patients in the Surgical Intensive Care Unit. *Nut Clin Pract*. 2017; 32 (2): 252–7.
- Marik EP, Bedigian MK. Refeeding Hypophosphatemia in Critically Ill Patients in an Intensive Care Unit. A Prospective Study. *Arch Surg*. 1996; 131: 1043–7.
- Olthof LE, Koekkoek W, van Setten C, et al. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr*. 2018; 37 (5): 1609–17.
- Koutsavlis A, Forzley EM, Johnson M, et al. Practical methods for refeeding patients with anorexia nervosa. *Integr Food Nutr Metab*. 2017; 4 (3): 1–5.
- Mehler PS, Winkelman AB, Andersen DG, Gaudiani JL. Nutritional rehabilitation: practical guidelines for refeeding the anorectic patient. *J Nutr Metab*. 2010; 2010: 1–7.
- Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition*. 2001; 17: 632–7.
- Rio A, Whelan K, Goff L, et al. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: Prospective cohort study. *BMJ Open*. 2013; 3 (1): 1–10.
- Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intensive Care Med*. 2005; 20 (3): 155–9.
- Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*. 2008; 336 (7659): 1495–8.
- Obeid OA, Hachem DH, Ayoub JJ. Refeeding and metabolic syndromes: two sides of the same coin. *Nutr Diabetes*. 2014; 4 (6): 120.
- Collie JT, Greaves RF, Jones OA, et al. Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55 (11): 1652–68.
- Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2005; 20: 625–33.

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCUTOR.RU

Практический подход к диагностике рецидивирующих головных болей и возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов

Г.Р. Табеева[✉], Е.А. Кирьянова

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

Аннотация

Основное бремя головной боли (ГБ) в мире приходится на первичные цефалгии (ГБ напряжения, мигрень). Тем не менее часто имеется необходимость исключить вторичную причину ГБ. В обзоре приведены основные варианты дифференциальной диагностики цефалгий, учитывающие возраст пациента, характеристики ГБ и анамнестические сведения. Обсуждается роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении ГБ, их безопасность при длительном приеме и профилактика лекарственно-индуцированной ГБ.

Ключевые слова: первичные и вторичные головные боли, головная боль напряжения, мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль, громкоподобная головная боль, COVID-19, нестероидные противовоспалительные препараты, ибупрофен

Для цитирования: Табеева Г.Р., Кирьянова Е.А. Практический подход к диагностике рецидивирующих головных болей и возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 148–153. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200728

REVIEW

Practical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in relieving recurrent headaches

Gyuzyal R. Tabeeva[✉], Ekaterina A. Kiryanova

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

Abstract

The main burden of headache in the world falls on primary cephalgia (tension headache, migraine). However, there is often a need to rule out a secondary cause of the headache. This review presents the main options for the differential diagnosis of cephalgias, taking into account the patient's age, headache characteristics, and anamnestic information. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in headache treatment, the safety of its long-term use and prevention of medication overuse headache are discussed.

Keywords: primary and secondary headaches, tension headache, migraine, medication-overuse headache, thunderclap headache, COVID-19, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen

For citation: Tabeeva GR, Kiryanova EA. Practical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in relieving recurrent headaches. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 148–153. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200728

Эпидемиология головной боли

Жалобы на рецидивирующие головные боли (ГБ) отмечают до 40% лиц в популяции, самыми распространенными цефалгиями являются ГБ напряжения (ГБН), мигрень и лекарственно-индуцированная ГБ (ЛИГБ) [1]. Исследование Global Burden of Disease – GBD (2010 г.) показало, что вторым самым распространенным заболеванием в мире является ГБН (22%), а третьим – мигрень (15%) [2]. По данным GBD (2015 г.), больше всего времени, потерянного вследствие болезни (количество лет жизни с дезадаптацией, disability-adjusted life years – DALYs), приходится на ГБ, что превышает данный показатель для всей неврологической патологии [3]. Причем лидирующую позицию занимают именно первичные цефалгии, не связанные с каким-либо другим заболеванием (мигрень, ГБН, вегетативные тригеминальные цефалгии). В европейских странах распространенность ГБ в течение года составляет от 53 до 75%, а миг-

рени – от 16 до 20% [3]. В Российской Федерации годовая распространенность ГБ составляет 62%, мигрени – 20%, ГБН – 31%, ГБ длительностью 15 и более дней в месяц – 10%, вероятной ЛИГБ – 7% [4, 5].

В клинической выборке, тем не менее, довольно часто встречаются вторичные ГБ, в том числе вследствие органического поражения центральной нервной системы или других структур в области головы, а также как симптом системных заболеваний. До появления COVID-19 вторичные ГБ чаще были ассоциированы с инфекционными заболеваниями в основном за пределами стран с развитой экономикой [4]. Например, в сельской больнице Демократической Республики Конго около 57% пациентов с неврологической симптоматикой имели ГБ преимущественно вследствие острой инфекции центральной нервной системы [6]. Во время эпидемии COVID-19 увеличилась представленность как первичных ГБ вследствие увеличения уровня стресса

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Табеева Гюзьяль Рафкатовна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: grtabeeva@gmail.com

Кирьянова Екатерина Андреевна – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉]Gyuzyal R. Tabeeva – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: grtabeeva@gmail.com

Ekaterina A. Kiryanova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

из-за социальной изоляции, роста коморбидных депрессий и тревоги, длительного ношения защитных масок, так и вторичных: как и любая инфекция, COVID-19 способен вызывать цефалгический синдром [7, 8]. Распространенность ГБ при COVID-19 варьирует, по данным разных исследований, от 8 до 70%, цефалгия часто является предиктором менее длительного течения болезни, может иметь мигреноподобные черты и персистирующее течение даже у тех пациентов, у которых ранее она не отмечалась [9].

Первичные и вторичные ГБ в практике врача

Одним из важнейших этапов диагностики формы ГБ у пациента является исключение симптоматических цефалгий, для чего используются различные практические подходы, в том числе концепция «красных флагов». Специальный анализ в рамках Delphi study позволил экспертам сформулировать принцип «зеленых флагов» в диагностике ГБ с благоприятным прогнозом (первичных ГБ) [10]. Признаки, указывающие на высокую вероятность первичной ГБ:

- 1) данная ГБ беспокоила пациента в детстве;
- 2) ГБ у женщины имеет связь с менструальным циклом;
- 3) у пациента бывают дни без ГБ;
- 4) родственники имели/имеют подобный фенотип боли;
- 5) ГБ появилась или перестала беспокоить более недели назад [10].

При ГБН пациента беспокоят повторяющиеся эпизоды фоновой или умеренной сжимающей/сдавливающей двусторонней ГБ по типу «каска», довольно часто сопровождающиеся напряжением перикраниальных мышц и эмоциональными расстройствами, редко – фотофобией или фонофобией, снижением аппетита [11]. При мигрени, как правило, наблюдаются повторяющиеся приступы односторонней умеренной или достаточно интенсивной пульсирующей ГБ в орбитофронтальной и височной области длительностью от 4 до 72 ч. Часто присутствуют такие сопутствующие симптомы, как тошнота, фотофобия и фонофобия, нередко симптомы осмофобии. Перед началом ГБ у пациента могут возникать очаговые неврологические симптомы (мигренозная аура). Возникновению приступа способствуют следующие факторы (триггеры): стресс, нарушения сна или избыточный сон, пищевые продукты (сыр, орехи, шоколад), менструация, яркий свет, укачивание, путешествия, сильные запахи (бензина, духов); часто отмечается провокация приступа употреблением красного вина [12]. Односторонние вегетативные проявления во время боли (слезотечение, покраснение глаза, заложенность уха, носа, ринорея, повышенная потливость, отеки века, миоз, птоз) являются характерными чертами тригеминальных цефалгий [13]. Кроме того, учащение ГБ до 15 дней в месяц на протяжении 3 последних месяцев приводит к ее трансформации в хроническую форму, иногда изменяя ее характеристики (например, при хронической мигрени ГБ приобретает черты ГБН, но типичные признаки мигрени сохраняются на протяжении не менее 8 дней в месяц) [14].

Важно отметить, что не следует полагаться на эффективность купирующей терапии в дифференциальной диагностике первичных и вторичных цефалгий, так как описаны случаи ГБ, например, при субарахноидальном кровоизлиянии, диссекции брахиоцефальных артерий, асептическом менингите, отравлении угарным газом, отвечающие на лечение антимигренозных препаратами и простыми анальгетиками [15–18]. Поэтому на данный момент основным инструментом дифференциальной диагностики первичных и вторичных цефалгий остается поиск «красных флагов»:

- 1) наличие системных симптомов – лихорадки, озноба, потери массы тела, ВИЧ, онкологии в анамнезе;
- 2) наличие неврологических знаков и симптомов – изменение уровня сознания, эпилептические приступы, асимметрия сухожильных рефлексов и др.;

- 3) острое внезапное начало;
- 4) появление или ухудшение цефалгии в возрасте 50 лет и более;
- 5) при наличии ГБ ранее в анамнезе – изменение интенсивности, болевого паттерна, новые характеристики боли [19].

Не следует ориентироваться на интенсивность болевого синдрома, при выявлении одного из представленных критериев следует обязательно исключить вторичный генез ГБ с помощью методов нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография головного мозга) и, при необходимости, с помощью люмбальной пункции (субарахноидальное кровоизлияние, инфекции) [20]. Также важен осмотр офтальмолога на предмет повышения внутриглазного давления, выявления изменений на глазном дне.

Особенности дифференциальной диагностики ГБ

Важным этапом в постановке диагноза пациенту с жалобой на ГБ является дифференциальный диагноз потенциальных причин цефалгии. Этот шаг предусматривает учет нескольких ключевых факторов, которые имеют разную диагностическую ценность, однако в совокупности повышают точность диагностики первичной ГБ и возможность исключения вторичной.

Возраст возникновения данного типа ГБ может иметь решающее значение в диагностическом поиске. Односторонняя боль в шее или голове, особенно после резкого движения в шейном отделе позвоночника, травмы, длительного вынужденного положения (например, в кресле стоматолога или при работе за компьютером), может быть вызвана диссекцией церебральных артерий, которая при наличии неврологической симптоматики часто является причиной инсульта у молодых пациентов. При отсутствии травмы в анамнезе у данных пациентов часто выявляются признаки дисплазии соединительной ткани [21]. Присутствие синдрома Горнера, amaurosis fugax часто связано с диссекцией черепных артерий [22]. Кроме того, у женщин отмечается повышение риска тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде, во время приема эстрогенсодержащих контрацептивов. Появление ГБ после 50 лет часто сопровождается повышенным риском вторичной этиологии. Кроме того, после 50 лет значительно повышается риск дебюта височной артерииты, часто сопровождающегося болезненной пальпацией височной артерии или наличием на ней узелков, сниженной пульсацией артерии, полимиалгией, монокулярным снижением зрения, иногда анемией и лихорадкой [23].

Громоподобная ГБ (ГГБ) является самой опасной и трудной в поиске этиологического фактора. Она появляется внезапно и нарастает мгновенно, достигая на пике крайне высокой интенсивности. Внезапная ГГБ чаще всего бывает симптомом церебральной вазоконстрикции, связанной с разрывом аневризмы и, как следствие, субарахноидальным кровоизлиянием (часто отмечается после физической нагрузки, травмы). Несколько реже она может быть обусловлена синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции, инфекционноассоциированной вазоконстрикции [24–26]. При церебральном венозном тромбозе ГБ в 2–13% случаев также может быть расценена как громоподобная, реже такой паттерн наблюдается при гипертоническом кризе, геморрагическом и ишемическом инсульте [27]. ГГБ также наблюдается в отдельных случаях при приеме серотонинергических препаратов и симпатомиметиков (триптаны, эрготамины, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ЛСД, кокаин, амфетамин, никотиновый пластырь), катехоламинсекретирующих опухолях, апоплексии гипоталамуса, травме, после проведения люмбальной пункции и спинальной анестезии, при ГБ, связанных с церебральной гипотензией. ГГБ может быть и первичной:

кашлевая, связанная с сексуальной или физической активностью и приемом горячей ванны. Как указано ранее, в данном случае обязательно исключение вторичной причины ГБ с помощью компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, магнитно-резонансной ангиографии интра- и экстрацеребральных сосудов (при односторонней боли в шее, неврологических знаках, в том числе синдроме Горнера, amaurosis fugax и подозрении на расслоение артерий), магнитно-резонансной венографии, люмбальной пункции [24–27].

Инфекции, сопутствующий иммунодефицит, онкологический анамнез – факторы, требующие обязательного расследования, особенно в случаях прогрессирующего паттерна ГБ. У пациентов, принимающих иммуносупрессивную терапию или имеющих признаки иммунодефицитных состояний, при исключении вторичной причины ГБ важным этапом является выявление возможного инфекционного процесса (бактериального, вирусного, грибковой этиологии, криптококкового менингита, токсоплазмоза) [28]. ГБ, лихорадка и ригидность затылочных мышц являются основной триадой симптомов при менингитах, однако их диагностическая ценность не превышает 44% [29]. Поэтому при наличии хотя бы двух симптомов требуется обязательное исключение вторичного генеза боли. При отсутствии явных признаков иммунодефицита необходимо отметить наличие очагов хронической инфекции и хирургических манипуляций в анамнезе (синуситы, отиты, инфекционный эндокардит, недавнее лечение зубов, нейрохирургическое вмешательство), так как возможно распространение инфекции с формированием абсцесса головного мозга, причем присутствие триады симптомов в виде ГБ, лихорадки и неврологического дефицита отмечается всего у 20% пациентов [29]. При объемном образовании головного мозга в 60% случаев пациента беспокоит цефалгия, которая часто отмечается в ночное и утреннее время, сопровождается потерей массы тела, тошнотой, рвотой и другой очаговой неврологической симптоматикой [30, 31].

Особенности возникновения и усиления боли также могут рассматриваться как важные маркеры определенной формы ГБ. Появление боли при движении головы, мышечно-тонический синдром на шейном уровне могут отмечаться при цервикогенной ГБ [32]. Усиление боли при вертикализации часто отмечается при постпункционном синдроме, синдроме церебральной гипотензии и, наоборот, в положении лежа или при пробе Вальсальвы, чихании, кашле – при тромбозе церебральных синусов, объемном образовании головного мозга [33, 34]. К сожалению, данные симптомы не являются высокоспецифичными, но могут оказать помощь в дифференциальной диагностике типа цефалгического синдрома.

Принципы использования нестероидных противовоспалительных препаратов в купировании рецидивирующих ГБ

У пациентов с первичными ГБ подавляющее большинство приступов требует купирования. С этой целью используют различные классы лекарственных средств: простые и комбинированные анальгетики, анестетики, триптаны, эрготиамин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противорвотные средства, а в ряде случаев опиоиды, глюкокортикоиды. Выбор препарата в основном зависит от типа ГБ и коморбидности, опыта врача в лечении цефалгий. Однако наиболее часто в рутинной практике врачи прибегают к назначению НПВП. Универсальность этого класса лекарственных средств в лечении ГБ связана с большим опытом их применения, изученностью и наличием рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при всех первичных цефалгиях. Например, среди пациентов с жалобами на ГБ в итальянской университетской больнице (за период наблюдения 4 года) чаще всего врачи

назначали НПВП – в 44,3% случаев, реже – опиоиды (17,6%), тогда как парацетамол – только в 8,2% случаев [35]. В исследовании, проведенном во Франции, НПВП назначались наиболее часто (в 42,9% случаев), реже врачи выписывали опиоидные анальгетики (9,1%), противорвотные (8%) и противотревожные препараты (3%) [36]. Такая практика существует повсеместно за некоторым исключением: в лечебных учреждениях США на первом месте по частоте назначений стоят опиоидные анальгетики (64,1%), только затем НПВП (30%) [37].

НПВП являются препаратами выбора в лечении ГБН, мигрени, цервикогенной ГБ и других форм цефалгий. НПВП относят к препаратам 1-й линии в купировании ГБН и мигрени, что отражено в современных клинических рекомендациях [11, 12]. Важно отметить, что НПВП можно использовать как при купировании, так и в коротких профилактических курсах. Выбор НПВП обусловлен возможностью эффективного купирования ГБ различной этиологии. При этом выбор конкретного препарата основывается на способности ингибирования обоих типов циклооксигеназы (ЦОГ): при неселективном ингибировании ЦОГ меньше сердечно-сосудистый риск, имеется риск побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); при преимущественном ингибировании ЦОГ-2 уменьшается негативное влияние на ЖКТ и риск язвообразования, тогда как возрастает сердечно-сосудистый риск; высокоселективное ингибирование ЦОГ-2 (коксибы) значительно снижает риск осложнений ЖКТ, но увеличивает риск тромбоза.

Более 50 лет назад Стюарт Адамс и Джон Николсон разработали молекулу для лечения боли при ревматоидном артрите, обладающую наименьшим риском побочных эффектов, которая затем стала успешно использоваться в практике купирования и других болевых синдромов, в том числе и в лечении ГБ. Ибупрофен оказался удобным в использовании и вошел во многие стандарты лечения как препарат 1-го выбора при купировании ГБН, легких приступов мигрени [38]. Быстрее всего эффект обезболивания развивается при использовании аргината, лизиновой и натриевой солей ибупрофена (20–40 мин), при использовании жидкого ибупрофена в капсулах (30–50 мин), тогда как обычные формулы оказывают эффект через 90–120 мин. Имеются данные о более высокой эффективности и продолжительности действия 200 мг быстросействующего в сравнении с 400 мг обычного ибупрофена при отсутствии увеличения рисков побочных эффектов [39, 40].

Применение всех НПВП сопряжено с риском желудочно-кишечных кровотечений, увеличением сердечно-сосудистого риска (за счет ингибирования ЦОГ-1, ЦОГ-2). Ибупрофен в дозировке до 1200 мг/сут считается относительно безопасным даже в течение длительного времени. Но при отсутствии в анамнезе язвы желудка, двенадцатиперстной кишки, наличие *Helicobacter pylori*, неконтролируемой артериальной гипертензии, применение нескольких НПВП, антиагрегантов, антикоагулянтов, препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, глюкокортикостероидов, наличие серьезной болезни или возраст старше 65 лет увеличивают возможные риски побочных явлений. Показано, что совместное применение гастропротекторов – ингибиторов протонной помпы, в таких случаях уменьшает вероятность нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Тем не менее при сравнении с другими НПВП ибупрофен показывает наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений и сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов среди неселективных НПВП. Он также обладает низким риском влияния на почечную функцию (отеки, гиперкалиемия) и функцию печени [38]. Его безопасность доказана крупными исследованиями, в том числе при использовании у пациентов с COVID-19 [41].

Предположение о роли ибупрофена в фасилитации проникновения COVID-19 внутрь клетки вследствие его слияния с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ 2) на фоне ингибирования ЦОГ и, возможно, воздействия на рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором, возникло после проведения единственного исследования на мышах, страдающих диабетом, где использовались высокая доза ибупрофена (эквивалентная 3 г на 70 кг массы тела человека), причем увеличение АПФ 2 отмечалось только в сердечной мышце. В связи с отсутствием доказательной базы и сомнительной экстраполяции данных в настоящее время нет противопоказаний к использованию ибупрофена согласно заключениям Всемирной организации здравоохранения, Европейского агентства по лекарственным средствам [41].

Ибупрофен – это наиболее часто используемый препарат из класса НПВП, который неселективно ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Ибупрофен также часто используется при лечении хронической мигрени из-за его обезболивающих и противовоспалительных свойств [42]. Кокрановский обзор 2017 г. включал 9 РКИ (4373 участника) для сравнения эффективности и переносимости ибупрофена в различных дозах по сравнению с плацебо для лечения мигрени у взрослых [43]. Обзор показал, что ибупрофен в дозе 400 и 200 мг превосходил плацебо по купированию боли через 2 ч (26% против 12%), облегчению боли через 2 ч (57% против 25%) и устойчивого облегчения ГБ через 24 ч (45% против 19%). В купировании первичных ГБ чаще используется доза 400 мг, однако даже в дозе 200 мг ибупрофен оказался более эффективным, чем плацебо, по показателям купирования боли через 2 ч (20% против 10%) и снижения боли через 2 ч (52% против 37%). При этом ибупрофен демонстрировал схожий с плацебо спектр неблагоприятных событий [43].

Главной проблемой пациентов, испытывающих ГБ, является профиль безопасности препарата при частом его использовании и возможный риск ЛИГБ. Для уменьшения риска появления данной цефалгии рекомендовано не злоупотреблять препаратами для купирования боли. Количество дней с «виновным» препаратом в месяц может быть различным: от 10 при частом использовании триптанов до 15 при использовании НПВП. Лечение ЛИГБ обычно рассматривает отмену «виновного» препарата и замену на препарат из другой лекарственной группы. Купирование эпизодов ГБ у этих пациентов является главной проблемой. Ацетаминофен, ибупрофен, напроксен и ацетилсалициловая кислота показали высокую эффективность при использовании в качестве препаратов 1-й линии [11, 12]. При этом выбор НПВП должен основываться на целом ряде факторов: эффективность при рецидивировании приступов ГБ, высокая безопасность и доступность безрецептурных форм лекарств. Важным преимуществом НПВП в этих случаях является также их минимальных риск формирования ЛИГБ [42]. Для профилактики хронической ГБ и ЛИГБ требуется своевременное назначение профилактической терапии (антидепрессанты при ГБН; антидепрессанты, β -адреноблокаторы, противоэпилептические препараты, моноклональные антитела к кальцитонин-генсвязанному пептиду (calcitonin gene-related peptide – CGRP) – при мигрени, глюкокортикоиды и верапамил – при кластерной ГБ и др.).

Заключение

Таким образом, при ведении пациента с ГБ первое место занимает дифференциальная диагностика с вторичными цефалгиями, в том числе с ЛИГБ на фоне бесконтрольного применения препаратов, своевременное назначение профилактической терапии и терапии коморбидных заболеваний. В лечении ГБ во всем мире часто используются НПВП, а «золотым стандартом» безопасности на сегодняшний день остается ибупрофен (Нурофен), обладающий доказанной эффективностью и минимальными рисками побочных яв-

лений. Основываясь на результатах многочисленных РКИ, можно рассматривать ибупрофен (Нурофен) как высокоэффективное, относительно безопасное средство лечения распространенных форм цефалгий ГБ. Широкий спектр клинических эффектов, доступность препарата в безрецептурной форме и высокий профиль безопасности позволяют рекомендовать его широкому кругу пациентов с рецидивирующими ГБ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27 (3): 193–210. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2163–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
3. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388 (10053): 1603–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X
4. Saylor D, Steiner TJ. The global burden of headache. *Semin Neurol*. 2018; 38 (2): 182–90. DOI: 10.1055/s-00000071
5. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014; 21 (05): 758–65. DOI: 10.1111/ene.12380
6. Mukendi D, Lilo Kalo JR, Mpanya A. Clinical spectrum, etiology, and outcome of neurological disorders in the rural hospital of Mosango, the Democratic Republic of Congo. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 97 (05): 1454–60. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0375
7. Gatti F, Manneschi L. Headache relevance in outpatient activity during Covid-19 pandemic. *Neurol Sci*. 2020; 41 (2): 481–2. DOI: 10.1007/s10072-020-04666-1
8. Ong JY, Bharatendu C, Goh Y, et al. Headaches Associated with Personal Protective Equipment – a cross-sectional study amongst frontline healthcare workers during COVID-19 (HAPPE Study). *Headache*. 2020; 60: 864–77. DOI: 10.1111/head.13811
9. Caronna E, Ballvé A, Llauredó A, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia*. 2020; 40 (13): 1410–21. DOI: 10.1177/0333102420965157
10. Pohl H, Do TP, García-Azorín D, et al. Green Flags and headache: A concept study using the Delphi method. *Headache*. 2021; 61 (2): 300–9. DOI: 10.1111/head.14054
11. Наприенко М.В., Филатова Е.Г., Смекалкина Л.В., Макаров С.А. Головная боль напряжения. Повторение пройденного. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (2): 79–85 [Naprienko MV, Filatova EG, Smekalkina LV, Makarov SA. Tension headache. Let us get a second look. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (2): 79–85 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190281
12. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р., и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (1–2): 28–42 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Recommendations of the Russian experts. *Zhurn. neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117 (1–2): 28–42 (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20171171228-42
13. Longoni M, Agostoni EC. Headache in neurological emergency. *Neurol Sci*. 2020; 41 (2): 409–16. DOI: 10.1007/s10072-020-04761-3
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society. IHS The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018; 38 (1): 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202
15. Rosenberg JH, Silberstein SD. The headache of SAH responds to sumatriptan. *Headache*. 2005; 45: 597. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2005.05114.x
16. Leira EC, Cruz-Flores S, Leacock RO. Sumatriptan can alleviate headaches due to carotid artery dissection. *Headache*. 2001; 41: 590. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2001.041006590.x
17. Prokhorov S, Khanna S, Alapati D. Subcutaneous sumatriptan relieved migraine-like headache in two adolescents with aseptic meningitis. *Headache*. 2008; 48: 1235. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2008.01151.x
18. Lipton RB, Mazer C, Newman LC. Sumatriptan relieves migraine-like headaches associated with carbon monoxide exposure. *Headache*. 1997; 37: 392. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1997.3706392.x
19. Luciani M, Negro A, Spunatelli V, et al. Evaluating and managing severe headache in the emergency department. *Expert Rev Neurother*. 2021; 21 (3): 277–85. DOI: 10.1080/14737175.2021.1863148
20. Förderreuther S. Kopfschmerzen als Notfall sind leicht übersehen. *Schmerz*. 2020; 34: 517–24. DOI: 10.1007/s00482-020-00513-6
21. Vidale S. Headache in cervicocerebral artery dissection. *Neurol Sci*. 2020; 41: 395–9. DOI: 10.1007/s10072-020-04651-8
22. Diamanti S, Longoni M, Agostoni EC. Leading symptoms in cerebrovascular diseases: what about headache? *Neurol Sci*. 2019; 40 (1): 147–52. DOI: 10.1007/s10072-019-03793-8

