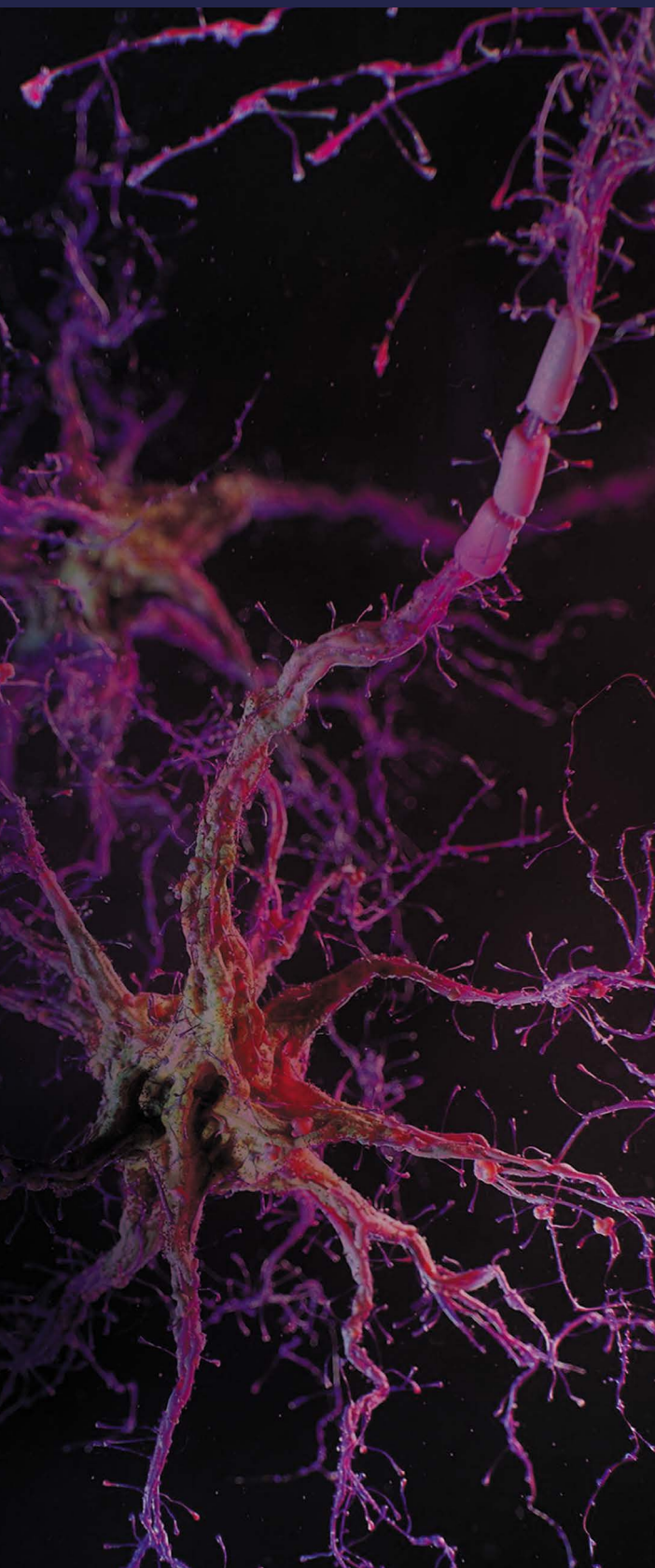


CONSILIUM MEDICUM

Том 23, №11, 2021

VOL. 23, No. 11, 2021

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Острое нарушение мозгового кровообращения

- Патогенетические механизмы ишемического инсульта
- Внутривенная тромболитическая терапия инфаркта мозга
- Постинсультная эпилепсия и реабилитация

Вопросы нарушения сна

- Пациенты с COVID-19
- Подходы к лечению

Лечение болевого синдрома

- Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия
- Применение топических нестероидных противовоспалительных препаратов
- Диабетическая невропатия

Терапия мигрени

- Избыточное потребление лекарственных средств
- Когнитивно-поведенческая терапия

Клинические случаи

- Постинсультное состояние и болезнь моя-моя
- Лечение фибромиалгии
- Синдром Персейдж-Тернера
- Оптиконевромиелит, ассоциированный с меланомой

Дефицит витамина D при доброкачественном позиционном головокружении

Тардивная дискинезия

Поражение лицевого нерва как осложнение криодеструкции базальноклеточного рака кожи лица

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 23, №11, 2021

consilium.orscience.ru

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

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

Главный редактор номера:

Парфенов Владимир Анатольевич,

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

Редакционная коллегия, Consilium Medicum, 2021, том 23, №11

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» 11776.

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 Лазарева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Виктория Гусовская,
Ольга Мелентьева

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

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



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 23, NO. 11, 2021

consilium.orscience.ru

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

The Journal was founded in 1999.

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

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

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

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

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

Editor-in-Chief of the issue:

Vladimir A. Parfenov,

M.D., Ph.D., Professor,
Sechenov First Moscow
State Medical University
(Sechenov University),
Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2021, Volume 23, No. 11

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 №ФС77-63969.

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" 11776.

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 Lazareva

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Victoria Gusovskaya,
Olga Melenteva

Design and layout:

Sergey Sirotnin

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)
 Феженко 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)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

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

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

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

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)

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

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

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

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

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

КАРДИОЛОГИЯ

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

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

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

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

ОНКОЛОГИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
 Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

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)
 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. Gadzhigoroieva, 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. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

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

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PULMONOLOGY

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

RHEUMATOLOGY

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

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. 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

Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики А.А. Кулеш, Д.А. Демин, О.И. Виноградов	ОБЗОР 792
Внутривенная тромболитическая терапия инфаркта мозга вследствие окклюзии артерии Першерона С.А. Чугунова, М.М. Попов, А.Э. Макиевская, Н.В. Яковлева, В.В. Тарабукина	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 800
Сложные вопросы внутривенной тромболитической терапии при ишемическом инсульте А.А. Кулеш	ОБЗОР 805
Влияние постинсультной эпилепсии на течение раннего восстановительного периода инсульта Т.В. Данилова, Д.Р. Хасанова, Е.В. Токарева, Г.Р. Васкаева, Н.Т. Саепова	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 814
Прогностический и предиктивный анализы эффективности фармакологического и нелекарственного подходов к лечению хронической инсомнии П.В. Пчелина, М.Г. Полуэктов	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 818
Нарушения сна у пациентов с COVID-19 М.А. Самушия, Н.В. Миронова, М.Г. Полуэктов	ОБЗОР 825
Вопросы оптимизации ведения пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией В.С. Прокопович, В.А. Парфенов	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 829
Возможности применения топических нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексной терапии болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата О.А. Шавловская, И.А. Бокова, Н.И. Шавловский	ОБЗОР 834
Терапия болевой диабетической невропатии В.А. Парфенов, М.В. Коняшова	ОБЗОР 841
Избыточное потребление лекарственных средств для купирования головной боли при мигрени: результаты интернет-опроса Н.А. Ковальчук, А.Э. Шагбазян, Г.Р. Табеева	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 847
Лечение хронической мигрени и боли в шее с помощью когнитивно-поведенческой терапии В.А. Головачева, А.А. Головачева	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 852
Дефицит витамина D при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении А.С. Беденко, Л.М. Антоненко	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 858
Тардивная дискинезия В.А. Толмачева	ОБЗОР 862
Опыт комплексной реабилитации пациента после инсульта с болезнью моя-моя Е.В. Слюнькова, А.А. Кондур	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 867
Вопросы эффективного лечения фибромиалгии Т.И. Насонова, Д.В. Романов, А.И. Исайкин	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 874
Случай рецидивирующей острой идиопатической невралгической амиотрофии Персонейджа–Тернера Е.А. Ковражкина, Т.А. Абрамова, А.В. Сердюк, В.Г. Лелюк	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 879
Оптиконевромиелит, ассоциированный с меланомой В.В. Гудкова, Е.И. Кимельфельд, В.П. Падерина, Д.С. Кошурников, Д.И. Ульянов, Д.С. Ермаков, Н.А. Малютина	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 884
Поражение лицевого нерва как осложнение криодеструкции базальноклеточного рака кожи лица Н.А. Огнерубов	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 891

Contents

Pathogenetic mechanisms of ischemic stroke: from verification to secondary prevention Aleksy A. Kulesh, Dmitrii A. Demin, Oleg I. Vinogradov	REVIEW 792
Intravenous thrombolytic therapy for cerebral infarction due to the Persheron artery occlusion Sargylana A. Chugunova, Mikhail M. Popov, Anastasia E. Makievskaya, Natalia V. Yakovleva, Varvara V. Tarabukina	CASE REPORT 800
Difficult questions of intravenous thrombolytic therapy in ischemic stroke Aleksy A. Kulesh	REVIEW 805
The impact of post-stroke epilepsy on the rehabilitation potential of patients Tatiana V. Danilova, Dina R. Khasanova, Ekaterina V. Tokareva, Gulnaz R. Vaskaeva, Nafisa T. Saepova	ORIGINAL ARTICLE 814
Prognostic and predictive analysis of effectiveness of pharmacological and non-pharmaceutical treatment approaches for chronic insomnia Polina V. Pchelina, Mikhail G. Poluektov	ORIGINAL ARTICLE 818
Sleep disorders in patients with COVID-19 Marina A. Samushiya, Natalia V. Mironova, Mikhail G. Poluektov	REVIEW 825
Issues of optimization of management of patients with discogenic lumbosacral radiculopathy Vladislav S. Prokopovich, Vladimir A. Parfenov	ORIGINAL ARTICLE 829
The possibilities of using topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the complex pain syndrome therapy of musculoskeletal system diseases Olga A. Shavlovskaya, Irina A. Bokova, Nikita I. Shavlovskiy	REVIEW 834
Treatment of painful diabetic neuropathy Vladimir A. Parfenov, Mariya V. Konyashova	REVIEW 841
Abuse of medications for the treatment of migraines: results of an online survey Nadezhda A. Koval'chuk, Anait E. Shagbazian, Giuzial R. Tabeeva	ORIGINAL ARTICLE 847
Treatment of chronic migraine and neck pain with cognitive-behavioral therapy Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva	CASE REPORT 852
Vitamin D deficiency in benign paroxysmal positional vertigo Anna S. Bedenko, Ludmila M. Antonenko	ORIGINAL ARTICLE 858
Tardive dyskinesia Violetta A. Tolmacheva	REVIEW 862
The experience of comprehensive rehabilitation of a patient after a stroke with moya-moya disease Elena V. Slyunkova, Anna A. Kondur	CASE REPORT 867
Questions of effective treatment of fibromyalgia Tatiana I. Nasonova, Dmitry V. Romanov, Alexey I. Isaykin	CASE REPORT 874
Parsonage–Turner recurrent acute idiopathic neuralgic amyotrophy case Elena A. Kovrazhkina, Tatiana A. Abramova, Anna V. Serdyuk, Vladimir G. Lelyuk	CASE REPORT 879
Opticneuromyelitis associated with melanoma Valentina V. Gudkova, Ekaterina I. Kimelfeld, Vera P. Paderina, Dmitrii S. Koshurnikov, Dmitrii I. Ulianov, Dmitrii S. Ermakov, Nadezhda A. Maliutina	CASE REPORT 884
Facial nerve lesion as a complication of cryodestruction for facial basal cell carcinoma Nikolai A. Ognerubov	ORIGINAL ARTICLE 891

Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики

А.А. Кулеш^{✉1}, Д.А. Демин², О.И. Виноградов³

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, Россия;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Ишемический инсульт представляет собой чрезвычайно гетерогенное заболевание: существует более 200 причин мозговой катастрофы. Раннее установление патогенетического механизма (подтипа) ишемического инсульта позволяет спланировать индивидуальную стратегию вторичной профилактики, которая включает широкий спектр медикаментозных и хирургических методов. В статье представлена характеристика кардиоэмболического (на фоне фибрилляции и трепетания предсердий, протезированных клапанов, хронической сердечной недостаточности, тромба в левом желудочке, инфекционного эндокардита, открытого овального окна и др.), атеротромботического (вследствие экстра- и интракраниального атеросклероза), лакунарного и криптогенного инсульта, а также более редких причин заболевания, в частности диссекции артерий шеи и головного мозга. Освещены и обобщены в виде алгоритма вопросы вторичной профилактики инсульта в зависимости от патогенетического подтипа. Статья иллюстрирована клиническими примерами.

Ключевые слова: ишемический инсульт, механизмы, подтипы, диагностика, вторичная профилактика

Для цитирования: Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики. Consilium Medicum. 2021;23(11):792–799. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201153

REVIEW

Pathogenetic mechanisms of ischemic stroke: from verification to secondary prevention

Aleksey A. Kulesh^{✉1}, Dmitrii A. Demin², Oleg I. Vinogradov³

¹Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia;

³Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Abstract

Ischemic stroke is an extremely heterogeneous disease: there are more than 200 causes of cerebral catastrophe. Early identification of the pathogenetic mechanism (subtype) of ischemic stroke allows planning an individual secondary prevention strategy, which includes a wide range of pharmaceutical and surgical methods. The article presents the characteristics of cardioembolic (associated with atrial fibrillation and flutter, prosthetic valves, chronic heart failure, left ventricle thrombus, infective endocarditis, open foramen ovale, etc.), atherothrombotic (due to extra- and intracranial atherosclerosis), lacunar and cryptogenic stroke, as well as less common causes of the disease, in particular cervical or cerebral artery dissection. Issues of secondary prevention of stroke according to the pathogenetic subtype are described and summarized as an algorithm. The article is illustrated with clinical examples.

Keywords: ischemic stroke, mechanisms, subtypes, diagnostics, secondary prevention

For citation: Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Pathogenetic mechanisms of ischemic stroke: from verification to secondary prevention. Consilium Medicum. 2021;23(11):792–799. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201153

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой чрезвычайно гетерогенное заболевание: существует более 200 причин мозговой катастрофы [1]. Современные возможности диагностики позволяют уже в первые дни ИИ определить его причину у 3 из 4 пациентов, в остальных случаях требуется проведение дополнительного обследования. Однако у каждого 10-го пациента идентифицировать потенциальный механизм развития заболевания не удается, в таком случае диагностируется криптогенный инсульт [2]. Раннее установление патогенетического механизма (подтипа) ИИ

позволяет спланировать индивидуальную стратегию вторичной профилактики, которая включает широкий спектр медикаментозных и хирургических методов. Таким образом, принципиально важно, чтобы механизм развития ИИ устанавливался уже в рамках I этапа лечения в первичном сосудистом отделении или региональном сосудистом центре. С другой стороны, заболевание, явившееся причиной церебрального ишемического события, может проявиться значительно позднее, что определяет важность длительного медицинского наблюдения за пациентами с криптогенным инсультом и необходимость повышения осведомлен-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кулеш Алексей Александрович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Демин Дмитрий Алексеевич – врач-невролог, ФГБУ ФЦССХ. E-mail: demin2404@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2670-4172

Виноградов Олег Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии с курсом нейрохирургии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: olvinog1975@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3847-9366

[✉]Aleksey A. Kulesh – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Wagner Perm State Medical University. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Dmitrii A. Demin – neurologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: demin2404@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2670-4172

Oleg I. Vinogradov – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: olvinog1975@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3847-9366

ности врачей различных терапевтических специальностей о причинах развития ИИ.

Подтипы ИИ

Существует несколько патогенетических классификаций ИИ (TOAST, SSS-TOAST, CCS, ASCOD, SPARKLE, CISS) [3]. В настоящее время в практике наиболее часто используется классификация SSS-TOAST, автоматизированная версия которой доступна по адресу: https://ccs.mgh.harvard.edu/ccs_title.php [4]. В соответствии с данной классификацией ИИ может быть обусловлен атеросклеротическим поражением крупных артерий (атеротромботический), кардиогенной тромбоэмболией (кардиоэмболический), окклюзией мелких артерий (лакунарный), другой установленной причиной (другой установленной этиологии) и неустановленной причиной (неустановленной этиологии). Каждый из первых 3 подтипов подразделяется, в свою очередь, на достоверный, вероятный и возможный.

По данным зарубежных исследований, атеротромботический, лакунарный и криптогенный подтипы составляют по 25% в этиологической структуре ИИ, тогда как кардиоэмболический инсульт имеет место у каждого 5-го пациента, а редкие причины – у каждого 20-го больного [5]. Анализ данных регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4» за 2020 г. показал, что доля кардиоэмболического инсульта составляет 27%, атеротромботического – 22%, лакунарного – 6%, неизвестной этиологии – 36%. Столь значимые различия обусловлены не только популяционными особенностями, но и подходами к классификации, а также диагностическими возможностями.

Кардиоэмболический инсульт

Под кардиоэмболическим понимают ИИ вследствие церебральной артериальной окклюзии эмболом, предположительно сформированным в сердце [6]. К источникам высокого кардиоэмболического риска относятся: фибрилляция предсердий (ФП) или трепетание предсердий (ТП), синдром слабости синусового узла, механические и биологические протезы клапанов, тромб в левых камерах сердца, инфаркт миокарда (ИМ) в течение ближайшего месяца, последствия ИМ со снижением фракции выброса (ФВ) <28%, дилатационная кардиомиопатия со снижением ФВ <40%, инфекционный эндокардит (и небактериальный тромбэндокардит), миксма предсердия (и папиллярная фиброэластика), ревматическая болезнь сердца, а также открытое овальное окно (ООО) с тромбозом *in situ* [4, 7, 8]. Достоверный кардиоэмболический инсульт устанавливается при верификации кардиальных источников эмболии высокого риска, вероятный – при наличии системной эмболии или множественных острых инфарктов, сопоставимых по степени давности, расположенных в обоих полушариях в бассейнах артерий каротидной системы или локализованных в каротидном и вертебрально-базилярном бассейне. Диагноз носит возможный характер, если у пациента имеются кардиальные источники эмболии низкого или неустановленного риска или не исключены другие потенциальные причины ИИ. К источникам низкого или неустановленного риска относятся: застойная хроническая сердечная недостаточность с ФВ <30%, региональная акинезия или аневризма левого желудочка (ЛЖ) без тромба, гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрабекулярность/некомпактность ЛЖ, феномен спонтанного эхоконтрастирования в левом предсердии, кальциноз митрального кольца, ООО (без тромба) и/или аневризма межпредсердной перегородки. Помимо кардиальных источников эмболии поражение разных сосудистых бассейнов и системную эмболизацию может вызывать атеросклероз аорты, из-за этого фенотипического сходства в классификации CCS был выделен объединенный «кардиоаортальный источник эмболии» [4].

Клинические особенности кардиоэмболического инсульта включают: внезапное развитие неврологического дефицита с его максимальной выраженностью в дебюте; частое нарушение высших мозговых функций (афазия, неглект), а также полей зрения в сочетании с проводниковым дефицитом; развитие классических эмболических синдромов в вертебрально-базилярном бассейне: дорсолатерального медуллярного синдрома Валленберга-Захарченко, синдрома верхушки основной артерии (дистальная окклюзия основной артерии характерна для эмболии, проксимальная – для атеросклероза). Нейроангиовизуализационная картина характеризуется кортикальными очагами, частым вовлечением разных артериальных бассейнов, поражением островка, геморрагической трансформацией инфаркта на первичных томограммах, а также симптомом «ампутированной артерии» без признаков проксимального атеросклеротического поражения [7–9].

Минимальный объем обследования, необходимый для выявления кардиоэмболических источников высокого риска, подразумевает проведение электрокардиографии (ЭКГ), суточного холтеровского мониторирования ЭКГ (24–72 ч) и трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), для расширенного поиска необходимо проведение чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ), реже – компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и длительного мониторинга ЭКГ в течение 7–30 дней (или имплантации петлевого регистратора ЭКГ) [5].

ФП и ТП. Формирование тромба при ФП, как правило, происходит в ушке левого предсердия на фоне стаза крови вследствие нескоординированного сокращения предсердий. При этом разные формы ФП – пароксизмальная, персистирующая и перманентная (постоянная) – несут одинаково высокий риск развития ИИ и транзиторной ишемической атаки (ТИА). Миграция тромба может также приводить к системной эмболии, поэтому у пациентов с кардиоэмболическим инсультом нередко наблюдаются другие эмболические синдромы – острая ишемия конечности, мезентериальный тромбоз и пр. [8, 10]. ТП имеет схожий патогенез, часто сопутствует ФП и требует аналогичных подходов к анти тромботической терапии [6].

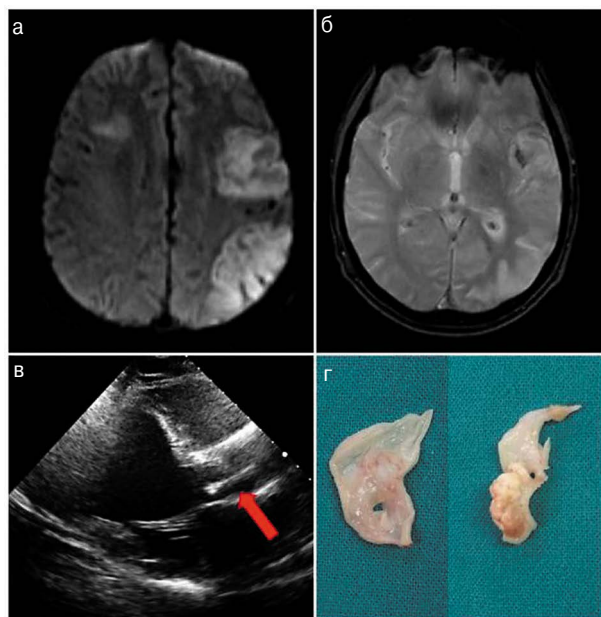
Протезированные клапаны. Наличие протезированных клапанов повышает риск системной эмболии вследствие преходящего локального тромбообразования (реже – в результате тромбоза протеза или формирования протезного инфекционного эндокардита). При этом механические протезы (особенно в митральной позиции и в сочетании с ФП и/или сниженной ФВ) характеризуются более высоким риском кардиоэмболического инсульта в сравнении с биологическими, а наибольший риск эмболии наблюдается в первые 3 мес после имплантации [8].

Хроническая сердечная недостаточность. Снижение ФВ, региональный стаз крови, особенно в области передней стенки и верхушки сердца (вследствие гипокинезии), а также гиперкоагуляция и эндотелиальная дисфункция приводят к формированию тромба и трехкратному повышению риска ИИ на фоне хронической сердечной недостаточности [11].

Тромб в ЛЖ. Формирование тромба наблюдается у 15% пациентов с ИМ в области передней стенки, у 40% пациентов с передним ИМ и снижением ФВ менее 40% [12] и пятикратно повышает риск системной эмболии [13]. Кардиоэмболический инсульт развивается у 12% пациентов с тромбозом ЛЖ вследствие ИМ в среднем через 21 день после выявления тромба. Независимыми предикторами ИИ выступают протрузия тромба, неэффективность его первоначального растворения и рецидив тромбоза [14].

Инфекционный эндокардит. Каждый 5-й случай инфекционного эндокардита осложняется развитием инсульта, а еще у 40% больных наблюдаются бессимптомные церебральные инфаркты [15]. При этом в 1-й месяц риск

Рис. 1. Клинический пример. Мужчина 35 лет перенес ИИ с поражением разных сосудистых бассейнов: а – инфаркт в бассейне левой и правой СМА; б – геморрагическая трансформация в зоне инфаркта в левой СМА (МРТ Нето); в – инфекционный эндокардит АК на ЭхоКГ (красная стрелка указывает на вегетацию), в посевах крови – *Staphylococcus epidermidis*; г – резецированная клапанная вегетация (при протезировании АК).



Примечание. СМА – средняя мозговая артерия, АК – аортальный клапан.

развития мозговой катастрофы повышен в 20 раз [16]. Помимо ИИ острый инфекционный эндокардит может привести к развитию церебральных инфекционных аневризм, субарахноидального кровоизлияния, абсцессов и менингита/менингоэнцефалита (рис. 1, 2) [17].

ООО. Самая распространенная кардиальная аномалия, которая встречается по данным ЧПЭхоКГ у каждого 4-го индивида. ООО определяется у 7,4 и 12,6% пациентов с эмболическим криптогенным инсультом по результатам исследований NAVIGATE-ESUS и RESPECT-ESUS соответственно [18, 19]. По данным анализа госпитального регистра регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК ГКБ №4, аномалия межпредсердной перегородки служит причиной ИИ у 16,5% пациентов моложе 45 лет [20].

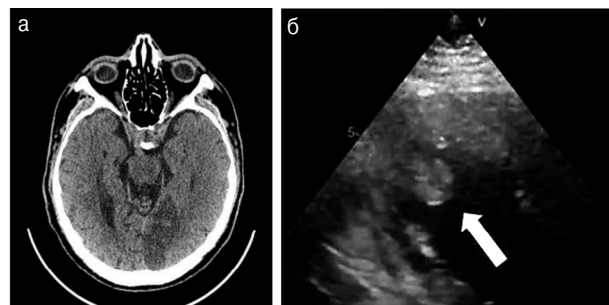
В большинстве случаев инсульт, ассоциированный с ООО, реализуется по механизму парадоксальной эмболии [21], которая также может быть обусловлена наличием дефекта межпредсердной перегородки [22] и легочными артериовенозными мальформациями [23].

Поиск ООО у пациентов с ИИ проводится в 2 этапа: в качестве скрининга выполняется транскраниальная доплерография с пузырьковой пробой и маневром Вальсальвы (bubble-тест), при положительном результате которого проводится ЧПЭхоКГ с контрастированием (аэрированный физиологический раствор) [21].

Атерома дуги аорты

Атерома дуги аорты – важная потенциальная причина инсульта и маркер системного атеросклероза [24]. Атероматоз аорты повышает риск инсульта почти в 4 раза, а наличие осложненной бляшки (толщина ≥ 4 мм, с изъязвлением или мобильным компонентом) – в 6 раз [25]. Основным механизмом развития ишемических событий у таких пациентов – аорто-артериальная эмболия (разрыв бляшки с тромбоэмболией или пассаж фрагментов атеромы). Заподозрить данную причину ИИ помогают наличие выраженного системного атеросклероза и визуализация на МРТ мелких очагов инфаркта мозга, рассеянных в пределах обоих полу-

Рис. 2. Клинический пример. Мужчина 47 лет перенес ИИ в бассейне левой задней мозговой артерии: а – КТ головного мозга; б – гипокинез ЛЖ со снижением ФВ на ЭхоКГ (32%) и мобильный тромб в области верхушки (белая стрелка указывает на тромб).



шарий (больше слева). Диагностика атероматоза аорты проводится при помощи КТ-ангиографии (КТА), которая предпочтительна для острого инсульта (в рамках экстренной нейрорадиовизуализации), и ЧПЭхоКГ [2, 26, 27].

Атеротромботический инсульт

Это инсульт в бассейне крупной экстра- или интракраниальной артерии с $>50\%$ стенозом или окклюзией по данным ангиовизуализации [6]. При наличии стеноза менее 50% атеротромботический генез инсульта может подтверждаться высокой эмбологенностью (уязвимостью) атеросклеротической бляшки, критериями которой выступают: изъязвление, кровоизлияния в бляшку, разрыв фиброзной капсулы, толщина бляшки >3 мм, эхопрозрачная структура бляшки, богатое липидами ядро, микроэмболические сигналы (транскраниальная микроэмболодетекция) и неоваскуляризация (УЗИ с контрастом) [27, 28].

Атеротромботический инсульт может развиваться на фоне экстракраниального атеросклероза (ЭКА), интракраниального атеросклероза (ИКА) или их сочетания (тандемное поражение) [29, 30].

ЭКА. К основным механизмам развития инсульта на фоне ЭКА относятся артерио-артериальная эмболия, гипоперфузия (при выраженном стенозе) или их сочетание.

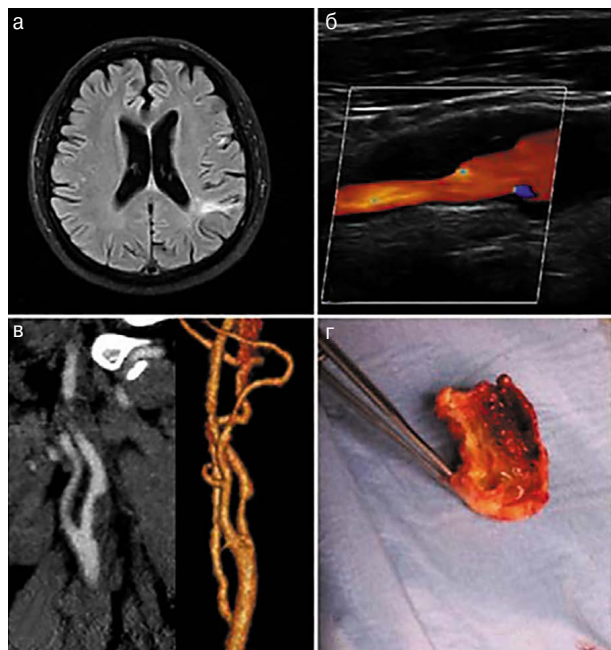
Клиническая картина данного подтипа инсульта не является специфичной и зависит от конкретного патогенетического механизма, однако можно выделить несколько клинических подсказок: ТИА в заинтересованном артериальном бассейне, транзиторная ипсилатеральная монокулярная слепота, атеросклеротическое поражение других артериальных бассейнов (коронарные, периферические артерии), локализация инфаркта мозга в зонах смежного кровообращения (особенно внутренних) и наличие старых инфарктов в том же сосудистом бассейне [29, 30]. При длительном прогрессировании стенотического процесса происходит развитие сети коллатералей, что зачастую определяет невыраженный неврологический дефицит при развитии острой окклюзии [31].

ИКА. Атеросклероз мозговых артерий ответственен за 5–10% ИИ у представителей белой расы [32]. У 18% пациентов с малым ИИ или ТИА определяется клинически явный или бессимптомный ИКА со стенозированием 50–99% [33].

Основными факторами риска ИКА являются: пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, азиатская национальность [34]. Обычно ИКА сосуществует с атеросклерозом коронарных и периферических артерий и другими причинами ИИ (кардиоэмболические источники и церебральная микроангиопатия – ЦМА, small vessel disease), однако может наблюдаться изолированно [35].

Основные механизмы развития ИИ на фоне ИКА включают артерио-артериальную эмболию, гипоперфузию и

Рис. 3. Клинический пример. Мужчина 63 лет: а – ИИ в бассейне левой СМА (MPT FLAIR); б – стеноз левой внутренней сонной артерии 70% (ДС); в – стеноз подтвержден (КТА); г – нестабильная атерома (выполнена каротидная эндартерэктомия).



атероматоз перфорантов (branch atheromatous disease), а также in situ тромбоз/окклюзию и нарушение вымывания эмболов из гипоперфузированной ткани [36].

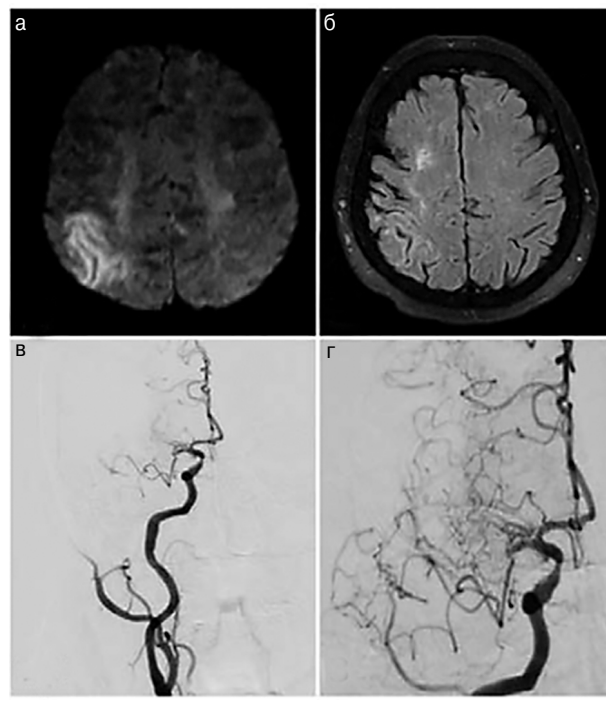
Клиническая картина ИИ на фоне ИКА включает как корковые симптомы (у 1/2 больных), так и один из лакунарных синдромов [34]. Риск повторных цереброваскулярных событий при поражении внутримозговых артерий чрезвычайно высок и варьирует от 4 до 40% в год [27, 36].

Минимальный объем ангиовизуализации при остром ИИ и ТИА должен включать методики, позволяющие оценить проходимость как экстра-, так и интракраниальных артерий. В диагностике ЭКА используются дуплексное сканирование (ДС) брахиоцефальных артерий, КТА и магнитно-резонансная ангиография (МРА) – оптимально с контрастированием, которые имеют высокую чувствительность и специфичность по сравнению с катетерной ангиографией [29, 30]. При поступлении пациента в рамках терапевтического окна для реперфузионной терапии оптимально выполнение КТА от дуги аорты до вертекса. При поступлении в более поздние сроки возможно проведение ДС экстракраниальных артерий и бесконтрастной МРА интракраниальных артерий как диагностического минимума для большинства отделений (рис. 3, 4).

Лакунарный инсульт

Данный подтип ИИ диагностируется при наличии изолированного и клинически значимого острого инфаркта <20 мм в наибольшем диаметре по данным MPT DWI или <15 мм по данным КТ или других модальностей MPT, расположенного в проекции базальных ганглиев или в стволе мозга (бассейн перфорантных артерий). При этом должны отсутствовать другие патологические изменения (атерома, диссекция, васкулит, вазоспазм и др.) в крупных артериях, от которых отходят инсульт-связанные перфоранты, и кардиальные источники эмболии [4]. У 9 из 10 пациентов причиной лакунарного инсульта служит ЦМА на фоне артериальной гипертензии и/или сахарного диабета, однако у остальных заболевание связано с другими механизмами, ведущий из которых – ИКА [37]. При развитии заболевания на фоне ЦМА, обычно ассоциированной с артериальной

Рис. 4. Клинический пример. Женщина 60 лет, азиатская национальность: а – повторный ИИ в бассейне правой СМА (MPT DWI); б – первый инсульт в том же бассейне (MPT FLAIR); в – ДС не выявило ЭКА, однако на селективной ангиографии верифицирован ИКА со стенозом С7-сегмента внутренней сонной артерии и хронической окклюзией М1-сегмента СМА; г – выраженная сеть коллатералей, свидетельствующая об ИКА.



гипертензией, лакунарному инфаркту сопутствуют другие нейровизуализационные признаки: гиперинтенсивность белого вещества, лакуны, расширение периваскулярных пространств и церебральные микрокровоизлияния в глубинных отделах головного мозга (критерии Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging – STRIVE) [38, 39].

Развитие лакунарного инфаркта обусловлено такими процессами, как липогиалиноз, артериолосклероз и микроатероматоз, которые окклюдировывают перфорирующие (лентикюлостриарные) и пенетрирующие артерии и артериолы [37].

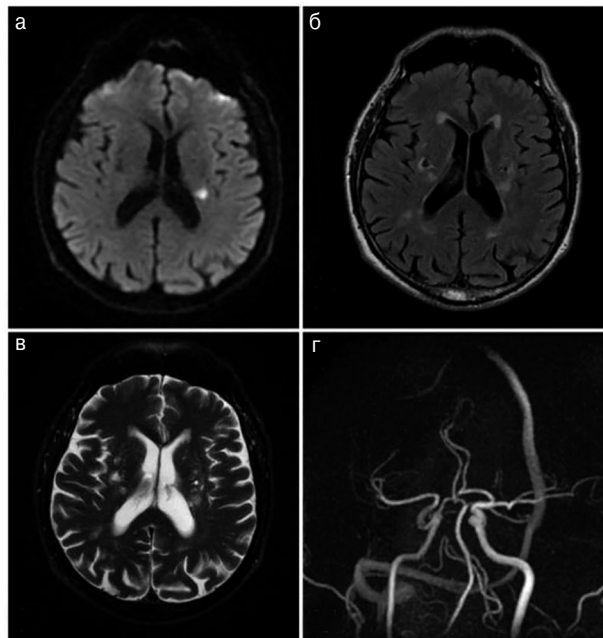
Клинической особенностью лакунарного инсульта является развитие раннего ухудшения неврологического статуса у 37% пациентов [40]. Лакунарный инсульт может проявляться классическими лакунарными синдромами: гемигипестезия с гемипарезом, изолированная гемигипестезия, изолированный гемипарез, синдром «дизартрия – неловкая кисть» и атактический гемипарез [41]. Важный клинический признак лакунарного инсульта – синдром «мерцающей лакуны» (capsular warning syndrome), который проявляется рецидивирующим транзиторным моторным или сенсомоторным лакунарным синдромом с вовлечением 2 из 3 частей тела (лицо, рука, нога) и полным восстановлением между эпизодами [42]. При развитии лакунарного инсульта на фоне выраженной ЦМА в клинической картине помимо очагового неврологического дефицита могут наблюдаться сосудистые когнитивные нарушения, постуральные и тазовые расстройства [43].