23. Tarulli A. Headache and Facial Pain. *Neurology*. 2020; 265–87. DOI: 10.1007/978-3-030-55598-6_19
24. Sekhon S, Sharma R, Cascella M. Thunderclap Headache. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020.
25. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Course. *Am J Neuroradiol*. 2015; 36 (8): 1392–9. DOI: 10.3174/ajnr.A4214
26. Ju YE, Schwedt TJ. Abrupt-onset severe headaches. *Semin Neurol*. 2010; 30 (2): 192–200. DOI: 10.1055/s-0030-1249229
27. Devenney E, Neale H, Forbes RB. A systematic review of causes of sudden and severe headache (Thunderclap Headache): should lists be evidence based? *J Headache Pain*. 2014; 15 (1): 49. DOI: 10.1186/1129-2377-15-49
28. Joshi SG, Cho TA. Pathophysiological mechanisms of headache in patients with HIV. *Headache*. 2014; 54 (5): 946–50. DOI: 10.1111/head.12356
29. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014; 82 (9): 806–13. DOI: 10.1212/WNL.000000000000172
30. Schankin CJ, Ferrari U, Reinisch VM. Characteristics of brain tumour-associated headache. *Cephalalgia*. 2007; 27 (8): 904–11. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01368.x
31. Palmieri A, Valentinis L, Zanchin G. Update on headache and brain tumors. *Cephalalgia*. 2020; 0333102420974351. DOI: 10.1177/0333102420974351
32. Чечет Е.А., Табеева Г.Р. Цервикогенная головная боль. *Медицинский совет*. 2015; 4: 76–81. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tservikogennaya-golovnaya-bol-2>. Ссылка активна на 07.04.2021 [Chechet EA, Tabeeva GR. Tservikogennaia golovnaia bol'. *Meditinskii sovet*. 2015; 4: 76–81. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tservikogennaya-golovnaya-bol-2>. Accessed: 07.04.2021 (in Russian)].
33. Aliprandi A, Borelli P, Polonia V, Salmaggi A. Headache in cerebral venous thrombosis. *Neurol Sci*. 2020; 41 (2): 401–6. DOI: 10.1007/s10072-020-04784-w
34. Aladakatti R, Sannakki LB, Cai PY, Derequito R. Thunderclap headache: It is always sub-arachnoid hemorrhage. Is it? A case report and Review. *Surg Neurol Int*. 2014; 5: 22. DOI: 10.4103/2152-7806.127756
35. Negro A, Spuntarelli V, Sciattella P. Rapid referral for headache management from emergency department to headache centre: four years data. *J Headache Pain*. 2020; 21 (25): 1–11. DOI: 10.1186/s10194-020-01094-6
36. Valade D, Lucas C, Calvel L. Migraine diagnosis and management in general emergency departments in France. *Cephalalgia*. 2011; 31: 471–80. DOI: 10.1177/0333102410378178
37. Gupta MX, Silberstein SD, Young WB. Less is not more: Underutilization of headache medications in a university hospital emergency department. *Headache*. 2007; 47: 1125–33. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00846.x
38. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen safety at the golden anniversary: are all NSAIDs the same? A narrative review. *Adv Ther*. 2020; 37 (1): 61–82. DOI: 10.1007/s12325-019-01144-9
39. 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. DOI: 10.1016/j.pain.2013.08.013
40. Moore RA, Derry S, McQuay HJ, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD008659. DOI: 10.1002/14651858.CD008659.pub3
41. Van Den Brink MA, de Vries T, Danser AHJ. Headache medication and the COVID-19 pandemic. *J Headache Pain*. 2020; 21 (1): 38. DOI: 10.1186/s10194-020-01106-5
42. Peck J, Urts I, Zeien J, et al. A Comprehensive Review of Over-the-counter Treatment for Chronic Migraine Headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2020; 24 (5): 19. DOI: 10.1007/s11916-020-00852-0
43. Rabbie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 4. DOI: 10.1002/14651858.CD008039.pub2

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Парадигмы современной эпилептологии

О.Л. Бадалян^{✉1-3}, С.Г. Бурд¹⁻³, А.В. Лебедева^{1,4}, Г.Г. Авакян¹⁻³, О.М. Олейникова¹, А.А. Савенков⁵

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

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Государственная клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена современному состоянию проблемы эпилепсии, рассматриваются взгляды на этиологию, патогенез, дефиниции, эпидемиологию, современную классификацию, обсуждаются возможности диагностики и прогнозирования течения заболевания, а также стратегия лечения.

Ключевые слова: эпилепсия, современная классификация

Для цитирования: Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Авакян Г.Г., Олейникова О.М., Савенков А.А. Парадигмы современной эпилептологии. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 154–160. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200738

LECTURE

Paradigms of modern epileptology

Oganes L. Badalian^{✉1-3}, Sergei G. Burd¹⁻³, Anna V. Lebedeva^{1,4}, Georgii G. Avakian¹⁻³, Olga M. Oleinikova¹, Aleksei A. Savenkov⁵

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

²Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia;

³Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology, Moscow, Russia;

⁴Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

⁵Zhadkevich State Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

The article is devoted to modern problems of epilepsy, discusses the perspectives on the etiology, pathogenesis, definition, epidemiology, modern classification, discusses the diagnosis and prediction of disease and treatment strategy.

Keywords: epilepsy, modern classification

For citation: Badalian OL, Burd SG, Lebedeva AV, Avakian GG, Oleinikova OM, Savenkov AA. Paradigms of modern epileptology. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 154–160. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200738

*К миру, в котором ничья жизнь
не будет ограничена из-за эпилепсии.*
МПЭЛ

Парадигма

Парадигма (от греч. paradeigma – пример, образец) – исходная концептуальная схема, система взглядов, модель постановки проблем и их решения, признанная научным сообществом в определенный исторический период. Смена парадигм является объективным процессом в развитии науки.

Общие положения

- Эпилепсия – распространенное хроническое неврологическое расстройство.
- Поражает человеческий род всех возрастов во всех частях света, особенно страдают дети и пожилые.

Информация об авторах / Information about the authors

Бадалян Оганес Левонovich – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ФГБУ ФЦМН, ГБУЗ НПЦДП. E-mail: epileptolog@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6733-0491

Бурд Сергей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ФГБУ ФЦМН, ГБУЗ НПЦДП. ORCID: 0000-0001-6256-2576

Лебедева Анна Валерьяновна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. организационно-методическим отд. по неврологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0001-8712-4775

Авакян Георгий Гагикович – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ФГБУ ФЦМН, ГБУЗ НПЦДП. ORCID: 0000-0002-8985-8227

Олейникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-0423-4106

Савенков Алексей Анатольевич – канд. мед. наук, зав. межклубным отделением пароксизмальных состояний при ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича». ORCID: 0000-0001-9452-227X

Oganes L. Badalian – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Federal Center for Brain and Neurotechnology, Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology. E-mail: epileptolog@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6733-0491

Sergei G. Burd – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Federal Center for Brain and Neurotechnology, Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology. ORCID: 0000-0001-6256-2576

Anna V. Lebedeva – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-8712-4775

Georgii G. Avakian – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Federal Center for Brain and Neurotechnology, Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology. ORCID: 0000-0002-8985-8227

Olga M. Oleinikova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-0423-4106

Aleksei A. Savenkov – Cand. Sci. (Med.), Zhadkevich State Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-9452-227X

- Многие этиологические факторы эпилепсии предотвращают.
- Может разрушить жизнь человека как члена общества.
- В подавляющем большинстве случаев поддается контролю.

Краткая историческая справка

В античных трактатах описывается священная болезнь (лат. – *morbis sacer*), которую Гиппократ (Hippocrates, 460–377 гг. до н.э.) назвал эпилепсией (от греч. *epilambano* – схватывать, собирать) и утвердил постулат, согласно которому причиной этой болезни является головной мозг.

Описание эпилептического приступа встречается и в Евангелии (от св. Марка и от св. Луки). Современные научные представления об эпилепсии базируются на трудах английского невролога Дж. Джексона (J. Jackson, 1836–1914), который в 1873 г. определил ведущее значение чрезмерных биоэлектрических разрядов, возникающих в сером веществе головного мозга. Он же предложил различать фокальные и генерализованные приступы, что позднее подтверждено с помощью электроэнцефалографии – ЭЭГ (H. Berger, Gibbs и др.) и позволило сопоставить семиотику эпилептических приступов с феноменологией ЭЭГ.

Классической считается работа Пенфилда и Джаспера – «Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга» (1956 г.). Также во второй половине XX в. разработана научно обоснованная доктрина лечения эпилепсии (Lennox, Janz, Doose, Gastaut, Aicardi и др.).

В России отцами-основателями эпилептологии считаются А.Я. Кожевников и В.М. Бехтерев, который в 1898 г. изобрел оригинальную микстуру на основе бромида натрия, кодеина, содержащую наперстянку и горичвет. Он же основал в феврале 1910 г. Российскую противоэпилептическую лигу.

Дальнейшее развитие эпилептологии связано с прогрессом в области нейронаук (нейровизуализации, нейрофизиологии, нейрофармакологии, нейрохирургии, нейрогенетики, нейропсихологии и т.д.).

В нашей стране проблему эпилепсии и «пароксизмального мозга» разрабатывали выдающиеся ученые – Г.Н. Крыжановский, П.М. Сараджишвили, Л.О. Бадалян, А.М. Вейн, Г.С. Бурд, Г.Н. Авакян, Е.С. Бондаренко, С.А. Громов, В.А. Карлов, Л.Р. Зенков и многие другие.

Дефиниции

Традиционно эпилепсия определялась как состояние с рекуррентными (двумя и более) неспровоцированными эпилептическими приступами.

Термины «приступ», «пароксизм» и «припадок» применительно к эпилепсии – синонимы, однако приступ и пароксизм – это более широкие понятия, применяющиеся для описания внезапных изменений состояния здоровья, которые сопровождаются эпизодами болезни, или резкое обострение хронического заболевания.

Эпилептический припадок (*ictus* – иктус) – это внезапное появление одного или нескольких симптомов вследствие патологически чрезмерной или синхронной нейрональной активности головного мозга [1, 2].

Эпилептический приступ вследствие воздействия на головной мозг какого-либо фактора, временно снижающего порог пароксизмальной готовности, является спровоцированным; в таком случае используются термины: «острый симптоматический приступ», «рефлекторный» либо «реактивный приступ».

Исходя из традиционного определения эпилепсии следовало, что диагноз нельзя сформулировать до тех пор, пока у пациента не зафиксировано по крайней мере два припадка.

Данное определение эпилепсии предполагало наличие повторных, преимущественно непровоцируемых приступов с нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций. В 2005 г. Международная противоэпилептическая лига

Таблица 1. Упрощенный алгоритм определения риска рецидива приступа для отдельного пациента.

Исходное значение	Прогностический индекс
1 приступ	0
2 или 3 приступа	1
4 или более приступов	2
Прибавить, если имеются	
Неврологическое дефицитарное расстройство	1
Отклонения по ЭЭГ	1
Классификация групп риска	Итоговый показатель
Низкий риск	0
Средний риск	1
Высокий риск	2–4

(МПЭЛ), являясь «законодательницей мод» в данных вопросах, представила несколько иную трактовку: «Хроническое состояние мозга, которое характеризуется устойчивой предрасположенностью вызывать эпилептические приступы и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния. Определение эпилепсии требует возникновения хотя бы одного эпилептического приступа» [3].

Принципиальным моментом явилась возможность в соответствии с данной дефиницией постановки диагноза эпилепсии после однократного, а не повторного приступа.

При этом предполагается, что диагноз правомочен в случаях [4]:

- наличия по крайней мере двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом не менее 24 ч;
- наличия одного неспровоцированного (или рефлекторного) приступа при возможности рецидива приступов с таким же риском, как после двух неспровоцированных приступов (по крайней мере 60%) в течение ближайших 10 лет;
- точно установленного диагноза определенного эпилептического синдрома.

Надо отметить, что и ранее в клинической практике допускалось назначение противоэпилептических препаратов (ПЭП) после однократного припадка в некоторых случаях, когда:

- на электроэнцефалограмме в межприступный период регистрируются специфические эпилептиформные паттерны;
- при нейровизуализации обнаружены морфологические изменения, являющиеся фактором риска для развития припадка (гиппокампальный склероз, корковая дисплазия и др.);
- впервые развились эпилептический статус (ЭС), серия припадков или длительный тяжелый приступ, угрожающий жизни пациента;
- пациенты отмечают абсолютную неприемлемость повторения приступов (социальные факторы);
- в анамнезе имеются фебрильные судороги;
- спровоцированные припадки в анамнезе (алкоголь, интоксикации, приступы в острой фазе церебральных заболеваний);
- отягощенная наследственность по эпилепсии.

Упрощенный алгоритм определения риска рецидива приступа для отдельного пациента представлен в табл. 1 [5].

Однако трудно спорить с критическим мнением ряда видных эпилептологов о возможности врача определить риск повторных приступов в процентах на ближайшие 10 лет. Также очевидно, что данная дефиниция неприменима к некоторым педиатрическим эпилептическим синдромам

(Ландау–Клеффнера и др.), при которых диагноз эпилепсии может и должен быть установлен и при отсутствии эпилептических приступов как таковых [6].

Эпилептический синдром. Представляет собой совокупность симптомов, клинических особенностей и признаков, которые составляют определенные заболевания с предсказуемым прогнозом. За последние 25 лет в понимании синдромов произошли существенные изменения, и большинство их фокусируется на детях.

Эпидемиология

Уточним понятия. Распространенность определяется как доля лиц с заболеванием в популяции в определенный временной промежуток. Заболеваемость является мерой числа новых случаев в популяции. Обычно представляет собой отношение числа новых случаев в течение 1 года к средней численности обследованного населения. Для эпилепсии заболеваемость обычно выражают как число новых случаев в расчете на 100 тыс. населения за 1 год [1, 7, 8].

Считается, что один и более эпилептический приступ в течение жизни переносят около 5% населения. При этом 2/3 дебютов заболевания приходится на детский и подростковый возраст. Второй, меньший, пик заболеваемости обусловлен эпилепсией пожилых людей. Общемировые усредненные кумулятивные показатели заболеваемости лежат в пределах 50–70 случаев на 100 тыс. человек. При этом у младенцев до 1 года этот показатель – 118 случаев, у детей от 1 года до 5 лет – 48, 6–10 лет – 43, 11–15 лет – 21, 16–64 лет – 56, а в возрасте 65+ уже 139 [1, 7, 8].

Средняя продолжительность эпилепсии – 10 лет, хотя значительное число больных (20–30% от общего числа) страдают эпилепсией на протяжении всей жизни. Причина смерти приблизительно у 1/3 пациентов непосредственно связана с эпилептиками.

Этиология и патогенез

Эпилепсия – полиэтиологическое заболевание. По выражению известного французского невролога Dulas, является болезнью детского возраста, а заболеваемость взрослых обусловлена сочетанием случайных причин. Длительное время эпилепсия считалась наследственным заболеванием. Эта концепция многократно пересмотрена, однако не вызывает никаких сомнений тот медицинский факт, что значительная часть форм эпилепсии генетически детерминирована. Действительно, роль различных этиологических факторов значительно изменяется с возрастом. Так, дебют генетически обусловленных форм характерен для детского возраста, а по мере взросления и старения человека наблюдается значительное превалирование симптоматических эпилепсий (до 70% у взрослых), в развитии которых наследственные факторы не имеют столь решающего значения.

Научно обоснованная теория этиологии эпилепсии зиждется на влиянии целого ряда экзогенных и эндогенных факторов, которые играют свою роль в происхождении заболевания. Значимость известных на сегодняшний день этиологических факторов эпилепсии определяется в отечественной и зарубежной литературе как предрасположенность, поскольку каждый из них лишь создает предпосылки для развития эпилепсии и повышает риск ее возникновения.

Выделяют три вида предрасположенности: приобретенную, врожденную и наследственную.

Наследственная предрасположенность к эпилепсии, по всей видимости, связана с полигенным типом наследования. Частота семейных случаев среди родственников пробандов варьирует от 5 до 45%. В настоящее время картированы гены незначительного количества форм генетической эпилепсии. Считается, что в большинстве случаев наследуется не само заболевание, а различные особенности метаболизма, приводящие к наличию повышенной возбудимо-

сти нейронов головного мозга, а сама концепция эпилептогенеза основывается на представлении о дискретных нейронных сетях.

Ведущим этиологическим фактором эпилепсии у взрослых является приобретенная предрасположенность как следствие предшествовавших заболеваний головного мозга, после которых образуется эпилептогенный очаг.

Различные патологические воздействия во время беременности и при родах, которые приводят к очаговым или диффузным поражениям головного мозга (от морфологических дефектов до формирования повышенной возбудимости нейронов), относят к врожденной предрасположенности.

Такая неоднородность этиологических факторов эпилепсии обуславливает сложность и многогранность патогенетических механизмов эпилептогенеза и лежит в основе этиологической классификации эпилепсии.

Структурные эпилепсии. Эпилепсии, при которых структурный дефект, вероятно, является причиной эпилепсии. Как пример обычно приводятся эпилепсии, развивающиеся после травмы, инсульта, инфекции на фоне порока развития головного мозга. Особенно значимы эпилепсии, вызванные склерозом гиппокампа, гамартомой гипоталамуса и атрофией, свойственной синдрому Расмуссена, так как при них эффективно нейрохирургическое вмешательство. Подчеркивается, что структурные эпилепсии могут быть как генетическими, так и приобретенными. Так, порок развития головного мозга в виде полимикрогрии может быть вызван мутацией в гене *CPR56*, и внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией. В той ситуации, когда эпилепсия одновременно и генетическая, и структурная (например, эпилепсия при туберозном склерозе), оба термина («генетическая» и «структурная») имеют право на существование [9–11].

Генетические эпилепсии. Концепция генетических эпилепсий заключается в том, что заболевание вызывается определенной мутацией. Не всегда это можно подтвердить данными генетического обследования; иногда утверждение основано на семейном анамнезе (например, имеется ауто-сомно-доминантный тип наследования). Большинство известных мутаций, вызывающих эпилепсию, демонстрирует клиническую гетерогенность, большинство генетических эпилептических синдромов – генетическую гетерогенность. Если имеет место сложный тип наследования, который подразумевает мутации во многих генах в сочетании с влиянием факторов внешней среды или без такового, можно говорить о генетической предрасположенности (фактор, недостаточный для развития эпилепсии). Из факторов внешней среды упоминаются недосыпание, стресс и инфекции. Констатация генетической этиологии эпилепсии не означает наследования заболевания. Многие мутации, вызывающие развитие как тяжелых, так и нетяжелых эпилепсий, являясь мутациями *de novo*, и, следовательно, прогноз дальнейшего деторождения в таких семьях благоприятный. Но сам пациент, который имеет данную мутацию, может передать ее по наследству [9–11].

Инфекционные эпилепсии. Состояния, которые являются прямым следствием конкретного инфекционного заболевания, в их клинической картине доминируют эпилептические приступы. Эпилептические приступы в остром периоде менингита или энцефалита не являются эпилепсией. Инфекционная этиология считается наиболее распространенной. В определенных регионах мира эпилепсия может вызываться нейроцистицеркозом, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, подострым склерозирующим панэнцефалитом, токсоплазмозом и другими внутриутробными инфекциями, включая вирус Зика. Эпилепсия может развиваться после окончания инфекции, например, после перенесенного вирусного энцефалита. Установление инфекционной этиологии важно, так как за этим следует специфическая терапия [9–11].

Метаболические эпилепсии. Являются прямым результатом известного или предполагаемого метаболического нарушения, при этом эпилепсия доминирует в клинической картине. Часто это хорошо известные метаболические нарушения, такие как уремия, порфирия, нарушения обмена аминокислот и пиридоксинзависимые судороги. Метаболическая эпилепсия может быть приобретенной и генетической. При ней также возможна специфическая терапия [9–11].

Иммунные эпилепсии. Прямое следствие иммунных нарушений и основное клиническое проявление заболевания. Такой диагноз возможен, когда имеются доказательства аутоиммунного воспаления в центральной нервной системе (ЦНС). Примером являются энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам и лимбический энцефалит. Также возможна специфическая терапия (иммунокоррекция).

Следует отметить, что аутоиммунные механизмы, лежащие в основе таких эпилептических синдромов, как, например, синдром Расмуссена, формируют структурную эпилепсию. В свою очередь, инфекционные агенты нередко индуцируют аутоиммунные процессы, которые приводят к повреждению мозга с клиническими проявлениями в виде эпилепсии (таким образом, эпилепсия сочетает инфекционную, аутоиммунную и структурную этиологию). Такое наблюдается в ряде приобретенных случаев синдрома Дюка-Давидовфа-Массона (Dyke–Davidoff–Masson syndrome), проявляющегося церебральной гемипарезом, судорогами, гемипарезом, лицевой асимметрией и трудностями обучения, а также при эпилептическом синдроме, индуцированном фебрильной инфекцией (Febrile infection related epilepsy syndrome), или так называемой разрушительной энцефалопатии детей школьного возраста (Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children) [9–11].

Неизвестная этиология. Устанавливается при отсутствии достаточных диагностических возможностей.

Современная систематика

Классификация типов эпилептических приступов и форм эпилепсий – характеристики, необходимые для качественной клинической практики, формулировки врачебных заключений, обучения, прогноза заболевания, хирургического обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, клинических испытаний антиприступных медикаментов, эпидемиологических исследований и, что крайне важно, для взаимопонимания между разными специалистами, вовлеченными в обследование и лечение пациентов с эпилепсией (неврологи и психиатры, генетики, нейрохирурги, врачи общей практики, эпидемиологи, чиновники, страховщики, социальные работники, волонтеры и др.).

Для специальных целей возможна специфическая систематика, например, нейрофармаколог может сгруппировать формы эпилепсии и приступы по чувствительности к препаратам, нейрохирург – по анатомии и возможностям успешной хирургии, нейрофизиологи и нейроаниматологи – по особенностям икталных ЭЭГ-паттернов и т.д.

Дискуссия о том, какой должна быть идеальная классификация эпилепсии, далеко не нова. Существует два противоположных подхода: один – упрощающий, второй – усложняющий. Оба они оправданы. Простая классификация нужна одним специалистам, более сложная – другим. J. Jackson наглядно показал это противоречие, экстраполируя его на пример садовника и ботаника. Для садовника все растения делятся на травы, цветы, кустарники и деревья. Этого вполне достаточно для организации работ по озеленению. У ботаника отношение к растительному миру намного сложнее: кроме банального разделения на большие группы, его интересуют и частности – виды, подвиды и т.д. Ботанику такая сложная классификация необходима, например, для селекции растений. То же самое можно сказать

о систематике такой неоднородной группы заболеваний, как эпилепсия. С одной стороны, невролог должен иметь возможность поставить правильный диагноз и назначить адекватное лечение в первичном звене здравоохранения. С другой – специалисты-эпилептологи, работающие в крупных научных центрах, с помощью новейших диагностических технологий (высокопольная и высокоразрешающая магнитно-резонансная томография – МРТ, позитронно-эмиссионная томография, длительное видео-ЭЭГ-мониторирование, магнитоэнцефалография и т.д.) должны сформулировать точный диагноз в сложных случаях, при необходимости подтверждая его данными молекулярно-генетического исследования.

В 1964 г. А. Гасто писал: «...все попытки классифицировать приступы ограничены пределами наших познаний о подлежащих патологических процессах в головном мозге и любая классификация не должна быть окончательной, а должна дополняться при каждом продвижении в нашем понимании эпилепсии».

Как мы видим, за последние десятилетия произошли существенные изменения в понимании этиологических факторов эпилепсии, патогенетических механизмов, очень продвинулись диагностические методы, появилось большое количество новейших противоэпилептических медикаментов и так далее, что потребовало обновления классификации.

МПЭЛ в июле 1997 г. приняла решение о необходимости пересмотра предыдущих классификаций эпилептических приступов и эпилепсий. В 2001 г. опубликован проект «Диагностическая схема для людей с эпилептическими приступами и эпилепсией» [12], а в 2010 г. в журнале «Epilepsia» – «Пересмотр терминологии и концепции организации эпилептических приступов и эпилепсий», в котором «...новая терминология и новые концепции дополняют старую классификацию и приводят ее в соответствие с современным пониманием эпилепсий в клинической практике» [13].

В 2017 г. опубликованы два итоговых документа: «Классификация эпилепсий МПЭЛ: документ с изложением позиции Комиссии МПЭЛ по классификации и терминологии» и «Рабочая классификация типов эпилептических приступов МПЭЛ: документ с изложением позиции Комиссии ILAE по классификации и терминологии» [9–11].

Новая классификационная система МПЭЛ явилась результатом консенсуса ведущих эпилептологов мира о том, какие клинические феномены свойственны эпилепсии и как они соотносятся друг с другом. В основу положена концепция эпилепсии как «болезни нейронных сетей». Новая классификация многоуровневая, что допускает постановку диагноза на том этапе (уровне), который позволяют имеющиеся диагностические возможности. Также эта систематика является колоночной, а не иерархической, и некоторые уровни могут быть пропущены. Кроме того, допускается возможность ее изменения при появлении новых знаний (табл. 2, 3).

Модификации подверглась терминология. Парциальный приступ заменен на фокальный. Пересмотрено разделение таких приступов на простые и сложные, так как невозможно объективно оценить степень нарушения сознания. Фокальный приступ с сохраненным сознанием соответствует устаревшему «простой парциальный приступ». Фокальный приступ с нарушением сознания пришел на смену термину «сложный парциальный приступ». Нарушение сознания возможно в любой период таких приступов.

Введен термин «осознанность», который подразумевает способность пациента, перенесшего приступ, его вспомнить и описать. Удалены из употребления термины «дискогнитивный», «психический», вместо «вторично-генерализованный» применяется термин «фокальный с переходом в билатеральный тонико-клонический» (табл. 4).

Уточнены разновидности фокальных и генерализованных приступов [9–11].

Новая этиологическая классификация эпилепсии

Таблица 2. Основные изменения в терминологии и концепциях [9–11]

Новый термин и концепция (Этиология. Конкретный синдром может входить более чем в одну группу)	Примеры	Старый термин и концепция
Генетическая: генетический дефект непосредственно вызывает эпилепсию и приступы, которые являются ключевым симптомокомплексом заболевания	Каналопатии, дефицит GLUT-1 и пр.	Идиопатическая: предполагается генетическая
Структурная: вызванная структурным нарушением головного мозга	Туберозный склероз, кортикальные мальформации, мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом, геластические приступы с гипоталамической гамармой и пр.	Симптоматическая: вызванная известным или предполагаемым нарушением головного мозга
Метаболическая: вызванная метаболическими нарушениями головного мозга	Дефицит пиридоксина, дефицит GLUT-1 и пр.	Симптоматическая
Иммунная: эпилепсия в результате аутоиммунного воспалительного процесса в ЦНС	Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам, энцефалит с антителами к вольтажзависимым калиевым каналам и пр.	Симптоматическая
Инфекционная: инфекционная этиология эпилепсии (но не приступы, возникающие в остром периоде инфекций, таких как менингиты и энцефалиты). Эти инфекции иногда имеют под собой структурные изменения	Туберкулез, ВИЧ, церебральная малярия, нейрористицеркоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, церебральный токсоплазмоз	Симптоматическая
Неизвестная: причина эпилепсии неизвестна		Криптогенная: предположительно симптоматическая

Таблица 3. Новая классификация эпилептических приступов 2017 г. [9–11]

С фокальным началом	С генерализованным началом	С неизвестным началом
Сознание: сохранено, нарушено, неизвестно		
С двигательным началом С автоматизмами Атонические Клонические Эпилептические спазмы Гиперкинетические Миоклонические Тонические	С двигательным началом Тонико-клонические Клонические Тонические Миоклонические Миоклонико-тонико-клонические Миоклонико-атонические Атонические Эпилептические спазмы	С двигательным началом Тонико-клонические Эпилептические спазмы
Без двигательного начала Вегетативные С остановкой активности Когнитивные Эмоциональные Сенсорные	Без двигательного начала (абсансы) Типичные Атипичные Миоклонические Миоклония век	Без двигательного начала С остановкой активности
Фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические		Неклассифицируемые

Таблица 4. Изменения в названии типов приступов в классификации 2017 г. [9–11]

«Старая» терминология	Терминология, согласно классификации ILAE 2017 г.
1. Вторично-генерализованный тонико-клонический (судорожный) приступ	1. Билатеральный тонико-клонический (судорожный) приступ
2. Дискогнитивный	2. Когнитивный
3. Парциальный с гипермоторными автоматизмами	3. С фокальным началом гиперкинетический
4. Простой парциальный и сложный парциальный приступы	4. Фокальный с сохранением и отсутствием сознания
5. Клонико-тонико-клонический	5. Миоклонико-тонико-клонический
6. Миоклонически-астатический	6. Миоклонически-атонический

Эпилептический статус

Комиссия по классификации и терминологии ILAE определяет ЭС как состояние, которое подразумевает длительный эпилептический приступ или серию приступов длительностью более 30 мин без восстановления базисных неврологических функций в интериктальный период. Он считается одним из наиболее опасных жизнеугрожающих urgentных состояний. Фактором, определяющим прогноз, являются этиология ЭС, своевременность и адекватность проводимых терапевтических мероприятий. Наиболее частой причиной развития ЭС при ранее выявленной эпилепсии является снижение концентрации ПЭП в плазме крови вследствие плохой комплаентности. Фармакотерапия ЭС – одна из наиболее актуальных проблем неотложной неврологии. Успешное лечение ЭС предполагает ис-

пользование максимально эффективных схем терапии в предельно сжатые сроки с минимумом побочных эффектов [14].

Современные стандарты диагностики

Обоснованный диагноз эпилепсии в настоящее время должен соответствовать 4 основным критериям:

- 1) клиническому;
- 2) электроэнцефалографическому;
- 3) нейровизуализационному;
- 4) генетическому [15].

Диагностический алгоритм эпилепсии (МПЭЛ, 2017) выглядит следующим образом. Комиссия МПЭЛ по дефиниции и классификации установила 5 пунктов, по которым должна осуществляться диагностика эпилепсии [9–11].

1. Тип приступов: с фокальным началом, с генерализованным началом, с неизвестным началом.
2. Форма эпилепсии: генерализованная; фокальная; имеющая черты как генерализованной, так и фокальной; неизвестная.
3. Установление диагноза конкретного эпилептического синдрома.
4. Установление этиологии эпилепсии.
5. Диагностика сопутствующих заболеваний и установление степени инвалидизации.

Электроэнцефалография

Наиболее информативным методом диагностики считается видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна [6], однако следует рассматривать его результаты только вкуче с клинической картиной.

Методы нейровизуализации

Методы нейровизуализации при эпилепсии используются:

- 1) для исключения жизнеугрожающих состояний (опухоль, гематома и пр.);
- 2) определения характера структурного дефекта и, соответственно, этиологии эпилепсии;
- 3) локализации очага поражения;
- 4) определения прогноза заболевания.

В определении этиологии эпилепсии ведущая роль принадлежит МРТ.

При подозрении на структурную форму эпилепсии (лобная, затылочная, теменная и т.д.) необходимо проведение МРТ высокого разрешения по эпилептологическому протоколу (с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тесла, под наркозом, с толщиной срезов 1–2 мм в специальных режимах [16]. При этом следует полагаться на локализацию анатомического субстрата. Необходимо учесть, что отсутствие структурных нарушений на МРТ не исключает симптоматического характера эпилепсии, а их наличие не исключает существования идиопатических форм.

Молекулярно-генетические методы

Методы «высокоразрешающего» молекулярно-генетического исследования приобретают в настоящее время все большее значение для уточнения этиологии эпилепсии. Они включают в себя прежде всего хромосомный микроматричный анализ, полное и таргетное секвенирование экзона, различные «панели» генов [17]. При некоторых формах идиопатической эпилепсии картированы гены (моногенные заболевания), в связи с чем появилась возможность точной диагностики и медико-генетического консультирования [18].

Современная доктрина лечения эпилепсии

В настоящее время превалирует концепция, что лечение эпилепсии – это больше, чем просто контроль над приступами, хотя свобода от приступов очень важна. Таким образом, речь идет об изменении стратегии лечения: от количественной – к качественной помощи больным эпилепсией. Проведение всесторонней реабилитации (медикаментозной и немедикаментозной) позволяет людям с эпилепсией вести полноценную, неограниченную, продуктивную жизнь при отсутствии приступов и побочных действий ПЭП [7].

Совершенно недопустимо превентивное лечение эпилепсии, основывающееся только на данных анамнеза (черепно-мозговая травма, нейроинфекция, фебрильные судороги в анамнезе и др.), инструментальных исследованиях (наличие морфологического дефекта по результатам нейровизуализации, эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме), а также применение ПЭП короткими курсами или в заниженных дозировках.

С точки зрения долгосрочного прогноза, если так можно сказать, выхода, всех больных можно разделить на 5 функциональных категорий.

- Первая – пациенты с благоприятным, доброкачественным течением эпилепсии, которые достигают полного контроля приступов в короткие сроки, с высокой долей спонтанных ремиссий (около 30% случаев).
- Вторая – пациенты с относительно благоприятным, сравнительно доброкачественным течением заболевания, у которых возможно получение медикаментозной ремиссии, полного контроля приступов на фоне приема ПЭП (также около 30% случаев).
- Третья – больные с тяжелым, злокачественным течением эпилепсии, у которых возможно добиться частичной ремиссии, редуцирования приступов по тяжести и продолжительности (около 20% случаев).
- Четвертая – включает лиц с особо тяжелым, абсолютно злокачественным течением заболевания, у которых ремиссии чрезвычайно редки, состоит в основном из больных фармакорезистентной эпилепсией, протекающей на фоне других заболеваний ЦНС, эпилепсией, осложненной различными психическими отклонениями (около 20% случаев).
- Пятая – пациенты, у которых наблюдается тенденция к серийности припадков, статусному течению заболевания либо в результате провоцирующих факторов, экзогенных вредностей или неадекватной терапии, либо некомплаентности развивается ЭС. Потенциально может расширяться за счет больных всех 4 предыдущих групп [19].

Достижение свободы от приступов у больного позволяет предотвратить различные медицинские и социальные последствия, такие как физические повреждения (травма и т.д.), психические нарушения (депрессия, тревога и т.д.), социальные последствия (отчуждение в обществе, дискриминация и др.), и в перспективе при учете различных факторов после достижения медикаментозной ремиссии в ряде случаев добиться полного прекращения приема препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Медицина, 2010 [Karlov VA. Epilepsy in children and adults, men and women. Handbook for physicians. Moscow: Meditsina, 2010 (in Russian)].
2. Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А., и др. Эпилепсия у детей. В кн.: Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М., 2016; с. 270–306 [Guzeva VI, Belousova ED, Karlov VA, et al. Epilepsy in children. In: Federal Guidelines in Pediatric Neurology. Ed. by VI Guzeva. Moscow, 2016; p. 270–306 (in Russian)].
3. Fisher RS, Boas WV, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46 (4): 470–2. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.6610
4. Fischer 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
5. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. Prediction of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 317–22.
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблшинг, 2004 [Mukhin KY, Petrukhin AS, Glukhova LY. Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnosis. Moscow: Alvarez Publishing, 2004 (in Russian)].
7. Авакян Г.Н., Аксенова М.Г., Бадалян О.Л., и др. Неэффективность противосудорожной терапии. Основные причины и возможные пути ее преодоления. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Эпилепсия*. 2008; 2: 40–2 [Avakian GN, Aksenova MG, Badalyan OL, et al. Neeffektivnost' protivoepilepticheskoi terapii. Osnovnye prichiny i vozmozhnye puti ee preodoleniya. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Pril. Epilepsia*. 2008; 2: 40–2 (in Russian)].
8. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., и др. Классификация эпилепсии международной противосудорожной лиги. Пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные*

- состояния. 2017; 9 (1): 6–25 [Avakian GN, Blinov DV, Lebedeva AV, et al. Klassifikatsiia epilepsii mezhdunarodnoi protivoepilepticheskoi ligi. Peresmotr i obnovenie 2017 goda. *Epilepsia i parokizmal'nye sostoiianiia*. 2017; 9 (1): 6–25 (in Russian)].
9. Scheffer IE, Berkovich S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–21. DOI: 10.1111/epi.13709
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 522–30. DOI: 10.1111/epi.13670
11. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 531–42. DOI: 10.1111/epi.13671
12. Engel JR, International League Against Epilepsy (ILAE). A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796–803.
13. Wolf P. Of cabbages and kings: Some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts. *Epilepsia*. 2003; 44: 1–4.
14. Бадалян ОЛ, Савенков АА. Современная концепция применения инъекционных вальпроатов при эпилептическом статусе. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (2): 97–100 [Badalyan OL, Savenkov AA. The modern concept of using injectable valproate in status epilepticus. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (2): 97–100 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190316
15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010; 51 (4): 676–85. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522
16. Holthausen H, Fogarasi A, Arzimanoglou A, Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th edition with video. Ed. by M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2012; p. 455–505.
17. Белоусова Е.Д., Шарков А.А. Трудности в диагностике, прогнозе и лечении генетических эпилептических энцефалопатий: взгляд невролога. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвып.* 2019; 119 (11–2): 34–40 [Belousova ED, Sharkov AA. Trudnosti v diagnostike, prognoze i lechenii geneticheskikh epilepticheskikh entsefalopatii: vzgliad nevrologa. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvyp.* 2019; 119 (11–2): 34–40 (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201911911234
18. Guerrini R, Parrini E. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th ed. with video. Ed. by M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2012; p. 607–29.
19. Бадалян ОЛ. Возрастные особенности эпилепсии у детей и подростков. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004 [Badalian OL. Vozrastnye osobennosti epilepsii u detei i podrostkov. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2004 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Изучение эффективности роботизированной механотерапии с применением экзоскелета для нижних конечностей у пациентов с нарушением функции ходьбы при рассеянном склерозе

А.А. Геворкян[✉], С.В. Котов, В.Ю. Лиждвой, А.М. Барышев

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучение влияния роботизированной механотерапии с использованием экзоскелета ExoAtlet на функциональное состояние пациентов с рассеянным склерозом (РС), имеющих нарушение функции ходьбы.

Материалы и методы. Проспективное открытое одноцентровое исследование с участием 53 пациентов с ремиттирующим РС в стадии ремиссии и вторично-прогрессирующим течением РС, имеющих уровень неврологического дефицита по шкале инвалидизации Куртцке (EDSS) от 3 до 7 баллов. Уровень неврологического дефицита и функциональное состояние пациентов оценивались при помощи расширенной шкалы EDSS. Также использовалась комплексная функциональная шкала РС (Multiple Sclerosis Functional Composite – MSFC), которая включает оценку функции ходьбы – ходьба на 25 футов (Timed 25-Foot walk), оценку двигательной функции верхней конечности – 9-луночный тест (9-Hole Peg Test – 9-HPT), оценку когнитивных функций – символично-числовой тест (Symbol Digit Modalities Test – SDMT). Дополнительно когнитивные функции оценивались Монреальской шкалой оценки когнитивных функций (MoCA).

Результаты. При оценке уровня инвалидизации по шкале EDSS у пациентов отмечено статистически значимое ($p < 0,02$) снижение данного показателя, которое составило 0,22 балла (4%). При исследовании степени нарушения пирамидной функции у пациентов отмечено уменьшение дефицита на 0,21 балла (7%); $p < 0,01$. Исследование субтеста SDMT показало статистически значимое ($p < 0,02$) улучшение, рост показателя составил 2,3 балла (4,3%). При оценке других субтестов MSFC отмечено статистически значимое улучшение показателей Timed 25-Foot walk ($p < 0,001$), 9-HPT на доминирующей ($p < 0,02$) и недоминирующей ($p < 0,02$) руках. Улучшение показателя субтеста Timed 25-Foot walk составило 3,3 с (18,6%), показателя 9-HPT на доминирующей руке – 1,7 с (5,6%), на недоминирующей руке – 2,3 с (6,7%). При изучении показателей MoCA отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение когнитивных функций после курса занятий с высокой степенью достоверности, улучшение составило 1,5 балла (5,7%). Оценка аффективных нарушений у пациентов с РС, включенных в исследование, показала статистически значимое снижение уровня депрессии ($p < 0,02$) по шкале HADS на 0,9 балла (16,4%) и уровня тревоги ($p < 0,001$) – на 1,2 балла (21,4%).

Заключение. При проведении исследования получены данные, которые показали эффективность роботизированной механотерапии с применением экзоскелета для нижних конечностей в качестве средства реабилитации и перспективность дальнейшего изучения этого направления для восстановления функции ходьбы у пациентов с РС при наличии двигательного дефицита в нижних конечностях.

Ключевые слова: рассеянный склероз, реабилитация, экзоскелет, роботизированная механотерапия

Для цитирования: Геворкян А.А., Котов С.В., Лиждвой В.Ю., Барышев А.М. Изучение эффективности роботизированной механотерапии с применением экзоскелета для нижних конечностей у пациентов с нарушением функции ходьбы при рассеянном склерозе. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 161–164. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200648

Введение

Рассеянный склероз (РС) – это иммуноопосредованное хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое является основной причиной физической инвалидности среди молодежи [1, 2].

РС может протекать в различной форме, чаще всего в виде рецидивирующе-ремиттирующих циклов активности заболевания, реже имеет первично-прогрессирующее течение (10–15%). Ремиттирующее течение РС может прогрессировать в течение многих лет и в конечном итоге перерасти во вторично-прогрессирующую форму заболевания [3].

Постановка диагноза основана на критериях Макдоналда, обновленных в последний раз в 2017 г., которые учитывают данные нейровизуализации, лабораторных исследований,

а также на клинической картине заболевания [4]. Начальные проявления РС часто регистрируются как одиночные симптомы, т.е. клинически изолированный синдром в форме неврита зрительного нерва или других неврологических нарушений, изолированных во времени и пространстве [5]. В дальнейшем могут присоединяться зрительные, двигательные, чувствительные, нервно-психические нарушения, мозжечковый синдром, вегетативная дисфункция и другие симптомы [6].

Лечение РС делится на 3 категории: лечение обострений, замедление прогрессирования заболевания с помощью препаратов, изменяющих течение РС, и симптоматическая терапия [7]. Расширение терапевтического арсенала и оптимизация диагностических критериев привели к раннему применению препаратов, изменяющих течение РС, с раз-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Геворкян Армен Александрович** – аспирант каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей, врач-невролог отделения неврологии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0002-2675-9854

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8706-7317

Лиждвой Виктория Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0003-0367-8282

Барышев Артем Максимович – клин. ординатор каф. неврологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

[✉]**Armen A. Gevorgyan** – Graduate Student, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0002-2675-9854

Sergei V. Kotov – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: kotovsv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8706-7317

Viktoriia Yu. Lizhdvoy – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0003-0367-8282

Artem M. Baryshev – Clinical Resident, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

The study of the efficiency of robotic mechanotherapy with the use of an exoskeleton for the lower extremities in patients with multiple sclerosis with impaired walking function

Armen A. Gevorkyan[✉], Sergei V. Kotov, Viktoriia Yu. Lizhdvov, Artem M. Baryshev
Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the efficiency of robotic mechanotherapy using the exoskeleton ExoAtlet on the functional state of patients with multiple sclerosis with impaired walking function.

Materials and methods. This is a prospective, open, single-center study. The study included 53 patients with remitting course in remission and secondary progressive course, who had a neurological deficit level of 3 to 7 on the disability status scale (EDSS). To assess the severity of neurological deficits and functional state, we used the extended EDSS. Also we used the multiple sclerosis functional composite (MSFC) test, including the assessment of walking – Timed 25-Footwalk, the assessment of upper limb functions – 9-Hole Peg Test (9-HPT), the assessment of mental abilities – Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Additionally, the preservation of cognitive functions was assessed by the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA).

Results. When assessing the level of disability on the EDSS scale, patients showed a statistically significant ($p < 0.02$) decrease in this indicator by 0.22 points (4%). When studying the degree of impairment of the pyramidal function in patients, there was a decrease in indicator by 0.21 points (7%); $p < 0.01$. The study of the SDMT subtest showed a statistically significant ($p < 0.02$) improvement, the increase in the indicator was 2.3 points (4.3%). When evaluating other MSFC subtests, there was a statistically significant improvement in Timed 25-Footwalk subtest ($p < 0.001$), 9-HPT on dominant ($p < 0.02$) and non-dominant ($p < 0.02$) hands. The improvement in Timed 25-Footwalk subtest score was 3.3 s (18.6%), in the 9-hole test on the dominant hand – 1.7 s (5.6%), on the non-dominant hand – 2.3 s (6.7%). When studying MoCA test, a statistically significant ($p < 0.001$) improvement in cognitive functions after a course of rehabilitation was noted with a high degree of confidence, the improvement was 1.5 points (5.7%). Assessment of affective disorders in patients with multiple sclerosis showed a statistically significant decrease in the level of depression ($p < 0.02$) on the HADS scale by 0.9 points (16.4%), and the level of anxiety ($p < 0.001$) by 1.2 points (21.4%).

Conclusion. During the study, data were obtained that showed the efficiency of robotic mechanotherapy using the exoskeleton for the lower extremities as a method of rehabilitation and the prospects for further study of this direction for restoring walking function in patients with MS in the presence of a motor deficit in the lower extremities.

Keywords: multiple sclerosis, rehabilitation, exoskeleton, robotic mechanotherapy

For citation: Gevorkyan AA, Kotov SV, Lizhdvov VYu, Baryshev AM. The study of the efficiency of robotic mechanotherapy with the use of an exoskeleton for the lower extremities in patients with multiple sclerosis with impaired walking function. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 161–164.

DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200648

личными механизмами действия и потенциально более высокой эффективностью подавления воспалительной активности [4], что позволяет снизить риск развития вторичного прогрессирования [8]. Это облегчает проведение нейрореабилитационных мероприятий для коррекции имеющегося неврологического дефицита, поскольку применение данных препаратов не влияет на нейродегенерацию и восстановление неврологического дефицита [9].

Качество жизни и функциональное состояние пациентов с РС (мобильность, выносливость и мышечная сила) могут быть улучшены за счет реализации структурированных программ реабилитации и физической терапии [10]. Включение физических упражнений в план реабилитации пациентов с РС до недавнего времени вызывало споры, поскольку существовало мнение, что физические нагрузки могут вызвать рецидив заболевания. Однако исследования, опубликованные в последние годы, опровергли эти аргументы. Напротив, они подтвердили эффективность аэробных тренировок у пациентов с РС. При внедрении тренировок для таких больных необходимо соблюдение строгих критериев отбора физических нагрузок, что гарантирует повышение эффективности, не подвергая пациентов риску обострения заболевания. Физическая активность у больных РС улучшает не только их физические возможности, но также настроение и мотивацию к проведению дальнейшей реабилитации. Аэробные тренировки также увеличивают мышечную силу нижних конечностей, что проявляется в уменьшении спастичности без риска рецидива или нарастания усталости [11].

Для повышения эффективности реабилитационных мероприятий у пациентов с поражением ЦНС, имеющих двигательный дефицит в нижних конечностях, в клинической практике широко используется роботизированная механотерапия с применением экзоскелета для нижних конечностей. Данное направление в нейрореабилитации появилось относительно недавно [12]. Этот метод реабилитации пока-

зал свою эффективность при спинальных травмах [13], инсульте [14], при лечении детского церебрального паралича [15]. Однако данных о применении роботизированной механотерапии с использованием экзоскелета для нижних конечностей у пациентов с РС недостаточно для того, чтобы внедрить методику в клиническую практику как средство реабилитации. Это определяет актуальность дальнейшего исследования указанной технологии.

Материалы и методы

Исследование одобрено независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (протокол №17 от 10.12.2020). Дизайн исследования – проспективное открытое одноцентровое исследование с участием 53 пациентов с ремиттирующим РС в стадии ремиссии и вторично-прогрессирующим течением РС. Все пациенты получали терапию интерфероном β -1b 9,6 млн ЕД подкожно через день, на фоне терапии обострений не выявлялось. В процессе исследования терапия не менялась. У пациентов, включенных в исследование, уровень неврологического дефицита по шкале инвалидизации Куртцке (EDSS) составлял от 3 до 7 баллов.

Диагноз РС установлен на основании диагностических критериев Макдоналда (2017 г.) [4]. Критерием включения являлось наличие двигательного дефицита в нижних конечностях (2–4 балла по 6-балльной шкале оценки мышечной силы) с возможным повышением мышечного тонуса до 3 баллов по модифицированной шкале Ashworth [16]. Все пациенты соответствовали критериям включения. Уровень неврологического дефицита и функциональное состояние пациентов оценивались при помощи расширенной шкалы EDSS [17]. Также использовалась комплексная функциональная шкала РС (Multiple Sclerosis Functional Composite – MSFC), которая включает оценку функции ходьбы – ходьба на 25 футов (Timed 25-Foot walk), оценку двигательной функции верхней конечности – 9-луночный тест (9-Hole Peg

Таблица 1. Динамика оценки отдельных функциональных систем и оценки EDSS у пациентов на визитах 1 и 2 (День 0, День 14)

Функциональная система	Визит 1 ($M \pm SD$, баллы)	Визит 2 ($M \pm SD$, баллы)
Зрительная	0,38 $\pm$ 0,62	0,44 $\pm$ 0,71
Ствол мозга	0,72 $\pm$ 0,93	0,60 $\pm$ 0,79
Пирамидная	3,02 $\pm$ 0,71	2,81 $\pm$ 0,81**
Мозжечок	2,50 $\pm$ 0,81	2,35 $\pm$ 0,76
Чувствительность	1,69 $\pm$ 0,86	1,55 $\pm$ 0,84
Тазовые органы	1,10 $\pm$ 0,79	1,03 $\pm$ 0,72
Психика	1,53 $\pm$ 0,73	1,40 $\pm$ 0,77
EDSS	5,52 $\pm$ 1,22	5,30 $\pm$ 1,26*

* $p < 0,02$ с визитом 1, ** $p < 0,05$ с визитом 1.**Таблица 2. Динамика оценки субтестов шкалы MSFC и когнитивного статуса по тесту MoCA у пациентов на визитах 1 и 2 (День 0, День 14)**

Оценка MSFC	Визит 1 ($M \pm SD$, баллы)	Визит 2 ($M \pm SD$, баллы)
Время ходьбы на 25 футов (7,62 м), с	17,7 $\pm$ 17,7	14,4 $\pm$ 11,2*
Тест 9-HPT, доминирующая рука, с	30,6 $\pm$ 19,4	28,9 $\pm$ 18,1**
Тест 9-HPT, недоминирующая рука, с	34,5 $\pm$ 30,1	32,2 $\pm$ 26,4**
SDMT, баллов	51,3 $\pm$ 15,7	53,6 $\pm$ 19,2**
MoCA, баллов	26,2 $\pm$ 2,9	27,7 $\pm$ 2,3*

* $p < 0,001$ с визитом 1, ** $p < 0,02$ с визитом 1.**Таблица 3. Динамика оценки аффективных нарушений по шкале HADS у пациентов на визитах 1 и 2 (День 0, День 14)**

Оценка HADS	Визит 1 ($M \pm SD$, баллы)	Визит 2 ($M \pm SD$, баллы)
Уровень депрессии	5,5 $\pm$ 3,3	4,6 $\pm$ 3,1**
Уровень тревоги	5,6 $\pm$ 3,9	4,4 $\pm$ 3,1*

* $p < 0,001$ с визитом 1, ** $p < 0,02$ с визитом 1.

Test – 9-HPT) [18], оценку когнитивных функций – символно-числовой тест (Symbol Digit Modalities Test – SDMT) [19]. Дополнительно для оценки когнитивных функций использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [20]. Аффективные нарушения оценивались при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [21]. Оценка неврологического статуса и функциональных шкал проводилась перед началом реабилитационных мероприятий и после проведения курса реабилитации.

Реабилитационный курс включал роботизированную механотерапию с применением экзоскелета для нижних конечностей ExoAtlet. Проведено 10 занятий (5 дней в неделю в течение 2 нед). Продолжительность занятий составила от 10 до 30 мин в зависимости от функциональных возможностей пациента. Минимальный состав команды специалистов, проводящих занятия на данном аппарате: невролог, контролирующий жизненные функции и неврологический статус, врач лечебной физкультуры, который проводит тренировку и управляет экзоскелетом ExoAtlet, а также инструктор лечебной физкультуры для страховки пациента от падения.