В диагностике лакунарного инсульта ведущее значение имеют MPT головного мозга с оценкой признаков ЦМА в соответствии с критериями STRIVE [38] и исключение ИКА (рис. 5).

Криптогенный инсульт и ESUS

Этиология криптогенного инсульта может быть связана с кардиоэмболией на фоне источников низкого риска, предсердной кардиопатии и скрытой ФП; аорто-артериальной

Рис. 5. Клинический пример. Пациент 64 лет, страдающий артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа: а – лакунарный инфаркт в зоне полуовального центра слева (MPT DWI); б – лакуны в глубинных отделах обоих полушарий, гиперинтенсивность белого вещества (MPT FLAIR); в – расширение глубинных периваскулярных пространств (T2); г – нормальный результат бесконтрастной МРА. Все это соответствует проявлениям гипертензионной микроангиопатии.



эмболией (атероматоз дуги аорты, нестенозирующие уязвимые бляшки экстра- и интракраниальных артерий); парадоксальной эмболией на фоне ООС, дефекта межпредсердной перегородки или легочных артериовенозных мальформаций; канцер-ассоциированной эмболией [2, 5]. В практике для структурирования диагностического поиска при криптогенном инсульте часто используется концепция «эмболического инсульта из неустановленного источника» (embolic stroke of undetermined source – ESUS), характеризующегося следующими критериями: наличие нелакунарного ишемического очага на КТ или МРТ; отсутствие экстра- или интракраниального инсульт-связанного стеноза церебральной артерии (с сужением просвета $\geq 50\%$); отсутствие кардиальных источников высокого риска; отсутствие иных причин инсульта (артериит, диссекция, мигрень/вазоспазм, злоупотребление наркотическими веществами и др.) [44].

Редкие причины инсульта

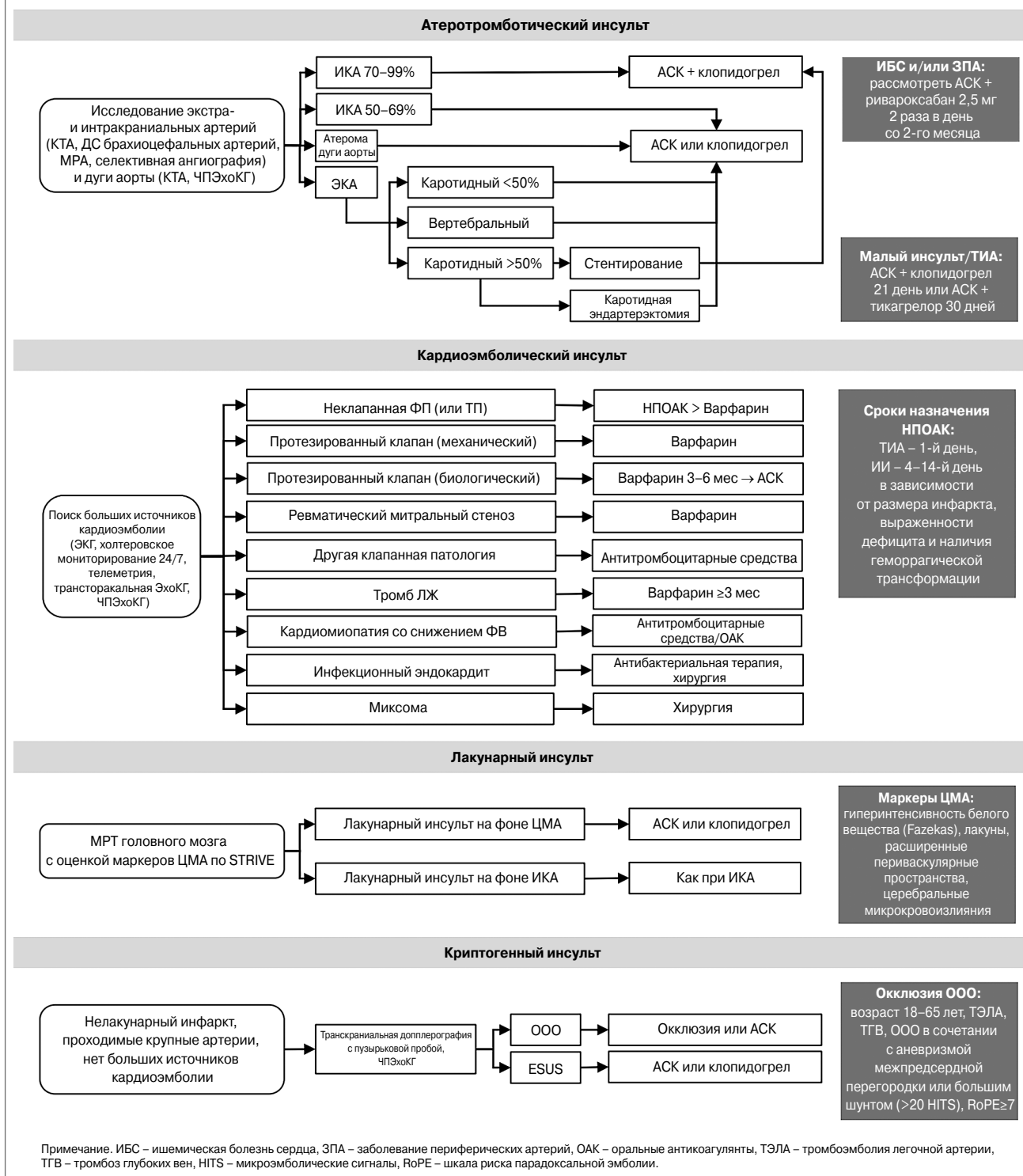
К более редким причинам ИИ относятся невоспалительные артериопатии: диссекция, фибромышечная дисплазия, в частности каротидная сеть (carotid web), синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, болезнь моя-моя, болезнь Фабри, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) и другие; воспалительные артериопатии (первичный ангиит центральной нервной системы, гигантоклеточный артериит, васкулит на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани, инфекционный васкулит на фоне сифилиса, туберкулеза, других бактериальных инфекций, вирус *Varicella zoster*, ВИЧ и другие); токсическая артериопатия; мигрень-ассоциированный инсульт; синдром MELAS и гематологические заболевания (наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром, серповидноклеточная анемия, истинная полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз и др.) [45].

Спонтанная диссекция артерий шеи (цервикальная) и головы (церебральная) – самая частая причина ИИ у

Таблица 1. Антитромботическая терапия при основных патогенетических подтипах ИИ

Механизм инсульта	Рекомендации
<i>Кардиоэмболический</i>	
ФП/ТП	НПОАК (дабигатран, апиксабан, ривароксабан), менее предпочтителен варфарин
ФП при умеренном или тяжелом ревматическом митральном стенозе, механическом протезе клапанов сердца	Только варфарин
Механические протезы клапанов сердца	При развитии инсульта на фоне нецелевой (недостаточной) гипокоагуляции – варфарин с достижением целевого МНО (при АК – 2,5, при МК – 3). При развитии инсульта на фоне целевой гипокоагуляции – интенсификация терапии варфарином с повышением уровня целевого МНО (при АК – 3, при МК – 4) или добавление АСК – 75–100 мг/сут
Биологические протезы клапанов	После протезирования пациент должен принимать варфарин в течение 3–6 мес с дальнейшим переходом на АСК (если нет других показаний к приему НПОАК). При развитии инсульта на фоне приема АСК – замена на варфарин сроком на 3–6 мес (альтернатива – НПОАК)
Ревматический митральный стеноз (без верифицированной ФП)	Варфарин
Другая клапанная патология (неревматический митральный стеноз, патология нативного АК)	Антитромбоцитарная терапия
Тромб в ЛЖ	Варфарин не менее 3 мес (целевое МНО – 2,5) с переходом на прием антитромбоцитарной терапии
Ишемическая/ишемическая кардиомиопатия со снижением ФВ	Антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия
ООС	Антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия
Атерома аорты	Антитромбоцитарная терапия
<i>Атеротромботический</i>	
ЭКА	АСК 50–325 мг или клопидогрел 75 мг
ИКА	Стеноз 50–69%: АСК 50–325 мг или клопидогрел 75 мг. Стеноз 70–99%: АСК 50–325 мг + клопидогрел 75 мг в течение 3 мес с дальнейшим переходом на монотерапию антитромбоцитарным препаратом
Малый инсульт	NIHSS ≤ 3 : АСК + клопидогрел 75 мг (инициация в первые 7 дней) сроком на 21–90 дней с переходом на монотерапию антитромбоцитарным препаратом. NIHSS 4–5: АСК + тикагрелор 180 мг/сут в течение 30 дней с переходом на монотерапию антитромбоцитарным препаратом*
<i>Лакунарный</i>	
На фоне ЦМА	АСК 50–325 мг или клопидогрел 75 мг
<i>Другой уточненный</i>	
Диссекция	АСК или варфарин не менее 3 мес, при стентировании (показано при повторном ИИ или ТИА на фоне первичной антитромботической терапии) – АСК + клопидогрел не менее 1 мес
<i>Криптогенный</i>	
ESUS	АСК 50–325 мг или клопидогрел 75 мг
Примечание. НПОАК – новые прямые оральные антикоагулянты, МНО – международное нормализованное отношение, МК – митральный клапан, АСК – ацетилсалициловая кислота, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала инсульта Национального института здоровья США; *в РФ тикагрелор пока не зарегистрирован как препарат для вторичной профилактики при остром нарушении мозгового кровообращения.	

Рис. 6. Алгоритм вторичной профилактики при ИИ.



молодых пациентов. Развитию диссекции обычно предшествует механический триггер: спорт, гимнастика, фитнес, подъем тяжестей, резкое движение в шейном отделе позвоночника или вынужденное положение головы, массаж или мануальная терапия. Очаговый неврологический дефицит может возникнуть как сразу после воздействия триггера, так и отсроченно (до 3 нед). В клинической картине наблюдаются цефалгия и/или цервикалгия на стороне поврежденной артерии. Для диссекции внутренней сонной артерии характерна локализация боли в лобной, височной и глазничной области, тогда как при диссекции позвоночной артерии – по задней поверхности шеи и в затылочной области. Важной клинической подсказкой в отношении диссекции внутренней сонной артерии выступает синдром Горнера

(компрессия симпатических волокон) или периферический парез языка (компрессия подъязычного нерва). В основе инструментальной диагностики диссекции лежат как визуализация измененного просвета артерии (нетипичный стеноз, окклюзия, реже – аневризма), так и верификация интрамуральной гематомы – наиболее специфичного для данного механизма феномена. Для этого оптимально проведение МРТ с импульсной последовательностью Fat Sat (подавление сигнала от жировой ткани) [46–49].

Особенности этиологии ИИ в разных возрастных подгруппах

У пациентов молодого возраста основными причинами инсульта выступают диссекция, ООО и тромбофилии,

среднего возраста – атеросклероз и приобретенные заболевания сердца, тогда как у пациентов пожилого и старческого возраста – ФП (в том числе скрытая) и предсердная кардиопатия, атеросклероз и злокачественные новообразования [20, 50]. Во всех возрастных группах значимой причиной инсульта выступает ЦМА.

Вторичная профилактика в зависимости от патогенетического подтипа

Все пациенты с ИИ в обязательном порядке должны получать антитромботическую терапию, подходы к которой представлены в табл. 1 [6, 51, 52]. Большинству пациентов также показана антигипертензивная (целевое артериальное давление <130/80 мм рт. ст.) и гиполипидемическая терапия (целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности <1,4 ммоль/л для большинства пациентов). Наглядный алгоритм вторичной профилактики при ИИ представлен на рис. 6.

Заключение

Основными механизмами развития ИИ выступают атеросклероз крупных артерий (ЭКА или/и ИКА), кардиоэмболия из источников высокого риска и ЦМА. Поиск данных причин должен входить в базовый объем обследования пациентов при госпитализации в первичное сосудистое отделение и региональный сосудистый центр. Если эти механизмы развития ИИ не подтверждаются, целесообразно включить в диагностический поиск другие потенциальные причины – ОО, диссеминацию, тромбофилию и редкие состояния. Последовательность диагностического поиска должна определяться возрастом пациента, факторами риска и сопутствующими заболеваниями. Своевременное и точное установление механизма развития инсульта позволяет назначить максимально эффективную вторичную профилактику, представленную в настоящее время широким спектром медикаментозных и хирургических методов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Tarulli A. Uncommon causes of stroke and stroke mimics. In: The Stroke Book. Ed. M. Torbey, M. Selim. Cambridge: Cambridge UP, 2013; p. 74-92. DOI:10.1017/CBO9781139344296.008
2. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14-21 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14-21 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-4-14-21
3. Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;159:93-106. DOI:10.1016/j.clineuro.2017.05.019
4. Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38(11):2979-84. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.490896
5. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al.; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429-38. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70310-7
6. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-e467. DOI:10.1161/STR.0000000000000375
7. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):514-26. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308407
8. Sacchetti DC, Furie KL, Yaghi S. Cardioembolic Stroke: Mechanisms and Therapeutics. *Semin Neurol*. 2017;37(3):326-38. DOI:10.1055/s-0037-1603465
9. Kang J, Hong JH, Jang MU, et al. Cardioembolism and Involvement of the Insular Cortex in Patients with Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139540. DOI:10.1371/journal.pone.0139540
10. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(8):967-75. DOI:10.1093/eurheartj/ehs599
11. Haessler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(10):2977-82. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.628479
12. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, et al. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol*. 2010;106(9):1197-200. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.06.043
13. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4):1004-9. DOI:10.1016/0735-1097(93)90409-t
14. Leow AS, Sia CH, Tan BY, et al. Characterisation of acute ischemic stroke in patients with left ventricular thrombi after myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(1):158-66. DOI:10.1007/s11239-019-01829-6
15. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al.; Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127(23):2272-84. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813
16. Dalager-Pedersen M, Søgaard M, Schønheyder HC, et al. Risk for myocardial infarction and stroke after community-acquired bacteremia: A 20-year population-based cohort study. *Circulation*. 2014;129(13):1387-96. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006699
17. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):325-44. DOI:10.1016/j.jacc.2016.10.066
18. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al.; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906-17. DOI:10.1056/NEJMoa1813959
19. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al.; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191-201. DOI:10.1056/NEJMoa1802686
20. Кулеш А.А., Нуриева Ю.А., Сыромятникова Л.И. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):24-30 [Kulesh AA, Nuriyeva YuA, Syromyatnikova LI. Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):24-30 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-1-24-30
21. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):4-11 [Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):4-11 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-2-4-11
22. Bannan A, Shen R, Silvestry FE, Herrmann HC. Characteristics of adult patients with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74(7):1066-9. DOI:10.1002/ccd.22170
23. Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., и др. Легочный артериовенозный шунт – редкая причина рецидивирующих нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):107-13. [Belopasova AV, Dobrynina LA, Kalashnikova LA, et al. Pulmonary arteriovenous shunt – a rare cause of recurrent stroke due to paradoxical embolism. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(9):107-13 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2020120091107
24. Amarencu P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1474-9. DOI:10.1056/NEJM19941203312202
25. Cui X, Li Y, Liu J, et al. Aortic arch atheroma and the risk of stroke: a meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2014;7(3):185-91. DOI:10.1111/jebm.12113
26. Vizzardi E, Gelsomino S, D'Aloia A, Lorusso R. Aortic atheromas and stroke: review of literature. *J Invest Med*. 2013;61(6):956-66. DOI:10.2310/JIM.0b013e31829cbe04
27. Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;4(4):78-87 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;4(4):78-87 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-4-78-87
28. Goyal M, Singh N, Marko M, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source and Symptomatic Nonstenotic Carotid Disease. *Stroke*. 2020;51(4):1321-5. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.028853
29. Barrett KM, Brott TG. Stroke Caused by Extracranial Disease. *Circ Res*. 2017;120(3):496-501. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.310138
30. Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circ Res*. 2017;120(3):502-13. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308441
31. Kim JS, Caplan LR. Clinical Stroke Syndromes. *Front Neurol Neurosci*. 2016;40:72-92. DOI:10.1159/000448303
32. Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*. 2008;39(8):2396-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.505776
33. Hurford R, Wolters FJ, Li L, et al.; Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):413-21. DOI:10.1016/S1474-4422(20)30079-X

34. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet*. 2014;383(9921):984-98. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61088-0
35. Hoshino T, Sissani L, Labreuche J, et al.; AMISTAD Investigators. Prevalence of Systemic Atherosclerosis Burdens and Overlapping Stroke Etiologies and Their Associations With Long-term Vascular Prognosis in Stroke With Intracranial Atherosclerotic Disease. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):203-11. DOI:10.1001/jamaneurol.2017.3960
36. Krasteva MP, Lau KK, Mordasini P, et al. Intracranial Atherosclerotic Stenoses: Pathophysiology, Epidemiology, Risk Factors and Current Therapy Options. *Adv Ther*. 2020;37(5):1829-65. DOI:10.1007/s12325-020-01291-4
37. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol*. 2018;75(10):1273-81. DOI:10.1001/jamaneurol.2018.1073
38. 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;12:822-38. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
39. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):4-17 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(35):4-17 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-35-4-17
40. Regenhardt RW, Das AS, Ohtomo R, et al. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(8):2079-97. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.006
41. Giacomozzi S, Caso V, Agnelli G, et al. Lacunar stroke syndromes as predictors of lacunar and non-lacunar infarcts on neuroimaging: a hospital-based study. *Intern Emerg Med*. 2020;15(3):429-36. DOI:10.1007/s11739-019-02193-2
42. Kamo H, Miyamoto N, Otani H, et al. The Importance of Combined Antithrombotic Treatment for Capsular Warning Syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(11):3095-9. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.038
43. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н., и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12 [Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-1-4-12
44. Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017;48(4):867-72. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.016414
45. Cucchiara B, Kasner S. Treatment of "Other" Stroke Etiologies. In: *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management Book*. Seventh Edition. Elsevier, 2022; p. 852-868.e9. DOI:10.1016/B978-0-323-69424-7.00058-2
46. DeBette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8:668-78. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70084-5
47. DeBette S, Compter A, Labeyrie MA, et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. *Lancet Neurol*. 2015;14:640-54. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00009-5
48. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Чететкин А.О., и др. Нарушения мозгового кровообращения при диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. Алгоритм диагностики. *Нервные болезни*. 2016;2:10-7 [Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Chechetkin AO, et al. Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya pri dissekcii vnutrennej sonnoj i pozvonochnoj arterij. Algoritm diagnostiki. *Nervnye bolezni*. 2016;2:10-7 (in Russian)].
49. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1-5. DOI:10.1159/000352050
50. Saver JL. Clinical Practice. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2065-74. DOI:10.1056/NEJMcpr1503946
51. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91. DOI:10.1093/eurheartj/ehx391
52. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e72-e227. DOI:10.1161/CIR.0000000000000923

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Внутривенная тромболитическая терапия инфаркта мозга вследствие окклюзии артерии Першерона. Клиническое наблюдение

С.А. Чугунова^{✉1}, М.М. Попов², А.Э. Макиевская², Н.В. Яковлева², В.В. Тарабукина²

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

²ГБУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия

Аннотация

Окклюзия артерии Першерона является причиной двусторонних инфарктов таламуса, иногда с вовлечением структур среднего мозга. Приводится клинический случай внутривенной тромболитической терапии ишемического инсульта на фоне окклюзии артерии Першерона у больной 72 лет, у которой развились угнетение сознания, глазодвигательные расстройства, дизартрия, атаксия, пирамидные нарушения, когнитивные расстройства. Магнитно-резонансная томография, выявившая двусторонний парамедианный инфаркт в таламусе в острой стадии, позволила диагностировать окклюзию артерии Першерона. Проведенный внутривенный тромболизис привел к быстрому регрессу симптоматики, в конце острого периода заболевания пациентка выписана с небольшим неврологическим дефицитом и хорошим функциональным исходом. При динамическом наблюдении через 1 год выявлены сохраняющиеся легкие когнитивные расстройства, на магнитно-резонансной томографии установлены небольшие симметричные кистозно-глиозные изменения в медиальных отделах таламуса с обеих сторон. Своевременная диагностика и внутривенная тромболитическая терапия способствуют благоприятному исходу инфаркта мозга на фоне окклюзии артерии Першерона.

Ключевые слова: инфаркт мозга, артерия Першерона, магнитно-резонансная томография, внутривенная тромболитическая терапия

Для цитирования: Чугунова С.А., Попов М.М., Макиевская А.Э., Яковлева Н.В., Тарабукина В.В. Внутривенная тромболитическая терапия инфаркта мозга вследствие окклюзии артерии Першерона. Клиническое наблюдение. Consilium Medicum. 2021;23(11):800–804. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201092

CASE REPORT

Intravenous thrombolytic therapy for cerebral infarction due to the Persheron artery occlusion. Case report

Sargylana A. Chugunova^{✉1}, Mikhail M. Popov², Anastasia E. Makievskaya², Natalia V. Yakovleva², Varvara V. Tarabukina²

¹Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

²Republican Hospital №2 – Emergency Medical Center, Yakutsk, Russia

Abstract

Occlusion of the artery of Percheron is the cause of bilateral thalamic infarctions, sometimes involving structures of the midbrain. A clinical case of intravenous thrombolytic therapy for ischemic stroke due to the occlusion of the Percheron artery in a 72-year-old female patient who developed depression of consciousness, oculomotor disorders, dysarthria, ataxia, pyramidal disorders, and cognitive disorders is presented. Magnetic resonance imaging, which detected bilateral thalamus paramedian infarction in the acute stage, made it possible to diagnose the occlusion of the Percheron artery. Intravenous thrombolysis led to a rapid regression of symptoms; at the end of the acute period of the disease, the patient was discharged from the hospital with a slight neurological deficit and with a good functional outcome. After a one year the dynamic observation revealed persistent mild cognitive disorders; magnetic resonance imaging showed small symmetric cystic-gliosis changes in the medial parts of the thalamus on both sides. Timely diagnosis and intravenous thrombolytic therapy contribute to a good outcome of cerebral infarction due to the Percheron's artery occlusion.

Keywords: cerebral infarction, Percheron's artery, magnetic resonance imaging, intravenous thrombolytic therapy

For citation: Chugunova SA, Popov MM, Makievskaya AE, Yakovleva NV, Tarabukina VV. Intravenous thrombolytic therapy for cerebral infarction due to the Persheron artery occlusion. Case report. Consilium Medicum. 2021;23(11):800–804. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201092

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Чугунова Саргылана Афанасьевна** – канд. мед. наук, доц. ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова», доц. каф. «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)» ФПОВ Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». E-mail: sa.chugunova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2019-2455

Попов Михаил Михайлович – зав. отд-нием магнитно-резонансной томографии ГБУ РС (Я) РБ №2 – ЦЭМП. E-mail: qwentus@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7383-0695

Макиевская Анастасия Эльдаровна – врач-рентгенолог отд-ния магнитно-резонансной томографии ГБУ РС (Я) РБ №2 – ЦЭМП. E-mail: kiranel86@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1017-1458

Яковлева Наталья Владимировна – врач-невролог отд-ния реанимации и интенсивной терапии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУ РС (Я) РБ №2 – ЦЭМП. E-mail: btalya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0829-7625

Тарабукина Варвара Валерьевна – врач-невролог неврологического отд-ния для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУ РС (Я) РБ №2 – ЦЭМП. E-mail: varyata1995tv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0147-4024

✉ **Sargylana A. Chugunova** – Cand. Sci. (Med.), Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: sa.chugunova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2019-2455

Mikhail M. Popov – Department Head, Republican Hospital №2 – Emergency Medical Center. E-mail: qwentus@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7383-0695

Anastasia E. Makievskaya – radiologist, Republican Hospital №2 – Emergency Medical Center. E-mail: kiranel86@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1017-1458

Natalia V. Yakovleva – neurologist, Republican Hospital №2 – Emergency Medical Center. E-mail: btalya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0829-7625

Varvara V. Tarabukina – neurologist, Republican Hospital №2 – Emergency Medical Center. E-mail: varyata1995tv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0147-4024

Введение

Артерия Першерона является редким анатомическим вариантом строения сосудов головного мозга (ГМ), при котором единственная артерия, отходящая от проксимального отдела одной из задних мозговых артерий между базилярной артерией и задней соединительной артерией, кровоснабжает оба таламуса в парамедиальных отделах и ростральную часть среднего мозга [1–3]. При наличии такой аномалии, как артерия Першерона, встречающейся в 1/3 случаев, кровоснабжение парамедиальных отделов таламусов осуществляется из единственной артерии, отходящей из мезенцефалического сегмента задней мозговой артерии слева или справа [4], поэтому при окклюзии этой единственной артерии возникают одновременно двусторонние инфаркты зрительного бугра. В этом случае окклюзия артерии Першерона вызывает двусторонний парамедианный таламический инфаркт или с вовлечением среднего мозга, или без его поражения [4, 5]. Дополнительное вовлечение передних отделов таламуса встречается редко [2]. Двусторонние парамедианные таламические инсульты из-за окклюзии артерии Першерона могут быть жизнеугрожающими состояниями, хотя летальность при данной патологии невысока [6].

Таламические инсульты составляют 11% от общего числа инфарктов в вертебро-базилярной системе [2]. Инсульты в бассейне артерии Першерона – от 0,1 до 2% всех инфарктов ГМ [3].

Диагностика окклюзии артерии Першерона вызывает затруднения из-за вариабельности клинической картины [7] и редкости данной патологии [3]. Своевременная диагностика заболевания может содействовать благоприятному исходу заболевания.

Приводим клинический случай тромболитической терапии (ТЛТ) ишемического инсульта на фоне окклюзии артерии Першерона.

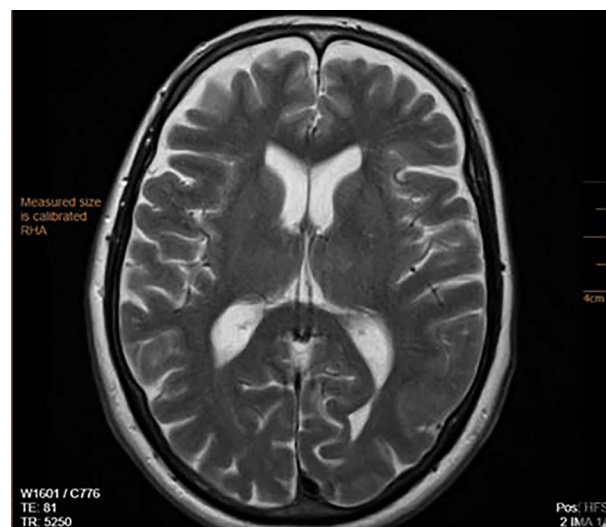
Клиническое наблюдение

У пациентки 72 лет утром остро возникли нарушения в поведении в виде растерянности, она стала дезориентированной во времени, ухудшилась речь. Через 1 ч 22 мин после развития симптомов пациентку доставили в региональный сосудистый центр (РСС, Якутск). Из анамнеза установлено, что больная страдает артериальной гипертензией, принимала гипотензивные препараты нерегулярно, работает техническим работником в магазине.

Состояние при поступлении в приемную палату расценено как тяжелое. Артериальное давление (АД) 140/90 мм рт. ст., тоны сердца приглушены, ритмичны, дыхание проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются, одышки нет, сатурация 96%. В неврологическом статусе: сознание угнетено до оглушения. Зрачки равной величины, реакция зрачков на свет удовлетворительная с обеих сторон, парез взора вверх. Нистагм, асимметрия лицевой мускулатуры отсутствуют, девиации языка нет. Выявлена умеренная дизартрия. Рефлексы орального автоматизма не вызываются. В верхней пробе Барре хуже удерживает левую верхнюю конечность, в нижних конечностях парезов нет. Сухожильные рефлексы равномерные, живые. Патологические рефлексы не вызываются. Менингеальные симптомов нет. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS составила 6 баллов, по шкале комы Глазго – 13. По данным спиральной компьютерной томографии (КТ) ишемические изменения ГМ не установлены, но выявлено подозрение на признаки сосудистой мальформации в верхнемедиальных отделах правой лобной доли.

Пациентка госпитализирована в нейрореанимационное отделение с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения в вертебробазилярной системе по ишемическому типу. По данным ультразвукового дуплексного сканирования выявлены эхографические признаки несте-

Рис. 1. Пациентка С., 72 года. МРТ-исследование ГМ 20.02.2020: аксиальные T2-ВИ, МР-сигнал от правого и левого таламуса не изменены, достоверные признаки наличия очагов не визуализируются.



Примечание. T2-ВИ – T2-взвешенные изображения.

нозирующего атеросклероза экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, кровотока по позвоночным артериям (ПА) асимметричный (D<S), антероградный, определены снижение кровотока по правой ПА, подозрение на гипоплазию правой ПА. Индекс Линдегарда (LI): справа 2,1, слева 2,0. В общем и биохимическом анализах крови, показателях коагулограммы патологии не обнаружено. Также не выявлено электролитных нарушений; гипертермии; нарушений сердечного ритма по данным электрокардиограммы.

Состояние больной через 1 ч после поступления в стационар ухудшилось, в течение нескольких минут наросла общемозговая симптоматика до комы. На экстренной магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ, выполненной по программе head general SE, TSE, TOF, TIRM с толщиной срезов 1, 4, 5 мм в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях с 3D-реконструкцией виллизиева круга без внутривенного контрастного усиления, обнаружены очаги острой ишемии в области таламусов с обеих сторон в бассейне таламоперфорирующих артерий размерами 1,0×1,2 см справа и 1,1×0,9 см слева. На времяпротестной МР-ангиографии виллизиева круга МР-сигнал от обеих задних мозговых артерий в сегменте P1 ослаблен. Признаки сосудистой мальформации и аневризмы сосудов ГМ не определены. Заключение МРТ-исследования: очаги острой ишемии в области таламусов с обеих сторон, стеноз обеих задних мозговых артерий в сегменте P1 (возможно, гипоплазия); рис. 1–3.

Учитывая данные клинической картины и МРТ-исследования, двусторонние очаги ишемии в таламусах, диагностировали окклюзию артерии Першерона. Принято решение о проведении внутривенной ТЛТ. Процедура ТЛТ начата через 3 ч 52 мин после появления первых симптомов заболевания и проводилась по стандартной методике в соответствии с рекомендациями по ТЛТ ишемического инсульта (2019 г.) [8] с применением препарата тканевого активатора плазминогена (алтеплаза).

В неврологическом статусе до проведения тромболитической терапии: сознание угнетено до комы. Зрачки D (справа) = S (слева), узкие, реакция зрачков на свет вялая. Расходящийся страбизм слева. Спонтанного нистагма нет. Асимметрия лица отсутствует. Активных движений в конечностях нет. Тонус мышц в конечностях низкий, D<S. Сухожильные и периостальные рефлексы низкие, D=S. На болевое раздражение реакция в

виде нецеленаправленных движений в нижних конечностях. Вызывается симптом Бабинского справа. Менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц отсутствует, симптом Кернига отрицательный. Оценка по шкале NIHSS составила 25 баллов, по шкале комы Глазго – 8.

По окончании тромболитиза в неврологическом статусе: угнетение сознания до глубокого сопора, пациентка пытается приоткрыть глаза, появились движения в верхних и нижних конечностях. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS – 23 балла, по шкале Глазго – 10. В дальнейшем наблюдалась положительная динамика, через 3 ч после начала ТЛТ в неврологическом статусе: сознание угнетено до оглушения, больная сонлива, отвечает односложно на вопросы, не может назвать свой возраст и дату, выполняет простые задания. Движения глазных яблок ограничены вверх, легкий расходящийся страбизм слева. Нистагма нет. Мимическая мускулатура без асимметрии. Выраженная дизартрия. Активные движения в конечностях в полном объеме, сила не снижена. Тонус мышц низкий с обеих сторон, сухожильные рефлексы равномерные. Патологические рефлексы: симптом Бабинского справа. Менингеальные симптомы отрицательные. Координаторные пробы пациентка выполняет с атаксией с обеих сторон. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS – 8 баллов, по шкале Глазго – 14.

Проводились круглосуточное наблюдение витальных функций и неврологического статуса согласно протоколу ТЛТ [8], внутривенная инфузия нейропротективных препаратов, коррекция уровня АД. Через 1 сут после процедуры внутривенной ТЛТ осуществлена МРТ ГМ в динамике, где установлено, что в области таламусов с обеих сторон также отмечаются очаги ишемии, размерами 1,0×1,4 см справа и 1,1×1,5 см слева (ранее справа 1,0×1,2 см и 1,1×0,9 см слева) в сравнении с предыдущим исследованием имеется неоднородный МР-сигнал в режиме DWI b1000. На времяпрелетной МР-ангиографии Виллизиева круга в сопоставлении с предыдущим МРТ-исследованием отмечается улучшение кровотока в первых сегментах обеих задних мозговых артерий.

В дальнейшем через 1 сут после тромболитиза больная находится в ясном сознании, сохраняются ограничения движений глазных яблок вверх, легкая дизартрия, парезов нет, оценка по шкале NIHSS составила 3 балла, по шкале Глазго – 15. Пациентка переведена из нейрореанимации в отделение ранней нейрореабилитации для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, назначено лечение: антиагрегантная, гипотензивная, гиполипидемическая, нейропротективная терапия, координаторная лечебная гимнастика, логопедические занятия. Больная консультирована нейропсихологом, при тестировании по краткой шкале Mini-Mental Stat Examination (MMSE) выявлены когнитивные расстройства (23 балла). Пациентка ориентирована в собственной личности, в месте нахождения, в дате и времени, поведение соответствует ситуации, эмоциональный фон ровный, снижены внимание и память на текущие события.

На фоне лечения в неврологическом статусе наблюдалась положительная динамика, регрессировали глазодвигательные нарушения, сохранялись дизартрия и умеренные когнитивные нарушения. Пациентка выписана из стационара на 19-е сутки заболевания с рекомендациями продолжить прием антиагрегантной (ацетилсалициловая кислота), гипотензивной (антагонист рецепторов ангиотензина II), гиполипидемической (аторвастатин) терапии.

При обследовании в динамике через 1 год после начала заболевания пациентка жалоб активно не предъявляет, принимает рекомендованную медикаментозную терапию. После перенесенного заболевания с прошлого года не работает (на пенсии), но существенных нарушений в повседневной деятельности в настоящее время не испытывает.

Рис. 2. Пациентка С., 72 года. МРТ-исследование ГМ 20.02.2020: аксиальные диффузионные ВИ (DWI), фазовая кодировка A>P, коэффициент b-фактора 1000, в области правого и левого таламуса определяются очаги симметричного расположения с умеренным гиперинтенсивным МР-сигналом.