Для статистической обработки материала использовали программу Statistica 10. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При анализе качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от нормального закона распределения, применяли непараметрический тест Уилкоксона для сравнения двух зависимых выборок. Статистические тесты проведены для нулевой гипотезы о равенстве средних, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

В ходе исследования эффективности роботизированной механотерапии с применением экзоскелета для нижних конечностей ExoAtlet в реабилитации пациентов с РС, имеющих двигательные нарушения в нижних конечностях, получены данные о положительном эффекте занятий на

данном устройстве. В процессе реабилитации у пациентов отмечена хорошая переносимость физических нагрузок.

При оценке уровня инвалидизации по шкале EDSS у больных отмечено статистически значимое ($p < 0,02$) снижение данного показателя с 5,52 $\pm$ 1,22 балла до 5,30 $\pm$ 1,26 балла. Изменение составило 0,22 балла (4%). При исследовании степени нарушения пирамидной функции у пациентов отмечено уменьшение дефицита: исходный уровень – 3,02 $\pm$ 0,71 балла, после проведения курса реабилитации – 2,81 $\pm$ 0,81 балла. Улучшение функции пирамидной системы составило 0,21 балла (7%), $p < 0,01$, после окончания реабилитационных мероприятий (табл. 1).

Положительная динамика получена и при оценке комплексной функциональной шкалы РС после проведения курса реабилитации. Исследование субтеста SDMT показало статистически значимое ($p < 0,02$) улучшение: рост показателя составил 2,3 балла (4,3%); табл. 2. При оценке других субтестов MSFC отмечено статистически значимое улучшение показателей Timed 25-Foot walk ($p < 0,001$), 9-HPT на доминирующей ($p < 0,02$) и недоминирующей ($p < 0,02$) руках. Улучшение показателя субтеста Timed 25-Foot walk составило 3,3 с (18,6%), показателя 9-HPT на доминирующей руке – 1,7 с (5,6%), на недоминирующей руке – 2,3 с (6,7%); см. табл. 2.

При изучении показателей MoCa отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение когнитивных функций после курса занятий с высокой степенью достоверности, улучшение составило 1,5 балла (5,7%); см. табл. 2.

Оценка аффективных нарушений у пациентов с РС, включенных в исследование, показала статистически значимое снижение уровня депрессии ($p < 0,02$) по шкале HADS на 0,9 балла (16,4%) и уровня тревоги ($p < 0,001$) – на 1,2 балла (21,4%); табл. 3.

Обсуждение

РС – тяжелое прогрессирующее воспалительно-демиелинизирующее заболевание ЦНС [22], которое является наиболее частой причиной инвалидности среди молодого населения трудоспособного возраста. Заболевание

проявляется различной комбинацией симптомов, и одними из самых частых проявлений являются двигательные нарушения и нарушения ходьбы. С течением времени происходит увеличение объема поражения ЦНС и, как следствие, нарастание неврологического дефицита и степени инвалидизации пациента. По этой причине для сохранения функционального статуса, социальной и повседневной активности необходимо проведение нейрореабилитационных мероприятий. В настоящее время перспективным направлением физической реабилитации является роботизированная механотерапия, которая обеспечивает высокую эффективность тренировок [23].

По результатам исследования можно отметить, что проведение занятий с использованием экзоскелета для нижних конечностей дает положительную динамику у пациентов с РС, имеющих нарушение функции ходьбы. По завершении нейрореабилитационных мероприятий у пациентов отмечается улучшение показателя субтеста Timed 25-Foot walk на 18,6% по сравнению с начальным значением, что указывает на увеличение скорости ходьбы. Также отмечается улучшение показателя EDSS на 4% и степени нарушения пирамидной системы на 7% по сравнению с исходными данными. При этом улучшаются не только силовые характеристики опорно-двигательного аппарата, но и когнитивные функции пациентов. Улучшение когнитивных функций, по результатам исследования, составило 5,7% при оценке по шкале MoCa и 4,3% при оценке по символично-числовому тесту SDMT. Имеется влияние и на аффективные нарушения у пациентов с РС: отмечается снижение уровня депрессии на 16,4% и уровня тревоги на 21,4% при проведении HADS. Уменьшение тревожно-депрессивного фона позволяет повысить мотивацию пациентов к дальнейшей реабилитации, что также повышает эффективность занятий.

Учитывая полученные данные, можно сказать, что использование экзоскелета показало эффективность в реабилитации пациентов с РС при двигательных нарушениях и нарушении функции ходьбы. При этом отмечается воздействие на многие функции и системы организма пациента, которые повреждаются в процессе развития данного заболевания.

Заключение

При исследовании получены данные, которые показали эффективность роботизированной механотерапии с применением экзоскелета для нижних конечностей в качестве средства реабилитации и перспективность дальнейшего изучения этого направления для восстановления функции ходьбы у пациентов с РС при наличии двигательного дефицита в нижних конечностях. Показано, что сохранение стойкой ремиссии, в данном исследовании – на фоне терапии интерфероном β -1b 9,6 млн ЕД через день подкожно, являлось необходимым условием эффективности нейрореабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Diaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 30: 215–24. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.039
2. Jalkh G, Abi Nahed R, Macaron G, Rensel M. Safety of Newer Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Vaccines (Basel)*. 2020; 9 (1): 12. DOI: 10.3390/vaccines9010012
3. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019; 26 (1): 27–40.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17 (2): 162–73.
5. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4 (1): 43. DOI: 10.1038/s41572-018-0041-4
6. Сушкова М.О., Котов С.В., Якушина Т.И., Лапитан Д.Г. Нарушения когнитивных функций при рассеянном склерозе: ассоциация с активностью воспалительного процесса и степенью выраженности инвалидизации. *Альманах клинической медицины*. 2015; 39: 115–20 [Sushkova MO, Kotov SV, Yakushina TI, Lapitan DG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: association with the activity of inflammatory process and severity of disability. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015; 39: 115–20 (in Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-39-115-120
7. Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2016; 22 (6 Suppl.): 159–70.
8. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019; 321 (2): 175–87. DOI: 10.1001/jama.2018.20588
9. Ploughman M. A new era of multiple sclerosis rehabilitation: lessons from stroke. *Lancet Neurol*. 2017; 16 (10): 768–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30301-0
10. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 1 (1): CD0123732. DOI: 10.1002/14651858.CD0123732.pub2
11. Kubsik-Gidlewska AM, Klimkiewicz P, Klimkiewicz R, et al. Rehabilitation in multiple sclerosis. *Adv Clin Exp Med*. 2017; 26 (4): 709–15. DOI: 10.17219/acem/62329
12. David J, Reinkensmeyer VD. *Neurorehabilitation Technology*. Springer, 2016.
13. Miller L, Zimmermann A, Herbert W. Clinical effectiveness and safety of powered exoskeleton-assisted walking in patients with spinal cord injury: systematic review with meta-analysis. *Med Devices (Auckl)*. 2016; 9: 455–66. DOI: 10.2147/MDER.S103102
14. Molteni F, Gasperini G, Gaffuri M, et al. Wearable robotic exoskeleton for overground gait training in sub-acute and chronic hemiparetic stroke patients: preliminary results. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017; 53 (5): 676–84. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04591-9
15. Bayón C, Martín-Lorenzo T, Moral-Saiz B, et al. A robot-based gait training therapy for pediatric population with cerebral palsy: goal setting, proposal and preliminary clinical implementation. *J Neuroeng Rehabil*. 2018; 15 (1): 69. DOI: 10.1186/s12984-018-0412-9
16. Harb A, Kishner S. Modified Ashworth Scale. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021.
17. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33 (11): 1444–52. DOI: 10.1212/wnl.33.11.1444
18. Tiftikcioglu BI. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Scoring Instructions. *Noro Psikiyatr Ars*. 2018; 55 (Suppl. 1): S46–8. DOI: 10.29399/npa.23330
19. Kalb R, Beier M, Benedict RH, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018; 24 (13): 1665–80. DOI: 10.1177/1352458518803785
20. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53 (4): 695–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
21. Honarmand K, Feinstein A. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*. 2009; 15 (12): 1518–24.
22. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24 (2): 96–120. DOI: 10.1177/1352458517751049
23. Котов С.В., Лиждвой В.Ю., Секирин А.Б., и др. Эффективность применения экзоскелета ExoAtlet для восстановления функции ходьбы у больных рассеянным склерозом. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (10): 41–7 [Kotov SV, Ljdvoy VYu, Sekirin AB, et al. The efficacy of the exoskeleton ExoAtlet to restore walking in patients with multiple sclerosis. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117 (10): 41–7 (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201711710241-47



Витамин D и рассеянный склероз

В.Р. Череданова^{✉1}, И.А. Чабин¹, Р.Ц. Бембеева²

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное заболевание, поражающее центральную нервную систему и являющееся основной причиной инвалидизации трудоспособных молодых людей. В последнее время широко обсуждаются вопросы влияния витамина D на риск возникновения и клиническое течение РС. В обзоре рассмотрены патогенез этого заболевания и предположительные механизмы влияния на него холекальциферола, представлены современные данные о влиянии уровня витамина D на риск развития РС, течение и исход этого заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, витамин D, аутоиммунное заболевание

Для цитирования: Череданова В.Р., Чабин И.А., Бембеева Р.Ц. Витамин D и рассеянный склероз. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 165–169. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200665

REVIEW

Vitamin D and multiple sclerosis

Viktoriia R. Cheredanova^{✉1}, Ivan A. Chabin¹, Raisa Ts. Bembeeva²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease that affects the central nervous system and is a major cause of disability in able-bodied young people. Recently, the question of the effect of vitamin D on the risk of occurrence and clinical course of MS has been widely discussed. The review presents pathogenesis of this disease and estimated mechanisms of the effect of cholecalciferol on it, current data on the effect of vitamin D levels on the risk of MS, the course and outcome of this disease.

Keywords: multiple sclerosis, vitamin D, autoimmune disease

For citation: Cheredanova VR, Chabin IA, Bembeeva RTs. Vitamin D and multiple sclerosis. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 165–169. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200665

Введение

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее головной и спинной мозг. В настоящее время существует тенденция к увеличению количества больных РС. Так, распространенность заболевания составляет 30–70 на 100 тыс. человек населения [1, 2]. Обычно РС впервые диагностируется в возрасте 20–40 лет и является основной причиной нетравматической инвалидизации молодых людей, сокращая продолжительность их жизни на 7–14 лет [3]. Через 25 лет после постановки диагноза около 50% пациентов нуждаются в постоянном использовании инвалидного кресла [4].

РС характеризуется многоочаговым поражением как белого, так и серого вещества мозга, причем на ранних этапах заболевания преобладают процессы локального иммунного воспаления и демиелинизации, которые по мере прогрессирования заболевания приводят к нейроаксональной дегенерации, глиозу и атрофии мозга [3–5]. Воспаление присутствует на всех стадиях РС, при этом более выражено в острой фазе заболевания, чем в хронической [4].

РС – мультифакторное заболевание, в развитии которого факторы внешней среды имеют большее значение (70%), чем

генетическая предрасположенность (30%), и, хотя конкретного триггера в настоящее время не выявлено, существует ряд возможных эпидемиологических факторов риска, а именно: инфицирование вирусом Эпштейна–Барр, активация эндогенного ретровируса, курение, проживание в северных широтах, сниженный уровень витамина D [6, 7].

Патогенез

Патогенез развития РС предполагает наличие двух моделей: внутренней и внешней. Так, внутренняя модель подразумевает, что патологический процесс начинается в центральной нервной системе (ЦНС). Это приводит к высвобождению антигенов ЦНС на периферию (отток антигенов по лимфатическим сосудам или транспортировка антигенпрезентирующими клетками) и возникновению аутоиммунного ответа против структур ЦНС. Внешняя модель предполагает наличие исходного патологического процесса вне ЦНС (молекулярная мимикрия, инициация аутоиммунного ответа сильным воспалительным стимулом) [8]. Дальнейший путь развития заболевания схож у обеих моделей.

Миграция через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в норме жестко регулируется взаимодействием между моле-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Черданова Виктория Романовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vcheredanova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7106-7753

Чабин Иван Андреевич – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: i.a.chabin@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0625-1743

Бембеева Раиса Цеденкаевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факта ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: dr.bembeeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4373-4747

✉Viktoriia R. Cheredanova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vcheredanova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7106-7753

Ivan A. Chabin – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: i.a.chabin@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0625-1743

Raisa Ts. Bembeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: dr.bembeeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4373-4747

кулами клеточной адгезии на эндотелии и их лигандами на лейкоцитах. Миграция может подавляться интерфероном (ИФН) β и тканевым ингибитором металлопротеиназы (TIMP-1), а также стимулироваться моноцитарным хемотаксическим белком 1, который является мощным хемотактантом мононуклеарных лейкоцитов. Но при РС повышается проницаемость ГЭБ для иммунных клеток, а потому увеличивается их проникновение в ЦНС.

В патогенезе развития очаговых повреждений ведущая роль принадлежит Th17 (синтезирует интерлейкин – ИЛ-17, повышающий проницаемость ГЭБ, продукцию хемокинов, активацию микроглии и астроцитов) и Th1 (цитокины которых поддерживают локальный воспалительный ответ) [6]. По мере проникновения клеток в ЦНС формируются воспалительные инфильтраты, преимущественно содержащие CD8+ Т-клетки, макрофаги и в меньшем количестве CD4+ Т-клетки (Th1, Th17), В-клетки и плазматические клетки [4, 7]. Со временем расширяется область Т-клеточной и В-клеточной инфильтрации, увеличивается относительная доля В-клеток и плазматических клеток, активируются микроглия и астроциты. Микроглия секретирует провоспалительные цитокины, хемокины, активные формы кислорода и азота, глутамат, которые изменяют метаболизм нейронов. Например, фактор некроза опухоли (ФНО) α и ИФН- γ вызывают прямое нейрональное повреждение, ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор активируют микроглию, астроциты и проникающие макрофаги [8, 9]. Стимулированные микроглией астроциты продуцируют моноцитарный хемотаксический белок 1, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, что приводит к еще большему рекрутированию и активации микроглии и подавлению ремиелинизации. Микроглия и макрофаги остаются в состоянии хронической активации на протяжении всего заболевания. В итоге воспалительный процесс организуется внутри ЦНС с меньшей инвазией иммунных клеток извне [4, 8]. У 40% пациентов с вторично-прогрессирующим РС имеются третичные лимфоидные структуры (менингеальные В-клеточные инфильтраты), которые также способствуют хронизации процесса [9].

Влияние витамина D на иммунные процессы

Витамин D – это группа биологических веществ, которые играют ключевую роль в кальций-фосфорном обмене, а также принимают участие в иных метаболических процессах, в том числе в регуляции работы иммунной системы. Около 80% запаса витамина D образуется в коже под действием ультрафиолетовых лучей (при этом 7-дегидрохолестерол превращается в холекальциферол), а оставшиеся 20% организм получает с продуктами питания (холекальциферол – с пищей животного происхождения, эргокальциферол – с пищей растительного происхождения) [10]. Эрго- и холекальциферол биологически инертны, и для их превращения в активную форму должно произойти 2 этапа гидроксирования. Сначала под действием 25-гидроксилазы печени образуется кальцидиол [25(ОН)D], являющийся индикатором статуса витамина D в организме. Затем под действием 1 α -гидроксилазы почек или иммунных клеток происходит превращение в кальцитриол [1,25(ОН)D] – активный метаболит, который связывается с рецептором витамина D и обуславливает все эффекты данной группы веществ [11–13]. Факт наличия рецепторов витамина D в клетках иммунной системы позволяет предположить регуляторную роль витамина D на иммунный ответ организма [14].

Предполагаются следующие направления действия кальцитриола:

- активация олигодендроцитов, что способствует ремиелинизации [13, 14];
- изменение баланса субпопуляций Т-лимфоцитов: ингибирование Th1 и стимуляция Th2 и Treg [3, 14, 15];

- подавление продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН- γ , ФНО- α), стимуляция продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ФНО- β 1) [3, 11, 12, 14, 16, 17];
- стимуляция развития толерогенных дендритных клеток, которые характеризуются снижением уровня главного комплекса гистосовместимости 2-го типа, ИЛ-12 и увеличением продукции ИЛ-10 [11, 12, 15, 16];
- подавление дифференцировки Th17, продукции цитокинов (ИЛ-17) и инфильтрации ЦНС [3, 12, 15, 17, 18];
- стимуляция экспрессии гена белка кальбиндина D, защищающего нервные клетки от апоптоза [14];
- снижение числа толл-подобных рецепторов, главного комплекса гистосовместимости 2-го типа и костимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86) на моноцитах [3, 12, 16];
- ингибирование дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и В-клетки памяти, а также способствование апоптозу продуцирующих иммуноглобулин (Ig) клеток и снижению секреции IgG и IgM [3, 11, 16, 17];
- улучшение действия глюкокортикостероидов в терапии обострений [10].

Таким образом, витамин D способствует формированию более толерогенного иммунного статуса.

Есть ли дополнительный риск РС при дефиците витамина D?

Как уже упоминалось ранее, дефицит витамина D принято считать фактором риска РС [19]. Данное утверждение проведено проспективными исследованиями, самыми крупными из которых на сегодняшний день являются Nurses' Health Study (92 253 человека, 1980–2000 гг.) и Nurses' Health Study II (95 310 человек, 1991–2001 гг.), в которых отслеживалось количество потребляемого витамина D и развитие РС [20]. У данных исследований имеются 2 ограничения: во-первых, все участники – женщины; во-вторых, учитывалось количество потребляемого витамина D, а не содержание витамина D в сыворотке крови. В результате проведенных исследований получено статистически достоверное снижение риска развития РС на 40% по сравнению с общим уровнем заболеваемости РС в группе с большим потреблением витамина D, но 95% доверительный интервал при этом весьма велик (0,38–0,91). Эти результаты достигнуты только при делении женщин на 2 группы: тех, кто принимает больше 400 МЕ в день (в качестве витаминов) и меньше 400 МЕ в день. При этом в квинтилях по общему потреблению витамина D (с едой и витаминами) не получено достоверного снижения/повышения риска по сравнению с общей популяцией, но получены указания (p -trend <0,05), что риск РС несколько снижается с увеличением потребления витамина D. Как справедливо замечают сами авторы, между квинтилями есть и другие различия: большая часть женщин употребляли витамин D в составе мультивитаминных комплексов (применимо и к делению на 2 группы). Кроме того, выявлена разница и в проценте курящих, и при попытке сделать поправку на этот показатель статистическая достоверность результатов уменьшалась, но оставалась достоверной. Таким образом, в данной статье предполагается взаимосвязь дефицита витамина D с риском развития РС, но достоверно подтвердить эту теорию результатами исследования нельзя, так как отсутствуют показатели сывороточного 25(ОН)D.

Существуют более современные проспективные исследования риска развития РС, которые уже учитывают концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови пациентов с РС. Например, при изучении здоровья военнослужащих США проведено исследование типа «случай–контроль» [21]. В нем получены следующие результаты: в среднем уровень витамина D в сыворотке крови людей европеоидной расы выше, чем у представителей негроидной расы, но и риск РС у первых выше, что связывают с большей генетической предрасположенностью [6]. Что касается риска развития РС внутри

европеоидов, то изучались различия между квинтилями по концентрации сывороточного 25(OH)D. За единицу принят риск у квинтиля с концентрацией 25(OH)D 15,2–63,2 нмоль/л, что по современным рекомендациям [22] соответствует выраженному дефициту, дефициту или недостаточности. Разница в относительном риске при таком анализе получена только для верхнего квинтиля (99,2–152,9 нмоль/л), в то время как для остальных ее не было получено, несмотря на то, что они укладывались в нормальные значения для витамина D. Таким образом, данное исследование также свидетельствует о возможной связи низкого уровня витамина D в крови и РС для европеоидов. Также в исследовании обнаружено снижение риска развития РС на 40% на каждые 50 нмоль/л сывороточного 25(OH)D (95% доверительный интервал 0,36–0,97, $p=0,02$). Результаты этого исследования согласуются с результатами другого исследования [23], в котором получено достоверное снижение риска РС для когорты с концентрацией витамина D больше 75 нмоль/л в сравнении с той, у которой сывороточная концентрация была ниже.

Существуют и другие данные. В исследовании типа «случай–контроль», проведенном в Германии среди доноров крови [24], получены следующие результаты: уровень витамина D в сыворотке людей, у которых впоследствии развился РС, достоверно постепенно снижался перед клинической манифестацией заболевания. При этом за 2 года до проявления симптомов уровень сывороточного 25(OH)D достоверно не отличался от группы здоровых добровольцев. Таким образом, это исследование предполагает, что снижение витамина D в крови скорее связано с развитием самого заболевания, а не является фактором риска его развития. Такое снижение, по-видимому, связано с изменением метаболизма, потому что для пациентов с РС характерен феномен «потребления» витамина D: при равном поступлении у них уровень в крови достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев [25].

Также в медицинской литературе встречаются предположения, что на риск развития РС влияет в первую очередь дефицит витамина D у матери во время беременности, а также в детстве. В пользу этой теории может говорить исследование [26], являющееся по своей сути продолжением Nurses' Health Study II. В нем получено снижение риска развития РС для медсестер, чьи матери пили больше 3 стаканов молока в месяц и предиктивно имели больший уровень витамина D в крови. Но данное исследование имеет следующие ограничения: во-первых, оно было анкетным, причем анкеты заполнялись по истечении большого количества времени (спустя более 20 лет), во-вторых, оно имело ретроспективный характер. В другом исследовании [27] типа «случай–контроль» получены следующие результаты: после честного анализа при разделении на квинтили по сывороточному витамину D не было увеличения риска для нижних квинтилей, если брать за единицу риск в верхнем квинтиле. Но авторы нашли статистическую достоверность: если взять за единицу риск в терциле, который соответствует дефициту витамина D, то в терциле, который соответствует выраженному дефициту витамина D, риск достоверно выше. Но при этом получается, что риск в терциле, который соответствует недостаточности и норме витамина D, также выше, хоть и недостоверно. Эта часть результата немного противоречит данным о снижении риска РС с ростом сывороточной концентрации витамина D [6]. Также данные уже упоминавшегося исследования [23] говорят, что отсутствует связь между уровнем 25(OH)D в крови матери и риском развития РС у плода в дальнейшем.

Стоит упомянуть о самом неоднозначном предположении, что дефицит витамина D именно в юности увеличивает риск РС. Эта гипотеза изучается в двух исследованиях [28, 29]. В каждом из них получены результаты на грани статистической достоверности, причем существенное ограничение этих исследований заключается в том, что они были анкетными и ретроспективными.

Также следует обсудить феномен увеличения распространенности РС по мере удаления от экватора. Считается, что это связано с низким уровнем ультрафиолетового облучения (стимулирующего синтез витамина D) в северных широтах [30]. В то же время другие авторы считают, что это, скорее, связано с большей распространенностью генетических мутаций, которые достоверно увеличивают риск РС, в северных странах (за исключением Сицилии, где их распространенность также высока) [6, 18].

Таким образом, литературные данные крайне неоднородны. Большая часть исследований – это исследования типа «случай–контроль», которые с точки зрения доказательной медицины не являются оптимальной основой для формулировки точных выводов. Некоторые авторы указывают на низкий уровень витамина D в качестве одного из проявлений мутаций, достоверно связанных с риском РС [6]. Поэтому точного вывода, является ли дефицит витамина D дополнительным риском развития РС, на сегодняшний день сделать нельзя.

Влияет ли витамин D на течение и исход заболевания?

Исследования, посвященные изучению взаимосвязи рассеянного склероза и витамина D, разумно разделить на 2 основные группы. К 1-й группе можно отнести исследования, изучающие взаимосвязь уровня сывороточного 25(OH)D с клиническим течением заболевания, а ко 2-й – исследования, которые изучают влияние дополнительного приема витамина D на клиническое течение заболевания (частоту обострений, появление новых очагов, качество жизни пациентов) и его прогноз (скорость инвалидизации пациентов).

По результатам исследований, которые отнесены к 1-й группе, опубликован метаанализ [31], в котором авторы получили следующие результаты: низкий уровень витамина D в сыворотке крови пациентов с РС ассоциирован с частыми рецидивами заболевания, увеличением контрастно-положительных очагов на магнитно-резонансной томограмме головного и спинного мозга, также появлением новых очагов в режиме T2 магнитно-резонансной томографии. Эти выводы сделаны преимущественно для пациентов европеоидной расы с недавно диагностированным рецидивирующим РС. Как отмечают сами авторы, в этих исследованиях не проведена оценка прогрессирования инвалидизации, т.е. по сути не оценивался прогноз заболевания. В работе М. Cortese и соавт. [32] получены данные о взаимосвязи между снижением когнитивных функций и длительным низким уровнем сывороточного 25(OH)D. Таким образом, на сегодняшний день достаточно четко выявлена связь более тяжелого течения РС с низким уровнем витамина D в сыворотке крови пациентов с РС.

Теперь рассмотрим исследования, которые отнесены ко 2-й группе. В этих исследованиях изучалось влияние добавления витамина D к стандартной терапии РС, монотерапия витамином D не рассматривалась. Результаты этих исследований оказались весьма разнообразными. Так, в исследовании Y. Beckmann и соавт. [5] показано, что при ликвидации дефицита витамина D у больных РС значительно улучшается качество их жизни, снижаются утомляемость и баллы по шкале инвалидизации EDSS. Безусловным минусом данного исследования являются отсутствие контрольной группы и анализ в основном субъективных данных. В другой работе [33] авторы подчеркивают отсутствие достоверных улучшений (по результатам двух других работ [34, 35]) по показателям тяжести заболевания, а также скорости инвалидизации. Примерно такие же результаты получены еще в одной статье [36], в которой сравнивались пациенты ($n=53$), принимающие по 20 400 МЕ в день и 400 МЕ в день холекальциферола в течение 18 мес (исследование EVIDIMS). По итогам не найдено клинических и радиологических различий между группами. При этом авторы отмечают, что для полу-

чения статистически значимых результатов им, возможно, не хватило объема выборки. А вот в исследовании [37] сравнивались 2 группы пациентов, одна из которых принимала 50 000 МЕ холекальциферола в день, а другая получала плацебо. Результаты сравнивались спустя 3 мес, и между группами не получено достоверных различий. Авторы в дизайн исследования также включили параметры, учитывающие стадию течения заболевания в сочетании с демографическими факторами (пол, возраст) и длительностью заболевания. В результате получены данные об улучшении качества жизни пациентов (MSQOL-54) в когнитивных функциях и общем состоянии.