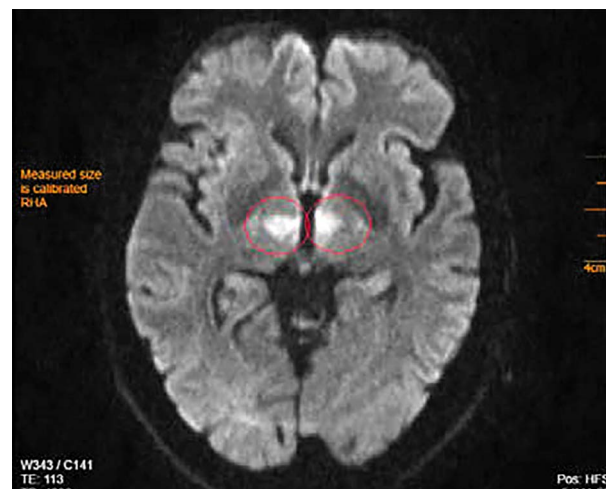
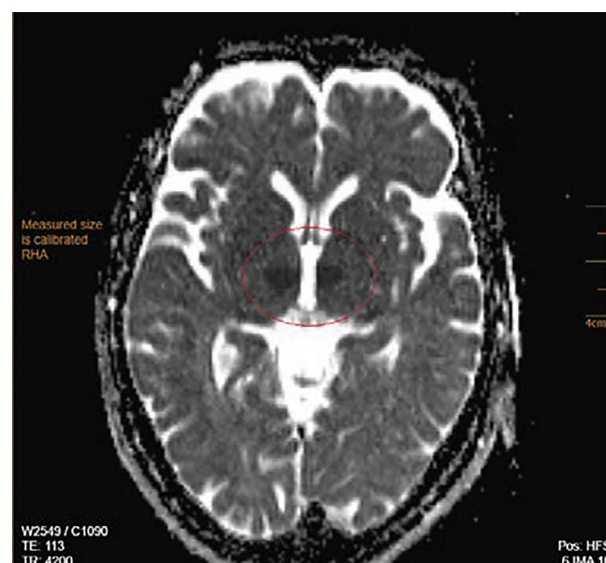


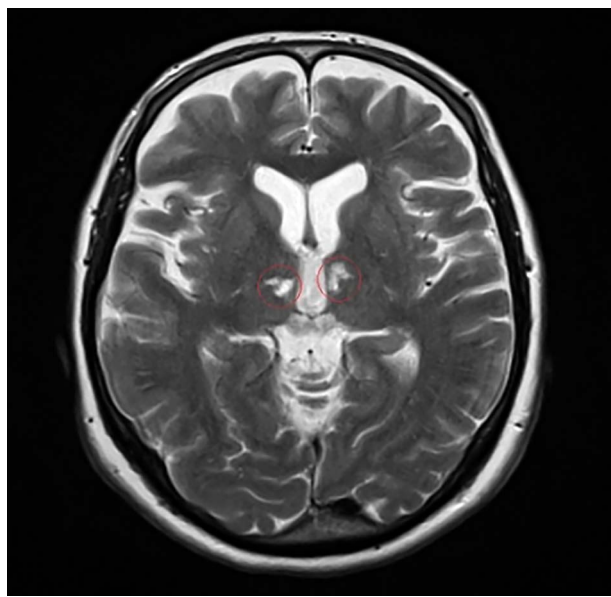
Рис. 3. Пациентка С., 72 года. МРТ-исследование ГМ 20.02.2020: на измеряемой карте диффузии (ADC) в аксиальной проекции наблюдается ограничение диффузии найденных очагов.



Оценка по модифицированной шкале функциональных исходов инсульта (Рэнкин) – 1 балл, индекс мобильности Ривермид – 14. В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентирована в месте, времени, собственной личности, месте нахождения. Глазные щели равные, зрачки равные, реакция на свет живая, D=S. Объем движений глазных яблок полный, нистагма нет. Чувствительность на лице не нарушена. Выявляются легкая сплаженность правой носогубной складки, умеренная дизартрия, легкие симптомы орального автоматизма. Парезы конечностей отсутствуют, сухожильные рефлексы живые, равномерные. Патологические рефлексы, нарушения координации, чувствительные расстройства не выявляются. Тестирование по шкале MMSE обнаружило затруднения во внимании и счете, общая оценка составила 26 баллов, что соответствует легким когнитивным расстройствам.

В динамике проведена МРТ ГМ, которая визуализировала в медиальных отделах таламуса с обеих сторон

Рис. 4. Пациентка С., 73 года. МРТ-исследование ГМ 04.03.2021: аксиальные МР-сканы последовательности T2-ВИ, симметричный гиперинтенсивный МР-сигнал от правого и левого таламуса.



симметричные кистозно-глиозные изменения размером до 1,0×0,8 см, в кортикальных отделах правого полушария мозжечка мелкие глиозные изменения размерами 0,6×0,4 см (рис. 4).

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует пример успешной ТЛТ одного из редких вариантов острых нарушений мозгового кровообращения – инфаркта ГМ на фоне окклюзии артерии Першерона.

При госпитализации пациентки в стационар после первоначальных экстренных диагностических мероприятий диагностировали острое нарушение мозгового кровообращения в вертебробазилярной системе по ишемическому типу, но внутривенную ТЛТ не назначили, учитывая наличие подозрения на сосудистую аномалию по данным КТ ГМ. После 1 ч с момента госпитализации произошло стремительное (в течение нескольких минут) нарастание общемозговой симптоматики с уровня оглушения до комы. Проведенное по экстренным показаниям МРТ ГМ обнаружило ишемию в острой стадии в парамедианных отделах таламусов, при этом данные о наличии сосудистой аномалии не подтвердились. Окклюзию артерии Першерона диагностировали благодаря визуализации характерных двусторонних инфарктов в зрительном бугре. Таким образом, учитывая выраженное нарастание клинической симптоматики и нейровизуализационную картину (очаги ишемии на МРТ-сканах в режиме DWI и их отсутствие в режиме FLAIR, нет данных о наличии сосудистой аномалии), принято решение об изменении тактики ведения пациента и экстренном проведении внутривенной ТЛТ.

Симптоматика инфаркта ГМ вследствие окклюзии артерии Першерона различается в зависимости от 3 вариантов распространения ишемии: 1) двустороннего парамедианного инфаркта таламуса с поражением среднего мозга; 2) двустороннего парамедианного инфаркта таламуса без поражения среднего мозга; 3) двустороннего парамедианного инфаркта и инфаркта передней области таламуса без поражения среднего мозга [9]. При вовлечении среднего мозга или большом объеме инфаркта, а также при геморрагической трансформации исходы ишемического инсульта на фоне окклюзии артерии Першерона часто могут быть неблагоприятными [9]. При окклюзии артерии

Першерона в случае вовлечения среднего мозга на его пильной поверхности в 67% случаев при МРТ-исследовании можно выявить дополнительный патогномичный V-образный признак [10, 11], что в данном клиническом случае не установили. В представленном клиническом наблюдении МР-картина соответствовала 2-му варианту описанных изменений, но при этом не исключалась возможность дальнейшего увеличения зоны инфаркта с вовлечением среднего мозга.

Клиническая картина окклюзии артерии Першерона чаще всего проявляется угнетением сознания (включая кому), парезом вертикального зрения и когнитивными нарушениями [1–3, 7, 12]. Кроме того, первоначальные симптомы могут включать головокружение, преходящие нарушения зрения, диплопию, дизартрию, мозжечковую атаксию [9]. Описан клинический случай окклюзии артерии Першерона, представленный глазодвигательными расстройствами без нарушения сознания [1]. При двусторонних инфарктах зрительных бугров развивается «таламическая деменция» [13]. Триада симптомов, выделенная в парамедианном таламическом синдроме, включает паралич вертикального зрения, нейропсихологические расстройства и угнетение уровня сознания вплоть до комы. Симптомы поражения среднего мозга в виде нарушений функции глазодвигательных нервов, контралатерального гемипареза, гемиатаксии или гемианестезии в сочетании с триадой формируют таламопедункулярный или мезоэнцефалотомический синдром [10].

Клиническая симптоматика в представленном наблюдении заключалась в выраженном угнетении сознания до комы, вертикальном парезе зрения, когнитивных нарушениях, дизартрии, атаксии, кроме того, наблюдались признаки поражения глазодвигательного нерва и пирамидного тракта. Таким образом, помимо симптомов поражения парамедианных отделов таламуса имелись клинические признаки поражения ствола мозга.

Принимая во внимание широкий спектр клинических проявлений, инсульт вследствие окклюзии артерии Першерона может представлять диагностическую проблему для клиницистов, что следует учитывать при дифференциальной диагностике нарушений сознания [12, 14, 15]. В литературе описано несколько случаев ишемического инсульта на фоне окклюзии артерии Першерона, которые первоначально вызвали затруднения в диагностике. В исследовании [16] сообщается о множественных эпизодах преходящей потери сознания у 86-летней пациентки, которые первоначально расценили как эпилептические припадки. МРТ-исследование диагностировало острый двусторонний медиальный таламический инфаркт, свидетельствующий об окклюзии артерии Першерона [16]. В исследовании А. Sandvig и соавт. (2017 г.) рассматривается летальный случай инфаркта на фоне окклюзии артерии Першерона у 56-летнего мужчины, у которого первоначально КТ, выполненная при поступлении в стационар, не выявила изменений. Двустороннюю ишемию парамедианных отделов таламуса и в мосту впервые диагностировали при контрольной КТ на 24-е сутки после госпитализации [17]. Инсульт на фоне окклюзии артерии Першерона следует подозревать у всех пациентов с симптомами нарушения кровоснабжения в вертебробазилярном бассейне [2].

Дифференциальный диагноз двусторонних таламических инфарктов на фоне окклюзии артерии Першерона следует, прежде всего, проводить с тромбозом венозных синусов, с синдромом верхушки базилярной артерии (top of basilar artery syndrome), энцефалопатией Вернике, энцефалитами, понтинным миелолизом на фоне осмотических нарушений [7]. В представленном клиническом наблюдении эти патологические состояния исключены благодаря следующим данным: изолированное двустороннее поражение парамедианных отделов таламуса по

данным МРТ-исследования; острое развитие симптоматики; снижение кровотока в бассейне задних мозговых артерий по данным МР-ангиографии; отсутствие гипертермии, данных о наличии токсического поражения, признаков воспалительной реакции и нарушений водно-электролитного баланса по данным лабораторных исследований. Патогенетический тип ишемического инсульта в этом клиническом случае, вероятно, соответствовал атеротромботическому варианту, учитывая наличие атеросклероза предцеребральных артерий по данным ультразвуковых методов исследования брахиоцефальных сосудов, а также отсутствие у пациентки инструментальных данных о нарушении ритма и патологии сердца.

Ранняя диагностика окклюзии Першерона позволяет проводить более эффективные терапевтические вмешательства и улучшает прогноз заболевания [3]. Примеров тромболитического лечения окклюзии артерии Першерона в литературе приводится немного. В исследовании B. Stamm и соавт. (2018 г.) [18] сообщается о том, что из 12 последовательно госпитализированных пациентов с окклюзией артерии Першерона ТЛТ провели в 1 случае [18]. Пример тромболитического лечения окклюзии артерии Першерона вследствие эмболии на фоне открытого овального отверстия у молодой пациентки с неполной ремиссией симптомов, когнитивными нарушениями и сохранением речевых нарушений описан в исследовании P. Caruso и соавт. (2016 г.) [2]. В представленном клиническом наблюдении симптомы неврологического дефицита у пациентки регрессировали с уменьшением более 4 баллов по шкале NIHSS в течение первых суток после проведения ТЛТ, что свидетельствует об эффективности реперфузии.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует опыт ТЛТ ишемического инсульта на фоне окклюзии артерии Першерона у пациентки с атеросклерозом церебральных артерий и артериальной гипертензией. Ведущим клиническим симптомом заболевания явилось нарастающее выраженное угнетение сознания до комы, кроме того, определялись глазодвигательные расстройства, дизартрия, атаксия, пирамидные нарушения, в последующем развились когнитивные расстройства. МРТ, обнаружившая двусторонний парамедианный инфаркт таламуса в острой стадии, позволила диагностировать окклюзию артерии Першерона. Внутривенная ТЛТ привела к быстрому регрессу симптоматики в течение первых суток заболевания. В последующем в конце острого периода заболевания и при динамическом наблюдении через 1 год у пациентки сохранялись небольшие когнитивные нарушения, при МРТ-исследовании выявлено формирование небольших симметричных кистозно-глиозных изменений в медиальных отделах таламуса с обеих сторон. Таким образом, своевременная диагностика и внутривенная ТЛТ способ-

ствуют благоприятному исходу инфаркта мозга на фоне окклюзии артерии Першерона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

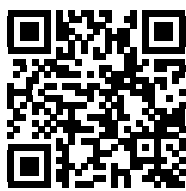
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Барияк Н.Л., Пономарев Г.В., Шацман И.Г., и др. Инфаркт головного мозга в бассейне артерии Першерона: клиническое наблюдение. *Клиническая практика*. 2020;11(3):114-9 [Bariljak NL, Ponomarev GV, Shacman IG, et al. Infarkt glavnogo mozga v bassejne arterii Persherona: klinicheskoe nabljudenie. *Klinicheskaja praktika*. 2020;11(3):114-9 (in Russian)].
2. Caruso P, Manganotti P, Moretti R. Complex neurological symptoms in bilateral thalamic stroke due to Percheron artery occlusion. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;13:11-4.
3. Payenok AV, Shevaha VM, Kulyk AR, et al. Stroke in the artery of percheron territory: the two edges of one diagnosis. *Wlad Lek*. 2019;72(9 cz 2):1851-3.
4. Фурсова Л.А., Науменко Д.В. Таламические инфаркты в бассейне артерии Першерон: клиника и диагностика. *Международный неврологический журнал*. 2013;55(1):25-32 [Fursova LA, Naumenko DV. Talamicheskie infarkty v bassejne arterii Percheron: klinika i diagnostika. *Mezhdunarodnyjnevologicheskijzhurnal*. 2013;55(1):25-32 (in Russian)].
5. Garcia-Grimshaw MA, Peschard-Franco M, Gutierrez-Manjarrez FA. Bilateral Thalamic Ischemic Stroke Secondary to Occlusion of the Artery of Percheron. *Cureus*. 2018;10(5):e2676.
6. Zappella N, Merceron S, Nifle C, et al. Artery of Percheron Infarction as an Unusual Cause of Coma: Three Cases and Literature Review. *Neurocrit Care*. 2014;20(3):494-501.
7. Kichloo A, Jamal SM, Zain El-A, et al. Artery of Percheron Infarction: A Short Review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019;7:2324709619867355.
8. Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Стаховская Л.В., и др. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. М., 2019 [Shamalov NA, Hasanova DR, Stahovskaja LV, et al. Reperfusionnaia terapiia ishemicheskogo insulta. *Klinicheskii protokol*. Moscow, 2019 (in Russian)].
9. Xu Z, Sun L, Duan Y, et al. Assessment of Percheron Infarction in Images and Clinical Findings. *J Neurol Sci*. 2017;383:87-92.
10. Титов А.В., Мозговая О.Е. Таламический ишемический инсульт вследствие окклюзии артерии Першерона. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020;101(2):121-5 [Titov AV, Mozgovaja OE. Talamicheskij ishemicheskij insult vsledstvie okkluzii arterii Persherona. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2020;101(2):121-5 (in Russian)].
11. Lazzaro NA, Wright B, Castillo M, et al. Artery of Percheron infarction: imaging patterns and clinical spectrum. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(7):1283-9.
12. Ben Saida I, Ben Saad H, Zghidi M, et al. Artery of Percheron Stroke as an Unusual Cause of Hypersomnia: A Case Series and a Short Literature Review. *Am J Mens Health*. 2020;14(4):1557988320938946.
13. Григорьева В.Н., Семенова Т.Н., Григорьева К.А. «Таламическая деменция» при билатеральном инсульте зрительных бугров: динамика когнитивных расстройств. *Неврологический журнал*. 2017;22(2):86-96 [Grigoreva VN, Semenova TN, Grigoreva KA. "Talamicheskaja demencija" pri bilateralnom insulte zritelnyh bugrov: dinamika kognitivnyh rasstrojstv. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2017;22(2):86-96 (in Russian)].
14. Wong ML, Edlow JA. Artery of Percheron Stroke. *J Emerg Med*. 2018;55(1):114-7.
15. Acciarresi M, Alberti A. Impaired Consciousness. *Front Neurol Neurosci*. 2012;30:34-7.
16. Pitts-Tucker T, Small J. Artery of Percheron: an unusual stroke presentation. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017222185.
17. Sandvig A, Lundberg S, Neuwirth J. Artery of Percheron infarction: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):221.
18. Stamm BJ, Lineback CM, Skolarus LE, et al. Artery of Percheron Infarct: 12 Cases and Their Complex Clinical Courses. *Neurohospitalist*. 2018;8(3):141-5.

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Сложные вопросы внутривенной тромболитической терапии при ишемическом инсульте

А.А. Кулеш✉

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

Аннотация

В статье отражены современные достижения в области реперфузионной терапии при ишемическом инсульте. Представлены данные, позволяющие практикующему неврологу принимать обоснованные решения о проведении внутривенного тромболитического лечения в сложных клинических ситуациях: малый инсульт, подозрение на «маску» инсульта, нетипичная клиническая картина, возраст пациента старше 80 лет, вертебробазилярный инсульт, изолированное головокружение, выраженный неврологический дефицит, окклюзия крупной артерии, хронические изменения при нейровизуализации, полиморбидность, низкий функциональный уровень до инсульта. Показано, что увеличение числа кандидатов на внутривенный тромболитический эффект достигается интенсификацией отбора пациентов в рамках 4,5-часового терапевтического окна, что в первую очередь подразумевает оптимизацию внутрибольничных протоколов лечения инсульта с сокращением времени «от двери до иглы», а также, в ближайшей перспективе, расширением терапевтического окна. Обсуждены подходы к снижению риска симптомной геморрагической трансформации. Речь также идет о редком, но жизнеугрожающем осложнении – ангиоэдеме. Таким образом, интенсификация проведения внутривенного тромболитического лечения, а также повышение его эффективности и безопасности являются первостепенными задачами каждого инсультного отделения.

Ключевые слова: инсульт, внутривенный тромболитический эффект, терапевтическое окно, эффективность, безопасность

Для цитирования: Кулеш А.А. Сложные вопросы внутривенной тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Consilium Medicum. 2021;23(11):805–813. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201143

REVIEW

Difficult questions of intravenous thrombolytic therapy in ischemic stroke

Aleksey A. Kulesh✉

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Abstract

The article reflects the current achievements in the field of reperfusion therapy for ischemic stroke. The data are presented that allow a practicing neurologist to make informed decisions about intravenous thrombolysis in difficult clinical situations: minor stroke, suspected stroke "mask", atypical clinical picture, patient's age over 80 years, posterior circulation stroke, isolated dizziness, severe neurological deficit, large artery occlusion, chronic neuroimaging changes, polymorbidity and low functional level before stroke. It has been shown that an increase in the number of candidates for intravenous thrombolysis can be achieved by intensifying the selection of patients within the 4.5-hour therapeutic window, which primarily implies the optimization of local stroke treatment protocols with a reduction in the door-to-needle time, as well as, in the short term, expanding the therapeutic window. Approaches to reduce the risk of symptomatic hemorrhagic transformation are discussed. We are also talking about a rare but life-threatening complication – angioedema. Thus, the intensification of intravenous thrombolysis, as well as an increase in its effectiveness and safety are the primary tasks of each stroke department.

Keywords: stroke, intravenous thrombolysis, therapeutic window, efficacy, safety

For citation: Kulesh AA. Difficult questions of intravenous thrombolytic therapy in ischemic stroke. Consilium Medicum. 2021;23(11):805–813. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201143

Введение

Внутривенный тромболитический эффект (ВТ) при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена является основным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте (ИИ). История его успешного применения насчитывает уже более четверти века, однако важно отметить, что все базовые клинические исследования по ВТ проводились с применением оригинальной алтеплазы. За исключением теноктеплазы, которая в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов/Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA) 2019 г. может применяться перед механической тромбэктомией (МТ) или при ИИ с малым неврологическим дефицитом без окклюзии крупной внутримозговой артерии, другие тромболитические препараты не рекомендуются для рутинного использования [1]. Результаты исследования На-

ционального института неврологических расстройств и инсульта (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS), опубликованные в 1995 г. [2], навсегда изменили парадигму медицинской помощи при инсульте, ознаменовав приоритет незамедлительной дифференциации геморрагического инсульта и ИИ, а также важность реканализации при последнем. Несмотря на то, что в рутинную клиническую практику постепенно входят другие методы реперфузии, в числе которых МТ, границы применения которой в соответствии с результатами исследований DEFUSE 3 и DAWN расширены до 16 и 24 ч соответственно [3, 4], а также экстренное стентирование [5] и каротидная эндоартерэктомия [6], ВТ остается наиболее доступной реперфузионной методикой, реализация которой требует минимального оснащения и возможна в рамках телемедицинских технологий [7]. Именно проведение ВТ

Информация об авторе / Information about the author

✉ Кулеш Алексей Александрович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

✉ Aleksey A. Kulesh – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Wagner Perm State Medical University. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Таблица 1. Основные рекомендации ESO 2021 г. по проведению ВТ

Ситуация	Показан ли ВТ?
Позднее терапевтическое окно	
4,5–9-часовое (неизвестное время), только нативная КТ	Нет
4,5–9-часовое (неизвестное время), оценка перфузионного несоответствия при помощи КТ или МРТ*, МТ не показана или не планируется	Да
Инсульт при пробуждении (неизвестное время), время последнего контакта более 4,5 ч, наличие DWI/FLAIR-несоответствия, МТ не показана или не планируется	Да
Инсульт при пробуждении (неизвестное время), время от середины сна менее 9 ч, наличие КТ- или МРТ-несоответствия*, МТ не показана или не планируется	Да
4,5-часовое терапевтическое окно	
Возраст старше 80 лет	Да
Полиморбидность, синдром старческой астении, функциональные нарушения до инсульта	Да
Малый инвалидизирующий инсульт	Да
Малый неинвалидизирующий инсульт без окклюзии крупной артерии	Нет
Малый неинвалидизирующий** инсульт с окклюзией крупной артерии	Да
Быстрый регресс симптомов, но сохранение инвалидизирующего дефицита	Да
Тяжелый инсульт (NIHSS>25)	Да
Тяжелый инсульт, ранние признаки ишемии >1/3 бассейна средней мозговой артерии или ASPECTS<7	Индивидуально
Гликемия >22 ммоль/л	Да
Число тромбоцитов неизвестно, нет оснований ожидать тромбоцитопении	Начать до получения результата
Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе	Индивидуально***
Более 10 церебральных микрокровоизлияний по данным ранее проведенной МРТ	Нет; проведение МРТ не нужно
Невыраженная гиперинтенсивность белого вещества	Да
Выраженная гиперинтенсивность белого вещества	Да
Нерезорвавшаяся аневризма церебральных артерий	Да
ИИ в последние 3 мес	Индивидуально****
Судороги в дебюте, нет подозрения на «маску» инсульта и черепно-мозговую травму	Да
Изолированная цервикальная диссекция	Да
Инфаркт миокарда с подъемом ST (>6 ч) в течение 7 дней	Нет
Инфаркт миокарда без подъема ST в последние 3 мес	Да
Подтвержденный или предполагаемый инфекционный эндокардит	Нет
*Автоматизированная оценка несоответствия: объем ядра инфаркта [rCBF<30% (КТ-перфузия)] или ADC<620 мм ² /с (DWI)<70 мл; отношение объема зоны критической гипоперфузии [T _{max} >6 с (перфузионная КТ или МРТ)] к объему ядра >1,2; объем зоны несоответствия >10 мл; **изолированная легкая афазия (пациент может осмысленно общаться), изолированный парез лицевой мускулатуры, легкая корковая слабость в кисти (особенно недоминантная: NIHSS – 0 баллов), легкий гемипарез, гемипарестезия, их сочетание и легкая гемиатаксия (пациент способен передвигаться); ***ВТ возможен при значительной давности кровоизлияния, его травматическом характере, субарахноидальном кровоизлиянии с выключенной аневризмой, медикаментозном внутричерепном кровоизлиянии; ****ВТ возможен после малого инфаркта, >1 мес, при хорошем восстановлении.	

наибольшему числу пациентов должно рассматриваться в качестве одной из основных задач первичного сосудистого отделения. В региональных сосудистых центрах ВТ является I этапом реперфузионной терапии. Кроме того, ВТ наравне с МТ рассматривается в качестве метода реперфузии, эффективность и безопасность применения которого в настоящее время определяются не столько временным терапевтическим окном, сколько перфузионным статусом и состоянием вещества головного мозга – так называемым «тканевым окном» [1]. Результаты исследований последних лет позволяют более уверенно принимать решение о проведении ВТ в некоторых сложных клинических ситуациях, чему и посвящена статья.

Клинические рекомендации

В 2021 г. опубликованы клинические рекомендации по ВТ Европейского общества инсульта (European Stroke Organisation – ESO); табл. 1 [8]. В силу юридических причин в отечественной клинической практике данные рекомендации, к сожалению, не могут использоваться как руководство к действию, однако позволяют судить о последних достижениях в области реперфузионной терапии инсульта и потенциальных возможностях их практического применения.

В рекомендациях ESO также указывается на недопустимость использования сниженной (0,6 мг/кг) дозы алтеплазы и нецелесообразность проведения сонотромболизиса

(ВТ в сочетании с воздействием ультразвуком). Назначение антиагрегантов и антикоагулянтов в дополнение к ВТ запрещено за исключением отдельных ситуаций (например, экстренное стентирование при тандемной окклюзии) [8].

«Маски» инсульта

«Маски», или имитаторы, инсульта составляют 15–25% от всех случаев обращения в стационар с подозрением на инсульт. Даже при использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) или мультимодальной нейро- и ангиовизуализации далеко не всегда возможно исключить инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в условиях приемного отделения, что ставит перед врачом вопрос о необходимости проведения ВТ. Основными имитаторами инсульта выступают эпилепсия, мигрень, синдром транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости (Syndrome of Transient Headache and Neurological Deficits with Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis – HaNDL), гипогликемия, вестибулярный неврит и функциональное неврологическое расстройство [9]. Особым имитатором инсульта является недавно описанный синдром Мюнхгаузена, вызванный тромболитиком, – ситуация, когда пациент демонстрирует фиктивные симптомы, играя роль больного, которому требуется проведение ВТ. Для таких пациентов характерны левосторонняя симптоматика, на-

личие в анамнезе ИИ или ТИА без очагов инфаркта на МРТ, а также нормальный неврологический статус при предыдущих выписках [10].

По данным крупных исследований, имитатор инсульта имеет место у 1,8–3,5% пациентов, получивших ВТ по поводу подозрения на ИИ. При этом проведение ВТ относительно безопасно – частота симптомной геморрагической трансформации (ГТ) составляет 0,4–1% [11, 12]. Подсчитано, что дополнительные 15 мин обследования нанесут вред 99 пациентам с инсультом/ТИА и позволят идентифицировать «маску» инсульта только у 1 больного [9]. Поэтому с учетом безопасности ВТ при «масках» инсульта излишний диагностический поиск нецелесообразен.

Более серьезная проблема – «хамелеоны» инсульта: при них первичное обследование является ложноотрицательным в отношении ИИ/ТИА, в результате чего не проводится необходимое лечение, в том числе ВТ. К «хамелеонам» относятся головокружение, монопарез/плегия, изменение психического статуса, экстрапиримидные нарушения и головная боль [9]. Как и в случае с имитаторами инсульта, при наличии каких-либо сомнений в причине очагового неврологического дефицита безопаснее выполнить ВТ.

Возраст старше 80 лет

Отношение шансов (ОШ) достижения результата 0–1 балла по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) при проведении ВТ пациентам старше 80 лет составляет 1,56, тогда как в возрастной группе 80 лет и старше – 1,25 (без достоверных различий) [13]. Риск развития внутримозгового кровоизлияния (ВМК) у пациентов старше 80 лет не превышает такового для более молодых больных [14]. Более того, проведение ВТ относительно безопасно с точки зрения развития симптомной ГТ и у пациентов старше 90 лет (частота 6,1%) [15]. Поэтому проведение ВТ рекомендуется пациентам старше 80 лет, поступившим в первые 4,5 ч от развития симптомов инсульта [8].

Малый неврологический дефицит

Около 1/2 случаев ИИ изначально представлено малым неврологическим дефицитом (обычно определяется как NIHSS < 5), однако 1/3 больных имеют плохой функциональный исход или умирают [16, 17]. Поэтому целесообразно выделять малый инвалидизирующий и неинвалидизирующий дефицит. Общепринятого определения малого инвалидизирующего инсульта не существует. Согласно дефиниции, использованной в исследовании PRISMS, инвалидизирующий дефицит при его сохранении не позволит пациенту справиться с бытовыми задачами или вернуться к работе.

В метаанализе J. Emberson и соавт. показано, что пропорциональная польза от ВТ не различается в зависимости от выраженности неврологического дефицита. У пациентов с NIHSS при поступлении от 0 до 4 баллов (инвалидизирующий дефицит) ОШ для mRS 0–1 составляет 1,48 [18]. Проведение ВТ пациентам, имеющим ≤ 5 баллов по NIHSS, сопряжено с редким развитием симптомного ВМК – в 1,8% случаев [19]. Однако при малом неинвалидизирующем инсульте без окклюзии крупной артерии проведение ВТ нецелесообразно по причине отсутствия пользы и повышения риска ВМК [20].

Вертебробазилярный инсульт

Шкала NIHSS, предназначенная в первую очередь для каротидного инсульта, недооценивает тяжесть неврологического дефицита у пациентов с вертебробазилярным инсультом (ВБИ): 71% пациентов с ВБИ имеют результат ≤ 4 баллов по NIHSS, и у 15% из этих больных неблагоприятный функциональный исход. Подходящий для идентификации пациентов с потенциально неблагоприятным функциональным исходом инсульта порог NIHSS при ВБИ

составляет 2 балла, что в 2 раза ниже, чем при каротидном инсульте [21]. Данные особенности могут привести не только к отсрочке ВТ [22], но и к его непроведению. Поэтому результат NIHSS не должен использоваться в качестве решающего критерия при принятии решения о ВТ у пациентов с ВБИ.

Одним из способов решения проблемы недооценки тяжести ВБИ при использовании NIHSS является шкала e-NIHSS (expanded NIHSS), в которой модифицированы 3 пункта: горизонтальные движения глаз (1 балл за нистагм и/или синдром Горнера), поражение черепных нервов (3 балла за парез мягкого неба или девиацию языка) и атаксия в конечностях (1 балл за неустойчивость в позе Ромберга, 2 – за туловищную атаксию или ретро- или латеропульсию) [23].

Проведение ВТ у пациентов с ВБИ сопряжено с двукратно меньшим риском симптомной ГТ в сравнении с каротидным инсультом при одинаковом функциональном исходе [24]. По мнению T. Dornák и соавт., пациенты с ишемией ствола, окклюзией позвоночной артерии при отсутствии окклюзии базилярной и задней мозговой артерии могут рассматриваться в качестве кандидатов на ВТ даже в пограничных случаях (ситуации, регламентируемые положениями классов IIb и III рекомендаций АНА/ААА) [25].

Особые сложности в клинической практике вызывает наличие у пациента изолированного головокружения, т.е. острый вестибулярный синдром. Для определения диагностической и лечебной тактики принципиально уже в приемном отделении дифференцировать периферический (вследствие вестибулярного неврита) и центральный (вследствие инсульта) острый вестибулярный синдром. Для этого целесообразно использовать диагностический алгоритм HINTS+ (нистагм, косая девиация, импульсный тест поворота головы, слух) или STANDING (нистагм, импульсный тест поворота головы, атаксия) [26].

Решение о проведении ВТ у пациентов с острым головокружением и подозрением на ВБИ может основываться на наличии тяжелых вестибулярных симптомов, очагового неврологического дефицита, а также гипоперфузии по данным компьютерно-томографической перфузии [27]. Пациенты с малым инсультом характеризуются увеличением времени «от двери до иглы», поэтому следует акцентировать внимание на важности соблюдения высокого темпа диагностики и лечения даже при наличии отдельных симптомов [28].

Выраженный неврологический дефицит

Тяжелый инсульт характеризуется результатом NIHSS > 25 баллов или наличием очага инфаркта размером более 1/3 бассейна средней мозговой артерии/< 7 баллов по шкале программы Alberta для оценки начальных изменений на компьютерной томографии (КТ) при инсульте (Alberta Stroke Programme Early CT Score – ASPECTS) [29]. В соответствии с инструкцией к алтеплазе ВТ при тяжелом инсульте противопоказан. Однако в отношении пациентов с NIHSS 20–25 баллов решение о ВТ также может быть сопряжено с опасениями по поводу развития ГТ. При этом показано, что при ≥ 22 баллов по NIHSS применение алтеплазы ассоциировано с ОШ достижения отличного функционального исхода, равным 3,25. Абсолютный риск фатальных ВМК у данных пациентов выше (6,8% vs 0,6%), но относительная вероятность осложнения не отличается от таковой при менее тяжелом инсульте [18].

Окклюзия крупной артерии

Усредненная частота полной или частичной реканализации при ВТ составляет 33% и зависит от локализации тромба: 52% при дистальной окклюзии средней мозговой артерии, 35% – при проксимальной окклюзии средней мозговой артерии, 13% – при окклюзии внутренней сонной или базилярной артерии [30]. Известно, что наличие симптома

Таблица 2. Основные стратегии сокращения времени «от двери до иглы»

Предупреждение стационара/дежурного невролога бригадой скорой медицинской помощи о транспортировке пациента с подозрением на ОНМК с информированием о времени развития симптомов
Наличие утвержденного внутрибольничного клинического протокола, по которому работает инсультная команда (дежурный невролог, медсестра, радиолог, рентгенхирург). Активация инсультной команды при помощи 1 звонка/сообщения
Отлаженная внутрибольничная логистика с четкой последовательностью трансфера пациента и закреплением роли каждого участника процесса. Возможна прямая транспортировка пациента на КТ/МРТ, минуя смотровой кабинет. Выполнение остальных диагностических мероприятий (рентгенография легких, электрокардиография, ультразвуковые исследования) у кровати пациента в ПИТ/БРИТ без «завоза» больного в другие структурные подразделения; при невозможности – отложить их проведение
Рассмотреть введение болюса алтеплазы в кабинете КТ/МРТ при наличии возможности взвешивания пациента
Ускорение лабораторного тестирования и получения результата КТ. Интерпретация результатов нейро- и ангиовизуализации прямо в кабинете КТ/МРТ членами инсультной команды
Возможно не ждать результата анализа крови на количество тромбоцитов и МНО при отсутствии анамнестических/клинических подозрений на тромбофилию
Принятие решения о проведении ВТ должно находиться в зоне ответственности дежурного невролога
Не подписывать отдельное информированное добровольное согласие на проведение ВТ
Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИТ – палата интенсивной терапии, БРИТ – блок реанимации и интенсивной терапии, МНО – международное нормализованное отношение.

гипертендной средней мозговой артерии при первоначальной КТ является предиктором плохого исхода после ВТ, однако не повышает риск развития симптомной ГТ [31]. Несомненно, что по возможности ВТ при проксимальной окклюзии крупных артерий головного мозга должен дополняться МТ. Пациенты с неврологическим улучшением в течение 2 ч после ВТ и реканализацией артерии имеют наиболее высокие шансы достижения функциональной независимости (ОШ 15,8). Однако даже без достижения реканализации наличие неврологического улучшения остается предиктором функционального восстановления (ОШ 4,7) [32]. Поэтому отсутствие возможности эндоваскулярного лечения не должно служить поводом для отказа от ВТ при наличии окклюзии крупной артерии.

Метаанализ исследований MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT PRIME и REVASCAT показал, что комбинация ВТ с МТ (терапия моста, или bridging-therapy) позволяет расширить терапевтическое окно реперфузионной терапии до 6 ч [33]. Однако эффективность терапии моста в сравнении с первичной МТ остается противоречивой [34]. В исследовании DIRECT-MT продемонстрировано, что первичная МТ не уступает в эффективности комбинации МТ и ВТ [35], тогда как в исследовании SKIP этого доказать не удалось даже с учетом использования дозы алтеплазы 0,6 мг/кг [34]. Метаанализ данных 7191 пациента показал, что в сравнении с первичной МТ терапия моста ассоциирована с лучшим функциональным исходом, более низкой смертностью и более высокой частотой реканализации без повышения риска геморрагических осложнений [36], что подчеркивает целесообразность отказа от ВТ при планировании МТ в большинстве ситуаций. В рекомендациях по острому инсульту АНА/ААА (2019 г.) также указано, что пациенты, которым показан ВТ, должны его получить, даже если планируется МТ (класс Ia) [37].

Хронические изменения при нейровизуализации, полиморбидность, низкий функциональный уровень

Несмотря на то, что наличие старых инфарктов повышает риск симптомного ВМК в 1,72 раза, а шанс на достижение отличного функционального исхода снижается при выраженном лейкоареозе, атрофии и старых инфарктах, ни один из нейровизуализационных маркеров не модифицирует эффект алтеплазы в отношении функционального исхода и ГТ [38]. Наличие данных маркеров не должно служить причиной отказа от ВТ, но обуславливает необходимость более тщательного мониторинга.

Пациенты с раком без метастазов имеют такой же функциональный исход после ВТ, как и другие больные, без повышения риска симптомной ГТ и больших кровотечений [39]. Несмотря на высокую смертность, ВТ у пациентов с выраженными функциональными нарушениями до настоящего инсульта может предотвратить дальнейшее функциональное ухудшение [40, 41]. Нет доказательств, что данные пациенты имеют более высокий риск ВМК [42]. Таким образом, они не должны исключаться из числа кандидатов на ВТ.

Увеличение числа кандидатов на ВТ

Существуют 2 стратегии повышения числа кандидатов на ВТ: интенсификация отбора пациентов в рамках 4,5-часового терапевтического окна (телетромболизис, мобильные инсультные отделения, сокращение времени «от двери до иглы») и расширение терапевтического окна [1].