Если переходить к более надежным исследованиям, то стоит обратить внимание на опубликованный метаобзор [38, 39]. В нем показано, что прием витамина D₃ (холекальциферола) не влияет на частоту рецидивов, инвалидизацию или активность заболевания. Также отмечается, что на сегодняшний день все доказательства весьма низкого качества и выводы основаны на малом числе исследований.

Отдельно стоит рассмотреть результаты трех крупных исследований: SOLAR [40], CHOLINE [41] и SOLARIUM [42]. В первых двух рандомизированных исследованиях сравнивались группы пациентов, принимающих холекальциферол в больших дозах (14 000 МЕ в день – SOLAR; 100 000 МЕ в неделю – CHOLINE) + ИФН-β или плацебо + ИФН-β. В исследовании SOLAR не получено влияния на активность заболевания по критерию NEDA-3, но были улучшения в радиологической картине. В исследовании CHOLINE получено уменьшение количества новых Т1-очагов и общего объема Т1-очагов, при этом не было различий в количестве Т2-очагов и очагов, накапливающих гадолиний. Получены снижения в оценке инвалидизации по шкале инвалидизации, но не обнаружено различий по шкалам качества жизни (EQ-SD-3L или PASAT-3). В заключение этой работы выносятся утверждение об отсутствии влияния приема холекальциферола у пациентов с низким уровнем 25(ОН)D в крови на количество рецидивов заболевания (уровень достоверности доказательств – 2). В исследовании SOLARIUM пациенты принимали сначала холекальциферол 7000 МЕ в день в течение 4 нед, а затем 14 000 МЕ в день до 48 нед или плацебо. Все пациенты принимали ИФН-β. Зафиксирован дисбаланс в группе контроля в сторону провоспалительных цитокинов по сравнению с группой витамина D₃, но других изменений в иммунном статусе не выявлено. Таким образом, авторы делают вывод о минимальном влиянии D₃ на иммунную систему, но не отрицают такового.

Отдельным пунктом хотелось бы отметить, что получившие огласку в средствах массовой информации перспективы лечения РС высокими дозами витамина D₃ (холекальциферола) на данный момент не получили подтверждения в ходе исследований. Более того, есть сообщения о пациентах, которые сами [43], получив информацию в Интернете, или после частных консультаций с врачами продвигали этот метод лечения на родине (в Бразилии) [44], принимали высокие дозы холекальциферола (больше 50 000 МЕ в день). У этих пациентов не обнаружено признаков замедления прогрессирования заболевания, но появились такие нежелательные явления, как утомляемость, хроническая болезнь почек, тяжелая гастропатия, судороги, нефролитиаз и нефрокальциноз на фоне гиперкальциемии в пределах 3,29–4,2 ммоль/л [43, 44], при этом уровень витамина D был около 150 нг/мл. Кроме того, сообщается, что прием высоких доз холекальциферола ассоциирован с риском целиакии [45]. По этим данным нужно сделать вывод о крайней опасности приема высоких доз холекальциферола.

Заключение

На сегодняшний день нет четких доказательств связи дефицита витамина D с риском развития РС. Низкий уровень витамина D у людей с РС может быть ассоциирован с более

тяжелым течением заболевания. Также отсутствуют доказательства значительного улучшения течения РС при добавлении к стандартной терапии ИФН-β относительно высоких доз витамина D. Несмотря на такие выводы, здоровым людям следует придерживаться рекомендаций Института медицины США [46] и поддерживать уровень 25(ОН)D в крови на уровне 50–125 нмоль/л (уровень достоверности доказательств – 1, класс рекомендаций А), что обычно требует потребления 600–2000 МЕ в день. Рекомендуемая суточная доза по российским рекомендациям – 600–800 МЕ [22]. Что касается больных РС, то на сегодняшний день нет исследований, позволяющих однозначно определить необходимые уровни потребления витамина D, но эксперты [47] считают, что в таком случае необходимо придерживаться суточных дозировок, рекомендованных для здоровых людей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Boyko A, Smirnova N, Petrov S, Gusev E. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. *Mult Scler Demyelinating Disord.* 2016; 1: 1–6. DOI: 10.1186/s40893-016-0016-9
2. Попова Е., Бойко А., Барабанова М. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз: современное состояние проблемы своевременной постановки диагноза. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117: 35–40 [Popova E, Boyko A, Barabanova M. Primary progressive multiple sclerosis: Current issues of timely diagnosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017; 117: 35–40 (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201711710235-40
3. Feige J, Moser T, Bieler L, et al. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients.* 2020; 12 (3): 783. DOI: 10.3390/nu12030783
4. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15: 545–58. DOI: 10.1038/nri3871
5. Beckmann Y, Türe S, Duman SU. Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients. *EPMA Journal.* 2020; 11: 65–72. DOI: 10.1007/s13167-019-00191-0
6. Tarlinton RE, Khaibullin T, Granatov E, et al. The interaction between viral and environmental risk factors in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (2): 303. DOI: 10.3390/ijms20020303
7. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019; 26 (1): 27–40. DOI: 10.1111/ene.13819
8. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2018; 391 (10130): 1622–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1
9. Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2016; 36 (02): 115–27. DOI: 10.1055/s-0036-1579739
10. Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020: 781. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00781
11. Витебская А.В., Тихая М.И. Дефицит витамина D и аутоиммунные заболевания. *Доктор.ру.* 2017; 4 (133): 45–8 [Vitebskaya AV, Tikhaya MI. Vitamin D Deficiency and Autoimmune Diseases. *Doctor.ru.* 2017; 4 (133): 45–8 (in Russian)].
12. Парахонский А.П. Иммуномодулирующие эффекты витамина D. *Заметки ученого.* 2015: 180–7 [Parakhonsky AP. The immunomodulating effects of vitamin D. *Zametki uchenogo.* 2015: 180–7 (in Russian)].
13. Smolders J, Torkildsen, Camu W. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2019; 33: 1187–99. DOI: 10.1007/s40263-019-00674-8
14. Каронова Т.Л., Шмонина И.А., Тотолян Н.А. Рассеянный склероз и уровень обеспеченности витамином D. *Артериальная гипертензия.* 2015; 21 (2): 121–9 [Karonova TL, Shmonina IA, Totolyan NA. Multiple sclerosis and vitamin D status. *Arterial'naya gipertenziya.* 2015; 21 (2): 121–9 (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-2-121-129
15. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurology.* 2015; 28 (3): 206–19. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000205
16. Пигарова Е.А., Плещева А.В. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015; 1: 62–6 [Pigarova EA, Pleshcheva AV. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunology.* 2015; 1: 62–6 (in Russian)].
17. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. *Остеопороз и остеопатия.* 2017; 20 (3): 90–101 [Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017; 20 (3): 90–101 (in Russian)].
18. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2017; 14: 35–45. DOI: 10.1016/j.msard.2017.03.014

19. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (7): 727–39. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70094-6
20. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 62 (1): 60–5. DOI: 10.1212/01.WNL.0000101723.79681.38
21. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. A Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006; 296 (23): 2832–8. DOI: 10.1001/jama.296.23.2832
22. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. 2015 [Clinical guidelines. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. 2015 (in Russian)].
23. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, et al. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012; 79: 2140–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182752ea8
24. Décard BF, Von Ahnen N, Grunwald T, et al. Low vitamin D and elevated immunoreactivity against Epstein-Barr virus before first clinical manifestation of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2012; 83: 1170–3. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303068
25. Bhargava P, Steele SJ, Waubant E, et al. Multiple sclerosis patients have a diminished serologic response to Vitamin D supplementation compared to healthy controls. *Mult Scler J.* 2016; 22: 753–60. DOI: 10.1177/1352458515600248
26. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol.* 2011; 70: 30–40. DOI: 10.1002/ana.22456
27. Munger KL, Åivo J, Hongell K, et al. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA.* 2016; 73: 515–9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4800
28. Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, et al. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnViMS study. *Mult Scler J.* 2015; 21: 1856–64. DOI: 10.1177/1352458515578770
29. Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2014; 20: 726–32. DOI: 10.1177/1352458513509508
30. Simpson S, Blizzard L, Otaahal P, et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2011; 82: 1132–41. DOI: 10.1136/jnnp.2011.240432
31. Martínez-Lapiscina EH, Mahatana R, Lee CH, et al. Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2020; 411: 116668. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116668
32. Cortese M, Munger KL, Martínez-Lapiscina EH, et al. Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS: 11-year follow-up of BENEFIT. *Neurology.* 2020; 94 (18): e1950–60. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009371
33. Yochum A, Movva K. Does vitamin D supplementation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis decrease the number of relapses? *Evidence-Based Pract Ovid Technologies.* 2020; 23 (5): 34–5. DOI: 10.1097/EBP.0000000000000279
34. Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, Jørgensen L. Effect of vitamin D₃ supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: Exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Mult Scler J.* 2012; 18: 1144–51. DOI: 10.1177/1352458511434607
35. Stein MS, Liu Y, Gray OM, et al. A randomized trial of high-dose vitamin D₂ in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 2011; 77: 1611–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182343274
36. Dörr J, Bäckér-Koduah P, Wernecke K-D, et al. High-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis – results from the randomized EVIDIMS (efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis) trial. *Mult Scler J – Exp Transl Clin.* 2020; 6 (1). DOI: 10.1177/2055217320903474
37. Ashtari F, Toghiani N, Zarkesh-Esfahani SH, Mansourian M. High dose Vitamin D intake and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurol Res.* 2016; 38 (10): 888–92. DOI: 10.1080/01616412.2016.1227913
38. Does evidence support Vitamin D treatment for multiple sclerosis? *DTB.* 2019; 57: 163. DOI: 10.1136/dtb.2019.000070
39. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, et al. Vitamin D in the treatment of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2017; 88(5): e1.95–e1. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316074.92
40. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, et al. Randomized trial of daily high-dose Vitamin D₃ in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β-1a. *Neurology.* 2019; 93 (20): E1906–16. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008445
41. Camu W, Leher P, Pierrot-Deseilligny C, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019; 6 (5): e597. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000597
42. Muris AH, Smolders J, Rolf L, et al. Immune regulatory effects of high dose vitamin D₃ supplementation in a randomized controlled trial in relapsing remitting multiple sclerosis patients receiving IFNβ; the SOLARIUM study. *J Neuroimmunol.* 2016; 300: 47–56. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.09.018
43. Feige J, Salmhofer H, Hecker C, et al. Life-threatening vitamin D intoxication due to intake of ultra-high doses in multiple sclerosis: A note of caution. *Mult Scler J.* 2019; 25: 1326–8. DOI: 10.1177/1352458518807059
44. Fragoso YD, Adoni T, Damasceno A, et al. Unfavorable outcomes during treatment of multiple sclerosis with high doses of vitamin D. *J Neurol Sci.* 2014; 346 (1–2): 341–2. DOI: 10.1016/j.jns.2014.08.019
45. Bittker SS. Elevated levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in plasma as a missing risk factor for celiac disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020; 13: 1–15. DOI: 10.2147/CEG.S222353
46. Institute of Medicine. 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011. DOI: 10.17226/13050
47. Atkinson SA, Fleet JC. Canadian recommendations for vitamin D intake for persons affected by multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 199: 105606. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105606

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Факторы риска переломов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями

В.Н. Шишкова^{✉1,2}, О.В. Косматова¹, И.А. Скрипникова¹, О.М. Драпкина¹

¹ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить взаимосвязь различных факторов риска с развитием остеопоротических переломов (ОПП) у женщин, перенесших первый ишемический инсульт (ИИ).

Материалы и методы. В исследование отобраны 170 женщин в возрасте от 45 до 80 лет, перенесших первый ИИ и проходивших нейрореабилитационное лечение по поводу речевых постинсультных нарушений в 2011–2013 гг. в Центре патологии речи и нейрореабилитации г. Москвы. Для всех женщин ретроспективно определен десятилетний абсолютный риск основных ОПП и переломов бедра (ПБ) с помощью алгоритма FRAX, без учета данных о минеральной плотности костной ткани. Риск ОПП оценивался в соответствии с порогом терапевтического вмешательства, предложенным Российской ассоциацией по остеопорозу в 2012 г. В январе 2021 г. проведен телефонный опрос для регистрации произошедших переломов за прошедший период времени. Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS Version 20.

Результаты. За исследуемый период переломы при минимальном уровне травмы произошли у 34 (20%) женщин (переломы пальцев рук, ног и костей черепа не учитывались). Показатели абсолютного риска ОПП и ПБ у женщин, перенесших низкотравматический перелом, выше, чем у пациенток без таковых ($p < 0,001$), однако не достигали порога терапевтического вмешательства, предложенного Российской ассоциацией по остеопорозу в 2012 г. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие ассоциации между развитием низкотравматических переломов у пациенток, перенесших первый ИИ некардиоэмболического генеза, и следующими параметрами: возраст ($r_s = 0,277$; $p < 0,001$), вес ($r_s = -0,368$; $p < 0,001$), индекс массы тела ($r_s = -0,378$; $p < 0,001$), концентрация общего холестерина ($r_s = 0,189$; $p = 0,014$), сахарный диабет 2-го типа ($f = 0,225$; $p = 0,003$), ПБ у родителей ($f = 0,375$; $p < 0,001$).

Заключение. Результаты настоящего исследования демонстрируют наличие ассоциации между развитием низкотравматических переломов у пациенток с перенесенным ИИ некардиоэмболического генеза и традиционными факторами риска, включенными в алгоритм FRAX, а также с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: остеопоротические переломы, ишемический инсульт, сахарный диабет 2-го типа

Для цитирования: Шишкова В.Н., Косматова О.В., Скрипникова И.А., Драпкина О.М. Факторы риска переломов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 170–174. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200650

ORIGINAL ARTICLE

Risk factors for fractures in patients with cerebrovascular disease

Veronika N. Shishkova^{✉1,2}, Olga V. Kosmatova¹, Irina A. Skripnikova¹, Oksana M. Drapkina¹

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the link between various risk factors and an occurrence of osteoporotic fractures (OPF) in women who have had a first ischemic stroke (IS). **Materials and methods.** The study included 170 women 45 to 80 years of age who have had the first IS and received neurorehabilitation treatment for post-stroke speech disorders in the Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation in Moscow in 2011–2013. For all women, the ten-year absolute risk of major OPF and hip fractures (HF) was retrospectively analyzed using the FRAX algorithm, excluding the data on bone mineral density. The risk of OPF was assessed according to the treatment intervention threshold proposed by the Russian Osteoporosis Association in 2012. In January 2021, a telephone survey was conducted to register the fractures that occurred over the past period of time. The SPSS Version 20 was used for statistical analysis of the results.

Results. During the study period, fractures with a minimal level of trauma occurred in 34 (20%) women (fractures of fingers, toes, and skull bones were excluded). The absolute risk of OPF and HF in women with a low-traumatic fracture was higher than in patients without it ($p < 0,001$), but did not reach the treatment intervention threshold proposed by the Russian Osteoporosis Association in 2012. Correlation analysis demonstrated the association between the occurrence of low-traumatic fractures in patients who had the first non-cardioembolic IS and the following parameters: age ($r_s = 0,277$; $p < 0,001$), weight ($r_s = -0,368$; $p < 0,001$), body mass index ($r_s = -0,378$; $p < 0,001$), total cholesterol concentration ($r_s = 0,189$; $p = 0,014$), type 2 diabetes mellitus ($f = 0,225$; $p = 0,003$), HF in parents ($f = 0,375$; $p < 0,001$).

Conclusion. The results of this study demonstrate the presence of an association between the occurrence of low-traumatic fractures in patients with prior non-cardioembolic IS and traditional risk factors included in the FRAX algorithm, as well as with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: osteoporotic fractures, ischemic stroke, type 2 diabetes mellitus

For citation: Shishkova VN, Kosmatova OV, Skripnikova IA, Drapkina OM. Risk factors for fractures in patients with cerebrovascular disease. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 170–174. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200650

Информация об авторах / Information about the authors

✉Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. профилактики остеопороза ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины», кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: veronika-1306@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1042-4275

Косматова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. профилактики остеопороза, ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». ORCID: 0000-0001-7036-4756

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

Olga V. Kosmatova – Cand. Sci. (Med.), National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID: 0000-0001-7036-4756

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важнейшей медико-социальной проблемой, обусловленной их значимой долей в структуре заболеваемости и смертности, высокими показателями временных трудовых потерь и инвалидизации населения Российской Федерации. Основное место среди ЦВЗ занимает инсульт, который демонстрирует ежегодный прирост количества заболевших – до 6,6 млн – и уносит почти 4,6 млн жизней во всем мире [1]. Согласно данным регистра, основной вклад в распространенность инсульта в РФ вносит ишемический инсульт (ИИ), доля которого среди всех острых нарушений мозгового кровообращения составляет 80%, а среди повторных ИИ – 25–30% от общего числа всех новых случаев инсульта [2]. Самым распространенным патогенетическим вариантом ИИ является некардиоэмболический, профилактика которого представляет актуальную проблему ввиду множества плохо контролируемых факторов риска, включая распространенные метаболические пандемии современности, такие как сахарный диабет 2-го типа (СД 2), инсулинорезистентность, висцеральное и соматическое ожирение, сопровождающиеся ускоренной прогрессией процессов атеросклероза и атеротромбоза [1, 3–5]. Более 2/3 выживших после ИИ имеют серьезные ограничения в подвижности, т.е. инсульт является основной причиной развития стойкой инвалидности пациентов [1]. Инсульт также может быть связан со снижением минеральной плотности костной ткани и повышенным риском падений, оба фактора могут предрасполагать к последующей травме и развитию остеопоротических переломов (ОПП) [6–8]. Проведенные исследования показали, что риск низкотравматических переломов повышен у пациентов после ИИ по сравнению со здоровой контрольной группой [9–11]. Однако неизвестно, насколько сильно риск данных переломов связан с самим инсультом, а не с различиями в других исходных факторах, таких как возраст и распространенная коморбидность. Традиционные модифицируемые факторы риска ИИ некардиоэмболического генеза – это артериальная гипертензия, курение, прием алкоголя, атеросклероз и СД 2, а к немодифицируемым факторам относят возраст, пол, наследственность, этническую принадлежность и ранее перенесенный инсульт [1]. Большинство перечисленных факторов риска ИИ могут быть ассоциированы с развитием ОПП [12–14]. Длительное наблюдение за пациентами для изучения вероятности развития низкотравматического перелома, связанного с инсультом, а также специфические факторы, ассоциированные с такими переломами, могут позволить улучшить современные стратегии скрининга, профилактики и лечение остеопороза и переломов после перенесенного ИИ.

Цель исследования – изучение факторов, ассоциированных с развитием ОПП у пациентов, перенесших первый ИИ некардиоэмболического генеза.

Материалы и методы

Настоящее исследование представляло собой ретроспективное клиническое наблюдение, в которое отобраны 170 пациенток в возрасте от 45 до 80 лет, перенесших первый ИИ и проходивших реабилитационное лечение по поводу речевых постинсультных нарушений в 2011–2013 гг. в Центре патологии речи и нейрореабилитации (ЦПРИН) г. Москвы. Критерии включения в исследование: женщины в возрасте от 45 до 80 лет, перенесшие первый ИИ за

6–12 мес до момента обращения в ЦПРИН. Критериями исключения из исследования являлись: наличие подтвержденных семейных моногенных форм заболеваний, предрасполагающих к развитию ИИ или остеопороза (болезнь Фабри, синдром Марфана, синдром Элерса–Данлоса, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инсультами и лейкоэнцефалопатией, болезнь Гоше, несовершенный остеогенез, муковисцидоз, порфирия, гемохроматоз, болезни накопления, 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, перенесенный инфаркт миокарда менее чем за 4–6 нед до обращения за реабилитацией); беременность; прием гормональной заместительной терапии; подтвержденные состояния алкоголизма и наркомании; острые или хронические психиатрические заболевания, в том числе болезнь Паркинсона и деменция; ранняя менопауза, в том числе хирургическая; заболевания желудочно-кишечного тракта – болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия, мальабсорбция; ревматоидный артрит (РА); перенесенные ранее низкотравматические переломы; получение терапии по поводу остеопороза; терминальные состояния. Исходные клинические данные получены из медицинской документации, оформленной на момент поступления в ЦПРИН: анализ жалоб и анамнеза, в том числе семейного, оценка общего состояния и

Таблица 1. Клинико-антропометрические характеристики женщин, включенных в исследование

Параметры (n=170)	Me (Q25; Q75)
Возраст, лет	64 (59; 69)
Пол (муж./жен.)	0 (0,00)/170 (1,00)
Рост, см	161 (158; 165)
Вес, кг	78 (66; 88)
ИМТ	29,5 (26,0; 33,7)
САД, мм рт. ст.	150 (140; 155)
ДАД, мм рт. ст.	90 (85; 95)
Общий холестерин, моль/л	5,5 (4,8; 6,4)
Курение (есть/нет)	25 (0,15)/145 (0,85)
СД 2 (есть/нет)	77 (0,45)/93 (0,55)
ПБ у родителей (есть/нет)	8 (0,05)/162 (0,95)
Перенесенный первый ИИ (есть/нет)	170 (1,00)/0 (0,00)
Прием глюкокортикостероидов (есть/нет)	0 (0,00)/170 (1,00)
РА (есть/нет)	0 (0,00)/170 (1,00)
Алкоголь ≥ 3 единиц в день (есть/нет)	0 (0,00)/170 (1,00)
Абсолютный риск ОПП по FRAX	7,7 (6,6; 9,7)
Абсолютный риск ПБ по FRAX	0,7 (0,4; 1,5)
Прием витамина D (есть/нет)	0 (0,00)/170 (1,00)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Скрипникова Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, рук. отд. профилактики остеопороза, ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». ORCID: 0000-0002-4453-0843

Драпкина Оксана Михайловна – д-р мед. наук, дир. ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». ORCID: 0000-0002-4453-0843

Irina A. Skripnikova – D. Sci. (Med.), National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID: 0000-0002-4453-0843

Oksana M. Drapkina – D. Sci. (Med.), National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID: 0000-0002-4453-0843

Таблица 2. Клинико-инструментальная характеристика пациенток в изучаемых группах

Параметры	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=136)	p
Возраст, лет	66,5 (62,8; 74,3)	62,5 (58; 68)	0,001*
Пол (муж./жен.)	0 (0,00)/34 (1,00)	0 (0,00)/136 (1,00)	1,0
Рост, см	161 (158; 168)	161 (157; 164)	0,662*
Вес, кг	64 (56; 75)	79 (70; 90)	<0,001*
ИМТ	25 (22; 28)	30 (27; 35)	<0,001*
САД, мм. рт. ст.	150 (145; 155)	150 (140; 155)	0,529*
ДАД, мм. рт. ст.	90 (90; 95)	90 (85; 95)	0,447*
Общий холестерин, моль/л	6,2 (5,4; 6,8)	5,4 (4,6; 6,3)	0,008*
Курение (есть/нет)	7 (0,21)/27 (0,79)	18 (0,13)/118 (0,87)	0,296**
ПБ у родителей (есть/нет)	7 (0,21)/27 (0,79)	1 (0,01)/135 (0,99)	<0,001**
Прием глюкокортикостероидов (есть/нет)	0 (0,00)/34 (1,00)	0 (0,00)/136 (1,00)	1,0
Перенесенный первый ИИ (есть/нет)	34 (1,00)/0 (0,00)	136 (1,00)/0 (0,00)	1,0
РА (есть/нет)	0 (0,00)/34 (1,00)	0 (0,00)/136 (1,00)	1,0
Алкоголь ≥ 3 единиц в день (есть/нет)	0 (0,00)/34 (1,00)	0 (0,00)/136 (1,00)	1,0
СД 2 (есть/нет)	23 (0,67)/11 (0,33)	54 (0,40)/82 (0,60)	0,004**
Абсолютный риск ОПП по FRAX	9,9 (8,6; 16,0)	7,4 (6,4; 8,8)	<0,001*
Абсолютный риск ПБ по FRAX	1,5 (1,0; 3,3)	0,6 (0,4; 1,2)	<0,001*

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: данные представлены в виде частот (долей) или в виде Me (Q25; Q75); группа 1 – пациентки, перенесшие низкотравматический перелом за время наблюдения, группа 2 – пациентки, не перенесшие низкотравматический перелом за время наблюдения; *U-критерий Манна-Уитни, **критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие.

Таблица 3. Анализ взаимосвязей между вероятностью возникновения перелома и изучаемыми параметрами

	Значение критерия g_d или f	p	Интерпретация связи
Точечно-бисериальный критерий g_d			
Возраст	0,277	<0,001	Средняя
Вес	-0,368	<0,001	Средняя
ИМТ	-0,378	<0,001	Средняя
ОХ	0,189	0,014	Слабая
Критерий меры связи f			
ПБ у родителей	0,375	<0,001	Средняя
СД 2	0,225	0,003	Средняя

Примечание. ОХ – общий холестерин.

наличия вредных привычек, уровень артериального давления, измерение антропометрических параметров: роста, веса, индекса массы тела (ИМТ); учет всей получаемой на тот момент терапии. Для всех женщин ретроспективно определен десятилетний абсолютный риск ОПП и перелома бедра (ПБ) с помощью алгоритма FRAX, без учета данных о минеральной плотности костной ткани. Риск ОПП оценивался в соответствии с порогом терапевтической эффективности по остеопорозу в 2012 г. В январе 2021 г. проведен телефонный опрос для регистрации произошедших переломов за истекший период времени.

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS Version 20. Уровень значимости различий принимали равным $p < 0,05$. Проверку нормальности распределения данных графически осуществляли с помощью критериев W Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, значений показателей асимметрии и эксцесса, гистограмм распределения и квантильных диаграмм. Переменные представляли в виде Me (Q25; Q75), где Me – медиана, Q25 – 25-й перцентиль, Q75 – 75-й перцентиль.

Для сравнения выборок использовали непараметрический критерий U Манна-Уитни или критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие. Для оценки корреляционной связи между переменными использовали точечно-бисериальный метод или меры связи – критерий f .