Сокращение времени «от двери до иглы». Задержка проведения ВТ на каждые 20 мин сопряжена с увеличением показателя NNT (The Number Needed to Treat) на 1 [43], тогда как сокращение времени «от двери до иглы» на 15 мин сопровождается значительным уменьшением длительности госпитализации и госпитальной летальности [44]. У пожилых пациентов ускорение лечения ассоциировано с более низкой смертностью [45]. Именно поэтому время «от двери до иглы» является первостепенным параметром, на который следует обратить внимание при улучшении качества лечения пациентов с ИИ. Процент пациентов с ИИ, которым выполнен ВТ, представляется наиболее чувствительным индикатором качества оказания медицинской помощи в конкретном сосудистом центре. Известно, что внедрение системы менеджмента качества при ИИ позволяет не только сократить время «от двери до иглы» практически в 2 раза, но и уменьшить длительность госпитализации, увеличить оборот койки, улучшить краткосрочный и долгосрочный исход заболевания, а также уменьшить частоту ГТ и госпитальную летальность. Все перечисленные эффекты несут не только очевидные медико-социальные, но и экономические преимущества. Программы повышения качества могут включать мероприятия по формированию, тренировке и мотивации мультидисциплинарных бригад, визиты наставников, аудит, соревнования, церемонии награждения и пр. [44, 46]. Так, внедрение системы менеджмента качества в неврологическом отделении ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4» позволило за период с 2014 по 2021 г. повысить долю пациентов, которым проведен ВТ, с 1,6 до 19,6% и снизить процент симптомных ГТ <1.

К отсрочке ВТ могут приводить факторы, связанные с пациентом (артериальная гипертензия, требующая кор-

рекции; неотложные состояния; трудность определения возможности проведения ВТ; судороги; неизвестное время развития дефицита; гипогликемия) и госпитальные факторы (необходимость ожидания результатов лабораторных анализов; отсроченное выполнения КТ; поздняя постановка диагноза; выполнение мультимодальной визуализации; отсутствие венозного катетера при поступлении и др.) [47]. Основные стратегии сокращения времени «от двери до иглы» представлены в табл. 2 [47].

Расширение терапевтического окна. ВТ, как и реперфузионная терапия в целом, – времязависимая методика: шансы на достижение благоприятного функционального исхода повышаются в 1,75 раза для первых 3 ч ИИ, в 1,25 раза – для интервала 3–4,5 ч, тогда как после 4,5 ч польза от лечения нивелируется. Данная пропорциональная времени польза не зависит от возраста и тяжести инсульта [18].

Терапевтическое окно для проведения ВТ в большинстве стран, включая Россию, ограничено 4,5 ч. Однако у 20–25% пациентов время развития симптомов неизвестно (ночной инсульт или афазия при поступлении) [48]. В последние 10 лет предпринято несколько рандомизированных контролируемых исследований, в которых пациентов отбирали для проведения ВТ на основании нейровизуализационных биомаркеров – оценки пенумбры (КТ-перфузия или МРТ-перфузия) или DWI/FLAIR-несоответствия, характеризующих так называемые «тканевые часы», или соотношение ядра инфаркта и вещества мозга, находящегося в зоне риска [49, 50]. Последний подход доказал свою эффективность в исследовании WAKE-UP [50], после чего в клинических рекомендациях появилась возможность проведения ВТ при неизвестном времени развития симптомов и соблюдении критериев WAKE-UP (AHA/ASA, 2019 [37];

ESO, 2021 [8]). В 2019 г. проведен метаанализ индивидуальных данных исследований, в которых использовались перфузионные биомаркеры (EXTEND, ECASS-4 и EPITHET; n=414). Метаанализ подтвердил эффективность ВТ в позднем терапевтическом окне [49].

В 2020 г. G. Thomalla и соавт. выполнили систематический обзор и метаанализ индивидуальных данных пациентов, включенных ранее в рандомизированное контролируемое исследование по сравнению ВТ и стандартного лечения при неизвестном времени развития инсульта. Обязательным было наличие данных визуализации: МРТ-перфузия, КТ-перфузия или МРТ DWI/FLAIR с оценкой несоответствия. В качестве первичного исхода использовался благоприятный функциональный исход (mRS 0–1 на 90-й день); оценка безопасности включала смерть, выраженную инвалидизацию или смерть (mRS 4–6), а также симптомное внутричерепное кровоизлияние. В анализ включены результаты исследований WAKE-UP, EXTEND, THAWS и ECASS-4. У 90% пациентов инсульт развился во время сна. Среднее время от момента, когда пациента последний раз видели «здоровым», до обнаружения симптомов составило 7 ч; средний результат NIHSS – 7 баллов. Анализ показал, что у пациентов с неизвестным временем развития инсульта, имеющих перфузионное или DWI/FLAIR-несоответствие, ВТ алтеплазой позволяет достичь лучшего функционального исхода в сравнении со стандартной терапией. Чистая польза наблюдалась для всех функциональных исходов, несмотря на повышение риска симптомного внутричерепного кровоизлияния [51].

В клинических рекомендациях по ВТ при ИИ ESO (2021 г.) указано, что пациентам с ИИ с известным временем развития симптомов, которое находится в диапазоне от 4,5 до 9 ч, рекомендуется проведение ВТ при наличии

Таблица 3. Подсказки для решения вопроса о проведении ВТ в сложных клинических ситуациях

Если есть подозрение на «маску» инсульта – не тратить время на дополнительную диагностику, а провести ВТ
При нетипичной клинической картине инсульта (возможен его «хамелеон») провести ВТ
Не сомневаться в проведении ВТ у пациентов старше 80 и даже старше 90 лет
При малом неврологическом дефиците ориентироваться на его инвалидирующий или неинвалидирующий характер. При наличии инвалидирующих симптомов – провести ВТ. Не снижать темп диагностики и не откладывать начало терапии
При подозрении на ВБИ не ориентироваться на шкалу NIHSS, в спорных ситуациях принимать решение в пользу ВТ
При остром изолированном головокружении использовать алгоритмы дифференциации центрального и периферического острого вестибулярного синдрома (HINTS+, STANDING). При центральном головокружении проводить ВТ
Не отказываться от ВТ у пациентов с NIHSS 20–25 баллов
При проксимальной окклюзии крупных артерий головного мозга ВТ по возможности должна дополняться МТ. Однако отсутствие возможности эндоваскулярного лечения не должно служить поводом для отказа от ВТ. При планировании МТ не следует отменять ВТ, предпочтительна этапная реперфузионная терапия
Не отказываться от проведения ВТ при наличии хронических изменений при нейровизуализации (лакуны, лейкоареоз, атрофия), полиморбидности (включая опухоли без метастазов) и низком функциональном уровне до инсульта
Стремиться к сокращению времени «от двери до иглы» в соответствии со стратегиями, представленными в табл. 2
Повышать безопасность ВТ путем строгого отбора пациентов и контроля АД до, во время и после лечения
Быть готовым к развитию АЭ, вовремя распознавать ее признаки – отек 1/2 языка и губ

данных КТ- или МРТ-оценки перфузионного несоответствия, если не показана/не планируется МТ [8]. Проведение ВТ в расширенном терапевтическом окне все больше входит в рутинную клиническую практику в разных странах. Так, в недавнем исследовании на базе университетского сосудистого центра в Германии показано, что проведение ВТ при неизвестном времени развития инсульта под контролем КТ и МРТ безопасно, при этом использование КТ связано с меньшей потерей времени [52]. Таким образом, расширение терапевтического окна ВТ на основании КТ- или/и МРТ-оценки жизнеспособности ткани головного мозга представляется ближайшей перспективой, в том числе в нашей стране. Однако в этой ситуации ВТ будет выполняться вне действующей инструкции к препарату, что подразумевает проведение консилиума и оформление решения врачебной комиссии.

Повышение безопасности ВТ

При проведении ВТ даже при нетяжелом инсульте всегда следует помнить о безопасности пациента. Наиболее существенной угрозой является развитие ГТ, но также врач может столкнуться с ангиоэдемой (АЭ).

Снижение риска ГТ. Тканевой активатор плазминогена повышает риск развития ГТ вследствие как тромболитического, так и нетромболитического действия (преимущественно связанного с повышением активности матриксных металлопротеиназ) [1]. Тромболизис приводит к реперфузии с деградацией базальной мембраны и нарушением целостности гематоэнцефалического барьера, которое возникает в первые 10 мин, обычно сохраняется в течение первых суток и может сопровождаться ранней ГТ [53]. Развитие поздней ГТ (за пределами первых 24 ч) обусловлено не только изменением активности металлопротеиназ, но и сосудистым ремоделированием и нейровоспалением [54]. Согласно классификации ECASS ГТ может быть представлена геморрагическими инфарктами 1 и 2-го типа, а также паренхиматозным кровоизлиянием 1 и 2-го типа. С практической точки зрения принципиально важно выделять симптомную ГТ, которая сопровождается неврологическим ухудшением или приводит к смерти пациента, и бессимптомную ГТ [55]. ГТ является частым феноменом при ИИ даже в отсутствие реперфузионной терапии. Частота развития паренхиматозных гематом при ВТ составляет в среднем 6% [56]. ВТ алтеплазой повышает риск развития паренхиматозной гематомы 2-го типа в 5,5 раза с абсолютным приростом 5,5%, а риск фатального ВМК – в 7,14 раза с абсолютным приростом 2,3%. Абсолютный прирост числа

ВМК увеличивается с тяжестью ИИ: от 1,5% для 0–4 баллов по NIHSS до 3,7% для ≥22 баллов по NIHSS [57].

Для снижения риска ГТ после ВТ необходимо строго контролировать факторы риска, к которым относятся пожилой возраст, тяжесть инсульта, гипергликемия, тромбоцитопения, низкий результат по шкале ASPECTS, наличие инфаркта на первоначальной КТ и его размер, лейкоареоз, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность, прием дезагрегантов и др. [56]. В практике можно использовать шкалы риска ГТ, например НАТ (Hemorrhage After Thrombolysis Score), в которой учитываются уровень гликемии, NIHSS и размер очага. В зависимости от результатов шкалы риск симптомного ВМК варьирует от 2 до 44% [58].

В отношении снижения риска ГТ наиболее важен контроль артериального давления (АД) до, во время и после ВТ. В соответствии с рекомендациями ESO (2021 г.) пациентам с ИИ, которым показан ВТ (в том числе в сочетании с МТ), рекомендуется поддержание АД <185/110 мм рт. ст. до болюса и <180/105 мм рт. ст. после болюса, а также в течение 24 ч после инфузии алтеплазы. При этом снижение систолического АД до 130–140 мм рт. ст. в течение первых 72 ч заболевания не рекомендуется [59].

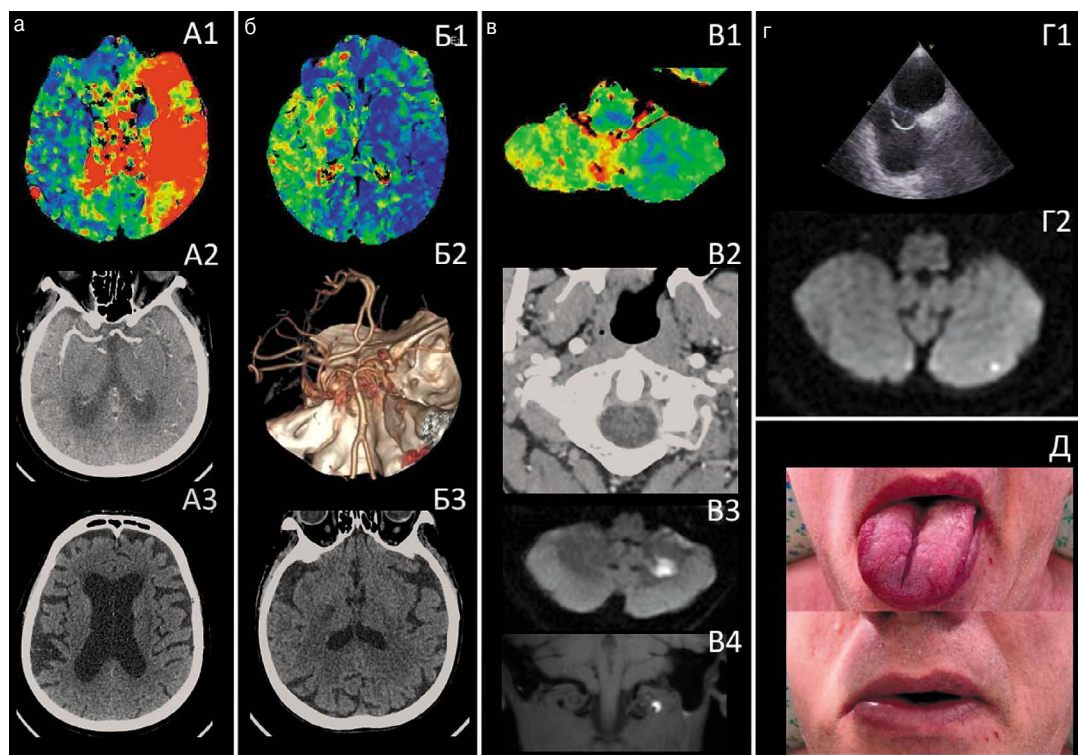
АЭ. Обычно проявляется оролингвальным отеком (языка, губ и тканей ротоглотки) и развивается у 0,4–5,1% пациентов с ИИ, получивших ВТ. Вследствие риска развития обструкции верхних дыхательных путей и анафилактического шока АЭ относится к жизнеугрожающим осложнениям ВТ. Обычно АЭ начинается с легкой отечности 1/2 языка и губ, которая регрессирует в течение 1 сут. Часто отмечается невыраженное снижение АД. У 0,2–0,8% пациентов развивается обструкция верхних дыхательных путей, требующая интубации. Примечательно, что частота развития АЭ при ИИ значительно выше таковой при инфаркте миокарда (<0,02%), что указывает на участие церебральных механизмов в ее развитии. К основным факторам риска АЭ относятся женский пол и прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента до инсульта. Данная группа препаратов, как и тканевой активатор плазминогена, влияет на продукцию брадикинина [60, 61]. Основой лечения АЭ являются поддержание проходимости верхних дыхательных путей, прекращение ВТ, использование стероидов и антигистаминных препаратов [37].

Персональное мнение по поводу проведения ВТ в сложных клинических ситуациях представлено в табл. 3.

Примеры проведения ВТ в сложных клинических ситуациях представлены на рис. 1.

Рис. 1. Примеры проведения ВТ в сложных клинических ситуациях:

а – у пациентки 69 лет с кардиоэмболическим инсультом в бассейне левой средней мозговой артерии (A1 – КТ-перфузионное исследование, карта среднего времени транзита контраста) на фоне окклюзии сегмента M1 левой средней мозговой артерии (A2 – КТ-ангиография) ВТ без тромбэктомии позволил достичь хорошего радиологического (A3 – КТ-контроль через 24 ч) и клинического результата (mRS при выписке – 2 балла); **б** – у пациентки 93 лет с кардиоэмболическим инсультом в бассейне правой средней мозговой артерии (B1 – КТ-перфузионное исследование, карта среднего времени транзита контраста) на фоне окклюзии дистальных отделов внутренней сонной артерии и сегмента M1 правой средней мозговой артерии (B2 – КТ-ангиография) ВТ без тромбэктомии позволил достичь хорошего радиологического (B3 – КТ-контроль через 24 ч) и клинического эффекта (восстановление силы в левых конечностях); **в** – у пациента 33 лет с ИИ в бассейне левой задней нижней мозжечковой артерии (B1 – КТ-перфузионное исследование, карта скорости мозгового кровотока) на фоне диссекции сегмента V3 левой позвоночной артерии (B2 – КТ-ангиография) ВТ привел к регрессу симптомов; на контрольной МРТ сформировался бессимптомный инфаркт (B3), диссекция подтверждена при помощи T1 FS MPT (B4); **г** – у пациента 38 лет с кардиоэмболическим инсультом на фоне открытого овального окна (Г1, Г2), проявившимся изолированным вестибулярным синдромом, ВТ позволил достичь полного регресса симптомов; на контрольной МРТ сформировался мелкий инфаркт в бассейне левой задней нижней мозжечковой артерии; **д** – АЭ на фоне ВТ у пациента 68 лет, который принимал ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, разрешилась при назначении кортикостероидов.

**Заключение**

Таким образом, ВТ остается основным методом реперфузионной терапии, возможности которого не только не исчерпаны, но и представляются еще более широкими в свете потенциального увеличения терапевтического окна. Перво-степенной задачей каждого инсультного отделения являются интенсификация проведения ВТ, а также повышение его эффективности и безопасности. Исследования последних лет позволяют нам принимать более обоснованные решения о проведении ВТ в сложных клинических ситуациях, таких как: малый инсульт, подозрение на «маску» инсульта, нетипичная клиническая картина, возраст пациента старше 80 лет, ВБИ, изолированное головокружение, выраженный неврологический дефицит, окклюзия крупной артерии, хронические изменения при нейровизуализации, полиморбидность, низкий и функциональный уровень до инсульта. Увеличение числа кандидатов на ВТ может достигаться интенсификацией отбора пациентов в рамках 4,5-часового терапевтического окна, что в первую очередь подразумевает оптимизацию внутриаппаратных протоколов лечения инсульта с сокращением времени «от двери до иглы», а также, в ближайшей перспективе, расширением терапевтического окна. При проведении ВТ даже пациентам с нетяжелым инсультом всегда следует помнить о безопасности. Снижение риска симптомной ГТ, наиболее грозного осложнения, достигается в первую очередь строгим отбором пациентов на реперфузию и контролем АД. Редким, но жизнеугрожа-

ющим осложнением ВТ является АЭ, обнаружение первых признаков которой требует незамедлительного лечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Pan Y, Shi G. Silver Jubilee of Stroke Thrombolysis With Alteplase: Evolution of the Therapeutic Window. *Front Neurol*. 2021;12:593887. DOI:10.3389/fneur.2021.593887
2. 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
3. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-18. DOI:10.1056/NEJMoa1713973
4. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMoa1706442
5. Grigoryan M, Haussen DC, Hassan AE, et al. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Due to Tandem Occlusions: Large Multicenter Series and Systematic Review. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41(5-6):306-12. DOI:10.1159/00044069
6. Brinster CJ, Sternbergh WC 3rd. Safety of urgent carotid endarterectomy following thrombolysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2020;61(2):149-58. DOI:10.23736/S0021-9509.20.11179-0
7. Баркова Т.В., Алашеев А.М., Белкин А.А., и др. Эффективность и безопасность телетромболиза при открытии нового первичного сосудистого отделения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(12-2):70-4 [Barkova TV, Alashev AM, Belkin AA, et al. The efficacy and safety of telethrombolysis in a newly opened stroke unit.

- Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvyypuski.* 2018;118(12-2):70-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201811812270
8. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6(1):LXLII. DOI:10.1177/2396987321989865
 9. Moulin S, Leys D. Stroke mimics and chameleons. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(1):54-9. DOI:10.1097/WCO.0000000000000620
 10. Willenberg R, Leung B, Song S, et al. Munchausen Syndrome by Tissue Plasminogen Activator: Patients Seeking Thrombolytic Administration. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(1):64-8. DOI:10.1212/CPJ.0000000000000828
 11. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;44(4):1080-4. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.000126
 12. Ali-Ahmed F, Federspiel JJ, Liang L, et al. Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Stroke Mimics. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(8):e005609. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005609
 13. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al.; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke.* 2016;47(9):2373-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.013644
 14. Wang X, Robinson TG, Lee TH, et al.; Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED) Investigators. Low-Dose vs Standard-Dose Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke: Secondary Analysis of the ENCHANTED Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(11):1328-35. DOI:10.1001/jamaneurol.2017.2286
 15. Arora R, Salamon E, Katz JM, et al. Use and Outcomes of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients ≥ 90 Years of Age. *Stroke.* 2016;47(9):2347-54. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.012241
 16. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke? *Stroke.* 2010;41(4):661-6. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.572883
 17. Khatri P, Conaway MR, Johnston KC; Acute Stroke Accurate Prediction Study (ASAP) Investigators. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(2):560-2. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.593897
 18. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al.; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384(9958):1929-35. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60584-5
 19. Romano JG, Smith EE, Liang L, et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry. *JAMA Neurol.* 2015;72(4):423-31. DOI:10.1001/jamaneurol.2014.4354
 20. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al.; PRISMS Investigators. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(2):156-66. DOI:10.1001/jama.2018.8496
 21. Inoa V, Aron AW, Staff I, et al. Lower NIH stroke scale scores are required to accurately predict a good prognosis in posterior circulation stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(4):251-5. DOI:10.1159/000358869
 22. Sommer P, Seyfang L, Posekany A, et al. Prehospital and intra-hospital time delays in posterior circulation stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *J Neurol.* 2017;264(1):131-8. DOI:10.1007/s00415-016-8330-x
 23. Olivato S, Nizzoli S, Cavazzuti M, et al. e-NIHSS: an Expanded National Institutes of Health Stroke Scale Weighted for Anterior and Posterior Circulation Strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(12):2953-7. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.011
 24. Keselman B, Gdovinová Z, Jatuzis D, et al. Safety and Outcomes of Intravenous Thrombolysis in Posterior Versus Anterior Circulation Stroke: Results From the Safe Implementation of Treatments in Stroke Registry and Meta-Analysis. *Stroke.* 2020;51(3):876-82. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.027071
 25. Dornák T, Král M, Šaňák D, Kaňovský P. Intravenous Thrombolysis in Posterior Circulation Stroke. *Front Neurol.* 2019;10:417. DOI:10.3389/fneur.2019.00417
 26. Кулеш А.А., Демин Д.А., Гусева А.Л., и др. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. *Российский неврологический журнал.* 2021;26(4):50-9 [Kulesh AA, Demin DA, Guseva AL, et al. Vestibular vertigo in emergency neurology. *Russian neurological journal.* 2021;26(4):50-9 (in Russian)]. DOI:10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59
 27. Machner B, Choi JH, Neumann A, et al. What guides decision-making on intravenous thrombolysis in acute vestibular syndrome and suspected ischemic stroke in the posterior circulation? *J Neurol.* 2021;268(1):249-64. DOI:10.1007/s00415-020-10134-9
 28. Rostanski SK, Shahn Z, Elkind MSV, et al. Door-to-Needle Delays in Minor Stroke: A Causal Inference Approach. *Stroke.* 2017;48(7):1980-2. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.017386
 29. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al.; American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016;47(2):581-641. DOI:10.1161/STR.0000000000000086
 30. Seners P, Turc G, Maier B, et al. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2016;47(9):2409-12. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.014181
 31. Sun H, Liu Y, Gong P, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2020;141(3):193-201. DOI:10.1111/ane.13177
 32. Kharitonova TV, Melo TP, Andersen G, et al.; SITS investigators. Importance of cerebral artery recanalization in patients with stroke with and without neurological improvement after intravenous thrombolysis. *Stroke.* 2013;44(9):2513-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.000048
 33. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al.; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723-31. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00163-X
 34. Nogueira RG, Tsivgoulis G. Large Vessel Occlusion Strokes After the DIRECT-MT and SKIP Trials: Is the Alteplase Syringe Half Empty or Half Full? *Stroke.* 2020;51(10):3182-6. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.030796
 35. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al.; DIRECT-MT Investigators. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1981-93. DOI:10.1056/NEJMoa2001123
 36. Wang Y, Wu X, Zhu C, et al. Bridging Thrombolysis Achieved Better Outcomes Than Direct Thrombectomy After Large Vessel Occlusion: An Updated Meta-Analysis. *Stroke.* 2021;52(1):356-65. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.031477
 37. 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):e344-e418. DOI:10.1161/STR.0000000000000211
 38. IST-3 collaborative group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):485-96. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00012-5
 39. Huang S, Lu X, Tang LV, Hu Y. Efficacy and safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in cancer patients: a systemic review and meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2020;12(8):4795-806.
 40. Gensicke H, Strbian D, Zinkstok SM, et al.; Thrombolysis in Stroke Patients (TriSP) Collaborators. Intravenous Thrombolysis in Patients Dependent on the Daily Help of Others Before Stroke. *Stroke.* 2016;47(2):450-6. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.011674
 41. Nolte CH, Ebinger M, Scheitz JF, et al. Effects of Prehospital Thrombolysis in Stroke Patients With Prestroke Dependency. *Stroke.* 2018;49(3):646-51. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.019060
 42. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, et al.; Safe Implementation of Treatments in Stroke-Eastern Europe (SITS-EAST) Investigators. Role of preexisting disability in patients treated with intravenous thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke.* 2014;45(3):770-5. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.003744
 43. Meretoja A, Keshkaran M, Saver JL, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke.* 2014;45(4):1053-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.002910
 44. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA.* 2014;311(16):1632-40. DOI:10.1001/jama.2014.3203
 45. Man S, Xian Y, Holmes DN, et al. Association Between Thrombolytic Door-to-Needle Time and 1-Year Mortality and Readmission in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA.* 2020;323(21):2170-84. DOI:10.1001/jama.2020.5697
 46. Kamal N, Jeerakathil T, Stang J, et al.; QulCR Alberta Stroke Program. Provincial Door-to-Needle Improvement Initiative Results in Improved Patient Outcomes Across an Entire Population. *Stroke.* 2020;51(8):2339-46. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.029734
 47. Kamal N, Smith EE, Jeerakathil T, Hill MD. Thrombolysis: Improving door-to-needle times for ischemic stroke treatment – A narrative review. *Int J Stroke.* 2018;13(3):268-76. DOI:10.1177/1747493017743060
 48. Rimmele DL, Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option – an update. *Front Neurol.* 2014;5:35. DOI:10.3389/fneur.2014.00035
 49. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al.; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2019;394(10193):139-47. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31053-0
 50. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al.; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018;379(7):611-22. DOI:10.1056/NEJMoa1804355
 51. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al.; Evaluation of unknown Onset Stroke thrombolysis trials (EOS) investigators. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2020;396(10262):1574-84. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32163-2
 52. Macha K, Hoelter P, Siedler G, et al. Multimodal CT or MRI for IV thrombolysis in ischemic stroke with unknown time of onset. *Neurology.* 2020;95(22):e2954-e2964. DOI:10.1212/WNL.00000000000011059
 53. Wang W, Li M, Chen Q, Wang J. Hemorrhagic Transformation after Tissue Plasminogen Activator Reperfusion Therapy for Ischemic Stroke: Mechanisms, Models, and Biomarkers. *Mol Neurobiol.* 2015;52(3):1572-9. DOI:10.1007/s12035-014-8952-x
 54. Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(2):185-99. DOI:10.1038/jcbfm.2013.203

55. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(12):e343-e361. DOI:10.1161/STR.0000000000000152
56. Charbonnier G, Bonnet L, Biondi A, Moulin T. Intracranial Bleeding After Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2021;11:629920. DOI:10.3389/fneur.2020.629920
57. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al.; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaboration. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):925-33. DOI:10.1016/S1474-4422(16)30076-X
58. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008;71(18):1417-23. DOI:10.1212/01.wnl.0000330297.58334.dd
59. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):XLVIII-LXXXIX. DOI:10.1177/23969873211012133
60. Fröhlich K, Macha K, Gerner ST, et al. Angioedema in Stroke Patients With Thrombolysis. *Stroke*. 2019;50(7):1682-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.025260
61. Vigneron C, Lécluse A, Ronzière T, et al. Angioedema associated with thrombolysis for ischemic stroke: analysis of a case-control study. *J Intern Med*. 2019;286(6):702-10. DOI:10.1111/joim.12962

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Влияние постинсультной эпилепсии на течение раннего восстановительного периода инсульта

Т.В. Данилова^{✉1,2}, Д.Р. Хасанова^{1,2}, Е.В. Токарева³, Г.Р. Васкаева¹, Н.Т. Саепова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия;

²ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Россия;

³Медицинский центр «Импульс-Ангио», Казань, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние постинсультной эпилепсии (ПЭ) на течение раннего восстановительного периода инсульта.

Материалы и методы. Комплексно обследованы 265 пациентов с развитием эпилептических приступов (ЭП) на фоне ишемического инсульта (ИИ). Через 3 мес при оценке в динамике у 52,5% пациентов приступов не было (из них у 31% наблюдались только острые симптоматические приступы без последующего развития ПЭ, у 21,5% эпилепсия полностью контролировалась приемом противосудорожных препаратов). У 47,5% больных приступы продолжались. Из группы обследованных больных, отобранных по методу «случай-контроль», 180 пациентам [по 90 пациентов с продолжающимися ЭП и без приступов, сопоставимых по патогенетическому подтипу инсульта, пораженному сосудистому бассейну, баллам по шкале тяжести инсульта NIHSS ($5,2 \pm 4,6$ – у пациентов с приступами и $5,1 \pm 4,4$ – у больных без приступов)] через 3 мес после развития инсульта проведена оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA-тест), модифицированной шкале Рэнкина, а также по опроснику SF-36 «Оценка качества жизни».

Результаты. У пациентов с ПЭ фиксировалось достоверное повышение уровня тревоги и депрессии. Выявлено достоверно большее число пациентов с наличием признаков инвалидности, а также имеющих более низкие показатели общего здоровья, жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и психического здоровья по сравнению с пациентами без ЭП.

Заключение. Установлено, что развитие ПЭ ухудшает течение раннего восстановительного периода инсульта, функциональные исходы и влияет на реабилитационный потенциал, поэтому своевременная диагностика ПЭ с назначением адекватной терапии чрезвычайно актуальна.

Ключевые слова: постинсультная эпилепсия, ранний восстановительный период инсульта, реабилитационный потенциал, факторы риска
Для цитирования: Данилова Т.В., Хасанова Д.Р., Токарева Е.В., Васкаева Г.Р., Саепова Н.Т. Влияние постинсультной эпилепсии на течение раннего восстановительного периода инсульта. Consilium Medicum. 2021;23(11):814–817. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.200902

ORIGINAL ARTICLE

The impact of post-stroke epilepsy on the rehabilitation potential of patients

Tatiana V. Danilova^{✉1,2}, Dina R. Khasanova^{1,2}, Ekaterina V. Tokareva³, Gulnaz R. Vaskaeva¹, Nafisa T. Saepova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia;

³Medical Center "Impulse-Angio", Kazan, Russia

Abstract

Aim. To investigate the effect of post-stroke epilepsy on the early recovery period of stroke.

Materials and methods. A total of 265 patients with ischemic stroke experienced epileptic seizures were under integral medical supervision. Three months after the onset of stroke 52.5% of patients had no seizures (of which in 31% post-stroke epilepsy did not develop, in 21.5% seizures were controlled by antiepileptic drugs). In 47.5% of patients, epileptic seizures continued to develop. Hospital Anxiety and Depression Scale, modified Rankin Scale, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test and health status questionnaire SF-36 were applied in 180 patients (90 with and 90 without seizures) two months after the stroke onset in a case-control design.

Results. A significant predominance of an increased level of anxiety and depression, number of patients with signs of disability, the average SF-36 questionnaire lower scores for general health, vitality, social functioning, role emotional and mental health indicators were revealed in patients experiencing seizures compared to patients without seizures.

Информация об авторах / Information about the authors

Данилова Татьяна Валерьевна – д-р мед. наук, доц. каф. неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КГМУ, ГАУЗ МКДЦ. E-mail: tatvdan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6926-6155

Хасанова Дина Рустемовна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КГМУ, ГАУЗ МКДЦ. ORCID: 0000-0002-8825-2346

Токарева Екатерина Викторовна – врач-невролог МЦ «Импульс-Ангио». ORCID: 0000-0003-4636-497X

Васкаева Гульназ Рушановна – ординатор каф. неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0001-6565-7642

Саепова Нафиса Терназаровна – ординатор каф. неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0003-1405-6091

Tatiana V. Danilova – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University, Interregional Clinical Diagnostic Center. E-mail: tatvdan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6926-6155

Dina R. Khasanova – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University, Interregional Clinical Diagnostic Center. ORCID: 0000-0002-8825-2346

Ekaterina V. Tokareva – neurologist, Medical Center "Impulse-Angio". ORCID: 0000-0003-4636-497X

Gulnaz R. Vaskaeva – Resident, Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-6565-7642

Nafisa T. Saepova – Resident, Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0003-1405-6091

Conclusion. Thus, the development of post-stroke epilepsy worsens the course of the early recovery period of stroke, functional outcomes and affects the rehabilitation potential and require timely adequate treatment.

Keywords: post-stroke epilepsy, early recovery period of stroke, rehabilitation potential, risk factors

For citation: Danilova TV, Khasanova DR, Tokareva EV, Vaskaeva GR, Saepova NT. The impact of post-stroke epilepsy on the rehabilitation potential of patients. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):814–817. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.200902

Актуальность

Эпилепсия относится к распространенным инвалидизирующим заболеваниям нервной системы. В старших возрастных группах одним из наиболее часто встречающихся факторов риска появления эпилептических приступов (ЭП) являются сосудистые заболевания головного мозга [1–5]. ЭП значительно ухудшают качество жизни пациентов, замедляют их функциональное восстановление после инсульта. Развитие постинсультной эпилепсии (ПЭ) требует коррекции проводимой терапии с учетом межлекарственного взаимодействия. Важной составляющей восстановления после инсульта является комплекс реабилитационных мероприятий, степень успешности которых определяется в том числе реабилитационным потенциалом больного, на который влияют эмоциональный статус, состояние когнитивной сферы, толерантность к нагрузкам.

Цель исследования – оценка влияния ПЭ на течение раннего постинсультного периода и восстановление нарушенных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), что представляет собой важный аспект исследования проблемы ПЭ.

Материалы и методы

Обследованы 265 пациентов (женщин – 89, мужчин – 176) в возрасте от 31 до 89 лет с ИИ, на фоне которого развились ЭП. Из них ИИ в правом каротидном бассейне был диагностирован у 41,5% пациентов, в левом каротидном бассейне – у 45,7%, и в 12,8% наблюдений инсульт верифицирован в вертебробазилярном бассейне.

По представленности патогенетических подтипов у 56,6% пациентов инсульт был атеротромботическим, у 27,2% – кардиоэмболическим; лакунарный инсульт диагностирован в 11,7% наблюдений, и у 4,5% пациентов генез инсульта на момент обследования установить не удалось.

В подавляющем большинстве наблюдений развивались фокальные ЭП (92,5%). При этом не было выявлено достоверно значимых отличий с точки зрения встречаемости разных типов припадков у мужчин и женщин, у лиц разных возрастных групп, при различных патогенетических подтипах ИИ.

Острые симптоматические приступы (наблюдавшиеся в 1-ю неделю инсульта) отмечались у 55,1% пациентов, поздние приступы (развившиеся по истечении 7 дней от начала инсульта) были у 44,9% больных. Припадки-предвестники (приступы, появившиеся за 1–2 мес до развития инсульта) были в анамнезе у 13,2% пациентов.

Пациенты были обследованы в остром периоде инсульта и через 3 мес после развития инсульта.

Комплексное обследование проводилось в условиях неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Межрегионального клиничко-диагностического центра (г. Казань). Неврологический осмотр выполнялся по общепринятой методике. Все пациенты оценивались по шкале NIHSS (шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США). Инструментальные методы исследования проводились в межприступном периоде. Нейровизуализация головного мозга осуществлялась при поступлении пациентов в клинику с помощью магнитно-резонансной томографии на аппарате Signa DHXt с напряженностью 1,5 Тл фирмы General Electric (США) в режимах T1, T2, FLAIR, DWI с оценкой измеряемого коэффициента диффузии, с применением магнитно-резонансной ангиографии. Всем па-

циентам проводилась электроэнцефалография. Оценка уровня и степени стенозов магистральных сосудов головы и исследование цереброваскулярной реактивности (ЦВР) выполнялись с помощью дуплексного экстракраниального и транскраниального сканирования сосудов головного мозга на аппаратах фирмы General Electric (США). Эмоциональное состояние оценивалось с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, аспекты когнитивной сферы изучались с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест). Степень инвалидизации и функциональной независимости оценивалась по модифицированной шкале Рэнкина. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36 [6], который включает в себя 36 пунктов, распределенных по 8 шкалам:

- 1) физическое функционирование (свидетельствует о способности выполнять физическую нагрузку в течение своего обычного дня);
- 2) ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (отражает физическую возможность выполнять свою профессиональную деятельность или домашнюю работу);
- 3) интенсивность боли (степень выраженности физической боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью);
- 4) общее состояние здоровья (субъективная оценка пациентом своего здоровья);
- 5) жизненная активность (субъективная оценка настроения, энергичности, жизненных сил);
- 6) социальное функционирование (эмоциональные и физические возможности человека в общении с другими людьми);
- 7) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (эмоциональная способность человека заниматься профессиональной деятельностью или выполнять домашнюю работу);
- 8) психическое здоровье (общий показатель положительных эмоций, который характеризует настроение, наличие/отсутствие депрессии).

По каждой шкале показатели могут варьировать в диапазоне от 0 до 100. Большой балл указывает на более высокий уровень качества жизни.

Описанные исследования проводились в остром периоде инсульта согласно стандарту оказания помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в сосудистом центре, затем – через 3 мес после инсульта.

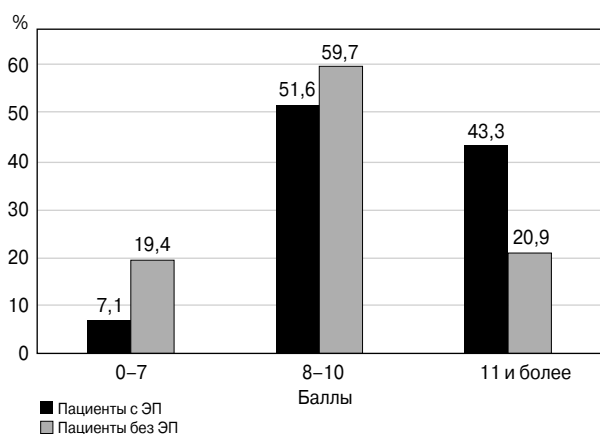
Статистический анализ проводился на персональном компьютере с помощью программ Statistica (v11.0), Microsoft Excel, Microsoft Access. Достоверность различий оценивали на уровне значимости, равном 0,05.

Результаты

Через 3 мес после развития инсульта состояние пациентов было оценено в динамике. Выявлено, что в 52,5% наблюдений ЭП не было (из них у 31% пациентов наблюдались только острые симптоматические приступы без последующего развития ПЭ, у 21,5% эпилепсия полностью контролировалась приемом противосудорожных препаратов). Приступы сохранялись в 47,5% наблюдений. Среди пациентов этой группы у 69,8% больных частота приступов уменьшилась более чем на 50%. У 30,2% больных частота ЭП либо не изменилась, либо увеличилась с течением времени. У всех пациентов приступы были фокальными. Среди пациентов, у которых частота развития

Таблица 1. Показатели качества жизни (баллы) по данным опросника SF-36

Шкалы	Пациенты с развитием ЭП (n=90)	Пациенты без развития ЭП (n=90)
Физическое функционирование	70	75
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием	70	75
Интенсивность боли	82	84
Общее состояние здоровья	57	82*
Жизненная активность	55	80*
Социальное функционирование	62,5	87,5*
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием	66,6	83,3*
Психическое здоровье	64	72*

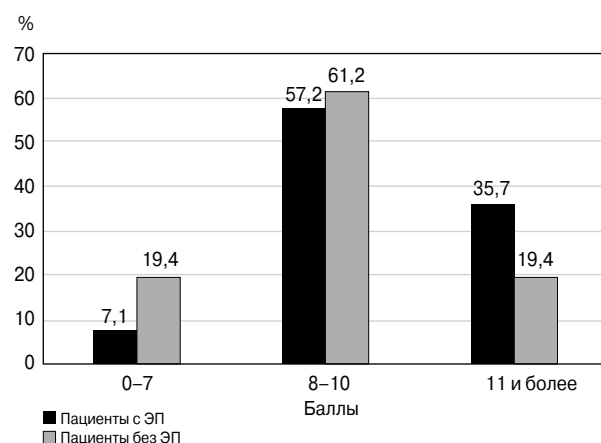
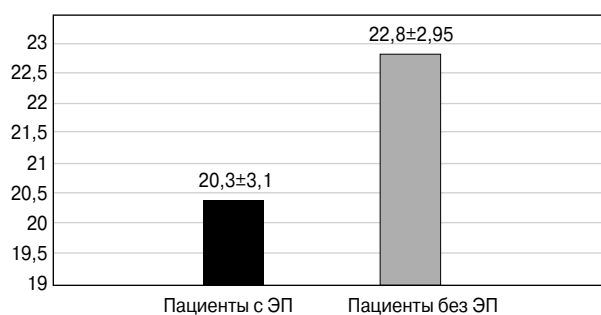
*Уровень достоверности – $p < 0,01$.**Рис. 1. Распределение баллов по шкале тревоги у пациентов, перенесших ИИ с развитием ПЭ и без приступов.**

приступов не уменьшилась, в 22% наблюдений антиэпилептическая терапия была неадекватной, преимущественно в силу некомплаентности больных (пациенты либо не принимали препараты, либо дозы препаратов были недостаточными). Эта группа пациентов была исключена из сравнительного анализа.

При оценке нейровизуализационной картины у больных с сохранявшимися или участвовавшими ЭП локализация ишемического поражения в области коры больших полушарий выявлена в 92,3% наблюдений, в то время как у пациентов с контролируемым приступом в корковом повреждении отмечалось в 66,7% ($p < 0,05$).

Снижение ЦВР достоверно чаще наблюдалось у пациентов с развивающимися ЭП (60,5%, $p < 0,01$) относительно больных с контролируемыми припадками (17,5%). При этом преобладало нарушение перфузионного резерва в вертебробазилярном бассейне (в 100% наблюдений у пациентов с ЭП и в 72,5% наблюдений у пациентов без приступов, $p < 0,01$). Снижение ЦВР в каротидных бассейнах также несколько чаще наблюдалось у пациентов с развивающимися ЭП (83,3% относительно 73,2% у больных без приступов), но не достигало достоверных статистических различий.

Для оценки влияния ЭП на течение раннего постинсультного периода из общего числа обследованных пациентов по методу «случай-контроль» были выбраны 180 больных. В каждой группе было по 90 человек с продолжающимися ЭП и без приступов, сопоставимых по патогенетическому подтипу инсульта, пораженному сосудистому бассейну, бал-

Рис. 2. Распределение баллов по шкале депрессии у пациентов, перенесших ИИ с развитием ПЭ и без приступов.**Рис. 3. Распределение баллов по МоСА-тесту у пациентов, перенесших ИИ с развитием ПЭ и без приступов.**

лам по шкале тяжести инсульта NIHSS ($5,2 \pm 4,6$ – у пациентов с приступами и $5,1 \pm 4,4$ – у больных без приступов).

Анализ шкалы тревоги выявил следующие результаты: 7,1% пациентов с ЭП и 19,4% больных без приступов имели от 0 до 7 баллов ($p < 0,01$), баллы в диапазоне от 8 до 10 были у 51,6% больных с приступами и 59,7% – без них, высокие баллы (11 и более) достоверно чаще наблюдались у пациентов, страдающих ЭП (43,3%), чем у больных без приступов (20,9%, $p < 0,001$); рис. 1.

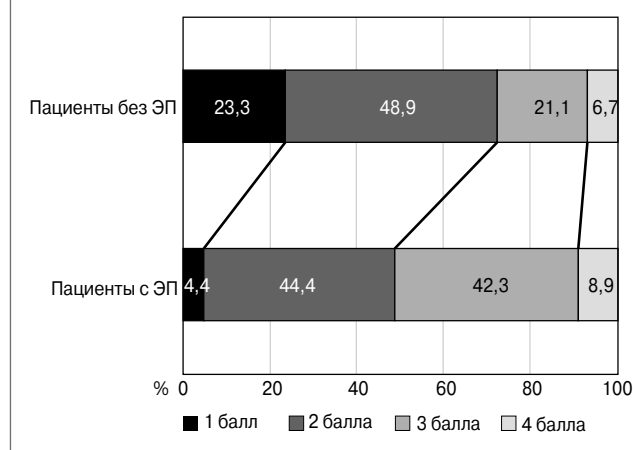
По шкале депрессии низкие баллы (от 0 до 7) достоверно чаще отмечались у пациентов с отсутствием припадков (19,4%), чем у больных с сохраняющимися приступами (7,1%, $p < 0,01$), в то время как высокие баллы (11 и более), наоборот, чаще наблюдались у пациентов с приступами (35,7% относительно 19,4% больных без приступов, $p < 0,01$). От 8 до 10 баллов по шкале депрессии имели 57,2% пациентов с приступами и 61,2% – без них (достоверно значимых различий не выявлено); рис. 2.

Таким образом, выявлено, что уровень тревоги и депрессивных нарушений был достоверно выше среди пациентов с ЭП.

При оценке когнитивных функций у пациентов с ПЭ средняя общая оценка по МоСА-тесту оказалась ниже ($20,3 \pm 3,1$ балла), чем у пациентов без приступов ($22,8 \pm 2,95$ балла), но не достигала достоверной статистической разницы между группами (рис. 3).

Анализ результатов ответов на опросник SF-36 не обнаружил достоверных статистических отличий у пациентов разных групп по средним показателям шкалы физического функционирования (70 и 75 баллов соответственно), шкалы ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (также 70 и 75 баллов соответственно), шкалы интенсивности боли (82 и 84 балла соответственно), несмотря на несколько более высокие оценки по данным

Рис. 4. Распределение баллов по модифицированной шкале Рэнкина у пациентов, перенесших ИИ с развитием ПЭ и без приступов.



шкалам у пациентов с отсутствием постинсультных ПЭ. При этом пациенты без приступов достоверно выше оценили показатели своего общего здоровья (82 относительно 57 баллов у пациентов с приступами, $p < 0,01$), жизненной активности (80 относительно 55 баллов у пациентов с приступами, $p < 0,01$), социального функционирования (87,5 относительно 62,5 баллов у пациентов с приступами, $p < 0,01$); табл. 1. Также пациенты с отсутствием ЭП достоверно выше оценили свое ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (83,3 балла) и психическое здоровье (72), чем пациенты, у которых продолжали развиваться ЭП (66,6 и 64 балла соответственно, $p < 0,01$). Данные, полученные при интерпретации опросника качества жизни, сопоставимы с результатами анализа Госпитальной шкалы тревоги и депрессии и демонстрируют выраженные изменения в аффективном статусе, качестве жизни пациентов, что, безусловно, не может не влиять на реабилитационный процесс и восстановление нарушенных функций.

Оценка состояния функциональной независимости пациентов с помощью модифицированной шкалы Рэнкина выявила достоверно значимое преобладание числа больных с баллами в диапазоне 0–2 среди пациентов без ЭП (72,2% относительно 48,8% пациентов, страдающих ЭП, $p < 0,01$), в то время как число лиц с 3–4 баллами превали-

ровало в группе больных с наличием приступов (51,2% по сравнению с 27,8% наблюдений в группе без приступов, $p < 0,01$); рис. 4. В целом через 3 мес после развития ИИ значительно большее число пациентов с наличием признаков инвалидности наблюдалось в группе больных, у которых продолжали развиваться приступы (95,6%), чем среди пациентов без приступов (76,7%).

Заключение

Таким образом, согласно результатам катамнестического наблюдения, к факторам, повышающим риск развития ПЭ с недостаточным контролем приступов у пациентов с ИИ, относятся ишемия коры больших полушарий и сниженная ЦВР. Установлено, что развитие ПЭ ассоциировано с повышением уровня тревоги и депрессии, снижением показателей качества жизни пациентов, что влияет на реабилитационный потенциал и бесспорно обуславливает необходимость своевременной диагностики ПЭ и адекватного ее лечения.

Целесообразно дальнейшее изучение как предикторов развития ПЭ, так и влияния ЭП на функциональное восстановление пациентов с целью создания предпосылок для формирования адекватной персонализированной стратегии лечения и реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2005;11:66-7 [Gekht AB. Epilepsia u pozhilykh. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii*. 2005;11:66-7 (in Russian)].
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Медицина, 2010 [Karlova VA. Epilepsy in children and adult females and males: manual for the physician. Moscow: Medicine, 2010 (in Russian)].
3. Baig S, Sallam K, al Ibrahim I, Amin TT. A Prospective and Retrospective Analysis of Patients with Post-Stroke Epilepsy Presenting at Tertiary Care Hospital. *Life Sci J*. 2011;8(2):217-22.
4. Burneo JG, Fang J, Saposnik G. Impact of Seizures on Morbidity and Mortality After Stroke: A Canadian Multi-Centre Cohort Study. *Eur J Neurol*. 2010;17:52-8. DOI:10.1111/j.1468-1331.2009.02739.x
5. Pitkanen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of Epilepsy After Ischaemic Stroke. *Lancet Neurol*. 2016;15(2):185-97. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00248-3
6. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):903-12. DOI:10.1016/S0895-4356(98)00081-X

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Прогностический и предиктивный анализы эффективности фармакологического и нелекарственного подходов к лечению хронической инсомнии

П.В. Пчелина[✉], М.Г. Полуэктов

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

Аннотация

Обоснование. В настоящее время существует проблема низкой доступности наиболее эффективного и безопасного метода лечения хронической инсомнии – когнитивно-поведенческой терапии (КПТ-И), решением которой является разработка сокращенных и удаленных методик. Необходимо выявить предикторы эффективности этих подходов для достижения быстрого результата лечения.

Цель. Поиск предикторов эффективности терапии с применением снотворного средства и сокращенного варианта КПТ-И – структурированной методики терапии инсомнии (СМТ-И).

Материалы и методы. Проанализированы данные 42 участников рандомизированного исследования, получавших 1 из 2 видов терапии хронической инсомнии в течение 2 нед: зопиклон в дозировке 7,5 мг или СМТ-И. Основным показателем эффективности лечения было снижение индекса тяжести инсомнии (ИТИ). В качестве предикторов проанализированы демографические, анамнестические, полисомнографические показатели, фоновые результаты по шкале депрессии Бека, шкале тревоги Спилбергера, Торонтской алекситимической шкале, индексу гигиены сна, шкале дисфункциональных убеждений в отношении сна, Эпвортской шкале сонливости. Проведены прогностический анализ с построением моделей простой линейной регрессии и предиктивный анализ с построением моделей множественной линейной регрессии с взаимодействием. Эти анализы позволили исследовать эффект потенциальных предикторов снижения ИТИ сразу после курса лечения и через 2 нед динамического наблюдения после терапии.

Результаты. Прогностически значимыми для определения эффекта лечения оказались: большее количество пробуждений в течение ночи, которое обеспечивало снижение ИТИ на 0,2202 пункта ($p=0,05$) с каждым дополнительным пробуждением, и большая представленность I стадии медленного сна, которая улучшала показатель эффективности на 0,55 пункта ($p=0,039$) с каждым процентом от общего времени сна. Прогноз терапии ухудшался на 0,233 пункта ($p=0,047$) с каждым баллом по шкале депрессии Бека при фоновом исследовании и на 0,2 пункта ($p=1,55e-06$) с каждым годом возраста. Клиническими предикторами лучшего ответа на СМТ-И оказались отсутствие жалоб на длительное засыпание, отсутствие употребления агонистов ГАМКергических рецепторов в анамнезе и более высокий балл по Эпвортской шкале сонливости.

Заключение. Частота пробуждений, представленность I стадии сна, уровень депрессии, возраст, уровень дневной сонливости – предикторы эффективности СМТ-И, что следует учитывать при назначении сокращенного (2–4 нед) или полного (6–8 нед) курса КПТ-И.

Ключевые слова: сон, когнитивно-поведенческая терапия инсомнии, структурированная методика терапии инсомнии, хроническая инсомния, предикторы эффективности, регрессионный анализ

Для цитирования: Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Прогностический и предиктивный анализы эффективности фармакологического и нелекарственного подходов к лечению хронической инсомнии. Consilium Medicum. 2021;23(11):818–824. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201154

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic and predictive analysis of effectiveness of pharmacological and non-pharmaceutical treatment approaches for chronic insomnia

Polina V. Pchelina[✉], Mikhail G. Poluektov

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

Abstract

Background. Limited access to cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) which is the most effective and safe treatment approach for chronic insomnia leads to the elaboration of shortened and interned delivered CBT-I methods. Investigation of effectiveness predictors of the new methods is important for their better result.

Aim. Investigation of effectiveness predictors for pharmacotherapy and CBT-I based brief behavioral therapy for insomnia (BBT-I).

Materials and methods. The data for the analysis were acquired from a randomized study of 42 participants with chronic insomnia who received either zopiclone 7.5 mg or BBT-I for 2 weeks. The difference of the insomnia severity index from pre- to post-treatment was the main outcome measure. Potential predictors included demographic and medical history data, objective sleep characteristics, baseline scores of Beck depression inventory (BDI), Spielberger anxiety scale, Toronto alexithymia scale, sleep hygiene index, dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пчелина Полина Валерьевна – канд. мед. наук, врач-невролог УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: polbox@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5051-2106

Полуэктов Михаил Гурьевич – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии, зав. отд-нием медицины сна УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6215-0918

[✉]Polina V. Pchelina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: polbox@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5051-2106

Mikhail G. Poluektov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-6215-0918

Epworth sleepiness scale. Univariate linear regression analysis was used for prognostic analysis. To identify predictors of treatment outcome after the treatment course and after the 2 weeks follow-up we used multiple linear regression models with interaction.

Results. In the prognostic analysis higher amount of awakenings during the night and a higher proportion of the 1 stage NREM sleep measured objectively correlated with better outcome $E=0.2202$ ($p=0.05$) and $E=0.55$ ($p=0.039$) respectively. Older age and higher baseline BDI score significantly worsened the outcome: $E=0.233$ ($p=0.047$) and $E=0.2$ ($p=1.55e-06$) respectively. Clinical predictors of the BBT-I effectiveness were an absence of the sleep onset problems and absence of GABA hypnotics use in medical history and the higher baseline daytime sleepiness.

Conclusion. Neurophysiological (frequency of awakenings, percentage of the sleep stage N1) and clinical (severity of depression, age, daytime sleepiness) predictors of the effectiveness of BBT-I were revealed. This findings will help to select the patients who should undergo a shortened course of CBT-I.

Keywords: sleep, cognitive behavioral therapy for insomnia, brief behavioral therapy for insomnia, chronic insomnia, effectiveness predictors, regression analysis

For citation: Pchelina PV, Poluektov MG. Prognostic and predictive analysis of effectiveness of pharmacological and non-pharmaceutical treatment approaches for chronic insomnia. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):818–824. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201154

Введение

Хроническая инсомния (ХИ) характеризуется наличием субъективных жалоб на сон, сопровождающихся ухудшением дневного самочувствия: длительное засыпание, частые пробуждения и невозможность заснуть после пробуждений в течение ночи, поверхностный сон, ранние утренние пробуждения.

Для постановки диагноза ХИ в соответствии с критериями Международной классификации расстройств сна 2014 г. эти жалобы должны возникать не реже 3 ночей в 1 нед и продолжаться не менее 3 мес [1]. Распространенность ХИ варьирует от 6 до 10% во взрослой популяции [2, 3]. Высокая распространенность и негативное влияние на качество жизни пациента и его окружающих обуславливают необходимость поиска эффективного метода лечения ХИ [4]. В течение последних лет международные и национальные клинические рекомендации называют когнитивно-поведенческую терапию инсомнии (КПТ-И) методом первого выбора при ХИ [5, 6]. КПТ-И объединяет несколько методов, направленных на изменение привычек и дисфункциональных убеждений в отношении сна: ограничение времени пребывания в постели, контроль стимуляции, гигиена сна, релаксационные методы, когнитивные техники [7]. Несмотря на длительно сохраняющийся эффект КПТ-И, описанный в многочисленных исследованиях и метаанализах, этот метод остается недоступным для большинства пациентов вследствие нехватки специалистов [8, 9]. Применение гипнотиков коротким курсом является возможной альтернативой, если КПТ-И неэффективна или недоступна [6, 10]. Однако на практике оказывается, что пациенты принимают снотворные препараты почти постоянно. Длительное употребление снотворных приводит к толерантности, злоупотреблению, зависимости от препарата и развитию синдрома отмены при попытке преодоления зависимости [2, 11–13]. В отличие от КПТ-И после окончания курса терапии снотворными препаратами показатели сна часто вновь ухудшаются.

Несмотря на описанные преимущества КПТ-И, 30–40% пациентов не получают клинически значимого эффекта даже на фоне этой терапии [14]. Это диктует необходимость создания доступных методов предоставления знаний о нелекарственной терапии ХИ и поиска целевой группы пациентов, для которых эти методы окажутся действительно эффективными. Решением первой задачи могут стать разработка и внедрение в практику сокращенных или дистанционных курсов КПТ-И. Эффективность коротких курсов поведенческой терапии, включающих только 2–4 сеанса, уже доказана в ряде исследований, однако их недостаточно для однозначной оценки [15]. Для дистанционных методов КПТ-И доказательная база значительно обширнее, что позволяет считать их полноценной альтернативой очному курсу КПТ-И [16, 17].

Выявление целевой группы пациентов для применения разных методов лечения (поиск предикторов эффективности лечения) позволит практикующим врачам делать обоснованное назначение каждому пациенту и быстрее добиваться результата.

Цель исследования – поиск предикторов эффективности двух видов терапии: с применением снотворного средства (зопиклон) и сокращенного варианта КПТ-И.

Дизайн

Для анализа использовалась часть данных проспективного рандомизированного исследования с перекрестным (крессоверным) дизайном, при котором участники, прошедшие первоначальное анкетирование, случайным образом распределялись в группу, получавшую фармакотерапию, или группу, получавшую лечение по структурированной методике терапии инсомнии (СМТ-И), сокращенному варианту КПТ-И. После периода лечения, продолжавшегося 2 нед, пациенты проходили повторное анкетирование и 2-недельный период динамического наблюдения. После периода наблюдения каждая группа повторно оценивалась и получала доступ к тому виду терапии, который до этого не получала. Таким образом, участники каждой группы получали лечение обоими методами, но в различной последовательности. Результаты анализа данных перекрестного исследования, показавшие, что нелекарственная методика не уступала в эффективности зопиклону, опубликованы ранее [18].

Для анализа предикторов эффективности использовались данные первых 3 измерений: первоначального обследования, анкетирования после 1-го курса лечения и после периода динамического наблюдения. Отказ от использования данных, полученных после 2-го курса лечения, обусловлен необходимостью сократить число временных точек для построения моделей прогностического и предикторного анализов до 2 (до и после лечения или до лечения и после периода динамического наблюдения).

Материалы и методы

Интервенции. В исследовании сравнивалось фармакологическое лечение с применением препарата, являющегося агонистом $\alpha 1$ -субъединицы γ -аминомасляной кислоты – ГАМК_A-рецепторов, зопиклона в дозировке 7,5 мг за 30 мин до укладывания в постель в течение 2 нед и лечение с применением СМТ-И, моделью которого стал сокращенный курс поведенческой терапии (Brief behavioral therapy – BBT-I), эффективность которого подтверждена в исследовании D. Buysse и соавт. (2011 г.) [15].

СМТ-И состояла из 2 индивидуальных сессий, проводившихся 1 раз в неделю, в ходе которых с пациентом осуществлялась беседа о механизмах регуляции сна, причинах развития инсомнии и дезадаптивных стратегиях поведения при ней; обсуждение методики ограничения времени пребывания в постели и установление индивидуального режима на основании дневников сна, заполняемых пациентом; обсуждение способов контроля внешней стимуляции, правил гигиены сна и их применимости для участника; выдача памятки, включающей упомянутые принципы; предоставление авторской обучающей записи «Сеанс релаксации и отдыха при бессоннице» специалиста по психопедагогике А.А. Табидзе в качестве релаксационной методики.

Показатели эффективности

Главным показателем эффективности было снижение балла индекса тяжести инсомнии (ИТИ) после лечения, который вычислялся как разница между фоновым баллом и баллом после курса лечения. Также оценивалось снижение этого показателя и после динамического наблюдения, вычисляемое как разница между фоновым баллом и баллом после динамического наблюдения. ИТИ разработан и валидизирован С. Mogin и соавт. [19, 20]. Русскоязычная версия прошла полную апробацию: чувствительность теста составила 90,2%, специфичность – 95,2% [21].

Предикторы. В качестве потенциальных предикторов эффективности лечения использовались демографические, анамнестические данные, полученные путем структурированного опроса при первом визите, полисомнографические данные, результаты анкетирования на первом визите. Полисомнографическое исследование ночного сна проводилось в условиях палаты стационара (без адаптационной ночи) на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4ВП» с регистрацией 6-канальной электроэнцефалограммы, 2 каналов электроокулограммы, 1 канала электромиограммы подбородочных мышц, положения тела в постели с параллельным видеомониторированием. Расшифровка данных проводилась согласно критериям Американской академии медицины сна 2007 г. с добавлениями от 2012 г. [22]. В качестве потенциальных предикторов использовались объективно измеренные латентность сна, эффективность сна, общая продолжительность сна, время бодрствования в течение ночи, доля I–III стадий медленноволнового сна, доля сна с быстрыми движениями глаз, количество пробуждений.

Структурированный опрос включал в себя паспортную часть, фенотипическую оценку жалоб на инсомнию, режима сна, продолжительности и течения заболевания, применявшееся лечение. В качестве потенциальных предикторов использовались следующие переменные: наличие пресомнических, интрасомнических, постсомнических жалоб, продолжительность заболевания, вариант его течения (прогрессирующее, ремиттирующее, без динамики), применение антидепрессантов или агонистов ГАМК_A-рецепторов (бензодиазепины, Z-препараты) в анамнезе.

Анкетирование включало в себя шкалу депрессии Бека, шкалу тревоги Спилбергера, содержащую субшкалы личностной и ситуативной тревожности, Торонтскую алекситимическую шкалу – краткую версию (TAS-20), ИТИ, индекс гигиены сна (ИГС), шкалу дисфункциональных убеждений в отношении сна, Эпвортскую шкалу сонливости [20, 21, 23–26].

Пациенты

Объем выборки – 42 пациента (женщин – 28, мужчин – 14), имеющих диагноз ХИ в соответствии с критериями Международной классификации расстройств сна – 3 [1]. Средний возраст участников составил 50,8±14,7 года (от 29 до 80), средняя продолжительность заболевания – 8,7±8,0 года. Группы были однородны по полу (50% мужчин в 1-й группе против 54% во 2-й) и другим категориальным переменным (наличие пресомнических, интрасомнических, постсомнических жалоб, применение ГАМКергических препаратов или антидепрессантов, вариант течения инсомнии). Количественные показатели: возраст, продолжительность инсомнии, полисомнографические данные, результаты опросников имели нормальное распределение.

Из обследованных пациентов большинство (n=34) предъявляли жалобы на пресомнические нарушения в виде длительного засыпания от 1 до 5–6 ч. Всего 5 пациентов жаловались, что не могут заснуть «всю ночь», 31 пациент жаловался на интрасомнические нарушения в виде частых пробуждений и, реже, поверхностного сна, 28 пациентов предъявляли жалобы на постсомнические нарушения:

ранние пробуждения и отсутствие чувства бодрости утром. У 14 пациентов сочетались все 3 типа жалоб.

При опросе 35 пациентов сообщали, что ранее принимали снотворные препараты (агонисты ГАМК_A-рецепторов, Z-препараты), 20 испытуемых ранее принимали антидепрессанты.

Статистический анализ

Пропущенные значения в наборе данных устранялись методом множественных импутаций (Multivariate Imputation by Chained Equations) с использованием пакета *mise* для R [27, 28]. Для выявления прогностически значимых факторов улучшения и предикторов эффекта лечения использовался регрессионный анализ. Для проверки значимости влияния на главный показатель эффективности брались фоновые демографические, анамнестические, полисомнографические и анкетные показатели. В связи с тем, что фоновый показатель ИТИ оказывал значимый эффект на зависимую переменную, он включен во все модели прогностического и предикторного анализа в качестве ковариаты.

Для прогностического анализа строились линейные однофакторные регрессионные модели зависимости изменения ИТИ (ИТИ в фоне – ИТИ после курса терапии) от фоновых демографических, анамнестических, полисомнографических и анкетных данных. Модели, построенные в рамках прогностического анализа, имели вид ИТИ_изменение~ИТИ_t0+Предиктор. Модели предикторного анализа эффекта от лечения были многофакторными и включали, помимо фоновых показателей, их взаимодействие с группой лечения, что позволило выявить, зависели ли изменения ИТИ от вида терапии. Эти модели имели следующий вид: ИТИ_изменение~ИТИ_t0+Предиктор×группа. Для моделей, в которых величина статистической значимости эффекта взаимодействия (*p*) была ниже 0,1, построены графики взаимодействия, которые позволили изучить направление взаимодействия [29].

Результаты

Прогностический анализ. Прогностически значимыми для снижения ИТИ сразу после лечения (через 2 нед) оказались следующие факторы. Больше количество пробуждений в течение ночи, измеренное при полисомнографии, предсказывало лучший результат. Каждое пробуждение соотносилось со снижением ИТИ на 0,2202 пункта (*p*=0,05). Более высокий исходный уровень депрессии, наоборот, предсказывал более низкий эффект: каждый балл по шкале депрессии Бека предсказывал менее выраженное снижение ИТИ на 0,233 пункта (*p*=0,047).

Для снижения ИТИ после периода наблюдения прогностически значимыми оказались другие факторы. Больший возраст достоверно ухудшал прогноз: каждый дополнительный год ухудшал показатель эффективности на 0,2 пункта (*p*=1,55e-06). Более поверхностный сон за счет увеличения представленности I стадии медленного сна оказался предиктором лучшего ответа. С увеличением представленности I стадии на 1% результат улучшался на 0,55 пункта (*p*=0,039). Характеристики моделей представлены в табл. 1, 2.

Предиктивный анализ. Статистически значимый эффект взаимодействия обнаружен только для моделей, оценивающих эффект сразу после лечения. Для выявленных предикторов построены графики взаимодействия.

Пациенты, не предъявлявшие жалоб на проблемы с засыпанием на этапе включения в исследование, попав в группу СМТ-И, показывали значительно лучший результат, чем в группе лекарственной терапии. Если среди жалоб участников были трудности засыпания, то эффект в обеих группах значительно не отличался (рис. 1).

Пациенты в группе СМТ-И лучше отвечали на терапию, если никогда раньше не принимали агонисты ГАМК.

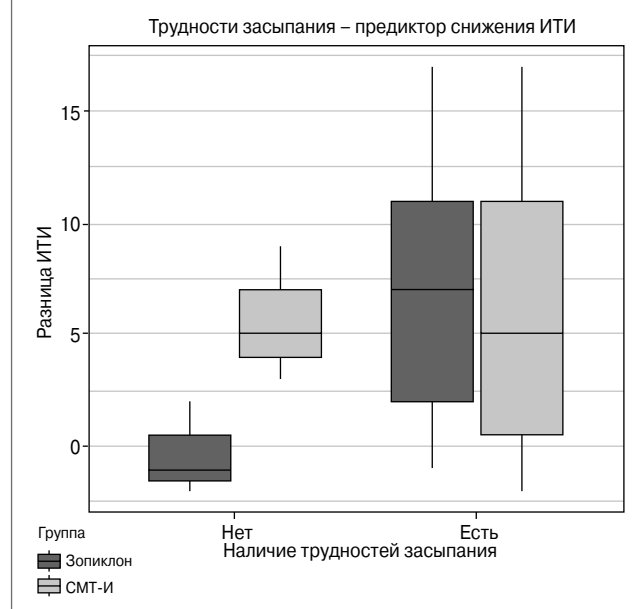
Таблица 1. Результаты регрессионного анализа эффекта терапии сразу после окончания курса

	Прогностический анализ		Предиктивный анализ	
	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка)	p	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка)	p
Intercept	-5,92 (3,19)	–		–
Пол	0,29 (1,52)	0,850	0,77 (3,09)	0,803
Возраст, лет	-0,04 (0,05)	0,376	-0,11 (0,10)	0,280
Пресомнические жалобы	2,07 (2,16)	0,343	-9,43 (4,16)	0,029*
Интрасомнические жалобы	-1,17 (1,73)	0,504	-2,55 (3,55)	0,476
Постсомнические жалобы	-1,68 (1,59)	0,297	3,58 (3,36)	0,293
Течение инсомнии:				
ремиттирующее	1,36 (2,06)	0,512	-9,08 (5,59)	0,112
прогрессирующее	-0,61 (2,09)	0,774	-4,40 (5,69)	0,443
Продолжительность инсомнии, лет	0,09 (0,09)	0,348	0,10 (0,21)	0,627
Прием ГАМКергических препаратов	-0,99 (1,59)	0,537	-6,27 (3,10)	0,050*
Прием антидепрессантов	-1,64 (1,41)	0,252	-1,71 (2,87)	0,554
Эффективность сна, %	0,05 (0,04)	0,262	-0,08 (0,09)	0,366
Латентность сна, мин	0,004 (0,02)	0,839	0,03 (0,04)	0,474
Время бодрствования в течение ночи, мин	-0,01 (0,01)	0,311	-0,01 (0,02)	0,630
Количество пробуждений	0,22 (0,12)	0,050*	0,07 (0,23)	0,763
Представленность I стадии медленного сна	0,30 (0,24)	0,222	0,41 (0,49)	0,406
Представленность II стадии медленного сна	0,005 (0,08)	0,945	0,07 (0,16)	0,655
Представленность III стадии медленного сна	-0,08 (0,10)	0,397	-0,05 (0,20)	0,810
Представленность быстрого сна	-0,03 (0,11)	0,796	-0,02 (0,23)	0,933
Продолжительность сна, ч	0,09 (0,43)	0,830	0,35 (0,88)	0,694
Шкала депрессии Бека	-0,23 (0,11)	0,047*	-0,13 (0,26)	0,602
Субшкала ситуативной тревожности, шкала тревоги Спилбергера	-0,04 (0,09)	0,647	-0,13 (0,26)	0,602
Субшкала личностной тревожности, шкала тревоги Спилбергера	-0,18 (0,10)	0,074	0,01 (0,18)	0,964
Алекситимия	-0,12 (0,06)	0,057	0,07 (0,12)	0,551
Эпвортская шкала сонливости	0,15 (0,21)	0,464	1,07 (0,58)	0,070
Шкала дисфункциональных убеждений о сне	-0,05 (0,03)	0,076	-0,03 (0,06)	0,637
ИГС	-0,07 (0,11)	0,558	0,12 (0,24)	0,624

Примечание. В предиктивном анализе коэффициент регрессии показан для взаимодействия предиктора с группой лечения.

*Статистически значимый эффект $p < 0,05$.

Рис. 1. Трудности засыпания – предиктор снижения ИТИ в разных группах лечения. Диаграмма отражает разброс показателя эффективности (снижение ИТИ после курса лечения) в группах, получавших фармакотерапию и СМТ-И, в зависимости от того, отмечали пациенты трудности засыпания или нет: медиану, 25, 75-й перцентили, минимальное и максимальные значения.



Пациенты, никогда не принимавшие агонисты ГАМК, значительно лучше отвечали на СМТ-И, чем на фармакотерапию (рис. 2).

У пациентов с высоким первоначальным уровнем дневной сонливости эффект от зопиклона был меньше, а от СМТ-И – достоверно больше. При низком базовом уровне сонливости эффект от лечения не различался (рис. 3).

Количественные характеристики всех моделей предиктивного анализа представлены в табл. 1, 2.

Обсуждение

Вопрос о том, каков портрет пациента, который получит наилучший эффект от КПТ-И, уже не раз поднимался в научной литературе. Большинство исследований, в которых проводился поиск предикторов ответа, включало в анализ демографические показатели, такие как пол, возраст, национальная принадлежность, образование, уровень дохода, и не продемонстрировало их статистически значимого эффекта на результат лечения. В отношении влияния некоторых факторов получены противоречивые результаты. Так, результаты ряда исследований показывают, что КПТ-И более эффективна у людей старшего возраста [30–32], однако есть и доказывающие обратное [33, 34]. Такие же противоречивые данные получены и в отношении уровней тревоги и депрессии как предиктивного фактора [30, 31, 35–37]. Проведенный нами анализ показывает, что старший возраст и более высокий уровень депрессии предсказывали худший ответ на терапию вне зависимости от вида лечения.