Результаты и обсуждение

В исследование включены 170 женщин в возрасте 64 (59; 69) лет, которые перенесли первый ИИ некардиоэмболического генеза за 6–12 мес до поступления в ЦПРИН и имели постинсультные нарушения речевой функции разной степени выраженности, ставшие непосредственным поводом для реабилитационного лечения. Основные клинико-антропометрические характеристики участниц исследования представлены в табл. 1. Обращает на себя внимание достаточно низкий абсолютный риск ОПП, который составил 7,7 (6,6; 9,7), а для ПБ – 0,7 (0,4; 1,5), что может быть связано с отсутствием таких достаточно серьезных факторов риска, как перенесенные переломы, РА и прием глюкокортикостероидов. Следует отметить, что ни у одной из участниц исследования на момент обращения в ЦПРИН не диагностирован остеопороз, ни одна не получала профилактические дозы витамина D.

За время наблюдения 8,5 (7,3; 10,0) года у 34 женщин произошли низкотравматические переломы, из них: 15 – тел позвонков, 11 – лучевой кости, 2 – плечевой кости, 6 – шейки бедра. При опросе не учитывались переломы пальцев рук, ног и костей черепа. В табл. 2 представлен сравнительный анализ клинико-антропометрических данных для сформированных двух групп пациенток.

Изучаемые группы достоверно не различались по частоте встречаемости таких традиционных факторов риска, как курение и артериальная гипертензия. Группа пациенток с пе-

Таблица 4. Рассчитанные показатели абсолютного риска переломов до и после коррекции на СД в изучаемых группах

Параметры	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=136)	p
СД 2 (есть/нет)	23 (0,67)/11 (0,33)	54 (0,40)/82 (0,60)	0,004**
Возраст, годы	66,5 (62,8; 74,3)	62,5 (58; 68)	0,001*
Абсолютный риск ОПП по FRAX	9,9 (8,6; 16,0)	7,4 (6,4; 8,8)	<0,001*
Абсолютный риск ПБ по FRAX	1,5 (1,0; 3,3)	0,6 (0,4; 1,2)	<0,001*
Абсолютный риск ОПП по FRAX (коррекция по СД 2)	14 (10,3; 17,0)	2,4 (1,2; 4,4)	<0,001*
Абсолютный риск ПБ по FRAX (коррекция по СД 2)	8,5 (6,9; 10)	0,8 (0,5; 1,7)	<0,001*

ренесенными низкотравматическими переломами достоверно отличалась более старшим возрастом участниц, более высоким уровнем холестерина, большим значением абсолютного риска ОПП и ПБ (не достигавшим, однако, порога терапевтического вмешательства), более низкими значениями веса тела и ИМТ. Отмечалось значимое различие между группами по количеству участниц с СД 2 и отягощенным наследственным анамнезом по переломам у родителей. Определенные нами значимые уровни корреляционных связей (табл. 3), а также их направленность продемонстрировали наличие связи между развитием низкотравматических переломов у пациенток, перенесших первый ИИ некардиоэмболического генеза, и такими параметрами, как концентрация общего холестерина, а также значения возраста, веса и ИМТ, что подтвердило имеющееся в научной литературе представление о перечисленных маркерах как факторах риска развития ОПП [6, 9, 10, 12–14]. Проведенный анализ показал, что между такими факторами риска, как наличие СД 2, ПБ у родителей, и возникновением низкотравматического перелома у женщины после перенесенного ИИ также существует тесная связь (см. табл. 3). Принимая во внимание, что из факторов риска низкотравматических переломов только СД 2 не входил в алгоритм FRAX, полученные результаты могут свидетельствовать о значимой связи СД 2 с развитием переломов у пациенток, перенесших первый ИИ некардиоэмболического генеза, который также необходимо учитывать.

Современные наблюдения за пациентами с СД все чаще приводят к выводам о том, что низкотравматические переломы являются осложнением не только СД 1, но и СД 2, причем риск переломов возрастает с увеличением продолжительности заболевания и плохим гликемическим контролем [15]. Тем не менее скрининг и управление риском переломов у этих пациентов остается сложной задачей, учитывая особенности влияния течения самого СД 2 и его терапии на состояние костной ткани и связанную с этим нестабильность метаболических параметров, а также неизученную эффективность лечения и профилактики остеопороза в этой популяции, поскольку на сегодняшний день отсутствуют рандомизированные клинические исследования, где проводилась бы прямая оценка эффективности терапии остеопороза у больных СД 2. Принимая во внимание, что СД 2 повышает риск развития низкотравматических переломов, который не зависит от других факторов, международными экспертами предложено рассмотреть вопрос о включении СД 2 в будущие варианты алгоритма FRAX [15]. Также ранее показано, что риск переломов при СД 2, рассчитанный с помощью FRAX, эквивалентен добавлению 10 лет к настоящему возрасту пациента или уменьшению Т-критерия на 0,5 SD [16, 17].

Таким образом, на основании недавно проведенных исследований международными экспертами группы по сахарному диабету Международного фонда остеопороза предложены поправки для применения алгоритма FRAX у пациентов с СД 2 [15–17]. Предложенные международными экспертами позиции по коррекции расчета абсолютного риска переломов в алгоритме FRAX уже нашли отражение в недавно опубликованном проекте федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу [18]. Таким образом, при

проведении оценки индивидуальной 10-летней вероятности развития ОПП в алгоритме FRAX у пациентов с СД 2 рекомендуется провести коррекцию полученного результата, добавив дополнительный риск, ассоциированный с РА (т.е. необходимо поставить «да» в окошке для данного фактора риска), или ввести результаты исследования трабекулярного костного индекса, если таковые имеются. Мы также провели подобную коррекцию в расчете по алгоритму FRAX в группах наблюдаемых нами пациенток (табл. 4). Как видно из представленных данных, значения абсолютного риска развития ОПП и ПБ стали выше, достоверно различались между группами пациенток с перенесенными переломами и без, но их значения все еще оставались ниже порога терапевтического вмешательства, предложенного Российской ассоциацией по остеопорозу в 2012 г.

Таким образом, учитывая растущую распространенность СД 2 в современном мире и его связь, в одной стороны, с высокими темпами развития ЦВЗ, в том числе ИИ как одного из ведущих макрососудистых инвалидизирующих осложнений диабета, а с другой, – с повышенным риском падений и низкотравматических переломов, необходимо дальнейшее изучение данной проблемы и проведение контролируемых исследований для улучшения понимания взаимосвязи развития осложнений и совершенствования системы скрининга сочетанных рисков.

Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют наличие ассоциации между развитием низкотравматических переломов у пациенток с перенесенным ИИ некардиоэмболического генеза и факторами риска, включенными в алгоритм FRAX, и распространенным метаболическим заболеванием современности – СД 2. Учитывая взаимосвязь ИИ и СД 2, а также их патогенетическое влияние на увеличение риска развития переломов, являющихся клинически важными осложнениями обоих заболеваний, дальнейшая работа должна быть сосредоточена на повышении осведомленности врачей разных специальностей о повышенном риске переломов после инсульта и у пациентов с СД 2, а также на выявлении лиц, которым могут быть полезны целевые обследования и ранняя профилактика переломов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

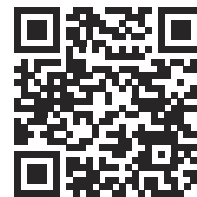
Литература/References

1. Стаховская Л.В., Котов С.В., Исакова Е.В. Инсульт: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2013 [Stakhovskaia LV, Kotov SV, Isakova EV. Stroke: A Guide for Physicians. Moscow: Medical News Agency, 2013 (in Russian)].
2. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., и др. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113 (5): 4–10 [Stakhovskaia LV, Klichikhina OA, Bogatyreva MD, et al. Epidemiologia insul'ta v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populatsionnogo registra (2009–2010). Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2013; 113 (5): 4–10 (in Russian)].
3. Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гиподаипонектиемии. Вопросы коррекции. Системные гипертензии. 2014; 2: 48–53 [Shishkova VN. Mekhanizmy razvitiia ser-

- dechno-sosudistykh zabolevanii i sakharnogo diabeta tipa 2: rol' insulinozistentnosti, giperinsulinemii i gipoadiponektinemii. Voprosy korrektsii. *Sistemnye gipertenzii*. 2014; 2: 48–53 (in Russian)].
4. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Стаховская Л.В. Значение метаболических маркеров в развитии повторного ишемического инсульта. *Врач*. 2020; 10: 65–8 [Shishkova VN, Adasheva TV, Stakhovskaia LV. Znachenie metabolicheskikh markerov v razvitiі povtornogo ishemicheskogo insul'ta. *Vrach*. 2020; 10: 65–8 (in Russian)].
 5. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Стаховская Л.В. Роль сахарного диабета и гендерного фактора в развитии повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза. *Врач*. 2020; 10: 50–4 [Shishkova VN, Adasheva TV, Stakhovskaia LV. Rol' sakharnogo diabeta i gendernogo faktora v razvitiі povtornogo ishemicheskogo insul'ta nekartioembolicheskogo geneza. *Vrach*. 2020; 10: 50–4 (in Russian)].
 6. Шишкова В.Н. Переломы и остеопороз после инсульта: время подумать о защите. *Врач*. 2013; 3: 5–10 [Shishkova VN. Perelomy i osteoporoz posle insul'ta: vremia podumat' o zashchite. *Vrach*. 2013; 3: 5–10 (in Russian)].
 7. Шишкова В.Н. Остеопороз в практике невролога: фокус на позвоночник. *Фарматека*. 2013; 262 (9): 24–8 [Shishkova VN. Osteoporoz v praktike nevrologa: fokus na pozvonochnik. *Farmateka*. 2013; 262 (9): 24–8 (in Russian)].
 8. Beaupre GS, Lew HL. Bone density changes after stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 464–72.
 9. Brown DL, Morgenstern LB, Majersik JJ, et al. Risk of fractures after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 95–9.
 10. Kanis J, Oden A, Johnell O. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for stroke. *Stroke*. 2001; 32: 702–6.
 11. Lisabeth LD, Morgenstern LB, Wing JJ, et al. Post-stroke fractures in a bi-ethnic community. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012; 21: 471–7.
 12. Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Шальнова С.А., и др. Распространенность клинических факторов, используемых для оценки риска остеопоротических переломов, в российской популяции. *Профилактическая медицина*. 2016; 19 (5): 33–41 [Skripnikova IA, Gur'ev AV, Shal'nova SA, et al. Rasprostranennost' klinicheskikh faktorov, ispol'zuemykh dlia otsenki riska osteoporoticheskikh perelomov, v rossiiskoi populiatsii. *Profilakticheskaia meditsina*. 2016; 19 (5): 33–41 (in Russian)].
 13. Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В., и др. Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020; 16 (6): 868–75 [Skripnikova IA, Kolchina MA, Kosmatova OV, et al. Otsenka doklinicheskikh proiavlenii ateroskleroza koronarnykh i perifericheskikh arterii i parametrov kostnoi prochnosti u zhenshchin. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2020; 16 (6): 868–75 (in Russian)].
 14. Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В., и др. Ассоциация сердечно-сосудистого риска и риска переломов у женщин без клинических проявлений атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (6): 43–8 [Skripnikova IA, Kolchina MA, Kosmatova OV, et al. Assotsiatsiia serdechno-sosudistogo riska i riska perelomov u zhenshchin bez klinicheskikh proiavlenii ateroskleroza. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2020; 19 (6): 43–8 (in Russian)].
 15. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al; Bone and Diabetes Working Group of IOF. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int*. 2018; 29 (12): 2585–96.
 16. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, et al. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res*. 2018; 33 (11): 1923–30.
 17. Baleanu F, Bergmann P, Hambye AS, et al. Assessment of bone quality with trabecular bone score in type 2 diabetes mellitus: A study from the FRISBEE cohort. *Int J Clin Pract*. 2019; e13347. DOI: 10.1111/ijcp.13347
 18. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии*. 2020; 23 (2): 4–21 [Belaia ZhE, Rozhinskaya LA, Grebennikova TA, et al. Kratkoe izlozhenie proekta federal'nykh klinicheskikh rekomendatsii po osteoporozu. *Osteoporoz i osteopatii*. 2020; 23 (2): 4–21 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2021

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-фармакологические особенности различных форм оригинального ибупрофена при лечении заболеваний, проявляющихся болью

М.В. Пчелинцев✉

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В публикации рассматривается роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении различных заболеваний, проявляющихся ноцицептивной болью. Особое внимание уделено ибупрофену, который очень часто используется в качестве безрецептурного анальгетика и/или антипиретика. На примерах результатов рандомизированных клинических исследований и выполненных на их основе метаанализов подчеркиваются высокий уровень анальгезии и безопасность при применении различных лекарственных форм оригинального ибупрофена, Нурофена, в частности в форме быстро всасывающихся таблеток и в комбинации с парацетамолом.

Ключевые слова: боль, анальгезия, анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, ибупрофен, Нурофен

Для цитирования: Пчелинцев М.В. Клинико-фармакологические особенности различных форм оригинального ибупрофена при лечении заболеваний, проявляющихся болью. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 175–180. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200727

REVIEW

Clinical pharmacological particular qualities of original ibuprofen different forms in treatment of diseases manifesting by pain

Mikhail V. Pchelintsev✉

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

In the present article, the role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of different diseases manifesting by nociceptive pain is viewed. Special consideration is given to Ibuprofen, which is very often used as a non-prescription analgesic and/or anti-pyretic agent. Using the examples of randomized clinical trials and meta-analyses carried on their basis, a high comparative analgesic efficacy and safety of use of original ibuprofen, Nurofen®, in different pharmaceutical forms in particular in a form of rapidly absorbed tablets and in combination with paracetamol.

Keywords: pain, analgesia, analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, Nurofen

For citation: Pchelintsev MV. Clinical pharmacological particular qualities of original ibuprofen different forms in treatment of diseases manifesting by pain. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 175–180. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200727

Введение

Известно, что боль – частое и субъективно неприятное ощущение, возникающее при различных повреждениях организма, обусловленных острыми и хроническими заболеваниями. Ощущение боли значительно снижает качество жизни, трудоспособность, социальную активность пациентов. Эффективное лечение боли является важной и обязательной задачей для врачей разных специальностей. С точки зрения патогенетической природы наиболее распространена ноцицептивная боль, которая сопряжена с развитием экссудативного воспаления в тканях после повреждений различного характера. В основе развития болевого импульса лежит раздражение отростков периферических чувствительных нейронов, ноцицепторов, биологически активными веществами, выделяющимися и синтезирующимися при повреждении тканей, среди которых ведущее место занимают простагландины. Неслучайно сегодня основой противовоспалительной и анальгетической терапии при ноцицептивной боли выступают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Эти препараты эффективно блокируют фермент циклооксигеназу 2-го типа (ЦОГ-2), который контролирует образование

простагландинов в очаге повреждения. Имея понятный механизм воздействия на ноцицептивную боль и экссудативное воспаление, НПВП доказали свою эффективность в огромном количестве клинических исследований. Также препаратам группы свойственны удобство применения, доступность для врачей и пациентов. Многие препараты, входящие в группу НПВП, в России и за рубежом являются лекарствами, отпускаемыми пациентам без рецепта врача. В настоящее время также широко используется термин «ОТС-препараты», образованный от английского over-the-counter, что означает «отпускаемые с прилавка препараты».

Число пациентов, принимающих НПВП, во всем мире очень велико. Это связано с широкой распространенностью заболеваний, проявляющихся болью и воспалением. Россия не является исключением. По данным Росстата, за 2015 г. 297,5 тыс. жителей России перенесли переломы позвоночника и костей туловища, более 1,5 млн – костей верхних конечностей, более 1 млн – костей нижних конечностей. На 2016 г. в нашей стране зарегистрированы 19,2 млн людей с болезнями костно-мышечной системы [1]. Общеизвестно, что при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, ревматических болезнях остро встает проблема лечения воспа-

Информация об авторе / Information about the author

✉Пчелинцев Михаил Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: mvpchelintsev@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2582-3957

✉Mikhail V. Pchelintsev – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: mvpchelintsev@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2582-3957

Таблица 1. Быстродействующие формы Нурофена для лечения острой боли

Название	Лекарственная форма	Действующее вещество
Нурофен® Экспресс	Таблетка, покрытая пленочной оболочкой	Ибупрофена лизинат, соответствует 200 мг ибупрофена
Нурофен® Экспресс	Желатиновая капсула	Ибупрофен в форме кислоты, в растворе, 200 мг
Нурофен® Экспресс Форте	Желатиновая капсула	Ибупрофен в форме кислоты, в растворе, 400 мг
Нурофен® Экспресс Леди	Таблетка, покрытая пленочной оболочкой	Ибупрофена натрия дигидрат, соответствует 400 мг ибупрофена

ления, острой и хронической боли [2–4]. Заболевания в ревматологии практически всегда требуют назначения НПВП, которые относят к числу наиболее важных симптоматических, симптоммодифицирующих лекарственных препаратов.

Очень велика роль этих лекарств и в других областях медицины [5]. По данным проведенного в Европе опроса, НПВП назначают 82% врачей общей практики и 84% ревматологов. Подавляющее большинство (97%) врачей считают НПВП важными или очень важными препаратами для лечения больных, страдающих артритом [6]. В США 70% людей старше 65 лет принимают эти препараты не реже 1 раза в неделю. По данным на 2001 г., в этой стране ежегодно выписывалось примерно 100 млн рецептов на НПВП, причем на их покупку была затрачена сумма более 5 млрд дол. США [7]. В России на 141,7 млн жителей за 2017 г. объем продаж препаратов данной группы составил 125 млн упаковок, среди них 91,74 млн пришлось на таблетки и капсулы, а 22,67 млн – на инъекционные формы [8].

Сегодня российский фармацевтический рынок демонстрирует очень большое разнообразие НПВП. Зарегистрировано 26 международных непатентованных наименований (МНН) препаратов группы. Многие МНН представлены на фармацевтическом рынке России десятками генериков. Оригинальные и генерические препараты выпускаются и продаются в разнообразных лекарственных формах для системного (растворы для инъекций, таблетки, капсулы, ректальные суппозитории) и местного (мази, кремы, лосьоны, пластыри) введения.

Место ибупрофена в группе НПВП

В 1957 г. в лаборатории компании Boots (в настоящее время компания вошла в состав концерна «Реккит и Бенкизер») профессор Стюарт Адамс (Stewart Adams) вместе с химиком Джоном Николсоном (John Nicholson) начали исследовать группу фенилпропионовых кислот. В 1962 г. они синтезировали вещество под кодом BTS 13621. Именно это вещество вошло в клиническую практику и стало широко известно под МНН ибупрофен. Препарат был зарегистрирован Британским патентным бюро 12 января 1962 г. Вначале он стал использоваться как рецептурное средство для лечения ревматоидного артрита. Учитывая низкую частоту нежелательных реакций при назначении препарата [9], в 1983 г. препарат был одобрен в Великобритании для безрецептурного отпуска (ОТС-отпуска) в суточных дозах до 1200 мг под названием Нурофен®. В 1984 г. безрецептурный отпуск Нурофена разрешен в США. К концу 1985 г. более 100 млн человек применяли этот препарат. Сегодня Нурофен® по-прежнему принимают миллионы людей в более чем 120 странах мира. В России Нурофен® применяется с 1997 г. Нурофен® является одним из наиболее популярных болеутоляющих и жаропонижающих препаратов, как у врачей, так и у пациентов. Нурофен® – это оригинальный ибупрофен в отличие от большого числа производимых в России и других странах мира ибупрофенов-генериков.

К сегодняшнему дню имеется обширная доказательная база по успешному клиническому использованию ибупрофена для лечения различных заболеваний, проявляющихся болью, лихорадкой и воспалением. Препарат назначают для лечения разных типов головной боли, включая мигрень. Считается, что ибупрофен – один из препаратов выбора при этой патологии [10–13]. Доказана эффективность ибупрофена при лечении послеоперационной боли, боли при травмах, дисме-

ногие, острой боли в нижней части спины (БНЧС) [14–17]. В метаанализе R. Moore и соавт. [18] рассмотрено 350 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых исследовалась эффективность однократного приема различных НПВП при острой боли, развивающейся после оперативных вмешательств. В РКИ участвовали около 45 тыс. пациентов. Эффективность препаратов оценивалась по индексу NNT (number needed to treat) – число больных, которых нужно пролечить для уменьшения боли на 50%. В результате проведенной сравнительной оценки ибупрофен имел показатели NNT, свидетельствовавшие о высоком уровне его анальгетического эффекта. Применение ибупрофена в низких, безрецептурных, дозах обеспечивает достаточно успешный контроль боли при остеоартрите (ОА). При ОА эффект препарата значительно превосходит действие плацебо по таким параметрам, как уменьшение боли, снижение скованности и нарушение функции суставов [19]. Ибупрофен в дозе 1200 мг/сут достоверно превосходит по эффективности парацетамол в дозе 3000 мг/сут. В 2-недельном исследовании IPSO проводилось сравнение ибупрофена, назначавшегося в дозе 400 мг 3 раза в сутки, и парацетамола – в дозе 1000 мг 3 раза в сутки у 222 больных с ОА коленного и тазобедренного суставов. Анальгетический эффект ибупрофена оказался достоверно выше: индекс выраженности ОА по шкале WOMAC при его использовании снизился с $50,0 \pm 13,5$ до $27,0 \pm 17,0$ балла, в контрольной группе – с $50,0 \pm 12,5$ до $35,5 \pm 18,0$ балла ($p=0,002$) [20]. Согласно данным экономического анализа американских ученых применение ибупрофена в лекарственных формах для безрецептурного отпуска с целью купирования боли при ОА относится к числу наиболее экономически оправданных методов лечения при этом заболевании [21]. В более высоких суточных дозах, до 2400 мг/сут, ибупрофен демонстрирует выраженный противовоспалительный эффект, успешно конкурирует при лечении ревматических заболеваний с другими представителями класса НПВП. В клинических исследованиях подтверждена эффективность ибупрофена как средства для длительной симптоматической терапии хронических ревматических заболеваний. Это было продемонстрировано в РКИ CLASS и TARGET [22, 23]. Но в настоящее время в России ибупрофен преимущественно чаще применяют в качестве безрецептурного анальгетика и/или антипиретика у разных контингентов пациентов, включая детей.

Клинико-фармакологические особенности лекарственных форм Нурофена – оригинального ибупрофена

В отличие от многих генерических препаратов ибупрофена Нурофен® используется в различных энтеральных лекарственных формах, включая быстродействующие. К ним относятся желатиновые капсулы, содержащие раствор ибупрофена в форме кислоты, таблетки с быстрорастворимыми солями ибупрофена (лизинат и натрия дигидрат); табл. 1. В этих лекарственных формах препарат обладает наибольшей растворимостью в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), лучшей всасываемостью и биодоступностью. Эти лекарственные формы Нурофена назначают для купирования и лечения интенсивной острой боли. Они показаны к применению при головной боли разного генеза, в том числе при мигрени, зубной боли, боли после операции по удалению зубов, болезненных менструациях, невралгиях, болях в спине, мышечных и ревматических болях.

Таблица 2. Средние, медианы и диапазон значений $T_{\max}$ и $C_{\max}$ в плазме крови при применении различных химических соединений ибупрофена

Состав	Количество		$T_{\max}$, мин			$C_{\max}$, мг/мл при дозе 100 мг		
	группы исследования	субъекты	среднее	медианное	диапазон	среднее	медианное	диапазон
Стандартные таблетки*	45	787	100	90	31–168	6,9	7,8	3,0–11
Таблетки с натриевой солью	10	174	34	35	25–42	11,4	11,8	9,0–13
Таблетки с лизиновой солью	15	301	36	35	25–45	10,9	11,3	7,8–12
Желатиновые капсулы** с раствором	9	197	48	40	32–57	11,3	10,5	9,8–16

*Стандартные таблетки ибупрофена в форме кислоты; **желатиновые капсулы, заполненные раствором ибупрофена в форме кислоты.

Таблица 3. Химические свойства субстанций ибупрофена и парацетамола

Ибупрофен, химическая характеристика	Парацетамол, химическая характеристика
$C_{13}H_{18}O_2$	$C_8H_9NO_2$
206,29 г/моль (Да)	151,17 г/моль (Да)
2-(<i>p</i> -изобутилфенил)-пропионовая кислота	Параацетиламинофенол
pKa=4,91 (слабая кислота)	pKa=9,5 (слабое основание)
Плохо растворим при низких (кислых) значениях pH	Хорошо растворим при низких (кислых) значениях pH
Значение коэффициента распределения «октанол–вода» 3,97	Значение коэффициента распределения «октанол–вода» 0,46

Сравнению скорости растворения, всасывания и биодоступности быстродействующих форм Нурофена и обычных таблеток ибупрофена был посвящен ряд исследований [24, 25]. В них установлено, что ибупрофена натрия дигидрат имел такую же максимальную концентрацию ($C_{\max}$), что и ибупрофена лизинат, и ибупрофен в капсулах в растворе. В то же время это было значительно более высокое значение $C_{\max}$, чем при применении обычных таблеток ибупрофена ($p=0,002$). Средняя концентрация в плазме ибупрофена натрия дигидрата была значительно выше, чем для ибупрофена в обычных таблетках ($p=0,028$). Все три быстродействующие формы Нурофена были биоэквивалентными. Также отмечено, что, несмотря на 30% увеличение $C_{\max}$ ибупрофена в плазме крови по сравнению с концентрацией после приема обычной таблетки, реже отмечались нежелательные реакции со стороны ЖКТ. Данные метаанализа РКИ, в которые были включены почти 10 тыс. пациентов с послеоперационной болью, подтверждают, что ибупрофен в виде жидкости, которая высвобождается из желатиновой капсулы, или в виде быстрорастворимых и хорошо всасывающихся солей в таблетках обеспечивает более быстрое и эффективное обезболивание по сравнению с обычной таблеткой ибупрофена, покрытой защитной оболочкой. При этом в дозе 200 мг эти формы ибупрофена обеспечивали 6-часовой обезболивающий эффект, аналогичный таковому или даже более выраженный, чем эффект стандартной таблетки ибупрофена в дозе 400 мг [26]. После приема более высокие концентрации ибупрофена в сыворотке крови коррелируют с более выраженным анальгетическим эффектом и меньшей интенсивностью боли [27]. Начало обезболивания наблюдается при концентрации ибупрофена в плазме между 7 и 10 мг/мл [28]. В табл. 2 показаны значения $C_{\max}$ и время наступления максимальной концентрации ($T_{\max}$) при применении препаратов ибупрофена в разных химических формах.