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа эффекта терапии сразу после периода динамического наблюдения

	Прогностический анализ		Предиктивный анализ	
	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка)	p	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка)	p
Intercept	-7,29 (3,54)	–	–	–
Пол	2,99 (1,62)	0,073	0,99 (3,28)	0,765
Возраст, лет	-0,24 (0,04)	1,55e-06*	-0,07 (0,09)	0,401
Пресомнические жалобы	-0,19 (2,43)	0,937	-3,87 (4,90)	0,434
Интрасомнические жалобы	-0,15 (1,94)	0,939	-1,03 (3,98)	0,797
Постсомнические жалобы	-0,71 (1,78)	0,692	4,43 (3,78)	0,248
Течение инсомнии:				
ремиттирующее	0,99 (2,33)	0,673	1,09 (6,55)	0,869
прогрессирующее	0,39 (2,36)	0,868	0,63 (6,67)	0,925
Продолжительность инсомнии, лет	-0,17 (0,10)	0,099	0,24 (0,23)	0,307
Прием ГАМКергических препаратов	-2,66 (1,73)	0,132	-5,28 (3,43)	0,130
Прием антидепрессантов	-1,74 (1,57)	0,273	1,10 (3,20)	0,733
Эффективность сна, %	0,03 (0,05)	0,480	0,01 (0,10)	0,901
Латентность сна, мин	-0,01 (0,02)	0,657	-0,01 (0,05)	0,854
Время бодрствования в течение ночи, мин	-0,01 (0,01)	0,796	-0,01 (0,02)	0,578
Количество пробуждений	0,14 (0,13)	0,260	0,33 (0,26)	0,204
Представленность I стадии медленного сна	0,55 (0,26)	0,039*	0,37 (0,53)	0,487
Представленность II стадии медленного сна	-0,11 (0,08)	0,186	-0,14 (0,17)	0,424
Представленность III стадии медленного сна	0,14 (0,11)	0,197	0,14 (0,22)	0,520
Представленность быстрого сна	-0,08 (0,12)	0,500	0,13 (0,25)	0,608
Продолжительность сна, ч	0,38 (0,48)	0,430	0,59 (0,96)	0,545
Шкала депрессии Бека	-0,20 (0,13)	0,121	-0,26 (0,29)	0,367
Субшкала ситуативной тревожности, шкала тревоги Спилбергера	-0,04 (0,10)	0,647	0,14 (0,20)	0,481
Субшкала личностной тревожности, шкала тревоги Спилбергера	-0,20 (0,11)	0,077	0,01 (0,21)	0,966
Алекситимия	-0,06 (0,06)	0,357	0,11 (0,14)	0,443
Эпвортская шкала сонливости	0,04 (0,23)	0,853	0,10 (0,67)	0,885
Шкала дисфункциональных убеждений о сне	-0,05 (0,03)	0,159	-0,02 (0,06)	0,709
ИГС	0,19 (0,12)	0,129	-0,09 (0,26)	0,728

Примечание. В предиктивном анализе коэффициент регрессии показан для взаимодействия предиктора с группой лечения.

*Статистически значимый эффект $p < 0,05$.

Рис. 2. Лечение агонистами ГАМК в анамнезе – предиктор снижения ИТИ в разных группах лечения. Диаграмма отражает разброс показателя эффективности (снижение ИТИ после курса лечения) в группах, получавших фармакотерапию и СМТ-И, в зависимости от того, принимали пациенты в прошлом агонисты ГАМК-рецепторов или нет: медиану, 25, 75-й проценти, минимальное и максимальное значения.

Лечение агонистами ГАМК-рецепторов – предиктор снижения ИТИ

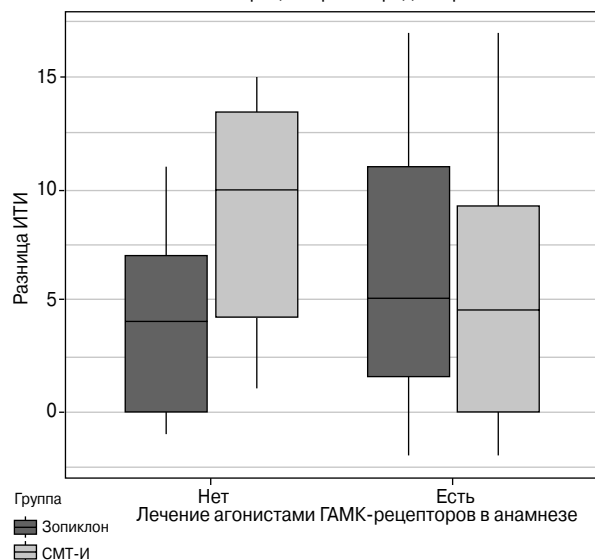
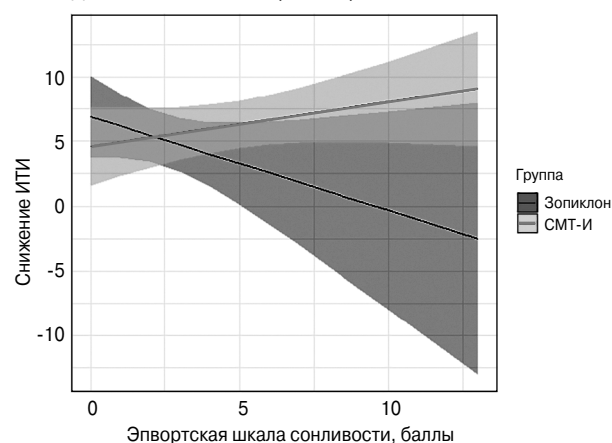


Рис. 3. Дневная сонливость – предиктор снижения ИТИ в разных группах лечения. Линии регрессии на графике отражают зависимость показателя эффективности (снижение ИТИ после курса лечения) в группах, получавших фармакотерапию и СМТ-И, от фонового уровня сонливости по Эпвортской шкале сонливости. Закрашенная область вокруг линий регрессии отражает 95% доверительный интервал.

Дневная сонливость – предиктор снижения ИТИ



Высокий уровень тяжести инсомнии стабильно оказывался предиктором лучшего ответа на лечение, что показано во многих исследованиях; это может быть связано с более высокой мотивацией к лечению [30, 36, 38]. В описанном статистическом анализе значимый эффект базового

уровня ИТИ учитывался в качестве ковариаты в моделях для других предикторов. Другие ожидаемые предикторы эффекта – исходный высокий уровень дисфункциональных убеждений в отношении сна, неправильные привычки сна. Эти факторы являются мишенью КПТ-И, поэтому неудивительно, что воздействие на них сопряжено с наличием клинического эффекта.

Фенотип инсомнии также может оказаться предиктором эффективности лечения. В 2009 г. появилась гипотеза о том, что инсомния с объективно короткой продолжительностью сна ассоциирована с физиологической гиперактивацией и хуже поддается терапии КПТ-И в отличие от инсомнии с нормальной продолжительностью сна [39]. Позже она нашла подтверждение в нескольких исследованиях [36, 40]. В нашем анализе из объективных показателей сна только количество пробуждений в течение ночи и доля I стадии медленноволнового сна оказались прогностически значимыми факторами улучшения. Это может быть связано с тем, что оба вида терапии влияют на глубину сна: снотворный препарат зопиклон за счет воздействия на рецепторы ГАМК, а СМТ-И – за счет увеличения давления сна. Клиническая значимость этой находки была бы подтверждена выявлением значимого эффекта субъективных жалоб на поверхностный сон с частыми пробуждениями, однако интрасомнические жалобы не оказали значимого эффекта на изменение ИТИ. Результаты нашего анализа обращают внимание на паттерн субъективных инсомнических жалоб. Пациенты, отмечавшие трудности засыпания, хуже отвечали на СМТ-И, чем участники, не испытывавшие проблем с засыпанием. Это может объясняться тем, что такой паттерн жалоб часто связан с руминированием (длительным повторением одних и тех же размышлений), беспокойством о последствиях бессонницы. Для таких пациентов более эффективной могла бы оказаться длительная КПТ-И с переоценкой и реструктуризацией паттернов негативного мышления. Оценка наличия и частоты жалоб на трудности засыпания может быть быстро проведена на первичном приеме и поможет врачу определить предпочтительный способ лечения – сокращенный вариант терапии или развернутая КПТ-И.

Исследование опыта применения агонистов ГАМК как предиктора эффекта показало, что наилучший ответ на лечение наблюдался у пациентов, никогда не применявших таких препаратов и рандомизированных в группу СМТ-И. Это может объясняться тем, что названную подгруппу составляли люди, изначально искавшие способ справиться с проблемой инсомнии без применения лекарств. Это повышало их мотивацию к лечению нелекарственными методами. Таким образом, отсутствие опыта применения агонистов ГАМК пациентами может свидетельствовать в пользу того, что начинать терапию желательно с нелекарственных методов, однако это требует дальнейшего экспериментального подтверждения.

Хороший эффект СМТ-И у подгруппы участников с высокой дневной сонливостью можно объяснить тем, что эти пациенты действительно могли спать днем, что усиливало нарушения ночного сна. Базовая рекомендация в рамках проводимого курса СМТ-И – исключить дневной сон и установить четкие рамки пребывания в постели – позволила нормализовать их режим и улучшить ночной сон за счет этого. Наличие дневного сна у пациента может быть показанием для направления на курс нелекарственной терапии, в ходе которой ему будут разъяснены механизмы сна и принципы ограничения времени в постели.

Ограничениями данного исследования стали небольшой объем выборки и отсутствие группы контроля, которая не получала никакого лечения. Подтверждение значимости выявленных предикторов и прогностических факторов улучшения возможно при проведении исследований КПТ-И с большим числом участников и большей продолжительности.

Заключение

По данным проведенного нами ранее исследования, а также по результатам исследований других авторов и мета-анализов нелекарственные методы лечения ХИ не уступают в эффективности снотворным препаратам [14, 18, 41]. Отсроченные результаты методик КПТ-И оказываются эффективнее лекарственной терапии, так как они корректируют дисфункциональные убеждения относительно сна, связанные с ними поведенческие факторы, чем защищают от рецидива инсомнии. К преимуществам нелекарственной терапии относится отсутствие побочных эффектов, риска развития привыкания и злоупотребления. В связи с этим в международных клинических рекомендациях по лечению ХИ метод КПТ-И имеет наивысшие показатели доказательности и клинической эффективности – IA [5]. Для повышения доступности методов КПТ-И для пациентов создаются сокращенные методики или онлайн-курсы, позволяющие осваивать КПТ-И даже в отдаленных регионах.

Существующие метаанализы исследований, сравнивающих онлайн-КПТ-И с группами контроля, свидетельствуют о высокой эффективности удаленного подхода к терапии [16]. При сравнении величины эффекта (Hedges's g) онлайн-КПТ-И с индивидуальной или групповой КПТ-И статистически значимых различий практически не выявляется [17]. В настоящее время нами проводится исследование эффективности программы онлайн-КПТ-И на русском языке и поиск предикторов ответа на такое лечение [42].

Несмотря на высокую эффективность очных и онлайн-форм КПТ-И, около 30% пациентов остаются резистентными даже к этим видам лечения [14]. Это создает необходимость уже при первом обращении пациента понимать, какой метод с наибольшей вероятностью приведет к успеху. Результаты данного исследования представляют информацию о том, какие факторы влияют на успех разных подходов к лечению. Их понимание облегчает выбор модальности терапии и приводит к снижению затрат на лечение. Необходимы дальнейшие исследования возможностей и предикторов эффективности различных подходов КПТ-И: сокращенных методов, дистанционных форм КПТ-И. В результате это позволит создать алгоритм действий для практикующего врача, в котором назначение разных вариантов КПТ-И будет определяться наличием соответствующих клинических и нейрофизиологических предикторов. Наиболее важным здесь является решение о назначении сокращенного (2–4 нед) или полного (6–8 нед) курса КПТ-И. Также это позволит определять необходимость добавления снотворных препаратов к курсу психологической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

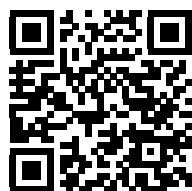
Литература/References

1. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Голеньков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111:64-7 [Golenkov AV, Poluektov MG. Prevalence of sleep disorders in citizens of Chuvash Republic (results from complete interview study). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111:64-7 (in Russian)].
3. Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, et al. Insomnia, Comorbidity, and Risk of Injury Among Insured Americans: Results from the America Insomnia Survey. *Sleep*. 2012;35(6):825-34. DOI:10.5665/sleep.1884
4. Morin CM, Leblanc M, Daley M, et al. Epidemiology of insomnia: Prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med*. 2006;7:123-30. DOI:10.1016/j.sleep.2005.08.008
5. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2016;2:41-51 [Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, et al. Project of

- clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2016;241-51 (in Russian)].
6. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700. DOI:10.1111/jsr.12594
 7. Edinger JD, Carney CE. Overcoming insomnia: A cognitive-behavioral therapy approach, therapist guide. Oxford University Press, 2014.
 8. Currie CL, Kuzmina MV, Nadyuk RI. The Counseling Profession in Russia: Historical Roots, Current Trends, and Future Perspectives. *J Couns Dev*. 2012;90:488-93. DOI:10.1002/j.1556-6676.2012.00060.x
 9. World Health Organisation. Global Health Observatory (GHO) data. 2018. Available at: <https://www.who.int/data/gho>. Accessed: 30.08.2021.
 10. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010;24(11):1577-601. DOI:10.1177/0269881110379307
 11. Everitt H, McDermott L, Leydon G, et al. GPs' management strategies for patients with insomnia. *Br J Gen Pract*. 2014;64(619):e112-9. DOI:10.3399/bjgp14X677176
 12. Weaver MF. Prescription Sedative Misuse and Abuse. *Yale J Biol Med*. 2015;88:247-56.
 13. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings, NSDUH Series H-48, HHS Publication No. (SMA) 14-4863. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2014.
 14. Morin CM, Vallières A, Guay B, et al. Cognitive Behavioral Therapy, Singly and Combined With Medication, for Persistent Insomnia: a Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(19):2005-15. DOI:10.1001/jama.2009.682
 15. Buysse DJ, Germain A, Moul DE, et al. Efficacy of Brief Behavioral Treatment for Chronic Insomnia in Older Adults. *Arch Intern Med*. 2011;171(10):887-95. DOI:10.1001/archinternmed.2010.535
 16. Seyffert M, Lagisetty P, Landgraf J, et al. Internet-delivered cognitive behavioral therapy to treat insomnia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149139. DOI:10.1371/journal.pone.0149139
 17. Zachariae R, Lyby MS, Ritterband LM, O'Toole MS. Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2016;30:1-10. DOI:10.1016/j.smrv.2015.10.004
 18. Пчелина П.В., Табидзе А.А., Полуэтов М.Г. Сравнительное исследование эффективности когнитивно-поведенческой терапии и зопиклона при хронической инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(2):48-55 [Pchelina PV, Tabidze AA, Poluektov MG. Comparative study of effectiveness of cognitive-behavior therapy and zopiclone for chronic insomnia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvyuski*. 2017;117(2):48-55 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20171174248-55
 19. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001;2(4):297-307. DOI:10.1016/S1389-9457(00)00065-4
 20. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The insomnia severity index: Psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601-8. DOI:10.1093/sleep/34.5.601
 21. Рассказова Е.И. Нарушения психологической саморегуляции при невротической инсомнии: дис. ... канд. психол. наук. М.: Изд-во МГУ, 2008 [Rasskazova EI. Narusheniia psikhologicheskoi samoregulatsii pri nevroticheskoi insomnii: dis. ... kand. psikh. nauk. Moscow: MSU Publishing, 2008 (in Russian)].
 22. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619. DOI:10.5664/jcsm.2172
 23. Beck AT, Steer RA, Brown G. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio: TX: Psychological Corporation, 1996.
 24. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
 25. Bagby M, Parker JDA, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale – I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res*. 1994;38(1):23-32. DOI:10.1016/0022-3999(94)90005-1
 26. Mastin DF, Bryson J, Corwyn R. Assessment of sleep hygiene using the sleep hygiene index. *J Behav Med*. 2006;29(3):223-7. DOI:10.1007/s10865-006-9047-6
 27. Van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn CGM. Mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(3):1-67. DOI:10.18637/jss.v045.i03
 28. Wulf JN, Ejlskov L. Multiple Imputation by Chained Equations in Praxis: Guidelines and Review. *Electronic J Business Res Methods*. 2017;15(1):41-56.
 29. Harrell FE. Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. Switzerland: Springer International Publishing, 2015. DOI:10.1007/978-3-319-19425-7_10
 30. Espie CA, Inglis SJ, Harvey L. Predicting clinically significant response to cognitive behavior therapy for chronic insomnia in general medical practice: Analyses of outcome data at 12 months posttreatment. *J Consult Clin Psychol*. 2001;69(1):58-66. DOI:10.1037//0022-006X.69.1.58
 31. Batterham PJ, Christensen H, Mackinnon AJ, et al. Trajectories of change and long-term outcomes in a randomised controlled trial of internet-based insomnia treatment to prevent depression. *BJPsych Open*. 2017;3(5):228-35. DOI:10.1192/bjpo.bp.117.005231
 32. Cui R, Fiske A. Predictors of treatment attendance and adherence to treatment recommendations among individuals receiving Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Cogn Behav Ther*. 2020;49(2):113-9. DOI:10.1080/16506073.2019.1586992
 33. Alpers J, Biglan A. Self-administered treatment of sleep onset insomnia and the importance of age. *Behav Ther*. 1979;10(3):347-56. DOI:10.1016/S0005-7894(79)80024-6
 34. Lovato N, Lack L, Kennaway DJ. Comparing and contrasting therapeutic effect of cognitive-behavior therapy for older adults suffering from insomnia with short and long objective sleep duration. *Sleep Med*. 2016;4:4-12. DOI:10.1016/j.sleep.2016.04.001
 35. Blom K, Jernelöv S, Kraepelien M, et al. Internet Treatment Addressing either Insomnia or Depression, for Patients with both Diagnoses: A Randomized Trial. *Sleep*. 2015;38(2):267-77. DOI:10.5665/sleep.4412
 36. Troxel WM, Conrad TS, Germain A, Buysse DJ. Predictors of treatment response to brief behavioral treatment of insomnia (BBTI) in older adults. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(12):1281-9. DOI:10.5664/jcsm.3270
 37. Van de Laar M, Pevernagie D, van Mierlo P, Overeem S. Psychiatric Comorbidity and Aspects of Cognitive Coping Negatively Predict Outcome in Cognitive Behavioral Treatment of Psychophysiological Insomnia. *Behav Sleep Med*. 2015;13(2):140-56. DOI:10.1080/15402002.2013.845781
 38. Van Houdenhove L, Buysse B, Gabriëls L, Van Den Bergh O. Treating primary insomnia: Clinical effectiveness and predictors of outcomes on sleep, daytime function and health-related quality of life. *J Clin Psychol Med Settings*. 2011;18(3):312-21. DOI:10.1007/s10880-011-9250-7
 39. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, et al. Insomnia with Objective Short Sleep Duration is Associated with a High Risk for Hypertension. *Sleep*. 2009;32(4):491-7. DOI:10.1093/sleep/32.4.491
 40. Bathgate CJ, Edinger JD, Krystal AD. Insomnia patients with objective short sleep duration have a blunted response to cognitive behavioral therapy for Insomnia. *Sleep*. 2017;40(1):zsw012. DOI:10.1093/sleep/zsw012
 41. Smith MT, Perlis ML, Park A, et al. Comparative Meta-Analysis of Pharmacotherapy and Behavior Therapy for Persistent Insomnia. *Am J Psychiatry*. 2002;159:5-11. DOI:10.1176/appi.ajp.159.1.5
 42. Pchelina P, Poluektov M, Berger T, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of internet-based cognitive behavioral therapy for insomnia in clinical settings. *Front Psychiatry*. 2020;11:838. DOI:10.3389/fpsy.2020.00838

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Нарушения сна у пациентов с COVID-19

М.А. Самушия^{✉1}, Н.В. Миронова¹, М.Г. Полуэктов²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Расстройства сна часто сопровождают COVID-19 и наблюдаются в структуре постковидного синдрома. Часть нарушений сна, которые регистрируются в группе больных, госпитализированных в связи с COVID-19, можно отнести к острым формам инсомнии. Такой вариант нарушений сна связан с особыми условиями, в которые помещается пациент при госпитализации, и является кратковременным. Другая часть регистрируемых нарушений сна выступает в рамках тревожно-депрессивной симптоматики, диагностируемой у больных с COVID-19. Эта симптоматика может быть квалифицирована в рамках нозогений – психогенных расстройств, манифестирующих в связи с диагностикой коронавирусной инфекции; соматогений – психопатологических состояний, возникающих в результате патологического воздействия на центральную нервную систему соматических вредностей и неврологических осложнений COVID-19; ятрогений – психических расстройств, манифестирующих в связи с приемом медикаментов. В настоящее время накапливаются сведения о влиянии качества сна на степень тяжести течения COVID-19 и эффективность лечения постковидного синдрома. В обзоре представлены актуальные сведения о нарушениях сна у пациентов с COVID-19 и принципы их терапии.

Ключевые слова: инсомния, COVID-19, постковидный синдром, нарушения сна

Для цитирования: Самушия М.А., Миронова Н.В., Полуэктов М.Г. Нарушения сна у пациентов с COVID-19. Consilium Medicum. 2021;23(11):825–828. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201256

REVIEW

Sleep disorders in patients with COVID-19

Marina A. Samushiya^{✉1}, Natalia V. Mironova¹, Mikhail G. Poluektov²

¹Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Sleep disorders often accompany COVID-19 and are a part of post-COVID syndrome. Some of the sleep disorders that occur in patients hospitalized for COVID-19 can be attributed to acute forms of insomnia. This type of sleep disorders is due to special conditions associated with hospitalization, and is short-term. Other sleep disorders appear as a part of anxiety-depressive symptoms diagnosed in patients with COVID-19. These symptoms can be classified as nosogenies – psychogenic disorders that are associated with diagnosis of coronavirus infection; somatogenies – psychopathological conditions resulting from pathological effects on the central nervous system of somatic and neurological complications of COVID-19; iatrogenies – mental disorders that occur due to the intake of medication. Currently, information on the impact of sleep quality on the severity of COVID-19 and the effectiveness of treatment for post-COVID syndrome is accumulating. This review provides up-to-date information on sleep disorders in patients with COVID-19 and the principles of their therapy.

Keywords: insomnia, COVID-19, post-COVID syndrome, sleep disorders

For citation: Samushiya MA, Mironova NV, Poluektov MG. Sleep disorders in patients with COVID-19. Consilium Medicum. 2021;23(11):825–828. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201256

Введение

Расстройства сна, по данным многочисленных исследований, часто сопровождают симптомы COVID-19, а также наблюдаются в период реконвалесценции. В работе китайских коллег было продемонстрировано увеличение частоты диагностики клинической бессонницы с 14,6 до 20% за период первой волны новой коронавирусной инфекции [1]. Согласно базе Express Scripts с февраля по март 2020 г. в США количество рецептов на снотворные препараты увеличилось на 14,8%. По данным Всемирной ор-

ганизации здравоохранения, нарушения сна у пациентов с COVID-19 часто возникают в связи с особыми условиями, в которые помещается пациент при госпитализации в связи с новой коронавирусной инфекцией (изоляция в красной зоне, нахождение в круглосуточно освещаемой реанимации, многоместные палаты и т.д.), лекарственной терапией, которая может влиять на сон, вызывая его дисфункцию, а также проявлениями тревожно-фобических расстройств, в структуре которых могут быть представлены нарушения сна.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Самушия Марина Антиповна** – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе, зав. каф. психиатрии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: nmiro@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-3681-9977

Миронова Наталья Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0002-3096-4340

Полуэктов Михаил Гурьевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6215-0918

✉ **Marina A. Samushiya** – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. E-mail: nmiro@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-3681-9977

Natalia V. Mironova – Cand. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3096-4340

Mikhail G. Poluektov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-6215-0918

В работе S. Bhat и соавт. (2021 г.) описаны типы нарушения сна при COVID-19 [2]:

- бессонница: острая и стойкая;
- синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС);
- нарушения циркадного ритма сна-бодрствования;
- чрезмерная дневная сонливость, связанная с нарушением сна и бодрствования (функциональная или структурная дисфункция центральной нервной системы);
- посттравматическая дисфункция сна (новое начало или повторное возникновение предыдущего посттравматического стрессового расстройства);
- ненормальные сны (кошмары);
- преходящий синдром беспокойных ног, связанный с бессонницей.

Введенные R. Gupta и соавт. термины «коронасомния» или «COVID-сомния» были предложены для обозначения совокупности симптомов дисфункции сна, таких как бессонница, нарушение непрерывности сна, изменения в цикле сна-бодрствования, ощущение невозможности заснуть (ухудшение его качества), возникающие либо из-за стрессов, связанных со страхом самого вируса, либо из-за психосоциального воздействия на повседневную жизнь (например, потеря работы, финансовые проблемы, социальная изоляция в результате карантина или фактические медицинские и психологические последствия заражения COVID-19) [3].

Нарушения сна в остром периоде

Имеются довольно ограниченные данные о нарушениях сна у пациентов с диагностированным COVID-19 независимо от его течения (бессимптомный или симптоматический, с госпитализацией, у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии из-за дыхательной недостаточности и т.п.). В работе отечественных исследователей, которые проанализировали распространенность психоэмоциональных расстройств среди больных, госпитализированных в стационар в связи с новой коронавирусной инфекцией, были получены результаты, подтверждающие положительную корреляцию различных компонентов сна (субъективное качество сна, время его наступления, использование медикаментов для сна) с клинически значимым уровнем тревоги и депрессии, а такие показатели, как активность в течение дня, дневная сонливость, имели положительную корреляцию с патологической тревогой [4]. С. Goldstein и соавт. при обследовании 572 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, оценили распространенность бессонницы, которая составила 11%. В частности, они также обнаружили, что распространенность СОАС в этой группе составляла 19,8%, а распространенность синдрома беспокойных ног (недавно переименованного в болезнь Уиллиса–Экбома) или периодических движений конечностей во время сна – 3,9% [5].

В настоящее время накапливаются сведения о влиянии качества сна на степень тяжести течения COVID-19. J. Zhang и соавт. [6] провели ретроспективное одноцентровое когортное исследование для изучения влияния качества сна на выздоровление от лимфопении и других клинических исходов у госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19, поступивших в период с 25 января по 15 марта 2020 г. Для оценки качества сна использовались опросник Ричардса–Кэмпбелла и Питтсбургский индекс качества сна. Всего в это исследование были включены 135 пациентов (60 больных без нарушений сна и 75 – с выявленными нарушениями). По сравнению с пациентами без нарушений сна пациенты с нарушениями сна имели более низкое абсолютное количество лимфоцитов и повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам; 12% «плохо спящих» нуждались в помещении в отделение интенсивной терапии, в то время как никто из пациентов, у которых не отмечалось нарушений

сна, в этом не нуждался. «Плохо спящие» имели большую продолжительность пребывания в больнице по сравнению с теми, кто спал хорошо (33 дня против 25 дней). На основании этого авторы предположили, что плохой сон связан с большей восприимчивостью к инфекции COVID-19 и худшим клиническим течением среди госпитализированных пациентов, однако причинно-следственная связь остается неуточненной [6]. Представлены данные о том, что СОАС является фактором риска для госпитализации, поступления в отделение интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких и смерти у пациентов, инфицированных COVID-19 [7]. Некоторые авторы сообщают, что пациенты с тяжелым СОАС имеют более чем двойной риск заражения COVID-19 по сравнению с больными легкой формой заболевания [8, 9].

Постковидный синдром и нарушения сна

Расстройства сна в структуре постковидного синдрома также являются предметом активного обсуждения. Данные по распространенности нарушений сна в постковидном периоде представлены в крупном китайском исследовании, которое охватило 1733 пациента, выписанных после госпитализации по поводу COVID-19 (среднее время наблюдения после появления симптомов составляло 186 дней). Наиболее частыми симптомами в постковидном периоде были утомляемость или мышечная слабость (у 63%), нарушения сна (у 26%); тревога или депрессия наблюдались у 23% пациентов [10].

Можно констатировать высокую частоту встречаемости нарушений сна у контингента больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Часть этих нарушений, возникающих в период госпитализации в связи с COVID-19, можно отнести к острым формам (кратковременной) инсомнии согласно Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра. Такой вариант нарушений сна наблюдается в сроки 1–3 мес от начала заболевания и связан с особыми условиями, в которые помещается пациент при госпитализации в связи с новой коронавирусной инфекцией. Особенностью этой формы инсомнии является то, что при прекращении стрессового воздействия или по мере адаптации к нему наблюдается уменьшение выраженности расстройства сна.

Часть регистрируемых нарушений сна выступает в рамках тревожно-депрессивной симптоматики, диагностируемой у больных с COVID-19. В таких случаях инсомния является одним из симптомов психоэмоционального расстройства. Распространенность психических расстройств у пациентов с COVID-19 составляет от 20 до 40%. Спектр представлен тревожно-депрессивными расстройствами, которые можно квалифицировать в рамках нозогений – психогенных расстройств, манифестирующих в связи с диагностикой острой респираторной вирусной инфекции (провоцирующие факторы: семантика, клинические проявления, особые условия нахождения в стационаре, стигматизация и др.); соматогений (соматогенные депрессии, симптоматические психозы) – психопатологических состояний, возникающих в результате патологического воздействия на центральную нервную систему соматических вредностей (как в результате непосредственного поражения центральной нервной системы вирусом, так и опосредованно, в связи с формированием полиорганной недостаточности), неврологических осложнений COVID-19, протекающих с психическими расстройствами (энцефалопатии/энцефалит и др.); ятрогений – психических расстройств, манифестирующих в связи с приемом медикаментов, вызывающих психические нарушения [11, 12]. В структуре клинически завершённых психических расстройств у пациентов с COVID-19 выявляются как трудности засыпания, так и характерные для депрессии ранние пробуждения с невозможностью вновь уснуть, тревожное

беспокойство при ночном пробуждении, тягостное душевное состояние в ранние утренние часы. Таким пациентам свойственно отсутствие чувства сна, у них нередко формируется патологический страх перед наступлением ночи и последующей бессонницей [4].

Еще одной клинической формой бессонницы, возникающей как в острый период коронавирусной инфекции, так и в период реконвалесценции, является инсомния при приеме лекарственных или других препаратов. Она возникает как на фоне приема, так и после отмены некоторых субстанций, влияющих на сон. Нарушения сна могут вызывать следующие лекарственные препараты:

- антидепрессанты (флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, флувоксамин, венлафаксин, дулоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы);
- психостимуляторы (кофеин, эфедрин, производные коки);
- α -адреномиметики (псевдоэфедрин, фенилэфрин, фенилпропаноламин);
- гипотензивные препараты (клонидин, β -адреноблокаторы);
- гиплипидемические средства (статины, фибраты, холестирамин);
- бронходилататоры (теофиллин, тербуталин);
- противовирусные, антибактериальные препараты (изониазид, пенициллин, интерфероны).

Подходы к терапии

Лечение инсомнии включает воздействие на основное заболевание, рациональную психотерапию, применение разных методик релаксации.

Три важных фактора, которые могут повлиять на выбор соответствующего снотворного препарата для пациентов с COVID-19, включают: возможное взаимодействие снотворных препаратов с распространенными лекарственными средствами при лечении COVID-19; угнетение дыхания, вызванное снотворными препаратами; влияние эффекта повреждения печени, вызванного лекарственной терапией COVID-19, на метаболизм снотворных препаратов. При острой (адаптационной) инсомнии, возникающей в начале коронавирусной инфекции, оправданно применение снотворных препаратов. Одной из групп препаратов первой линии, используемых при кратковременных расстройствах сна, являются блокаторы центральных H₁-рецепторов. Доксиламин (оригинальный препарат Донормил®, производитель – компания «УПСА», Франция) в меньшей степени влияет на периферические гистаминовые рецепторы и обладает выраженным снотворным действием. Препарат назначается на ночь при преходящих нарушениях сна сроком на 2–5 дней в дозе 7,5–15 мг. Ранее в отечественных исследованиях продемонстрирована эффективность препарата Донормил®, в том числе при нарушениях сна и у больных с психическими расстройствами [13]. Кроме снотворного действия Донормил® обладает седативными свойствами, что оказывается полезным в ситуации острого стресса.

Также в качестве снотворных при острой инсомнии можно использовать агонисты ГАМК_A-рецепторного комплекса: производные бензодиазепа с седативным и снотворным действием (Феназепам, диазепам, клоназепам) и также небензодиазепиновые лиганды (золпидем, зопиклон, залеплон). Однако при инициации терапии бессонницы рядом препаратов из вышеуказанных групп нужно учитывать возможное возникновение зависимости. Наличие тревожного компонента в клинической ситуации нарушения сна позволяет оказывать предпочтение препаратам с анксиолитическими свойствами. «Чистый» снотворный эффект обеспечивается применением селективных агонистов ГАМК_A-рецепторного комплекса из группы упомянутых Z-препаратов.

В лечении хронических нарушений сна в структуре постковидного синдрома методом выбора является когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И). Ее цели – устранение дисфункциональных убеждений, поддерживающих нарушения сна, и коррекция ограничительного поведения, свойственного людям с хроническими нарушениями сна. КПТ-И представляет собой стандартизированную программу психотерапии, рассчитанную на 6–8 еженедельных сеансов. Эффективность этого метода лечения инсомнии подтверждена многочисленными исследованиями и клиническими рекомендациями [14]. В настоящее время активно внедряется дистанционная КПТ-И, когда информирование пациента и контроль приверженности лечению осуществляются через сайт или специализированное приложение на телефоне [15]. Показано, что КПТ-И в такой форме лишь незначительно уступает по эффективности очному формату.

Заключение

Новая коронавирусная инфекция способствует развитию нарушений сна как за счет непосредственного влияния на структуры центральной нервной системы на фоне инфекционной и иммунной реакции, так и за счет нозогенной реакции тревожного или депрессивного ряда, возникающей на фоне резкого изменения привычных условий жизни и ценностных ориентиров. В остром периоде COVID-19 для восстановления сна и недопущения хронификации заболевания оправданно назначение снотворных препаратов бензодиазепинового и небензодиазепинового ряда. При постковидном синдроме на первый план выходят психотерапевтические и поведенческие практики коррекции нарушений сна. Показано, что достаточный по времени и качеству сон необходим для успешного противодействия инфекции и повышения эффективности вакцинации от некоторых вирусных агентов [16].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

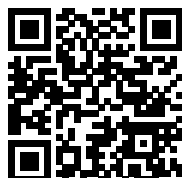
Литература/References

1. Lin L, Wang J, Ouyang X. The immediate impact of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak on subjective sleep status. *Sleep Med.* 2021;77:348–54. DOI:10.1016/j.sleep.2020.05.018
2. Bhat S, Chokroverty S. Sleep disorders and COVID-19. *Sleep Med.* 2021;51389–9457(21)00403-2. DOI:10.1016/j.sleep.2021.07.021
3. Gupta R, Pandi-Perumal SR. COVID-somnia: how the pandemic affects sleep/wake regulation and how to deal with it? *Sleep Vigil.* 2020;1–3. DOI:10.1007/s41782-020-00118-0
4. Самушия М.А., Крыжановский С.М., Рагимова А.А., и др. Психосоматические расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2021;121(4-2):49–54 [Samushiya MA, Kryzhanovskiy SM, Ragimova AA, et al. COVID-19 effect on mental health and sleep disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2021;121(4-2):49–54 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202112104249
5. Goldstein CA, Rizvydeen M, Conroy DA. The prevalence and impact of pre-existing sleep disorder diagnoses and objective sleep parameters in patients hospitalized for COVID-19. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(5):1039–50. DOI:10.5664/jcsm.9132
6. Zhang J, Xu D, Xie B. Poor-sleep is associated with slow recovery from lymphopenia and an increased need for ICU care in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Brain Behav Immun.* 2020;88:50–8. DOI:10.1016/j.bbi.2020.05.075
7. Najafi A, Sadeghniaat-Haghighi K, Akbarpour S. The effect of apnea management on novel coronavirus infection: a study on patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Health.* 2021;7(1):14–8. DOI:10.1016/j.sleh.2020.09.003
8. Maas MB, Kim M, Malkani RG. Obstructive sleep apnea and risk of COVID-19 infection, hospitalization and respiratory failure. *Sleep Breath.* 2021;25(2):1155–7. DOI:10.1007/s11325-020-02203-0
9. Cade BE, Dashti HS, Hassan SM. Sleep apnea and COVID-19 mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):1462–4. DOI:10.1164/rccm.202006-2252LE
10. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–32. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
11. Незнанов Н.Г., Самушия М.А., Мазо Г.Э., и др. Алгоритмы диагностики и терапии психических расстройств, регистрируемых в период пандемии COVID-19: учебное пособие.