Максимальные концентрации ибупрофена в плазме крови после его приема в форме лизиновой и натриевой солей достигались к 35–40-й минуте. После приема ибупрофена в форме жидкости в мягких желатиновых капсулах $C_{\max}$ в крови определялись спустя 30–50 мин. Для стандартной формы препарата (ибупрофен в таблетке, покрытой оболочкой) данный показатель составил примерно 90–120 мин. Абсолютные значения $C_{\max}$ ибупрофена были выше для препаратов в лекарственной форме быстрого действия по сравнению с концентрациями, которые давали стандартные формы препарата. При сравнении анальгетическая эффективность при острой боли, в частности после удаления

третьего моляра, была выше при применении быстрорастворимых лекарственных форм ибупрофена [29].

Помимо использования ибупрофена в быстро всасывающихся лекарственных формах еще один путь усиления его эффекта – это комбинация с парацетамолом в составе комплексного препарата. Парацетамол – ненаркотический анальгетик с умеренной противоболевой активностью, оказывающий целый комплекс эффектов на уровне центральной нервной системы. Препараты обладают различными взаимодополняющими механизмами действия. Ибупрофен – неселективный ингибитор ЦОГ-2, уменьшающий воздействие простагландина E2, важнейшего медиатора боли и воспаления, и ассоциированных с ним биологически активных веществ на периферические болевые рецепторы в месте повреждения. Парацетамол реализует свое влияние на уровне центральной нервной системы, также блокируя ЦОГ (возможно, ее особую изоформу ЦОГ-3). Кроме этого, парацетамол может стимулировать нисходящие антиноцицептивные пути, воздействуя на серотонинергическую и эндоканнабиноидную системы. Взаимодополнение механизмов действия лежит в основе рациональности комбинации и усиления обезболивающего эффекта. То, что при сочетании НПВП с парацетамолом эффективность лечения существенно повышается, подтверждает анализ 21 РКИ с участием 1909 пациентов. В исследованиях сравнивалось действие НПВП как в виде монотерапии, так и в комбинации с парацетамолом. Было показано, что комплексная терапия, включавшая НПВП и парацетамол, увеличивала анальгетический эффект на 64% [30]. В России используется целый ряд препаратов, являющихся комбинацией ибупрофена и парацетамола. Одна из технологических проблем подобной комбинации состоит в том, что препараты очень отличаются по химическому составу, и это определяет их разную скорость растворения и всасывания в ЖКТ (табл. 3).

Препараты относятся к различным биофармацевтическим группам (парацетамол – к I, а ибупрофен – к II) [31]. Для того, чтобы устранить этот «химический» недостаток комбинации при создании препарата Нурофен® Интенсив, который содержит в своем составе 500 мг парацетамола и 200 мг ибупрофена, была использована оригинальная технология изготовления лекарственной формы, технология Synchro-Tech (Синхро-тек). При изготовлении таблетки Нурофен® Интенсив субстанция ибупрофена очень сильно измельчается, превращаясь в «пудру». Субстанция парацетамола имеет более крупные частицы, которые составляют ядро таблетки. «Парацетамольное ядро» под высоким давлением покрывается тонким слоем расплавленной «ибупро-

Рис. 1. Концентрация парацетамола в плазме крови в зависимости от времени после приема при монотерапии парацетамолом и при приеме комбинированной таблетки, содержащей ибупрофен и парацетамол. Доза парацетамола при монотерапии и в комбинированной таблетке одинакова [33].

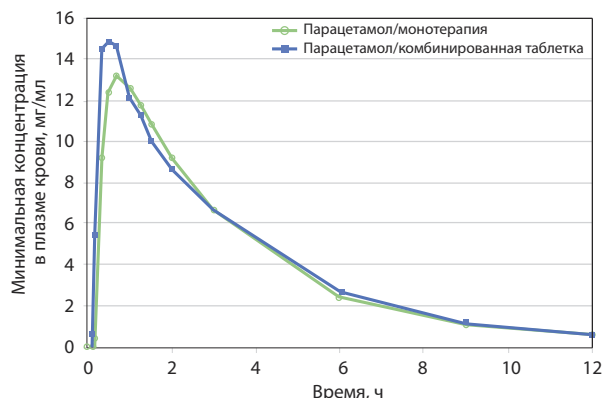
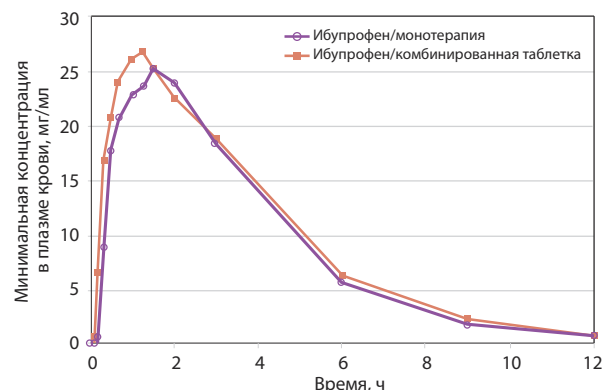


Рис. 2. Концентрация ибупрофена в плазме крови в зависимости от времени после приема при монотерапии ибупрофеном и при приеме комбинированной таблетки, содержащей ибупрофен и парацетамол. Доза ибупрофена при монотерапии и в комбинированной таблетке одинакова [33].



феновой пудры». В мелкодисперсной форме ибупрофен, являясь слабой кислотой, хорошо растворяется и всасывается в кислой среде желудка и достаточно активно – в слабокислой/слабощелочной pH двенадцатиперстной кишки. Применение этой оригинальной технологии производства позволило синхронизировать процесс растворения субстанций препаратов, включенных в комбинацию, улучшить их всасывание из ЖКТ, повысить биодоступность компонентов препарата по сравнению с всасыванием каждой субстанции в отдельности (рис. 1, 2) [32, 33].

При приеме натошак препарата Нурофен® Интенсив C_{max} парацетамола и ибупрофена достигается практически синхронно, через 35–40 мин, что является важным для эффективного лечения острой боли у пациентов. Сочетание механизмов действия парацетамола и ибупрофена, использование особой технологии производства, оптимизирующей их всасывание из ЖКТ, позволяют обеспечить не только быстрый, но и продолжительный анальгетический эффект. После приема комбинированного препарата уменьшение боли отмечается уже через 15 мин, а примерно через 40 мин отмечается максимальное обезболивающее действие, которое длится более 8 ч. Накоплена значительная доказательная база эффективности этой комбинации [34].

C. Derry и соавт. в обзоре Кокрановского сотрудничества проанализировали результаты 3 РКИ, в которых сравнивалась эффективность комбинации ибупрофена и парацетамола 200/500, 400/1000 мг с ибупрофеном 400 мг и плацебо у 1647 пациентов с острой болью. Эффективность лечения при совместном применении ибупрофена и парацетамола была выше, чем в группе плацебо. Продолжительность обезболивания при комбинированной терапии составила 7,6 и 8,3 ч в зависимости от дозы, а у плацебо – 1,7 ч [35]. Значительное усиление анальгетической активности комбинации ибупрофена и парацетамола проиллюстрировано в работе R. Moore и соавт. [36]. Был представлен метаанализ 10 систематических обзоров Кокрановского сотрудничества, посвященных оценке эффективности различных анальгетиков, отпускаемых без рецепта при острой боли после удаления зубов. Сравнительная оценка обезболивающего эффекта безрецептурных НПВП при острой боли, возникающей после удаления зубов, очень часто используется в обзорах и метаанализах в качестве модели, позволяющей наиболее объективно оценить выраженность анальгезии при интенсивной острой боли. Показано, что ибупрофен в дозах 200 и 400 мг в комбинации с парацетамолом 500 и 1000 мг имел наименьший показатель NNT, равный 1,5–1,6, что свидетельствовало о наиболее выраженной обезболивающей активности по сравнению с другими препаратами группы

НПВП. Еще один обзор Кокрановского сотрудничества включал 7 РКИ (n=2241). В них сравнивались анальгетический потенциал ибупрофена 400 мг, парацетамола 1000 мг и их комбинации после удаления зубов мудрости. Для комбинированного препарата уровень обезболивания не менее чем на 50% за 6 ч составлял 1,77 (95% доверительный интервал 1,32–2,39), что превосходило эффективность одного ибупрофена и плацебо [37]. В работе L. Alexander и соавт. на материале 5 РКИ также продемонстрировано преимущество комбинации парацетамола и ибупрофена при стоматологических манипуляциях. Комбинация препаратов обеспечивала лучшую анальгезию, давала достоверно более продолжительный эффект, не требовала дополнительной терапии [38]. Аналогичные результаты по эффективности послеоперационного обезболивания при удалении моляров получены D. Mehlisch и соавт. [39]. При применении комбинации ибупрофена и парацетамола 200/500 мг выраженный анальгетический эффект, оцененный по показателю SPRID, сохранялся до 8 ч. В ряде работ продемонстрировано преимущество комбинации ибупрофена и парацетамола 200/500 мг над парацетамолом 1000 мг в сочетании с опиоидным анальгетиком кодеином в дозах 60 и 30 мг [40, 41] у пациентов с острой послеоперационной болью после удаления моляров. Исследование эффективности и безопасности комбинации ибупрофена и парацетамола при ОА включало 892 больных ОА. Различные группы пациентов в течение 13 нед получали в качестве дозы на прием парацетамол 1000 мг, ибупрофен 400 мг, ибупрофен 200 мг + парацетамол 500 мг. Эти дозы назначали 3 раза в сутки. Исследование подтвердило, что комбинация ибупрофена и парацетамола успешно контролирует БНЧС. Р. Ostojic и соавт. продемонстрировали превосходство комбинации ибупрофена с парацетамолом над каждым препаратом в отдельности у 80 больных с острой БНЧС. Уровень болевых ощущений был достоверно меньше в группе получавших комбинированную терапию ($p=0,045$). Сочетание ибупрофена и парацетамола обеспечило и улучшение функциональной активности (максимальный наклон); $p=0,03$ [43].

Выбор НПВП с позиций безопасности, место ибупрофена в безрецептурной форме

В клинической литературе достаточно долго шла дискуссия о том, какой препарат из группы НПВП наиболее эффективен. Аргументы в пользу того или иного представителя группы подкреплялись результатами клинических

исследований с высоким уровнем дизайна, результатами систематических обзоров и метаанализов. Опираясь на них, на сегодняшний день можно сделать ряд выводов. Все НПВП в эквивалентных дозах (средних и максимальных терапевтических) при длительном применении имеют равный обезболивающий потенциал при сопоставлении на больших популяциях пациентов. Подобный вывод не отрицает того, что для конкретного больного именно НПВП «Х» будет наиболее эффективным, а значит, предпочтительным. Но при большой выборке пациентов индивидуальные различия эффективности НПВП нивелируются.

У препаратов группы отмечена корреляция выраженности эффекта и дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие. Как упомянуто выше, скорость наступления эффекта препарата зависит от его лекарственной формы. Более быстрый эффект по сравнению с пероральным приемом «стандартных таблеток» развивается при применении быстрорастворимых препаратов для приема внутрь, а также инъекционных форм (растворы для внутримышечного и внутривенного введения). Сравнительные исследования показали, что НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная суточная доза парацетамола 4 г/сут. Использование НПВП в периоперационном периоде и при комбинированной терапии боли у онкологических больных («анальгетическая лестница Всемирной организации здравоохранения») позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в опиоидных анальгетиках. НПВП имеют разнообразные лекарственные формы для местного применения (мази, кремы, пластыри). Важно, что локальные формы НПВП обладают доказанной обезболивающей и противовоспалительной эффективностью, в том числе при лечении ОА.

К сожалению, НПВП могут вызывать широкий спектр нежелательных явлений, представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни пациентов. В частности, по данным российских и зарубежных исследований, не менее 40–50% случаев развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ, потребовавших эндоскопического или хирургического гемостаза, связано с приемом НПВП. Нередки осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Именно разница в рисках развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы наиболее часто определяет выбор НПВП в конкретной клинической ситуации. Ибупрофен в диапазоне безрецептурных доз (до 1200 мг/сут) является одним из наиболее безопасных и эффективных НПВП. Это нашло подтверждение в клинических исследованиях препарата. В РКИ RAIN сравнивали эффективность и переносимость ибупрофена в дозе 1200 мг/сут, парацетамола в дозе 3 г/сут и ацетилсалициловой кислоты в дозе 3 г/сут у 8633 пациентов с болями при простудных заболеваниях в течение 1–7 дней. У ибупрофена частота нежелательных реакций со стороны ЖКТ оказалась ниже, чем при приеме препаратов сравнения: 11,5, 18,5 и 13,1% соответственно ($p=0,025$) [44]. По данным наблюдательного исследования B. Strom и соавт. [45], при приеме ибупрофена в безрецептурной дозе среди 277 601 пациента серьезные ЖКТ-осложнения возникли лишь у 0,012%, в то время как среди 101 218, принимавших безрецептурный напроксен, – у 0,026%. Низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании безрецептурных доз препарата продемонстрирован в метаанализе 28 эпидемиологических исследований, выполненных с января 1980 по май 2011 г. В исследованиях сравнивали относительный риск (отношение шансов) развития гастроинтестинальных кровотечений при использовании различных НПВП. Риск развития кровотечения у ибупрофена в дозе до 1800 мг/сут составил 1,9, у селективного ЦОГ-2-ингибитора, целекоксиба, он имел очень близкое значение – 1,4. В то же время этот риск составил: для диклофенака – 2,5, напроксена – 3,2, кетопрофена – 4,9, пироксикама – 6,9 [46].

Важным достоинством ибупрофена является низкий риск развития при его применении кардиоваскулярных осложнений. Проведен метаанализ 25 популяционных исследований, оценивший риск кардиоваскулярных осложнений при применении различных НПВП. Критерием оценки стала частота фатального и нефатального инфаркта миокарда. Отношение шансов возникновения события при применении ибупрофена составило 1,14, а диклофенака – 1,38 [47]. Рандомизированное исследование с участием 8059 больных ревматоидным артритом и ОА, получавших целекоксиб 400 мг/сут, ибупрофен 800 мг/сут, диклофенак 75 мг/сут, показало равную частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [48]. Имеются данные, что напроксен, ибупрофен и селективные ингибиторы ЦОГ-2 более безопасны в отношении риска дестабилизации артериальной гипертензии и сердечной недостаточности [49]. Опасность тромбоэмболических осложнений при лечении ибупрофеном ниже, чем на фоне приема многих других НПВП. Здесь он занимает позицию, близкую к напроксену, считающемуся наиболее «кардиобезопасным» НПВП [50].

Заключение

Безрецептурные формы НПВП и парацетамол – это основные препараты для терапии ноцицептивной боли в настоящее время. Ибупрофен в дозе до 1200 мг/сут, особенно в лекарственных формах быстрого действия, является эффективным и безопасным препаратом данной группы, который может быть назначен врачом или применяться пациентами самостоятельно. Анальгетический эффект ибупрофена значительно возрастает при его сочетании с парацетамолом (Нурофен® Интенсив) по специальной технологии Synchro-Tech. Сочетанное применение этих анальгетиков обеспечивает высокий уровень обезболивания, существенно превышающий эффект от монотерапии данными препаратами. Терапевтический потенциал и благоприятный профиль безопасности ибупрофена и его сочетания с парацетамолом подтверждены большим числом хорошо организованных РКИ, выполненных с соблюдением всех принципов доказательной медицины. Таким образом, ибупрофен и прежде всего оригинальный препарат ибупрофена, Нурофен®, может считаться препаратом выбора среди безрецептурных НПВП, используемых для устранения боли и лихорадки в разных клинических ситуациях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. М.: Росстат; 2017 [Zdravookhraneniye v Rossii. 2017. Statisticheskii sbornik. Moscow: Rosstat (in Russian)].
2. Cooper R, Booker C, Spanswick C. What is pain management, and what its relevance to the rheumatologist? *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42: 1133–7.
3. Ward M. Clinical measures in rheumatoid arthritis: which are useful in assessing patients? *J Rheumatol*. 1994; 21: 17–27.
4. Fitzcharles MA, Almazrezi A, Shir Y. Pain: understanding and challenges for the Rheumatologist. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3685–92.
5. Brune K, Hinz B. The discovery and development of anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 2391–9.
6. Emery P. Considerations for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. *Scand J Rheumatol*. 1996; 25 (Suppl. 105): 5–12.
7. Lain L. Approaches to nonsteroidal antiinflammatory drug use in high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001; 120: 594–606.
8. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (Прил. 1): 1–29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56 (Прил. 1): 1–29 (in Russian)].

9. Cohen P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions. *Br Med J*. 1986; 293 (6538): 51. DOI: 10.1136/bmj.293.6538.51-a
10. Codispoti J, Prior M, Fu M, et al. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache: a randomized controlled trial. *Headache*. 2001; 41 (7): 665–79.
11. Suthisang C, Poolsup N, Kittikuluth W, et al. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2007; 41 (11): 1782–91.
12. Rabbie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 10: CD008039. DOI: 10.1002/14651858.CD008039.pub2
13. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55 (1): 3–20. DOI: 10.1111/head.12499
14. Ekman E, Fiechtner J, Levy S, Fort J. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain. *Am J Orthop*. 2002; 31 (8): 445–51.
15. Bradley R, Ellis P, Thomas P, et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007; 132 (4): 511–7.
16. Dreiser R, Marty M, Ionescu E, et al. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12.5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003; 41 (9): 375–85.
17. Milsom I, Minic M, Dawood M, et al. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. *Clin Ther*. 2002; 24 (9): 1384–400.
18. Moore R, Derry S, McQuay H, Wiffen P. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 9: CD008659.
19. Adatia A, Rainsford KD, Kean WF. Osteoarthritis of the knee and hip. Part II: therapy with ibuprofen and a review of clinical trials. *J Pharm Pharmacol*. 2012; 64 (5): 626–36. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2012.01456.x
20. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 (9): 1028–34.
21. Katz JN, Smith SR, Collins JE, et al. Cost-effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of knee osteoarthritis in older patients with multiple comorbidities. *Osteoarthritis Cartil*. 2016; 24 (3): 409–18. DOI: 10.1016/j.joca.2015.10.006
22. Silverstein F, Faich G, Goldstein J, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA*. 2000; 284: 1247–55.
23. Farkouh M, Kirshner R, Harrington R. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 675–84.
24. Sörgel F, Fuhr U, Minic M, et al. Pharmacokinetics of ibuprofen sodium dihydrate and gastrointestinal tolerability of short-term treatment with a novel, rapidly absorbed formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005; 43 (3): 140–9. DOI: 10.5414/cpp43140
25. Bjarnason I, Sancak O, Crossley A, et al. Differing disintegration and dissolution rates, pharmacokinetic profiles and gastrointestinal tolerability of over the counter ibuprofen formulations. *J Pharm Pharmacol*. 2018; 70 (2): 223–33. DOI: 10.1111/jphp.12827
26. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; CD001548.
27. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, et al. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther*. 1986; 40: 1–7.
28. Mehlisch DR, Sykes J. Ibuprofen blood plasma levels and onset of analgesia. *Int J Clin Pract*. 2013; 67: 3–8.
29. Moore AR. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain*. 2014; 155 (1): 14–21. DOI: 10.1016/j.pain.2013.08.013
30. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010; 110 (4): 1170–9. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cf9281
31. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Кулинич Ю.И. Классификации лекарственных веществ по их биофармацевтическим свойствам – БКС и BDDCS. *Вестник ВГУ. Химия. Биология. Фармация*. 2012; 1: 212–5 [Ramenskaia GV, Shokhin IE, Kulnich Iul. Klassifikatsii lekarstvennykh veshchestv po ikh biofarmatsevticheskim svoistvam – BKS i BDDCS. *Vestnik VGU. Khimiia. Biologiia. Farmatsiia*. 2012; 1: 212–5 (in Russian)].
32. Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C, et al. Pharmacokinetics and Bioavailability of a Fixed-Dose Combination of Ibuprofen and Paracetamol after Intravenous and Oral Administration. *Clin Drug Investig*. 2015; 35 (10): 625–32. DOI: 10.1007/s40261-015-0320-8
33. Tanner T, Aspley S, Munn A, Thomas T. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. *BMC Clin Pharmacol*. 2010; 10: 10. DOI: 10.1186/1472-6904-10-10
34. Каратеев А.Е. Комбинация ибупрофена и парацетамола: первая ступень эффективного контроля скелетно-мышечной боли. *РМЖ*. 2017; 2: 1562–6 [Karateev AE. Kombinatiia ibuprofena i parasetamola: pervaya stupen' effektivnogo kontrolya skeletno-myshechnoi boli. *RMZh*. 2017; 2: 1562–6 (in Russian)].
35. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD010210. DOI: 10.1002/14651858.CD010210.pub2
36. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 11: CD010794. DOI: 10.1002/14651858.CD010794.pub2
37. Bailey E, Worthington H, Coulthard P. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth, a Cochrane systematic review. *Br Dent J*. 2014; 216 (8): 451–5. DOI: 10.1038/sj.bdj.2014.330
38. Alexander L, Hall E, Eriksson L, Rohlin M. The combination of non-selective NSAID 400 mg and paracetamol 1000 mg is more effective than each drug alone for treatment of acute pain. A systematic review. *Swed Dent J*. 2014; 38 (1): 1–14.
39. Mehlisch DR, Aspley S, Daniels SE, et al. A Single-Tablet Fixed-Dose Combination of Racemic Ibuprofen/Paracetamol in the Management of Moderate to Severe Postoperative Dental Pain in Adult and Adolescent Patients: A Multicenter, Two-Stage, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Factorial Study. *Clin Ther*. 2010; 32: 1033–49.
40. Moore PA, Hersh EV. Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: translating clinical research to dental practice. *J Am Dent Assoc*. 2013; 144 (8): 898–908. DOI: 10.14219/jada.archive.2013.0207
41. Daniels SE, Goulder MA, Aspley S, Reader S. A Randomised, Five-Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Analgesic Combinations Including a Novel Single-Tablet Combination of Ibuprofen/Paracetamol for Postoperative Dental Pain. *Pain*. 2011; 152 (3): 632–42.
42. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (9): 1534–41. DOI: 10.1136/ard.2011.154047
43. Ostojic P, Radunovic G, Lazovic M, Tomanovic-Vujadinovic S. Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: a randomized open label multicenter clinical study. *Acta Reumatol Port*. 2017; 42 (1): 18–25.
44. Rampal P, Moore N, Van Ganse E, et al. Gastrointestinal tolerability of ibuprofen compared with paracetamol and aspirin at over-the-counter doses. *J Int Med Res*. 2002; 30 (3): 301–8.
45. Strom B, Schinnar R, Bilker W, et al. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med*. 1997; 157 (22): 2626–31.
46. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012; 35 (12): 1127–46. DOI: 10.2165/11633470-000000000-00000
47. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22: 559–70. DOI: 10.1002/pds
48. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Влияние НПВП и парацетамола на сердечно-сосудистую систему. *Клин. фармакологическая терапия*. 2002; 5: 5–7 [Belousov IuB, Gurevich KG. Vlianie NPVP i parasetamola na serdечно-sosudistuiu sistemu. *Klin. farmakologicheskaiia terapiia*. 2002; 5: 5–7 (in Russian)].
49. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009 [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Moscow: IMA-PRESS (in Russian)].
50. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA*. 2006; 296: 1633–44.

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Дистальный артрогрипоз 5-го типа – артрогрипоз с офтальмоплегией, полиневропатией. Клинический случай

О.П. Сидорова^{✉1}, С.В. Котов¹, Н.С. Демикова², Е.В. Бородатая¹, И.А. Василенко¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен клинический случай пациентки 27 лет с дистальным артрогрипозом 5-го типа – артрогрипозом с офтальмоплегией, который сочетался у больной с полиневропатией. Для оценки тканевого дыхания (дыхательной цепи митохондрий) и других видов обмена в митохондриях проводили цитохимический анализ лимфоцитов в периферической крови по методу A. Pearse в модификации Р.П. Нарциссова. Оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа), обмене жирных кислот (α-глицерофосфатдегидрогеназа) и II комплексе дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназа). Определено легкое снижение активности фермента сукцинатдегидрогеназы, входящей во второй комплекс дыхательной цепи митохондрий. Более значительно снижена активность фермента α-глицерофосфатдегидрогеназы, отмечено повышение активности лактатдегидрогеназы. В представленном наблюдении наряду с типичными проявлениями заболевания (контрактуры кистей и стоп, офтальмоплегия, птоз век, нарушение зрения) выявлена полиневропатия с нарушением чувствительности по полиневритическому типу. Таким образом, у больной с полиневропатией оказалось наследственное заболевание – артрогрипоз 5-го типа. Наряду с типичными проявлениями заболевания выявлена полиневропатия с гипорефлексией и нарушением чувствительности по полиневритическому типу. Были выявлены вторичные митохондриальные нарушения, что было основанием для назначения энерготропной терапии.

Ключевые слова: артрогрипоз, артрогрипоз 5-го типа, полиневропатия, митохондрии, дыхательная цепь, сукцинатдегидрогеназа, глицерофосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа

Для цитирования: Сидорова О.П., Котов С.В., Демикова Н.С., Бородатая Е.В., Василенко И.А. Дистальный артрогрипоз 5-го типа – артрогрипоз с офтальмоплегией, полиневропатией. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 181–183. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200645

CASE REPORT

Distal arthrogryposis type 5 – arthrogryposis with ophthalmoplegia, polyneuropathy. Case Report

Olga P. Sidorova^{✉1}, Sergey V. Kotov¹, Natalya S. Demikova², Elena V. Borodataya¹, Irina A. Vasilenko¹

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

A clinical case of a 27-year-old patient with distal arthrogryposis of the 5th type – arthrogryposis with ophthalmoplegia, which was combined in a patient with polyneuropathy is presented. To assess tissue respiration (mitochondrial respiratory chain) and other types of metabolism in mitochondria, cytochemical analysis of lymphocytes in peripheral blood was carried out according to A. Pearse's method modified by R.P. Narcissov. The activity of four mitochondrial enzymes involved in carbohydrate metabolism (lactate dehydrogenase), amino acid metabolism (glutamate dehydrogenase), fatty acid metabolism (α-glycerophosphate dehydrogenase) and the second complex of the mitochondrial respiratory chain (succinate dehydrogenase) was assessed. A slight decrease in the activity of the enzyme succinate dehydrogenase, which is part of the second complex of the mitochondrial respiratory chain, was determined. The activity of the enzyme α-glycerophosphate dehydrogenase was more significantly reduced, an increase in the activity of lactate dehydrogenase was noted. In the presented observation, along with the typical manifestations of the disease (contractures of the hands and feet, ophthalmoplegia, ptosis of the eyelids, visual impairment), polyneuropathy with impaired sensitivity of the polyneuritic type was revealed. Thus, a patient with polyneuropathy had a hereditary type 5 arthrogryposis disease. Along with the typical manifestations of the disease, polyneuropathy with hyporeflexia and impaired sensitivity of the polyneuritic type was revealed. Secondary mitochondrial disorders were identified, which was the basis for the appointment of energotropic therapy.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сидорова Ольга Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: sidorovaop2019@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4113-5799; SPIN-код: 9828-2653

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex.ru; SPIN-код: 9828-2653

Демикова Наталья Сергеевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ndemikova@pedklin.ru; ORCID: 0000-0003-0623-0301; SPIN-код: 2995-3594

Бородатая Елена Васильевна – канд. биол. наук, лаборант ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: elena.borodataya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0096-9140; SPIN-код: 4356-0811

Василенко Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, зав. лаб. биомедицинских методов исследования ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: vasilenko0604@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6374-9786; SPIN-код: 6611-9990

[✉]Olga P. Sidorova – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: sidorovaop2019@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4113-5799; SPIN code: 9828-2653

Sergey V. Kotov – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: kotovsv@yandex.ru; SPIN code: 9828-2653

Natalya S. Demikova – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ndemikova@pedklin.ru; ORCID: 0000-0003-0623-0301; SPIN code: 2995-3594

Elena V. Borodataya – Cand. Sci. (Biol.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: elena.borodataya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0096-9140; SPIN code: 4356-0811

Irina A. Vasilenko – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: vasilenko0604@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6374-9786; SPIN code: 6611-9990

Keywords: arthrogryposis, type 5 arthrogryposis, polyneuropathy, mitochondria, respiratory chain, succinate dehydrogenase, glycerophosphate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, lactate dehydrogenase

For citation: Sidorova OP, Kotov SV, Demikova NS, Borodataya EV, Vasilenko IA. Distal arthrogryposis type 5 – arthrogryposis with ophthalmoplegia, polyneuropathy. Case Report. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 181–183. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200645

Представляется клинический случай пациентки с дистальным артрогрипозом 5-го типа – артрогрипозом с офтальмоплегией, который сочетался у больной с полиневропатией.

Под нашим наблюдением находилась больная 27 лет, которая поступила в отделение неврологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» с жалобами на невозможность поднять глаза вверх, небольшой птоз век, постоянную зябкость рук, периодические покалывания в ногах, снижение памяти, рассеянность, повышенную раздражительность, снижение зрения, ограничение движений в кистях и стопах.

Родилась с массой тела 3900 г с косоглазием, двусторонней косопластностью. С детства наблюдается у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии. С 22 лет отмечает нарушение зрения. Диагностирована частичная атрофия зрительных нервов.

При осмотре отмечался необычный фенотип. У больной был энофтальм, атрофия крыльев носа, небольшой птоз век, сходящееся косоглазие, ограничение движений, неполное разгибание в пальцах кистей и стоп, гипотрофия мышц кистей и стоп. Также наблюдалось ограничение движений в правом голеностопном суставе.

В неврологическом статусе выявлено ограничение движений глазных яблок вверх и кнаружи. Были снижены коленные и ахилловы рефлексы. Отмечено нарушение чувствительности в конечностях по полиневритическому типу. Больная не могла стоять на пятках. В позе Ромберга была устойчива. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняла точно.

На магнитно-резонансной томограмме головного мозга патологии не выявлено. Кариотип 46, XX (нормальный женский кариотип). Проведена электронейромиография. Скорости проведения по срединному нерву справа составили 63,5 м/с, слева 48,4 м/с, по большеберцовому нерву 55,6 м/с. На электрокардиограмме выявлена неполная блокада правой ножки предсердно-желудочкового пучка.

Было проведено исследование функции митохондрий. Для оценки тканевого дыхания (дыхательной цепи митохондрий) и других видов обмена в митохондриях проводили цитохимический анализ лимфоцитов в периферической крови по методу A. Pearse в модификации Р.П. Нарцисова [1]. Оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа – ЛДГ), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа, обмене жирных кислот (α-глицерофосфатдегидрогеназа – α-ГФДГ) и II комплексе дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназа – СДГ). Ферментативная активность митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови при использовании этого метода выражается в гр./лимфоцит, что соответствует среднему числу гранул продукта цитохимической реакции. У обследуемой больной определено легкое снижение активности СДГ (18 гр./лимфоцит при референсных значениях 18,5–19,0 гр./лимфоцит). Более значительно была снижена активность фермента α-ГФДГ (8,3 гр./лимфоцит при референсных значениях 9,0–12,0 гр./лимфоцит). Активность глутаматдегидрогеназы была в пределах нормальных значений (9,1 гр./лимфоцит при референсных значениях 9,0–12,0 гр./лимфоцит). Отмечено повышение активности ЛДГ (17,9 гр./лимфоцит у больной при референсных значениях 10,0–17,0 гр./лимфоцит).

Таким образом, у больной отмечался необычный лицевой фенотип. Имеющиеся контрактуры пальцев кистей и стоп

с мышечной гипотрофией в данной локализации являются проявлением дистального артрогрипоза. Отмечалась офтальмоплегия. Выявлена аксональная полиневропатия. При исследовании функции митохондрий определено нарушение в дыхательной цепи и в жировом обмене митохондрий, что является показанием для назначения энерготропных препаратов (коэнзима Q10 и карнитина).

С учетом фенотипических особенностей и результатов исследования диагностирован дистальный артрогрипоз 5-го типа (артрогрипоз с офтальмоплегией), который сочетался у больной с полиневропатией. Выявлены вторичные митохондриальные нарушения.

Дистальный артрогрипоз – это группа аутосомно-доминантных заболеваний, при которых в основном поражаются дистальные отделы конечностей. Отмечаются врожденные контрактуры двух и более областей тела без первичного неврологического или мышечного поражения. Выделяют несколько вариантов дистального артрогрипоза. Дистальный артрогрипоз, тип 5 (OMIM 108145, Международная классификация болезней Q74.3) – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся офтальмоплегией и другими поражениями со стороны глаз [энофтальм, эпикант, блефарофимоз, гиперметропия, птоз век, синдром Duane (врожденное косоглазие с ограничением движений глазных яблок кнаружи), пигментная ретинопатия, страбизм, астигматизм, кератоконус]. Отмечаются высокое небо, возможно ограничение открывания рта. Могут быть ограничения движений позвоночника. Характерны врожденные контрактуры пальцев рук, длинные пальцы, отсутствие сгибательных фаланговых складок, плохое формирование кожного рисунка подушечек пальцев рук, ограничение разгибания в лучезапястных суставах, камптодактилия, клинодактилия, двусторонняя полая стопа. У больных наблюдается снижение мышечной массы, особенно нижних конечностей, мышцы плотные на ощупь. Выявляется рестриктивная болезнь легких. Интеллект сохранен. У некоторых больных снижены или отсутствуют коленные и ахилловы рефлексы. Заболевание обусловлено мутацией в гене *PIEZO2*, кодирующем механочувствительный ионный канал, нарушение функции которого приводит к плейотропному (влияние одного гена на несколько фенотипических признаков) действию на суставы, глазные мышцы, функцию легких, развитие костей [2].

В представленном наблюдении наряду с типичными проявлениями заболевания (контрактуры кистей и стоп, офтальмоплегия, птоз век, нарушение зрения) выявлена полиневропатия с нарушением чувствительности по полиневритическому типу. В проведенном исследовании активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови определено легкое снижение активности фермента СДГ, входящего во II комплекс дыхательной цепи митохондрий. При нарушении активности этого фермента для назначения используют коэнзим Q10 (убихинон), который почти не проникает через гематоэнцефалический барьер из-за длинной боковой изопреноидной боковой цепи, или препарат идебенона, который легко проникает через гематоэнцефалический барьер из-за короткой боковой изопреноидной цепи. Суточная потребность в коэнземе Q10 составляет 500 мг. Препараты коэнзима Q10 назначают обычно в дозе 90 мг/сут до 16:00.

Более значительно была снижена активность фермента α-ГФДГ. Этот фермент участвует как в жировом обмене митохондрий, так и в дыхательной цепи (окислительное фосфорилирование). Для коррекции нарушений жирового обмена митохондрий назначают препараты карнитина, который уча-

ствует в переносе жирных кислот через мембрану митохондрий. Уровень ЛДГ у больной был повышен. Этот показатель отражает как углеводный обмен митохондрий, так и функцию дыхательной цепи (окислительное фосфорилирование). Для коррекции этих нарушений может быть назначен карнозин, который повышает работоспособность мышц при повышении уровня лактата. Наибольшая концентрация карнозина в организме содержится в мышцах и головном мозге.

Таким образом, у больной с полиневропатией оказалось наследственное заболевание артрогрипоз 5-го типа. Наряду с типичными проявлениями заболевания в виде контрактур кистей и стоп, офтальмоплегии, птоза век, нарушения зрения у больной была выявлена полиневропатия, которая проявлялась не только снижением коленных и ахилловых рефлексов, но и нарушением чувствительности по полиневритическому типу. Были выявлены вторичные митохонд-

риальные нарушения, что явилось основанием для назначения энерготропной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Курбатова О.В., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. *Вестн. РАМН*. 2014; 69 (7–8): 78–84 [Kurbatova OV, Surkov AN, Namazova-Baranova LS, et al. Mitochondrial dysfunction in children with hepatic forms of glycogen storage disease. *Ann Russ Acad Med Sci*. 2014; 69 (7–8): 78–84 (in Russian)].
2. Ma L, Yu X. Arthrogryposis multiplex congenita: classification, diagnosis, perioperative care, and anesthesia. *Front Med*. 2017; 11 (1): 48–52. DOI: 10.1007/s11684-017-0500-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клиническое исследование ARISTOTLE отмечает десятилетний юбилей



PRESS RELEASE

The ARISTOTLE trial celebrates 10 years

В этом году научное сообщество отмечает 10 лет с завершения масштабного исследования ARISTOTLE, продемонстрировавшего превосходство апиксабана над варфарином в снижении риска инсульта и системной эмболии, большого кровотечения и общей смертности и изменившего парадигму терапии пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП).

ARISTOTLE – исследование фазы III по применению апиксабана по сравнению с варфарином у 18 201 пациента, завершившееся в сентябре 2011 г. и процитированное более 8 тыс. раз. Результаты исследования стали основанием для рассмотрения и последующей регистрации препарата, оказав значительное влияние на изменение стандартов лечения пациентов с НФП и существенно повысив его эффективность.

В мае 2019 г. исследование ARISTOTLE вошло в престижный список «Дюжина Дрэзена: статьи, изменившие клиническую практику с 2000 г.» – рейтинг, составленный главным редактором «New England Journal of Medicine», доктором Джефффри Дрэзеном. Эксперт назвал ARISTOTLE «одним из 12 оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику и жизнеспасующих исследований за последние 19 лет»¹.

«Исследование ARISTOTLE – одно из знаковых для мирового медицинского сообщества. Мы гордимся своим участием в этом прорывном проекте и тем, что его результаты уже на протяжении десятилетия помогают обеспечить пациентов инновационной терапией», – сообщил Кирилл Тверской, медицинский директор Pfizer в России и Беларуси.

Эликвис® (апиксабан) – селективный пероральный ингибитор Ха-фактора свертывания крови, сегодня широко используемый в клинической практике в профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с НФП, профилактике венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, а также назначаемый для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

По данным за первое полугодие 2020 г. препарат был назван оральным антикоагулянтом №1 в мире по количеству дней назначенного лечения пациентам по показаниям НФП и ВТЭ, по данным аналитической платформы IQVIA MIDAS*.

Осенью прошлого года Эликвис® был признан лучшим рецептурным брендом в России по версии IQVIA RX AWARDS по итогам исследования «ФармаТренд». За период с июля 2019 по июнь 2020 г. он продемонстрировал наибольший прирост продаж в абсолютных цифрах среди рецептурных препаратов розничного сегмента на российском рынке².

Pfizer: передовые решения, меняющие жизни пациентов

Применяя инновации и используя глобальные ресурсы, Pfizer работает для улучшения здоровья и самочувствия людей на каждом этапе жизни. Мы стремимся устанавливать высокие стандарты качества и безопасности проводимых исследований, разработки и производства лекарств. Портфель продуктов компании включает лекарственные препараты, в том числе вакцины, а также хорошо известные во всем мире витамины и другую продукцию, способствующую поддержанию здоровья.

Ежедневно сотрудники Pfizer работают в развитых и развивающихся странах над улучшением профилактики и лечения наиболее серьезных заболеваний современности. Следуя своим обязательствам как ведущей биофармацевтической компании мира, Pfizer сотрудничает со специалистами здравоохранения, государственными органами и научными сообществами с целью обеспечения и расширения доступности надежной, качественной медицинской помощи по всему миру.

Вот уже 170 лет Pfizer старается улучшить жизнь тех, кто рассчитывает на нас.

Для того чтобы узнать о деятельности Pfizer подробнее, пожалуйста, посетите наш сайт www.pfizer.ru.

Также, чтобы узнать о компании больше, вы можете подписаться на наши страницы в социальных сетях ВКонтакте и Instagram.

Служба медицинской информации Pfizer:

medinfo@pfizer.com, www.pfizermedinfo.ru

PP-ELI-RUS-1237

Актуально на 18 марта 2021 г.

Краткая информация о препарате Эликвис®

Международное непатентованное наименование: апиксабан.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг и 5 мг апиксабана.

Показания к применению

- Профилактика ВТЭ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.
- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с НФП, 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 хроническая сердечная

¹Drazen's Dozen: articles that changed practice since 2000. The New England Journal of Medicine. Available at: <https://cdn.nejm.org/pdf/Drazens-Dozen.pdf>

*Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 мес. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе прямого орального антикоагулянта (апиксабан 2 раза в сутки, дабигатран 2 раза в сутки, эдоксабан 1 раз в сутки, ривароксабан 1 раз в сутки). Дни назначенного лечения антагонистами витамина К основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS^{3,4,5}. Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

²IQVIA. Absolute Revenue growth PharmaTrend MAT 06/2020

³IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data

⁴IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20

⁵NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD]

недостаточность функционального класса II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.

- Лечение ТГВ, ТЭЛА, а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к аликсбану 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; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения 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, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, 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 терапией аликсбаном 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

Частые нежелательные реакции – кровотечение разных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, 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 незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декс-



Компания Pfizer в России
ООО «Пфайзер Инновации»
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на набережной», этаж 22
Тел.: +7(495)287-50-00, факс: +7(495)287-53-00
www.pfizer.ru

Контакты для СМИ:
Александр Чепинога
Alexander.Chepinoga@pfizer.com

трозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 ч.

У пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП): по 5 мг 2 раза в сутки.

У пациентов с ФП дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 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 ФП следует применять дозу аликсбана 2,5 мг 2 раза в сутки.

Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с ФП, 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/сут, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы аликсбана 10 мг по крайней мере за 2 ч до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг/сут, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с ФП нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной аблацией.

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 ТГВ, ТЭЛА: по 10 мг 2 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 ТГВ, ТЭЛА: по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 мес лечения ТГВ или ТЭЛА аликсбаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или другим антикоагулянтом.

Отпускается по рецепту врача.

Срок годности: 3 года.

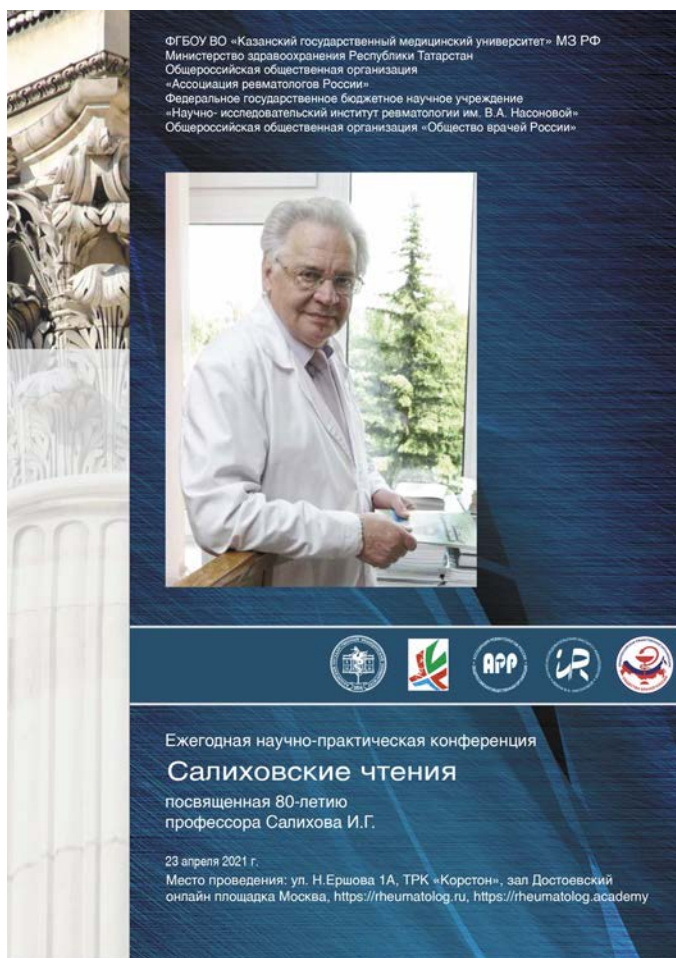
Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по применению препарата Эликвис® 5 мг от 07.08.2020; Эликвис® 2,5 мг от 14.09.2020.

Дата версии: 12.10.2020.



Научно-практическая конференция «Салиховские чтения», посвященная 80-летию со дня рождения профессора И.Г. Салихова



М.Н. Садыков
Министр здравоохранения
Республики Татарстан



А.С. Созинов
Ректор ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский
университет» Минздрава России



Е.Л. Насонов
Президент Ассоциации
ревматологов России,
академик РАН



А.М. Лиля
Директор ФГБНУ
«НИИ ревматологии
им. В.А. Насоновой», профессор

23 апреля 2021 г. в Казани состоялось большое событие для российской ревматологии – ежегодная научно-практическая конференция «Салиховские чтения», посвященная 80-летию со дня рождения профессора И.Г. Салихова, которая впервые прошла в онлайн-формате на площадках <https://rheumatolog.ru> и <https://rheumatolog.academy>.

В процессе конференции ученые и врачи – ревматологи и терапевты обсуждали наиболее актуальные фундаментальные и клинические проблемы современной ревматологии и в первую очередь новые возможности диагностики и лечения ревматических заболеваний, в том числе в период пандемии коронавирусной болезни (COVID-19).

Ежегодное мероприятие, начало которому было положено в 2006 г. крупным российским терапевтом и ревматологом, профессором Ильдаром Газимджановичем Салиховым (1941–2011), внесшим огромный вклад в развитие здравоохранения Российской Федерации, совместно с президентом Общероссийской общественной

организации «Ассоциация ревматологов России» академиком РАН Евгением Львовичем Насоновым и его сотрудниками, включено в план Минздрава Республики Татарстан. Организаторами конференции выступили Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» при поддержке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в рамках программы непрерывного последипломного медицинского образования по специальности «ревматология».

«Сегодня у нас большое событие, и в этот день я представляю, как бы все было, если бы Ильдар Газимджанович Салихов был с нами, и насколько его знания, опыт, клиническое мышление, отноше-

ние к пациентам были бы важны для того, чтобы справиться с пандемией COVID-19 и ее последствиями. Но я знаю, что кафедра, которую сейчас возглавляет профессор Диана Ильдаровна Абдулганиева, добилась несомненных успехов в борьбе с COVID-19, что во многом связано с уникальной школой И.Г. Салихова», – подчеркнул Е.Л. Насонов.

На конференции в качестве лекторов выступили академики РАН Е.Л. Насонов, В.И. Мазуров, профессора Д.И. Абдулганиева, А.М. Лиля, ведущие профессора ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» и других ведущих медицинских учреждений РФ.

В работе конференции приняли участие врачи – ревматологи, терапевты, дерматологи, неврологи, педиатры и врачи смежных специальностей.

Заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан Ильдар Разинович Фатихов открыл конференцию и пожелал участникам плодотворной работы. В своем выступлении он отметил, что «в период распространения коронавирусной инфекции одной из основных проблем является влияние COVID-19 на течение хронических забо-

леваний, и основная задача Минздрава – правильная организация всех профилактических мероприятий, эффективной диспансеризации, выявление факторов риска и, конечно же, эффективное лечение пациентов, в том числе с хроническими ревматическими болезнями. Такие конференции, как "Салиховские чтения", позволяют получить новые знания, касающиеся диагностики и лечения ревматических болезней, в том числе у пациентов, перенесших COVID-19. Онлайн-формат мероприятия позволит расширить аудиторию за счет участия не только ревматологов, но и врачей-терапевтов, врачей общей практики, заведующих терапевтическими отделениями и других специалистов терапевтического профиля», – отметил И.Р. Фатихов.

Контакты для СМИ:

*Валентина Борисовна Громова,
менеджер по связям с общественностью,
тел.: +7(985)425-49-30;*

e-mail: v_gromova@mediar.info;

*Елена Игоревна Казакова,
генеральный директор ООО «МедиАр»,
тел.: +7(985)428-08-76;*

e-mail: kazakova_ele@mail.ru.



OMNIDOCTOR.RU

Памяти Людмилы Витальевны Стаховской



10 апреля 2021 г. на 70-м году жизни скоропостижно скончалась доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Людмила Витальевна Стаховская.

Не будет преувеличением заметить, что эта личность известна большинству неврологов Российской Федерации, особенно тем, кто занимается вопросами оказания помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения. Профессор Л.В. Стаховская объездила всю страну с образовательными лекциями по данной проблеме.

Людмила Витальевна родилась 22 декабря 1951 г. в Алтайском крае. В двухлетнем возрасте она перенесла полиомиелит. Не исключено, что многолетняя борьба с последствиями этого заболевания, длительные повторные пребывания в медицинских учреждениях не только определили выбор профессии, но и закаляли ее характер с детских лет. На протяжении всей своей жизни Людмила Витальевна умела ставить перед собой непростые цели и неизбежно достигала их.

Л.В. Стаховская в 1977 г. с отличием окончила 2-й МОЛГМИ, дальнейшее ее профессиональное образование и научно-педагогическая деятельность были связаны с родным университетом. Неврологией Людмила Витальевна увлеклась еще во время обучения в вузе, она была активным членом студенческого научного кружка неврологии, которым в те годы руководил Г.С. Бурд. Постдипломное обучение Л.В. Стаховской проходило в ординатуре, а затем в аспирантуре на кафедре неврологии медико-биологического факультета. В 1984 г. под руководством заведующей кафедрой профессора Л.Г. Ерохиной Людмила Витальевна защитила кандидатскую диссертацию «Клинические варианты синкопальных состояний». В последующие годы она продолжала изучать пароксизмальные состояния, в частности такие редкие, как транзиторная потеря памяти. Итогом этой многолетней работы стала докторская диссертация на тему «Транзиторная глобальная амнезия (клиника, диагностика, прогноз)», успешно защищенная в 2006 г.

Организаторские способности Л.В. Стаховской были реализованы в подготовке и осуществлении неврологической сосудистой программы. Совместно с Е.И. Гусевым,

А.А. Скоромцом, В.И. Скворцовой, Г.Е. Ивановой Людмила Витальевна была основоположником данной программы в нашей стране. Она занималась вопросами как диагностики, лечения, вторичной профилактики инсультов, так и реабилитации пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Огромным вкладом в здравоохранение стали работы по эпидемиологии инсульта, выполненные под руководством Людмилы Витальевны. Профессором Л.В. Стаховской были организованы крупномасштабные эпидемиологические исследования сосудистых заболеваний мозга в России, создана система по сбору и обработке данных по регистру инсульта. Впервые была получена достоверная информация по эпидемиологии инсульта в России, что позволило производить экономические расчеты потребности различных регионов страны в медицинской помощи больным с цереброваскулярной патологией и внедрить систему профилактики сосудистых заболеваний мозга во всех регионах РФ. С 2012 по 2018 г. Л.В. Стаховская была директором НИИ цереброваскулярной патологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова».

Людмила Витальевна была прекрасным клиницистом и преподавателем. Ее лекции изложены простым, доступным для студентов языком, с обязательным иллюстративным материалом, в том числе и в виде комиксов. Четкость и конкретность были основными характеристиками ее обучающих лекций и для практикующих врачей. Л.В. Стаховская на протяжении многих лет руководила работой ординаторов на кафедре, воспитав не одно поколение неврологов для нашей страны, проявляя материнскую заботу и после их выхода в самостоятельную врачебную жизнь.

Профессор Людмила Витальевна Стаховская постоянно заботилась о том, чтобы студенты и врачи получали новые современные знания. Она являлась соавтором учебных пособий, рекомендаций, руководств, монографий по актуальным направлениям неврологии. Ею были отредактированы переводы на русский язык зарубежных монографий по цереброваскулярной патологии, таких как «Ятрогенный инсульт», «Ведение острого инсульта» и др. Всего у Людмилы Витальевны более 650 печатных работ.

Л.В. Стаховская была членом правления Всероссийского общества неврологов, учредителем Национальной ассоциации по борьбе с инсультом и вице-президентом этой ассоциации, членом президиума Общероссийского общества содействия развитию реабилитологии «Союз реабилитологов России», организатором Общества родственников пациентов с инсультом и членом попечительского совета фонда этого общества, членом Совета МБФ, диссертационного совета университета, членом Аттестационной комиссии Минздрава России, членом редакционных коллегий различных журналов. В последние годы она готовила и редактировала тематические выпуски в журналах «Consilium Medicum» и «Фарматека».

Людмила Витальевна на протяжении многих лет принимала активное участие в организации научных съездов, конференций, симпозиумов, проводимых в России. Л.В. Стаховская награждена знаком «Отличник здравоохранения», благодарностью и Почетной грамотой Минздрава России.

Светлая память о Людмиле Витальевне останется в сердцах ее учеников и всех, кто знал этого замечательного человека.