- M., 2021 [Neznanov NG, Samushia MA, Mazo GE, et al. Algoritmy diagnostiki i terapii psikhicheskikh rasstroistv, registriruemyykh v period pandemii COVID-19: uchebnoe posobie. Moscow, 2021 (in Russian)].
12. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review. *J Affect Disord.* 2020;277:55-64. DOI:10.1016/j.jad.2020.08.001
13. Смуглевич А.Б., Железнова М.В., Павлова Л.К. Применение препарата «Донормил» при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности в практике психиатра. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2006;1:12-7 [Smulevich AB, Zheleznova MV, Pavlova LK. Primenenie preparata "Donormil" pri lechenii narushenii sna srednei i legkoi stepeni vyrazhennosti v praktike psikhiatra. *Psikhiatriia i psikhofarmakoterapiia im. P.B. Gannushkina.* 2006;1:12-7 (in Russian)].
14. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700. DOI:10.1111/jsr.12594
15. Pchelina P, Poluektov M, Berger T, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Clinical Settings. *Front Psychiatry.* 2020;11:838.
16. Полуэктов М.Г. Сон и иммунитет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2020;120(9-2):6-12 [Poluektov MG. Sleep and immunity. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2020;120(9-2):6-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20201200926

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Вопросы оптимизации ведения пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

В.С. Прокопович✉, В.А. Парфенов

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

Аннотация

Обоснование. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ДПКР) встречается реже, чем поясничные скелетно-мышечные боли, но чаще сопровождается длительной инвалидностью. Для совершенствования ведения пациентов с ДПКР требуется изучение консервативного и хирургического ведения пациентов в реальной клинической практике.

Цель. Оптимизация ведения пациентов, направленных на хирургическое лечение.

Материалы и методы. Хирургическое лечение (микродискектомия) в связи с неэффективностью консервативного ведения ДПКР перенесли 90 пациентов (33 мужчины, 57 женщин, средний возраст – 59,78±12 лет). Длительность заболевания до операции колебалась от 2 до 14 нед и составила в среднем 6±3 нед. Оценивались интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), нарушение жизнедеятельности по шкалам Освестри (ШО) и Роланда–Морриса (ШРМ) до операции, через 10 дней, 1, 3 и 6 мес после операции.

Результаты. Пациенты не были информированы о благоприятном течении ДПКР, возможности естественного (без хирургического вмешательства) регресса грыжи диска, а также целесообразности сохранять все виды активности, избегать длительного постельного режима. После микродискектомии через 10 дней отмечены значительное достоверное ($p \leq 0,01$) снижение боли с 7 (95% доверительный интервал – ДИ 7–8) до 4 (95% ДИ 3–4) баллов по ВАШ и уменьшение нарушения жизнедеятельности с 13 (95% ДИ 12–16) до 9 (95% ДИ 7–11) баллов по ШРМ, с 63 (95% ДИ 61–65) до 32 (95% ДИ 30–34) % по ШО. Через 1, 3 и 6 мес наблюдались дальнейшее снижение боли [через 6 мес до 3 (95% ДИ 2–3) баллов по ВАШ] и уменьшение нарушения жизнедеятельности [через 6 мес до 5 (95% ДИ 4–7) баллов по ШРМ и до 18 (95% ДИ 17–19) % по ШО]. На снижение интенсивности боли через 6 мес после операции достоверно ($p \leq 0,05$) влияли исходная интенсивность боли по ВАШ и проведение кинезиотерапии после операции. На уменьшение нарушения жизнедеятельности по ШРМ через 6 мес достоверно ($p \leq 0,05$) влияли исходное нарушение жизнедеятельности по ШРМ и проведение кинезиотерапии после операции.

Заключение. Пациенты с ДПКР должны быть информированы о благоприятном течении заболевания, возможности естественного (без хирургического вмешательства) регресса грыжи диска; после выполнения хирургического лечения целесообразна кинезиотерапия, способная улучшить функциональное восстановление пациентов.

Ключевые слова: дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия, грыжи межпозвоночного диска, магнитно-резонансная томография позвоночника, нестероидные противовоспалительные препараты, эпидуральное введение анестетиков и кортикостероидов, противоспазматические средства, кинезиотерапия

Для цитирования: Прокопович В.С., Парфенов В.А. Вопросы оптимизации ведения пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией. Consilium Medicum. 2021;23(11):829–833. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201152

ORIGINAL ARTICLE

Issues of optimization of management of patients with discogenic lumbosacral radiculopathy

Vladislav S. Prokopovich✉, Vladimir A. Parfenov

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

Abstract

Background. Discogenic lumbosacral radiculopathy (DLSR) is less common than lumbar musculoskeletal pain, but more often accompanied by a long disabilities. To improve patient management with DLSR, the study of conservative and surgical management of patients in real clinical practice is required.

Aim. Optimization of patient management aimed at surgical treatment.

Materials and methods. Surgical treatment (microdiscectomy) due to the ineffectiveness of conservative DLSR was suffered by 90 patients (33 men, 57 women, average age – 59.78±12 years). The duration of the disease to operation ranged from 2 to 14 weeks and was an average of 6±3 weeks. The intensity of pain was evaluated on a visual analog scale (VAS), disability on Oswestry Disability Index (ODI) and Roland–Morris Disability Questionnaire (RMDQ) before the operation, after 10 days, 1, 3 and 6 months after surgery.

Results. Patients were not informed about the favorable course of the DLSR, the possibilities of natural (without surgical intervention) of the regression of the disk hernia, as well as expediency to maintain all types of activity, avoid a long bed mode. After microdiscectomy after 10 days, significant reliable ($p \leq 0,01$) decrease in pain with 7 (95% confidence interval – CI 7–8) to 4 (95% CI 3–4) points for VAS and reduction of disability with 13 (95% CI 12–16) to 9 (95% CI 7–11) RMDQ points, from 63 (95% CI 61–65) to 32 (95% CI 30–34) % by ODI. After 1, 3 and 6 months, a further decrease in pain was observed [6 months to 3 (95% CI 2–3) points for VAS] and a decrease in disability [6 months to 5 (95% CI 4–7) points for RMDQ and up to 18 (95% CI 17–19) % on ODI]. To reduce the intensity of pain 6 months after the operation, it was significantly ($p \leq 0,05$) influenced the initial intensity of pain according to VAS and conducting kinesitherapy after the operation. To reduce the disability in RMDQ after 6 months, the initial disability in RMDQ and the conduct of kinesitherapy after surgery was significantly ($p \leq 0,05$) influenced.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Прокопович Владислав Сергеевич – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: prokopovichvlad@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9372-3018

Парфенов Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: vladimirparfenov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1992-7960

✉ Vladislav S. Prokopovich – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: prokopovichvlad@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9372-3018

Vladimir A. Parfenov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: vladimirparfenov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1992-7960

Conclusion. Patients with DLSR should be informed about the favorable course of the disease, the possibilities of natural (without surgical intervention) of the regression of the disc hernia; after performing surgical treatment, it is advisable to the kinesitherapy, capable of improving the functional recovery of patients.

Keywords: discogenic lumbosacral radiculopathy, the hernia of the intervertebral disk, magnetic resonance tomography of the spine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, epidural administration of anesthetics and corticosteroids, anti-epileptic agents, kinesitherapy

For citation: Prokopovich VS, Parfenov VA. Issues of optimization of management of patients with discogenic lumbosacral radiculopathy. Consilium Medicum. 2021;23(11):829–833. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201152

Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ДПКР) составляет 1–5% всех случаев болей в нижней части спины [1, 2], которые занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [3]. ДПКР имеет благоприятное течение, в большинстве случаев улучшение состояния отмечается в течение 6–8 нед [2], однако у 15–40% пациентов в течение 1 года остается значительная боль или возникают частые повторные обострения, поэтому обсуждается хирургическое лечение [4].

В настоящее время экспертами разных стран разработаны рекомендации по ведению пациентов с ДПКР [5–8]. Однако непонятно, в какой степени используются эти рекомендации в реальной клинической практике. В большинстве стран пациентов с ДПКР лечат преимущественно врачи общей практики, в нашей стране значительную часть пациентов ведут неврологи.

Хирургическое лечение рекомендуется только при наличии синдрома поражения корешков конского хвоста и при отсутствии эффекта от консервативной терапии [9, 10]. Остается неясным вопрос о сроках проведения хирургического лечения, если нет эффекта от консервативной терапии. Эксперты из США в этом случае рекомендуют хирургическое лечение через 6–12 нед [10]. Ассоциация нейрохирургов России рекомендует консультацию нейрохирурга, если у пациента с ДПКР в течение 4 нед нет эффекта от консервативной терапии [9].

Вопросы типичной врачебной практики консервативного и хирургического лечения пациентов с ДПКР в нашей стране мало изучены, что и послужило основанием для проведения нашего исследования.

Цель исследования – оптимизация ведения пациентов, направленных на хирургическое лечение.

Материалы и методы

Наблюдались 90 пациентов (33 мужчины, 57 женщин, средний возраст – $59,78 \pm 12$ лет), которые перенесли микродискэктомию в связи с неэффективностью консервативного ведения ДПКР. Длительность заболевания до операции колебалась от 2 до 14 нед и составила в среднем 6 ± 3 нед. Дискогенная радикулопатия L5 имела место у 37 (41,1%) пациентов, дискогенная радикулопатия S1 – у 53 (58,9%) пациентов. В качестве возможных сочетанных причин боли помимо ДПКР у 20 (22,2%) пациентов отмечено поражение нижних поясничных фасеточных суставов и крестцово-подвздошного сочленения. У всех пациентов проанализирована консервативная терапия, проводимая до их направления в нейрохирургический стационар.

Оценивались интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), нарушение жизнедеятельности по шкалам Освестри (ШО) и Роланда–Морриса (ШРМ) до операции, через 10 дней, 1, 3 и 6 мес после операции. Изучалось влияние разных факторов (возраст, пол, исходная интенсивность боли по ВАШ, исходное нарушение жизнедеятельности по ШО и ШРМ, кинезиотерапия до и после операции, размер и локализация грыжи, установка имплантата) на интенсивность боли, нарушение жизнедеятельности по ШО и ШРМ в конце наблюдения (через 6 мес после операции).

Проведен всесторонний статистический анализ представленных данных: описательный – по количественным

и категориальным признакам, корреляционный и сравнительный статистические анализы; для анализа признаков, выраженных в количественной шкале, использовали программу PAST; перед сравнением данных в двух независимых выборках (группах) проводили проверку согласия с нормальным распределением с помощью критериев Шапиро–Уилка, Андерсона–Дарлинга и Харке–Бера; сравнение групп по категориальным признакам выполняли с помощью точного F-критерия Фишера или точного критерия Фишера–Фримана–Холтона; для статистических сравнений групп по количественным признакам использовали параметрические критерии: критерий Левина, парный t-критерий Стьюдента, t-критерий Уэлча – в случае статистически значимо различающихся дисперсий; для многофакторных сравнений использован дисперсионный и ковариационный анализ; апостериорные сравнения по результатам дисперсионного анализа; статистическая значимость наблюдаемых эффектов проверена не только значениями p , но и доверительными интервалами (ДИ) для оцененных различий.

Результаты

Анализ ведения пациентов до направления на нейрохирургическое лечение показал, что в амбулаторной практике пациенты не были информированы о благоприятном течении заболевания, возможности естественного (без хирургического вмешательства) регресса грыжи диска, а также целесообразности сохранять все виды активности, избегать длительного постельного режима. В качестве обезболивания ни у одного из пациентов не использовались эпидуральные блокады с анестетиками и кортикостероидами. Относительно широко использовались неэффективные методы терапии ДПКР: паравerteбральные блокады анальгетиков (42,2%), внутривенное капельное введение Актовегина и/или пентоксифиллина (26,7%), магнитотерапия и/или лазеротерапия (36,7%).

Результаты лечения через 10 дней, 1, 3 и 6 мес после операции представлены в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, через 10 дней после операции отмечены существенное снижение интенсивности боли по ВАШ и уменьшение нарушений жизнедеятельности по ШО и ШРМ. Положительный эффект от операции постепенно нарастал через 1, 3 и 6 мес после операции. В целом по группе через 6 мес наблюдались легкая интенсивность боли и незначительная степень нарушений жизнедеятельности по ШО и ШРМ.

Повторные операции в течение 6 мес наблюдения потребовались 3 (3,3%) из 90 пациентов. Сравнение этой группы больных с остальными 87 пациентами показало

Таблица 1. Интенсивность боли и функциональное состояние пациентов после поясничной дискэктомии у 90 пациентов с ДПКР (среднее, М с 95% ДИ)

Показатель	Исходно	Через 10 дней	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
ВАШ, баллы (95% ДИ)	7 (7–8)	4* (3–4)	3* (2–3)	3* (2–3)	3* (2–3)
ШО, % (95% ДИ)	63 (61–65)	32* (30–34)	24* (22–25)	23* (22–23)	18* (17–19)
ШРМ, баллы (95% ДИ)	13 (12–16)	9* (7–11)	8* (6–10)	6* (4–8)	5* (4–7)

* $p \leq 0,01$.

Таблица 2. Влияние разных факторов на инвалидность по ШО через 6 мес после операции (результаты многофакторного ковариационного анализа)

Фактор	Число степеней свободы	F-критерий	p-значение	Эффект	
				η^2	η^2_{partial}
ШО до операции	1	244,780	0,000	0,69	0,77
Наличие кинезиотерапии после операции	1	1,127	0,292	0,00	0,02
Наличие кинезиотерапии до операции	1	1,768	0,188	0,01	0,02
Пол	1	2,855	0,095	0,01	0,04
Уровень грыжи	1	0,358	0,551	0,00	0,01
Имплант	1	0,375	0,542	0,00	0,01

Таблица 3. Влияние разных факторов на инвалидность по ШРМ через 6 мес после операции (результаты многофакторного ковариационного анализа)

Фактор	Число степеней свободы	F-критерий	p-значение	Эффект	
				η^2	η^2_{partial}
Значение ШРМ до операции	1	10,732	0,002	0,05	0,12
Наличие кинезиотерапии после операции	1	93,720	$4,6 \times 10^{-15}$	0,45	0,54
Грыжа с радикулопатией	1	0,005	0,946	0,00	0,00
Интенсивный физический труд	2	1,122	0,331	0,01	0,03
Размер грыжи	1	5,625	0,020	0,03	0,07

Таблица 4. Влияние разных факторов на абсолютное снижение интенсивности боли по ВАШ через 6 мес после операции (результаты многофакторного ковариационного анализа)

Фактор	Число степеней свободы	F-критерий	p-значение	Эффект	
				η^2	η^2_{partial}
ВАШ до операции	1	86,15	$1,4 \times 10^{-16}$	0,47	0,50
Кинезиотерапия после операции	1	5,19	0,025	0,03	0,06
Сочетание радикулопатии и фасеточного синдрома	1	3,71	0,057	0,02	0,04

отсутствие статистически значимых различий в отношении количественных признаков до операции ($p > 0,05$). Кинезиотерапию до операции проводили 2 из 3 пациентов с повторной операцией и 43 (49,4%) из 87 – без повторной операции (статистически значимых различий нет, p -значение точного критерия Фишера – 1). Кинезиотерапию после операции проводили 1 из 3 пациентов с повторной операцией и 44 (50,6%) из 87 – без повторной операции (статистически значимых различий нет, p -значение точного критерия Фишера – 1).

Влияние разных факторов на нарушение жизнедеятельности пациентов по ШО и ШРМ, интенсивность боли по ВАШ представлено соответственно в табл. 2–4.

На нарушение жизнедеятельности по ШО через 6 мес после операции наиболее сильно влияла исходная инвалидность по этой шкале (см. табл. 2). Влияния других анализируемых факторов не установлено.

На нарушение жизнедеятельности по ШРМ через 6 мес после операции наиболее сильно влияли проведение кинезиотерапии после операции и исходная инвалидность по ШРМ (см. табл. 3). Влияния других анализируемых факторов не установлено.

На абсолютное снижение интенсивности боли по ВАШ через 6 мес после операции наиболее сильно влияла исходная интенсивность боли (см. табл. 4). Небольшое положительное влияние оказывало проведение кинезиотерапии после операции. Влияния других анализируемых факторов не установлено.

Обсуждение

Как показали результаты проведенного исследования, в реальной клинической практике не используются в полной мере эффективные консервативные методы терапии ДПКР, рекомендуемые экспертами разных стран [5–8], что во многом связано с недостаточной информированностью

врачей поликлиники об эффективных консервативных методах терапии ДПКР, возможности естественного регресса грыжи межпозвоночного диска и связанных с ним воспалительных изменений. В наблюдаемой группе до операции только 1/2 пациентов проводили лечебные упражнения, способные уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [11, 12], не использовались противоэпилептические средства (прегабалин, габапентин), применение которых может быть обосновано невропатическим характером боли и результатами некоторых исследований [13], не применялось эпидуральное введение кортикостероидов и анестетиков, которое рекомендуется при острой ДПКР, если в течение 1–2 нед нет эффекта от других методов терапии, сохраняется интенсивная боль [6–8, 14]. Существенное уменьшение боли и улучшение функционального состояния при консервативной терапии положительно влияют на общее состояние пациентов, убеждают их в возможности консервативного избавления от боли. Напротив, отсутствие эффекта от консервативной терапии стимулирует пациентов к выбору хирургического лечения, которое представляется им единственно возможным методом избавления от боли.

В рекомендациях экспертов разных стран не рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела в течение 4 нед в типичных случаях ДПКР, если нет симптомов опасности («красных флажков») по данным анамнеза и обследования [5–7]. Это обосновывается тем, что проведение МРТ не улучшает исход заболевания у пациентов с ДПКР, однако увеличивает число пациентов, направляемых без достаточного обоснования на хирургическое лечение. Все наблюдаемые пациенты прошли раннее МРТ-обследование, которое могло негативно повлиять на течение заболевания.

Эффективное амбулаторное лечение пациентов с ДПКР способно существенно уменьшить число пациентов,

которым потребуются хирургическое лечение. Сравнение пациентов с ДПКР, лечившихся консервативно или перенесших операцию, показывает, что в ранние сроки (до 3 мес) небольшое преимущество (в отношении уменьшения боли и улучшения функционального состояния) имеет хирургическое лечение, однако в отдаленные сроки (через 1–2 года) уже не отмечается существенных различий [15].

В наблюдаемой группе пациентов хирургическое лечение (поясничная микродискэктомия) привело к быстрому и существенному снижению боли и улучшению функционального состояния и не сопровождалось серьезными осложнениями. Это согласуется с современными представлениями о том, что хирургическое лечение ДПКР эффективно и безопасно, если не помогает консервативная терапия [15]. Частота повторных операций в наблюдаемой группе пациентов составила 3,3% в течение 6 мес, что соответствует данным о том, что она обычно не превышает 10% [7]. Не отмечено достоверного влияния каких-либо факторов на проведение повторной операции.

При реабилитации пациентов, перенесших поясничную микродискэктомию, ведущее значение придается ограничению существенных физических и статических нагрузок, постепенному расширению бытовых нагрузок, пешим прогулкам, при этом, по данным системного анализа, вопрос об эффективности кинезиотерапии после операции остается относительно мало изученным [16]. Результаты проведенного исследования показали эффективность реабилитации, основанной на кинезиотерапии, у пациентов с ДПКР, перенесших микродискэктомию, в виде уменьшения интенсивности боли и нарушений жизнедеятельности, оцениваемой по ШРМ, через 6 мес после операции. Полученные данные совпадают с результатами Кокрановского обзора, согласно которым проведение реабилитации пациентов после поясничной дискэктомии, основанной на кинезиотерапии, предпочтительнее отсутствия какой-либо реабилитационной программы [16]. При этом лечебные упражнения дают преимущество перед информированием больных о необходимости избегать чрезмерных физических и статических нагрузок в отношении снижения боли и улучшения функциональной активности. Не найдено достоверных преимуществ каких-либо определенных типов лечебных упражнений, превосходств занятий со специалистами над домашними заданиями по предложенной программе [16].

В наблюдаемой нами группе пациентов проведение лечебных упражнений не сопровождалось обострениями боли в спине, возрастанием частоты повторных хирургических вмешательств. Полученные сведения совпадают с данными систематического обзора, согласно которым проведение лечебных упражнений после поясничной дискэктомии не повышает риск обострений и частоту повторных оперативных вмешательств [16]. Эффективность кинезиотерапии в наблюдаемой нами группе пациентов в определенной степени была связана с тем, что она положительно влияла на сочетанные скелетно-мышечные причины боли, отмечавшиеся у части пациентов. Кинезиотерапия представляет собой один из наиболее эффективных методов комплексной терапии пациентов с хронической скелетно-мышечной болью [11, 17]. Разные методы кинезиотерапии близки по эффективности, ведущее значение имеют регулярность физических упражнений, исключение чрезмерных физических и статических нагрузок [11, 17]. Для повышения приверженности пациента лечению следует учитывать его способности и предпочтения [18].

Нарушение функциональной активности через 6 мес после операции во многом определялось ее нарушением до операции, что согласуется с результатами систематического анализа, согласно которым инвалидность пациентов после поясничной дискэктомии определяется степенью их инвалидности и интенсивности поясничной боли перед операцией [19]. В наблюдаемой группе пациентов мы

не анализировали ряд других показателей, способных ухудшить функциональное состояние после операции, в частности низкий уровень образования, неудовлетворенность выполняемой работой, длительный период заболевания [20], продолжительный период боли в ноге [21] и длительный период существенного снижения функциональной активности до операции [22].

В настоящее время доказано, что хирургическое лечение ДПКР приводит к более быстрому регрессу боли и связанной с ней инвалидности, однако в отдаленном периоде (через 1 год и более) не имеет существенного преимущества перед консервативным, поэтому пациенты должны быть информированы об этом и о возможности естественного регресса грыжи диска [10, 23]. Выбор хирургического лечения – в определенной степени выбор самого пациента, на решение которого влияют качество и количество получаемой пациентом информации о лечении, ее соотношение с уже имеющимися убеждениями, личный опыт, продолжительность периода времени для размышлений, нежелание пациентов противоречить устоявшейся системе или врачу [24].

Заключение

Многие вопросы оптимизации ведения пациентов с ДПКР требуют дальнейшего изучения. К таким вопросам относятся применение психологических методов (когнитивно-поведенческой терапии), образовательной программы для пациентов, время и длительность лечебных упражнений, преимущество определенных упражнений, частота контроля специалиста по кинезиотерапии. Необходимы новые крупные исследования по оценке влияния разных факторов на восстановление функциональных возможностей у пациентов, перенесших поясничную дискэктомию [16].

Таким образом, оптимизация ведения пациентов с ДПКР должна быть направлена на совершенствование консервативного ведения пациентов, которое включает информацию пациентов о благоприятном течении заболевания, возможности естественного (без хирургического вмешательства) регресса грыжи диска, целесообразности сохранять все виды активности, избегать длительного постельного режима, использование в качестве обезболивания эпидуральных блокад с анестетиками и кортикостероидами. Широкое использование эффективных консервативных методов терапии ДПКР, а также кинезиотерапии после хирургического вмешательства может существенно уменьшить частоту и длительность инвалидизации пациентов с ДПКР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

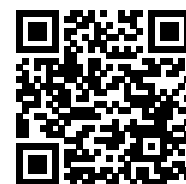
Литература/References

1. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al.; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007;147:478-91. DOI:10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006
2. Ropper AH, Zafonte RD. Sciatica. *N Engl J Med.* 2015;372:1240-8. DOI:10.1056/NEJMr1410151
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386:743-800. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60692-4
4. Suri P, Rainville J, Hunter DJ, et al. Recurrence of radicular pain or back pain after nonsurgical treatment of symptomatic lumbar disk herniation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(4):690-5. DOI:10.1016/j.apmr.2011.11.028
5. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. 2016.
6. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514-30. DOI:10.7326/M16-2367

7. Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60-75. DOI:10.1007/s00586-017-5099-2
8. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):15-24 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2020;12(4):15-24 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-4-15-24
9. Ассоциация нейрохирургов РФ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. 2014. Режим доступа: http://www.mst.ru/information/manual/lumbar_disc_herniation.pdf. Ссылка активна на 30.08.2021 [Assotsiatsiya neirokhirurgov RF. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu gryzh mezhpozvonnovykh diskov poiasnichno-kresttsovogo otdela pozvonochnika. 2014. Available at: http://www.mst.ru/information/manual/lumbar_disc_herniation.pdf. Accessed: 30.08.2021 (in Russian)].
10. Clark RBA, Weber RP, Kahwati L. Surgical Management of Lumbar Radiculopathy: a Systematic Review. *J Gen Intern Med.* 2020;35(3):855-64. DOI:10.1007/s11606-019-05476-8
11. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):493-505. DOI:10.7326/M16-2459
12. Fernandez M, Hartvigsen J, Ferreira ML, et al. Advice to stay active or structured exercise in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015;40:1457-66. DOI:10.1097/BRS.0000000000001036
13. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, et al. Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e497. DOI:10.1136/bmj.e497
14. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:373-81. DOI:10.7326/M15-0934
15. Jacobs WC, van Tulder M, Arts M, et al. Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: a systematic review. *Eur Spine J.* 2011;20:513-22. DOI:10.1007/s00586-010-1603-7
16. Oosterhuis T, Costa LOP, Maher CG, et al. Rehabilitation after lumbar disc surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):CD003007. DOI:10.1002/14651858.CD003007.pub3
17. van Middelkoop M, Rubinstein SM, Verhagen AP, et al. Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:193-204. DOI:10.1016/j.berh.2010.01.002
18. Malfliet A, Ickmans K, Huysmans E, et al. Best Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 3: Low Back Pain. *J Clin Med.* 2019;8:1063. DOI:10.3390/jcm8071063
19. Rushton A, Heneghan NR, Heymans MW, et al. Clinical course of pain and disability following primary lumbar discectomy: systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J.* 2020;29(7):1660-70. DOI:10.1007/s00586-019-06272-y
20. den Boer JJ, Oostendorp RA, Beems T, et al. A systematic review of bio-psychosocial risk factors for an unfavourable outcome after lumbar disc surgery. *Eur Spine J.* 2006;15(5):527-36. DOI:10.1007/s00586-005-0910-x
21. Sabnis AB, Diwan AD. The timing of surgery in lumbar disc prolapse: a systematic review. *Indian J Orthop.* 2014;48(2):127-35. DOI:10.4103/0019-5413.128740
22. Schoenfeld AJ, Bono CM. Does surgical timing influence functional recovery after lumbar discectomy? A systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473:1963-70. DOI:10.1007/s11999-014-3505-1
23. Иванова М.А., Парфенов В.А., Исайкин А.И. Хирургические и консервативные методы лечения дискогенной поясничной радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(25):40-5 [Ivanova MA, Parfenov VA, Isaikin AO. Surgical and medical treatments for discogenic low back radiculopathy. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2019;11(25):40-5 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-25-40-45
24. Andersen SB, Birkelund R, Andersen M, et al. Factors Affecting Patient Decision-making on Surgery for Lumbar Disc Herniation. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019;44(2):143-9. DOI:10.1097/BRS.0000000000002763

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Возможности применения топических нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексной терапии болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата

О.А. Шавловская^{✉1}, И.А. Бокова², Н.И. Шавловский²

¹АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Заболевания периферических суставов (остеоартрит – ОА) и позвоночника – самая распространенная патология среди других хронических состояний. Одним из часто встречающихся заболеваний, характеризующихся дегенеративными околоуставными изменениями с разнообразными клиническими проявлениями, являются периаартриты. В отличие от ОА для периаартрита характерны несоответствие между активными и пассивными движениями, усиление боли при строго определенных движениях, отсутствие припухлости сустава или локальная припухлость в проекции пораженного сухожилия. В качестве базовой терапии ОА (шаг 1) рекомендуют назначать локально нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) как препараты с меньшими системными побочными нежелательными явлениями. Локальные НПВП оказывают достаточный анальгетический эффект при ОА коленных суставов. Среди топических НПВП для уменьшения боли при ОА коленного сустава и периаартрикулярных тканей одобрен к использованию диклофенак гель (Вольтарен Эмульгель 2%), эффективность применения которого продемонстрирована во многих исследованиях. Для достижения максимального эффекта гель наносится согласно инструкции по применению лекарственного средства: по 2 мл на переднюю, заднюю и боковые поверхности колена 2 раза в день (каждые 12 ч) в течение 4 нед.

Ключевые слова: болевой синдром, остеоартрит коленного сустава, гонартроз, периаартропатия, нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак диэтиламина, Вольтарен Эмульгель 2%

Для цитирования: Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И. Возможности применения топических нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексной терапии болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Consilium Medicum. 2021;23(11):834–840. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201145

REVIEW

The possibilities of using topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the complex pain syndrome therapy of musculoskeletal system diseases

Olga A. Shavlovskaya^{✉1}, Irina A. Bokova², Nikita I. Shavlovskiy²

¹International University of Restorative Medicine, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Diseases of the peripheral joints (osteoarthritis – OA) and the spine are the most common pathology among other chronic conditions. One of the most common diseases characterized by degenerative periarticular changes with various clinical manifestations is periarthritis. Unlike OA, periarthritis is characterized by a discrepancy between active and passive movements, increased pain during strictly defined movements, the absence of joint swelling or local swelling in the projection of the affected tendon. As the basic therapy of OA (step 1), it is recommended to prescribe locally nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), as drugs with less systemic adverse effects. Local NSAIDs have a sufficient analgesic effect in knee joints OA. Among topical NSAIDs for reducing pain in knee joints OA and periarticular tissues, diclofenac gel (Voltaren Emulgel 2%) is approved for use, the effectiveness of which has been demonstrated in many studies. To achieve maximum effect, the gel is applied according to the instructions for use of the drug: 2 ml on the anterior, posterior and lateral surfaces of the knee 2 times a day (every 12 hours) for 4 weeks.

Keywords: pain syndrome, knee osteoarthritis, gonarthrosis, periarthopathy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac diethylamine, Voltaren Emulgel 2%

For citation: Shavlovskaya OA, Bokova IA, Shavlovskiy NI. The possibilities of using topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the complex pain syndrome therapy of musculoskeletal system diseases. Consilium Medicum. 2021;23(11):834–840. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201145

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Шавловская Ольга Александровна** – д-р мед. наук, проф., АНО ВО МУВМ. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru; ORCID: 0000-0003-3726-0730; eLibrary SPIN: 5300-4282

Бокова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, доц., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ire08@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1640-1605; eLibrary SPIN: 6123-7160

Шавловский Никита Игоревич – студент 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mr.liyt@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8673-3146

✉ **Olga A. Shavlovskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru; ORCID: 0000-0003-3726-0730; eLibrary SPIN: 5300-4282

Irina A. Bokova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: ire08@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1640-1605; eLibrary SPIN: 6123-7160

Nikita I. Shavlovskiy – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mr.liyt@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8673-3146

Введение

Заболевания периферических суставов и позвоночника являются самой распространенной патологией среди других хронических состояний. Остеоартрит (ОА) – самое распространенное заболевание суставов в мире, которым страдают более 10% населения. ОА характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при микро- и макроповреждениях, которые запускают патологические адаптивные реакции, в том числе и провоспалительные механизмы иммунной системы [1].

Частота встречаемости ОА увеличивается с возрастом. Так, в западноевропейских странах (данные на 2005–2006 гг.) ОА является одной из наиболее частых причин утраты функционального состояния и инвалидизации взрослого населения из-за боли [2]. Рентгенологические признаки ОА встречаются у большинства людей к 65 годам и примерно у 80% лиц старше 75 лет [3]. В исследовании ROAD (Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability, 2005–2015) продемонстрирована высокая (до 50%) частота встречаемости дегенеративной патологии суставов в японской популяции (n=3040; 23–95 лет) лиц старше 60 лет [4]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2011 г. в России (n=4894; старше 18 лет), установлено, что боль в суставах в течение жизни испытывают 39,5% опрошенных, припухание суставов – 26% [5]. По заболеваемости взрослого населения России на 2015–2016 гг. среди зарегистрированных ревматоидных заболеваний самая высокая частота (87,4%) приходится на ОА [6].

Поражение периапартулярных тканей

Одним из часто встречающихся заболеваний, характеризующихся дегенеративными околосуставными изменениями с разнообразными клиническими проявлениями, являются периапартиты (ПА). Поражение околосуставных мягких тканей составляет 25% первичных обращений к ревматологу [7]. Как правило, это крупные (коленные, тазобедренные) суставы, несущие большую двигательную и весовую нагрузку. Длительное пребывание в одном и том же положении может привести к перенапряжению капсульно-суставных комплексов и в дальнейшем – к развитию дегенеративных изменений в суставах и периапартулярных тканях. Периапартулярные поражения могут развиваться как в рамках ревматоидных заболеваний, так и на фоне самостоятельного текущего воспалительного/дегенеративного процесса. При ПА патологический процесс локализован в сухожилиях, сухожильных оболочках, фасциях, мышечно-сухожильных соединениях, суставных связках, энтезисах, суставных сумках, сопровождается хронической локальной болью в области одного сустава, которая усиливается при определенных движениях, связанных с нагрузкой на пораженную структуру [7, 8].

В отличие от ОА для ПА характерны несоответствие между активными и пассивными движениями (обычно ограничение активных движений при нормальном объеме пассивных), усиление боли при строго определенных движениях, отсутствие припухлости сустава или локальная припухлость в проекции пораженного сухожилия (табл. 1) [8].

Рекомендации российских и международных сообществ по изучению и лечению болевого синдрома

Согласно рекомендациям Российского общества по изучению боли (РОИБ) при острой боли (средний уровень доказательности) назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [9], использоваться они должны коротким курсом, в минимальных эффективных дозах, с учетом риска возможных нежелательных явлений (НЯ) [10].

В России ориентируются на клинические рекомендации Европейского общества по клиническим и экономи-

Таблица 1. Диагностические признаки поражения опорно-двигательного аппарата

Признак	ОА	Поражение периапартулярных тканей
Характер боли	Постоянная как в покое, так и при движении	Возникает при определенных движениях
Локализация боли	Разлитая по всей проекции сустава	Локальные, больной указывает на точку максимальной боли
Активные и пассивные движения	Уменьшение объема как при активных, так и пассивных движениях	Уменьшение объема активных при сохранении объема пассивных движений
Характер отека	Определяются выпот в суставе, утолщение синовиальной оболочки	Асимметрия, связь отека с конкретной бурсой, сухожильным влагалищем

Таблица 2. Медикаментозная терапия ОА различной локализации

Кисть	Колено	Бедро
Пероральные НПВП		
Топические НПВП	Топические НПВП	
Внутрисуставные кортикостероиды	Внутрисуставные кортикостероиды (для тазобедренного сустава – под контролем ультразвукового исследования)	
Парацетамол		
Трамадол		
Дулоксетин		
Хондроитин и/или глюкозамин	Топический капсаицин	
Настоятельно рекомендуемые		
Условно рекомендуемые		

Таблица 3. Рекомендации международных и национального обществ по лечению ОА по назначению топических НПВП

Метод	ACR [13]	EULAR [15]	ESCEO [14]	Ассоциация ревматологов России [18]
Местные НПВП	Первая линия терапии	На любой стадии	Только при ОА колена	Вместе с парацетамолом и хондропротекторами при недостаточной эффективности

ческим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO). Согласно обновленному в 2019 г. Европейскому алгоритму ESCEO ведения пациентов с ОА коленного сустава [11] в качестве базовой терапии ОА рассматриваются как препараты замедленного типа действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – SYSADOA) [12], так и топические НПВП, если симптомы сохраняются. В обновленных в 2019 г. рекомендациях Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology – ACR) [13] терапию ОА рекомендуется начинать с топических НПВП как препаратов с меньшими системными побочными НЯ. Именно такую терапию ACR считает предпочтительной – сначала топические, затем (при неэффективности) пероральные НПВП (рис. 1) [14].

Проанализированы современные алгоритмы лечения ОА, предложенные Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR) [15], Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International – OARSI) [16], ACR и ESCEO. В случае подходов к медикаментозной терапии (назначение НПВП) ОА различной локализации (кисть, колено, бедро) специалисты как американского (ACR), так и европейского медицинского сообщества (EULAR, OARSI, ESCEO) проявляют единогласие (табл. 2, 3).

Выбор НПВП в зависимости от формы выпуска

Терапия ОА и ПА сводится к уменьшению выраженности боли. Традиционно короткими курсами назначаются инъекции НПВП, так как при длительном приеме увеличивается риск развития НЯ. Топическое нанесение НПВП, нежеле пероральный прием, предпочитают 75% пациентов [1].

Основные положения по рациональному использованию НПВП (акцент на оценку развития возможных НЯ) сформулированы в клинических рекомендациях специалистами Ассоциации ревматологов России, РОИБ, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации паллиативной медицины [17]:

- 1) все системные НПВП могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсию, язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), а также обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника;
- 2) все системные НПВП могут вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (дестабилизацию артериальной гипертензии и сердечной недостаточности), повышают риск «кардиоваскулярных катастроф» (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями;
- 3) все системные НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции;
- 4) НПВП могут повышать риск кровотечения после хирургических вмешательств и травматичных медицинских манипуляций;
- 5) НПВП могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм;
- 6) риск развития осложнений со стороны указанных органов и систем существенно отличается при использовании различных НПВП.

Локальная терапия поражений опорно-двигательного аппарата является эффективным дополнительным методом лечения и имеет преимущества перед пероральной формой НПВП. При выборе формы лекарственного препарата (в частности, НПВП) для лечения пациентов пожилого возраста необходимо учитывать факт влияния инволютивных изменений, сопутствующих заболеваний (сосудистые риски, патология ЖКТ). Согласно мнению специалистов Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», изложенному в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ОА [18], локальные НПВП оказывают достаточный анальгетический эффект при ОА коленных и суставов кистей, обладают хорошей переносимостью,

Рис. 1. Алгоритм терапии ОА согласно рекомендациям ESCO, 2019 (в сокращении) [14].

Основные принципы

Базовый набор:

- Информированное обучение
- Контроль массы тела
- Комплекс физических упражнений

Шаг 1. Базовая терапия

При наличии симптомов:

- рецептурный глюкозамина сульфат и/или
- хондроитина сульфат
- при необходимости – парацетамол

Коррекция опорной нагрузки:

- ортезы и бандаж коленного сустава
- ортопедические стельки

Если симптомы сохраняются:

- местные формы НПВП

Рекомендации специалиста:

- иные реабилитационные мероприятия

Шаг 2. Расширенное фармакологическое лечение

При сохранении симптомов:

- перорально НПВП (алгоритм выбора)

При усугублении симптоматики:

- внутрисуставно гиалуроновая кислота
- внутрисуставно стероиды

Шаг 3. Последние фармакологические попытки

- опиоиды (недельный курс)
- дулоксетин

Шаг 4. Хирургические методы лечения

но должны применяться в течение 2 нед с последующим перерывом, поскольку эффективность при более длительном приеме снижается. Для уменьшения боли при ОА коленных суставов и суставов кистей, не купирующейся приемом парацетамола, или при нежелании больного принимать НПВП рекомендуются трансдермальные (локальные) формы НПВП, данные рекомендации имеют высший уровень доказательности А. При выборе формы НПВП необходимо взвешивать все преимущества и недостатки разных форм НПВП (табл. 4) [19].

Трансдермальные эффекты топических лекарственных препаратов

Топические НПВП часто используют для достижения эффективной терапевтической концентрации препарата локально, при одновременном ограничении системного воздействия и связанных с ним НЯ. Рецептурный состав оказывает большое влияние на скорость трансдермаль-

Таблица 4. Выбор в пользу системного или локального применения НПВП у пожилых больных

Признаки, влияющие на выбор	Локальное применение НПВП	Системное применение НПВП
Характер боли	Слабая, локализованная, транзиторная	Умеренная/сильная, генерализованная, постоянная
Распространение по организму	Не происходит, так как из-за ограниченного места действия дозировка значительно меньше, чем при системном применении	Перед тем как достичь очага боли, активные ингредиенты проходят определенный путь по организму, что требует больше времени
Безопасность	Нетоксично, так как не попадает в кровоток, нет НЯ	Токсично, распространяется по всему организму, есть НЯ
Наступление эффекта	Быстрое (чем быстрее исчезает наносимый на кожу препарат, тем быстрее он действует)	Замедленное
Эффективность	Умеренная	Несмотря на разведение в организме, более мощные по действию
Количество очагов поражения	1	Множественное

ного переноса лекарственного средства через кожный барьер. По результатам исследования трансдермально-го проникновения молекул диклофенака у ряда авторов сформировалось мнение, что для топических НПВП большее значение имеет форма (*диаметр*. – Прим. авт.), а не концентрация действующего вещества [20], размер (*диаметр*. – Прим. авт.) и состав липосом на трансдермальный транспорт диклофенака [21], скорость проникновения через кожу не приводит к пропорциональным изменениям проницаемости тканей [22].

Проведен ряд экспериментальных исследований *in vitro* [20], *ex vivo* [21] по оценке сравнительной эффективности трансдермальной диффузии диклофенака в разных концентрациях. В одном из исследований показано, что проникающие концентрации топического диклофенака, определяемые в подлежащих тканях после нанесения на область сустава, выглядят следующим образом: 90,6 нг/мл (подкожные структуры), до 36,6 нг/г (мышечная ткань), до 25,5 нг/г (синовиальная жидкость), до 20,4 нг/г (синовиальная оболочка) [22]. После местного применения диклофенака может проникать через кожу и далее в более глубокие подлежащие ткани, где достигает концентрации, которая является достаточной для оказания терапевтического эффекта.

Сравнительные экспериментальные исследования *in vitro* по проникновению через кожный барьер для препарата Вольтарен Эмульгель 1,16% (диклофенак диэтиламина эмульсия) и геля диклофенака натрия 5% показали, что для топических НПВП большее значение имеет форма, а не концентрация действующего вещества. Благодаря форме эмульгель диклофенак в составе препарата Вольтарен в 7 раз активнее проникает через кожу по сравнению с обычным гелем диклофенака 5% (в процентном соотношении) [20].

Результаты рандомизированных клинических исследований

Проведен анализ рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах с использованием баз данных MEDLINE, Кокрановского реестра контролируемых исследований, Scopus на период до 1 августа 2017 г. [23], в которых оценивались НЯ от применения местных НПВП у пациентов с ОА. Протокол этого систематического обзора и метаанализа зарегистрирован в базе данных PROSPERO (регистрационный номер CRD42017058509). Качественный анализ выявил 1209 записей из 25 статей, из которых 19 включены в метаанализ. Проведенный анализ показал безопасность (низкая желудочно-кишечная токсичность) местных НПВП при лечении ОА. Сделан вывод, что следует рассмотреть возможность применения местных НПВП при ОА с учетом их профиля «риск/польза» по сравнению с другими методами лечения ОА.

Из 63 приемлемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) в 15 из них метаанализу подвергнуты индивидуальные данные пациентов, использовавших топические НПВП ($n=1951$), в том числе в 11 плацебо-контролируемых РКИ, данные пациентов, применявших местные НПВП ($n=1587$) и плацебо ($n=1553$), в которых оценивали предикторы эффективности терапии [24]. Исследование является частью комплекса работ, протокол которых опубликован и доступен на сайте PROSPERO (2016 г.; CRD42016035254). Для топических НПВП при лечении ОА более выраженный ответ на терапию выявлен у женщин по сравнению с мужчинами ($p=0,008$), различий в эффективности в зависимости от возраста, индекса массы тела, особенностей воспаления, продолжительности жалоб или степени тяжести ОА на рентгенограммах не получено. Выявлена значимая взаимосвязь между параметрами исходной боли и эффектом от терапии ($p<0,001$). Иными

словами, у пациентов с выраженным исходно болевым синдромом отмечается более высокий уровень обезболивания, что оправдывает тактику местного применения НПВП.

Поиск результатов РКИ по оценке эффективности и безопасности местного раствора диклофенака у пациентов с ОА коленного сустава с использованием баз данных PubMed, Embase, Кокрановской библиотеки, Web of Science и Scopus проведен за период до июня 2020 г. [25]. Для всестороннего анализа эффективности и безопасности местного раствора диклофенака объединены показатели боли, скованности, физических функций WOMAC, боли при ходьбе и возникновения побочных эффектов. Для анализа отобраны 5 РКИ с высококачественными доказательствами. Метаанализ показал: у пациентов с ОА коленного сустава по сравнению с контролем (транспортное вещество) местный раствор диклофенака выявил статистически значимое клиническое улучшение при оценке по субшкалам WOMAC (боли, физической функции и скованности), боли при ходьбе. Основными НЯ во время лечения были реакции на месте нанесения (сухость кожи). Выводы: местный раствор диклофенака эффективен и безопасен для облегчения симптомов ОА у пациентов с ОА коленного сустава, но может вызывать незначительные кожные реакции.

Клиническая эффективность и безопасность топических НПВП в лечении ОА и периартикулярных тканей

Вероятность положительного клинического эффекта среди НПВП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен) для местного использования (гель), определенная с помощью показателя «число больных, которых необходимо пролечить исследуемым препаратом» (Number Needed to Treat – NNT), была выше у диклофенака в форме эмульгель [26]. Показатель NNT для «идеального препарата» равен 1, что означает – 100% больных выздоравливают от его применения, а в контрольной группе никто не выздоравливает. Таким образом, чем ближе значение NNT к 1, тем лучше. Критерий эффективности – уменьшение боли не менее чем на 50%. В ходе исследования получено, что индекс NNT в случае терапии диклофенаком составил 1,8, кетопрофеном – 2,5, ибупрофеном – 3,9 [26].

ОА коленного сустава широко распространен среди пожилых людей. Лечение включает физические упражнения, контроль массы тела, обучение навыкам самоконтроля в преодолении боли, а также лекарственные препараты (обычно местные НПВП, реже пероральные НПВП в сочетании с ингибитором протонной помпы) [27]. Согласно современным подходам к терапии ОА коленного сустава с учетом обновленных международных рекомендаций [16, 28–30] при наличии сопутствующих заболеваний ЖКТ назначают локальные НПВП (уровень доказательности 1А, высокий консенсус: $\geq 75\%$ за). Для лечения воспалительных заболеваний суставов и периартикулярных тканей используются мазевые, кремовые и гелевые формы НПВП. Концентрация действующего вещества в различных тканях при нанесении на кожу НПВП-мазей или гелей: максимальная концентрация препарата отмечается в жировой ткани (4,7 мкг/г) и значительно меньшая (1,31 мкг/г) – в синовиальной жидкости. Концентрация действующего вещества в крови составляет 0,0018 мкг/г, что исключает системный ответ от препарата, нивелируя развитие НЯ со стороны внутренних органов.

Среди топических НПВП для уменьшения боли при ОА колена и периартикулярных тканей одобрен к использованию диклофенак гель (Вольтарен Эмульгель 2,32%). В рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах II фазы дана оценка эффективности и безопасности длительного (4 нед) местного применения диклофенака геля 2% у 260 пациентов (средний возраст $60,2\pm 9,2$ года) с рентгенологически подтвержденным ОА

коленного сустава [31]. Гель наносили по 2 мл на переднюю, заднюю и боковые поверхности колена 2 раза в день (каждые 12±2 ч) в течение 4 нед. В ходе исследования отмечено, что местное применение диклофенак геля 2% привело к значительному уменьшению боли у пациентов с ОА коленного сустава по сравнению с группой контроля (средний возраст 61,9±9,1 года), которым назначался транспортный гель. Местная терапия НПВП большинством пациентов переносилась хорошо, лишь менее 3% пациентов сообщили о возможных НЯ, связанных с применением геля.

В одном из исследований оценивали проникающую способность местного диклофенака в синовиальную ткань и синовиальную жидкость коленного сустава как основную цель исследования и относительное воздействие в колене по сравнению с плазмой – как вторичную [32]. В двойном слепом многоцентровом исследовании пациентам, которым планировалась артропластика по поводу терминальной стадии ОА коленного сустава, методом рандомизации назначали в соотношении 2:1 по 4 г диклофенака диэтиламина 2,32% гель (92,8 мг диклофенака диэтиламина, что эквивалентно 74,4 мг диклофенака, на одно применение) или гель плацебо, наносимый на пораженное колено каждые 12 ч в течение 7 дней до операции. Концентрацию диклофенака измеряли в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и плазме из образцов, полученных во время операции через 12 ч после последнего применения, с оценкой НЯ. Оцениваемые образцы синовиальной ткани или жидкости получены от 45 пациентов с ОА коленного сустава (диклофенак – n=29, возраст – 70,9 года; плацебо – n=16, возраст – 71,7 года). У всех участников, получавших диклофенак, измеримые концентрации диклофенака в синовиальной ткани составляли 1,57 нг/г и в жидкости – 2,27 нг/мл через 12 ч после последней дозы. Среднее геометрическое (95% доверительный интервал) соотношение диклофенака в синовиальной ткани:плазме составило 0,32 (0,23, 0,45), а в синовиальной жидкости:плазме – 0,46 (0,40, 0,54). Показатели НЯ являлись одинаковыми и для диклофенака (55,2%), и плацебо (58,8%), ни одно из них не было связано с лечением. Местный диклофенак диэтиламина 2,32% гель проникает в пространство коленного сустава после повторного применения и обнаруживается в синовиальной ткани и жидкости в течение 12 ч [32].

Результаты клинических исследований оценки эффективности препарата Вольтарен Эмульгель 2% в терапии ОА на территории Российской Федерации

На территории РФ широко применяется местный НПВП на основе диклофенака диэтиламина 2% (Вольтарен Эмульгель 2%).

Дана оценка эффективности и безопасности применения препарата Вольтарен Эмульгель 2% (диклофенак диэтиламина 2%) у пациентов (n=62; 93,5% женщины) с ОА мелких суставов кистей, курс 14 дней [33]. Пациенты были разделены на 2 группы: в основной (n=31; 64,3±10,5 года) использовали топический НПВП Вольтарен Эмульгель 2%, в группе сравнения (n=31; 65,2±11,1 года) – пероральные НПВП + Вольтарен Эмульгель 2%. В ходе исследования получено, что боль в суставах уменьшилась у участников обеих групп. Вольтарен Эмульгель продемонстрировал одинаковую клиническую эффективность как при монотерапии ОА суставов кистей (уменьшение боли, скованности и улучшение функции суставов), так и в рамках комплексной терапии в комбинации с пероральными формами НПВП, обладая при этом хорошей переносимостью.

Заключение

Локальная терапия поражений опорно-двигательного аппарата (ОА, ПА) является эффективным дополнительным методом лечения и имеет преимущества перед пер-

оральной формой НПВП. В качестве базовой терапии ОА (шаг 1) рекомендуют назначать локально НПВП как препараты с меньшими системными побочными НЯ. Локальные НПВП оказывают достаточный анальгетический эффект при ОА коленных суставов. Среди топических НПВП для уменьшения боли при ОА коленного сустава и перипартикулярных тканей одобрен к использованию Вольтарен Эмульгель 2%, эффективность применения которого продемонстрирована во многих исследованиях. Для достижения максимального эффекта гель наносится согласно инструкции по применению лекарственного средства по 2 мл 2 раза в день (каждые 12 ч) в течение 4 нед.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21 [Aleksseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
2. Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. *Современная ревматология*. 2019;13(2):105-11 [Portyannikova OO, Tsvinger SM, Govorin AV, Romanova EN. Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):105-11 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-2-105-111
3. Arden N, Nevit MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(1):3-25. DOI:10.1016/j.berh.2005.09.007
4. Yoshimura N, Nakamura K. Epidemiology of locomotive organ disorders and symptoms: an estimation using the population-based cohorts in Japan. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2016;14:68-73. DOI:10.1007/s12018-016-9211-7
5. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32-9 [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-9 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
6. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., и др. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):15-21 [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, et al. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15-21 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-15-21
7. Чичасова Н.В. Локальная противовоспалительная и анальгетическая терапия суставов и перипартикулярных тканей. *Трудный пациент*. 2005;3(6):29-30. Режим доступа: <https://t-patient.ru/articles/6189/> Ссылка активна на 10.09.2021 [Chichasova NV. Local anti-inflammatory and analgesic therapy of joints and periarticular tissues. *Difficult patient*. 2005;3(6):29-30. Available at: <https://t-patient.ru/articles/6189/> Accessed: 10.09.2021 (in Russian)].
8. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Патология мягких тканей области плечевого сустава – дифференциальная диагностика, лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2015;23(28):1694-6. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25457630>. Ссылка активна на 10.09.2021 [Shostak NA, Pravdyuk NG. Pathology of soft tissues of the shoulder joint area-differential diagnosis, treatment. *RMJ. Medical Review*. 2015;23(28):1694-6. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25457630>. Accessed: 10.09.2021 (in Russian)].
9. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):4-11 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
10. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl.2):7-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-25-7-16
11. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:253-63. DOI:10.1016/j.semarthrit.2014.05.014

12. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):606-9. DOI:10.1016/j.jbspin.2006.09.008
13. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. DOI:10.1002/acr.24131
14. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
15. Dabagh A, MacDermid JC. Appraisal of Clinical Practice Guideline: 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *J Physiother*. 2021;67(1):68. DOI:10.1016/j.jphys.2020.07.002
16. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(11):1578-89. DOI:10.1016/j.joca.2019.06.011
17. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил.1):1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al.; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl.1):1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». 2013. Режим доступа: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. Ссылка активна на 10.09.2021 [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis. All-Russian public organization "Association of rheumatologists of Russia". 2013. Available at: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. Accessed: 10.09.2021 (in Russian)].
19. Stanos SP. Topical agents for the management of musculoskeletal pain. *Pain Symptom Manage*. 2007;33(3):342-55. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2006.11.005
20. Pradal J, Vallet CM, Frappin G, et al. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019;12:1149-54. DOI:10.2147/jpr.s191300
21. Sacha M, Faucon L, Hamon E, et al. Ex vivo transdermal absorption of a liposome formulation of diclofenac. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:785-90. DOI:10.1016/j.biopha.2018.12.079
22. Hagen M, Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1623-34. DOI:10.1080/03007995.2017.1352497
23. Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, et al. Safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(1):S45-S64. DOI:10.1007/s40266-019-00661-0
24. Persson MSM, Stocks J, Varadi G, et al. Predicting response to topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2207-16. DOI:10.1093/rheumatology/keaa113
25. Ling T, Li JJ, Xu RJ, et al. Topical Diclofenac Solution for Osteoarthritis of the Knee: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1758071. DOI:10.1155/2020/1758071
26. Derry S, Moore RA, Gaskell H, et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD007402. DOI:10.1002/14651858.CD007402.pub3
27. Sharma L. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2021;384(1):51-9. DOI:10.1056/NEJMcp1903768
28. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;11(II):48-52. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41443051>. Ссылка активна на 10.09.2021 [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMJ. Medical Review*. 2019;11(II):48-52. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41443051>. Accessed: 10.09.2021 (in Russian)].
29. Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Обзор обновленных клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом: фокус на локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):76-81 [Pogozheva EU, Amirdzhanova VN, Karateev AE. Review of updated clinical guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis: focus on the topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):76-81 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.9.200396
30. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *ПМЖ*. 2019;27(4):2-6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38502084>. Ссылка активна на 10.09.2021 [Alekseeva LI. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMJ*. 2019;27(4):2-6. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38502084>. Accessed: 10.09.2021 (in Russian)].
31. Wadsworth LT, Kent JD, Holt RJ. Efficacy and safety of diclofenac sodium 2% topical solution for osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 4 week study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(2):241-50. DOI:10.1185/03007995.2015.1113400
32. Seefried L, Blyth M, Maheshwari R, et al. Penetration of topical diclofenac into synovial tissue and fluid of osteoarthritic knees: a multicenter, randomized, placebo-controlled, pharmacokinetic study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20943088. DOI:10.1177/1759720X20943088
33. Цурко В.В., Громова М.А. Оценка эффективности терапии у больных остеоартритом мелких суставов кистей топическим препаратом Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенака диэтиламин 2%). *Терапевтический архив*. 2021;93(5):599-604 [Tsyrko VV, Gromova MA. Evaluation of topical therapy of patients with osteoarthritis of small joints of the hands with Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(5):599-604 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.05.200846

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Терапия болевой диабетической невропатии

В.А. Парфенов✉, М.В. Коняшова

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

Аннотация

Болевая диабетическая невропатия отмечается почти у половины пациентов с сахарным диабетом и ассоциируется со снижением качества жизни, эмоциональными расстройствами, нарушением сна. Достижение и поддержание нормального уровня глюкозы в крови составляют основу профилактики и лечения сахарного диабета, однако часто не позволяют избавиться пациента от боли и других клинических проявлений невропатии. Обсуждаются лекарственные и нелекарственные методы терапии болевой диабетической невропатии, анализируются результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по эффективности и нежелательным явлениям различных лекарственных средств. Отмечается, что в качестве противосудорожных средств наиболее эффективны прегабалин и габапентин, в качестве антидепрессантов – дулоксетин, венлафаксин и амитриптилин. В нашей стране при болевой диабетической невропатии широко используются препараты α -липоевой (тиоктовой) кислоты. Анализируются данные по эффективности и осложнениям применения чрескожной стимуляции нервов и спинного мозга при болевой диабетической невропатии, рефрактерной к лекарственной терапии. Отмечается, что многие пациенты с болевой диабетической невропатией имеют сочетанные заболевания, выявление и эффективное лечение которых может привести к улучшению состояния и уменьшить проявления невропатии.

Ключевые слова: болевая диабетическая невропатия, прегабалин, габапентин, Нейронтин, дулоксетин, венлафаксин, капсаицин, препараты α -липоевой кислоты, Тиоктаид, чрескожная электрическая стимуляция нервов, стимуляция спинного мозга

Для цитирования: Парфенов В.А., Коняшова М.В. Терапия болевой диабетической невропатии. Consilium Medicum. 2021;23(11):841–846. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201230

REVIEW

Treatment of painful diabetic neuropathy

Vladimir A. Parfenov✉, Mariya V. Konyashova

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

Abstract

Painful diabetic neuropathy is observed in almost half of patients with diabetes mellitus (DM) and is associated with a decrease in the quality of life, emotional disorders, sleep disorders. The achievement and maintenance of the normal level of glucose in the blood is the basis for the prevention and treatment of DM, but this often does not allow the patient from pain and other clinical manifestations of neuropathy. Drug diabetic neuropathy therapy methods are discussed, the results of randomized placebo controlled studies on the efficiency and side effects of various drugs are analyzed. It is noted that pregabalin and gabapentin, as antidepressants – duloxetine, venlafaxin and amitriptyline, are most effective as anti-epileptic agents. In our country, with painful diabetic neuropathy, the preparations of α -lipoic acid are widely used. Analyzed data on efficacy and complications of the use of transcutaneous electrical nerves stimulation and spinal cord stimulation with pain diabetic neuropathy refractory to drug therapy. It is noted that many patients with pain diabetic neuropathy have combined diseases, detection and effective treatment of which can lead to an improvement in the state of patients and reduce the manifestations of neuropathy.

Keywords: painful diabetic neuropathy, pregabalin, gabapentine, Neurotine, duloxetine, venlafaxine, capsacin, α -lipoic acid preparations, Thiocetad, percutaneous electrical stimulation of nerves, spinal cord stimulation

For citation: Parfenov VA, Konyashova MV. Treatment of painful diabetic neuropathy. Consilium Medicum. 2021;23(11):841–846. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201230

Введение

Сенсорная болевая невропатия – одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД) [1]. По данным экономических расчетов, в США затраты на ведение невропатических симптомов СД, среди которых преобладают боль и парестезии, составляет 27% общей суммы всех средств, затрачиваемых в течение года на пациентов с СД [2]. Болевая диабетическая невропатия отмечается у 19% пациентов с инсулинзависимым СД (СД 1-го типа) и у 49% пациентов с инсулиннезависимым СД (СД 2-го типа) [3]. В последние годы отмечается высокая частота болевой диабетической невропатии и у пациентов с предиабетом, имеющих нару-

шенную гликемию натощак, или нарушенную толерантность к глюкозе, или их сочетание [4].

Болевая диабетическая невропатия ассоциируется со снижением качества жизни, физической, бытовой активности, а также настроения, нарушением сна [5]. Боль при диабетической невропатии часто рефрактерна к различным видам терапии, поэтому ее лечение представляет одну из актуальных проблем современной медицины [6].

Дистальная симметричная полиневропатия представляет собой наиболее частую форму невропатии при СД, она проявляется нарушением чувствительности по типу «перчаток и носков», болью, ощущением онемения и по-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Парфенов Владимир Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vladimirparfenov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1992-7960

Коняшова Мария Владимировна – аспирант каф. эндокринологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: marusya-rygic@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3667-7959

✉ **Vladimir A. Parfenov** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vladimirparfenov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1992-7960

Mariya V. Konyashova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: marusya-rygic@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3667-7959

калывания [7]. Пациенты с дистальной полиневропатией часто жалуются на ощущения «жжения», «прохождения электрического тока», интенсивность боли нередко усиливается в ночное время, в период стрессовой ситуации [7]. Диагноз дистальной симметричной полиневропатии основывается на данных анамнеза, типичных клинических проявлениях и исключении других возможных невропатий [7].

Для лечения болевой диабетической полиневропатии используются как нелекарственные, так и лекарственные методы терапии. Достижение и поддержание нормального уровня глюкозы в крови составляют основу профилактики и лечения СД, однако часто не позволяют избавить пациента от боли и других клинических проявлений невропатии [7–9]. Большое значение имеют различные виды двигательной активности, пешие прогулки, которые, как и диета, расцениваются как ведущее направление терапии пациента с болевой диабетической невропатией [9, 10]. При предиабете регулярная физическая активность и диета могут привести к снижению боли и других проявлений диабетической невропатии [11].

Основу лекарственных средств 1-й линии терапии болевой диабетической невропатии составляют не обезболивающие средства, которые пациенты нередко принимают в большом количестве, а антидепрессанты и противосудорожные средства (антиконвульсанты) [8]. Нелекарственные методы терапии представляют преимущественно 2-ю линию терапии и обычно используются в комбинации с лекарственными средствами [12].

Антиконвульсанты

Прегабалин и габапентин представляют собой габапентиноиды, действие которых связывается с блокадой кальциевых каналов на уровне задних рогов, что приводит к уменьшению выделения болевых нейромедиаторов; эти препараты широко используются для уменьшения боли и парестезий при болевой диабетической невропатии [9].

Эффективность прегабалина была доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [13]. В течение 8 нед прегабалин 300 мг/сут или плацебо принимали 146 пациентов с болевой диабетической невропатией. Снижение боли установлено в 38% случаев, что было достоверно выше, чем 13% случаев в группе плацебо. В качестве наиболее частых осложнений приема прегабалина отмечены головокружение, сонливость, периферические отеки. В группе прегабалина чаще наблюдался отказ от дальнейшего лечения в связи с побочными эффектами (11%), чем в группе плацебо (3%), однако в целом участие в исследовании чаще прекращали пациенты в группе плацебо (4%), чем в группе прегабалина (1%), в связи с неэффективностью терапии.

Эффективность габапентина (Нейронтин) была показана в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 165 пациентов с болевой диабетической невропатией [14]. Вначале использовалась доза габапентина 900 мг/сут, которая постепенно увеличивалась до 3600 мг/сут. Снижение боли установлено в 39% случаев, что было достоверно выше, чем 22% случаев в группе плацебо. В качестве наиболее частых побочных эффектов отмечены сонливость и головокружение.

Габапентин (Нейронтин) широко используется для лечения невропатической боли различного происхождения. Кокрановские обзоры, посвященные его эффективности, опубликованы в 2000, 2005, 2011, 2014 и 2017 г. [15]. Во всех этих обзорах отмечены высокая эффективность и относительная безопасность применения габапентина при болевой диабетической невропатии и постгерпетической невралгии. Последний из этих обзоров основан на анализе 37 исследований, включивших 5914 пациентов [15]. В этих исследованиях габапентин назначался по 1200 мг/сут или в более высокой дозе в течение 4–12 нед. При

болевой диабетической невропатии пациенты достоверно чаще (38%) имели существенное (на 50% и более) снижение боли при приеме габапентина в дозе 1200 мг/сут и более, чем при приеме плацебо (23%), они также достоверно чаще (52%) отмечали снижение боли (на 30% и более), чем в группе плацебо (37%). Авторы последнего Кокрановского обзора сделали заключение о том, что габапентин в дозе 1200–3800 мг позволяет существенно снизить боль и улучшить состояние пациентов с болевой диабетической невропатией и постгерпетической невралгией [15].

Антидепрессанты

Селективные блокаторы обратного захвата серотонина и норадреналина, такие как дулоксетин и венлафаксин, повышая активность серотонинергических и норадренергических нейронов, блокируют поток болевых импульсов в центральную нервную систему на уровне задних рогов спинного мозга [16]. Трициклические антидепрессанты также препятствуют обратному захвату серотонина и норадреналина, оказывая тем самым противоболевое действие [16].

Эффективность дулоксетина была показана в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 348 пациентов [17]. Дулоксетин применялся по 60 или 120 мг/сут в течение 12 нед, при этом снижение боли отмечено соответственно в 64 и 68% случаев, что было достоверно выше, чем 43% в группе плацебо. Нежелательные эффекты включали тошноту, сонливость, гипергидроз и анорексию, наиболее частыми причинами выхода из исследования служили тошнота и рвота. Второе многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включило 457 пациентов, у которых дулоксетин оценивался в дозах 20, 60 и 120 мг/сут [18]. В группе плацебо снижение боли наблюдалось в 33% случаев, что было достоверно меньше, чем в группе пациентов, получающих дулоксетин в дозе 60 (48%) и 120 мг/сут (54%). Побочные эффекты были наиболее значительны в группе пациентов, принимающих дулоксетин в дозе 120 мг/сут, они проявлялись в виде запоров, сухости во рту, гипергидроза, снижения аппетита, слабости, тошноты и выраженной сонливости. На основании результатов этих исследований рекомендуется доза дулоксетина 60 мг/сут для лечения болевой диабетической невропатии, при этом лечение следует начинать с более низкой дозы, постепенно ее увеличивая.

Венлафаксин в виде препарата замедленного высвобождения изучался у 244 пациентов с болевой диабетической невропатией в течение 6 нед в двойном слепом рандомизированном исследовании [19]. Применение венлафаксина в дозе от 150 мг до 225 мг/сут привело к снижению боли на 50%, что было достоверно больше, чем снижение на 27% в группе плацебо. В качестве нежелательных явлений отмечены тошнота, сонливость, изменения на ЭКГ, однако не наблюдалось достоверных различий по частоте серьезных нежелательных явлений между группой пациентов (12%), принимавших венлафаксин в дозе от 150 мг до 225 мг/сут, и группой плацебо (10%).

Амитриптилин широко используется у пациентов с болевой диабетической невропатией, при этом сравнительно часто лечение прекращается из-за возникающих нежелательных явлений [9, 16]. Метаанализ включил 4 исследования, в которых у пациентов с болевой диабетической невропатией амитриптилин использовался в дозе от 10 до 90 мг/сут на протяжении от 12 до 14 нед [20]. Авторы сделали заключение, что амитриптилин в 1,95 раза эффективнее плацебо в отношении снижения боли на 50%, но эти различия статистически недостоверны, при этом число пациентов, прекращающих лечение амитриптилином, в 10,24 раза больше, чем при приеме плацебо, и в 7,03 раза больше, чем при приеме габапентина. Нежелательные эффекты, связанные с приемом амитриптилина, включают желудочно-

кишечные расстройства, ортостатическую гипотензию, сухость во рту, задержку мочи и увеличение интервала Q–T на ЭКГ, что связано с действием препарата на гистаминергические, адренергические и холинергические рецепторы.

Опиоидные анальгетики

В некоторых странах опиоидные анальгетики используются для лечения неонкологической боли, однако мало доказательств их эффективности для лечения невропатической боли, в частности при болевой диабетической невропатии [9]. Следует избегать длительного применения с учетом возможности развития дыхательных осложнений и наркотической зависимости. В США из наркотических анальгетиков только тапентадол разрешен к применению при болевой диабетической невропатии, его обезболивающее действие связывается не только с опиоидным эффектом, но и с блокадой обратного захвата серотонина [9].

Эффективность тапентадола для лечения болевой диабетической невропатии оценивалась в 2 исследованиях, включивших 713 пациентов [21, 22]. В обоих исследованиях в период 3 нед открытой фазы подбиралась оптимальная доза тапентадола (200–500 мг/сут) для уменьшения боли, после этого все пациенты, у которых тапентадол снижал боль, были рандомизированы в двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (прием тапентадола или плацебо). В одном из этих исследований не отмечено достоверного преимущества тапентадола перед плацебо [21], в другом исследовании установлено достоверное преимущество приема тапентадола в отношении снижения боли (26%) перед плацебо [22]. Нежелательные явления, приводящие к отмене тапентадола, регистрировались у 17 и 20% пациентов в период открытой фазы исследования [21, 22].

В нашей стране опиоидные анальгетики не рекомендуются для лечения болевой диабетической невропатии; в странах, в которых разрешено их применение, выделяется целесообразность только короткого периода их использования [9].

Капсаицин

Капсаицин, содержащийся в различных видах стручкового перца *Capiscum*, в качестве локальной терапии (пластыря) используется при лечении невропатической боли различного происхождения. Местное применение капсаицина стимулирует ванилоидные рецепторы, что приводит к снижению активности ноцицептивных нервных окончаний в области применения и обеспечивает обезболивающее действие в течение нескольких месяцев [9]. Эффективность местного применения капсаицина при болевой диабетической невропатии показана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 369 пациентов и продолжавшемся в течение 12 нед [23]. В группе пациентов, у которых применялся капсаицин, снижение боли отмечено в 28%, что было достоверно больше, чем 21% снижения в группе плацебо. У 3 пациентов, которые использовали капсаицин, отмечены нежелательные явления в виде сильного жжения (2 пациента) и местной реакции (1 пациент), однако ни один из этих пациентов не отказался от продолжения лечения.

Препараты α-липовоей кислоты

Препараты α-липовоей (тиоктовой) кислоты (АЛК) широко используются в нашей стране и ряде других стран в качестве патогенетической терапии при диабетической невропатии.

Клиническая эффективность и безопасность АЛК у больных диабетической невропатией была доказана в плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN I, ALADIN II, SYDNEY I, SYDNEY II, NATAN II, ORPIL и др.) и подтверждена в метаанализах [24–26].

В исследовании SYDNEY (Symptomatic Diabetic Neuropathy) было показано, что внутривенное введение

АЛК на протяжении 3 нед приводит к уменьшению не только симптомов диабетической невропатии (боль, онемение, жжение, парестезии), но и неврологического дефицита (снижение чувствительности, рефлексов, мышечной силы). Среднее значение баллов по шкале TSS (Total Symptom Score – Общий счет симптомов) уменьшилось на $5,72 \pm 1,53$ балла в группе получавших АЛК (Тиоктацид) и лишь на $1,82 \pm 1,92$ – в группе плацебо ($p < 0,001$). Количество баллов по шкале NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs – шкала нейропатических нарушений в нижних конечностях) уменьшилось на $2,70 \pm 3,37$ пункта в группе, получавшей АЛК, и только на $1,20 \pm 4,14$ – в группе плацебо ($p < 0,05$) [27]. В исследовании NATAN I изучалась целесообразность длительного перорального приема АЛК с целью замедления прогрессирования диабетической полиневропатии. Пациенты с СД, страдающие диабетической полиневропатией (460 человек), были разделены на две группы: одна группа получала АЛК (Тиоктацид) в дозе 600 мг/сут, другая – плацебо. Длительность исследования составила 4 года. Исследование показало, что длительная терапия приводит к уменьшению выраженности неврологического дефицита, например, по шкалам NIS и NIS-LL ($p = 0,028$ и $p = 0,05$), а также по шкале NIS-LL в отношении мышечной слабости, степень которой уменьшалась при применении АЛК и увеличивалась при использовании плацебо ($p = 0,045$) [28].

Метаанализ 4 исследований показал, что как внутривенный, так и пероральный прием АЛК уменьшает боль и другие симптомы диабетической невропатии [26]. Другой метаанализ, включивший 15 исследований, показал, что внутривенное введение АЛК в течение 2–4 нед как уменьшает проявления диабетической невропатии, так и улучшает скорость проведения возбуждения по периферическим нервам [29].

Чрескожная электрическая стимуляция нервов

Чрескожная электрическая стимуляция нервов представляет собой относительно дешевый и безопасный метод терапии, который широко используется при лечении острой и хронической боли различного происхождения [30]. Для электрической стимуляции используются накожные электроды, различные волновые режимы в диапазоне низких (менее 10 Гц) или высоких частот (более 50 Гц). Механизм обезболивающего действия чрескожной электрической стимуляции неясен в настоящее время, обсуждается возможное повышение уровней эндорфинов и энкефалинов, кальцитонин-генсвязанного пептида, фактора роста нервных клеток, а также снижение воспалительных процессов [30].

Чрескожная электрическая стимуляция нервов используется при болевой диабетической невропатии, однако нет убедительных доказательств эффективности этой терапии. В небольших исследованиях (менее 20 пациентов), проведенных более 20 лет назад, чрескожная электрическая стимуляция нервов сравнивалась с имитацией этой терапии или с приемом амитриптилина, при этом отмечена ее незначительная эффективность при отсутствии существенных нежелательных явлений [30].

Электромагнитная стимуляция нервов с частотной модуляцией изучалась у 110 пациентов с диабетической невропатией в рандомизированном клиническом исследовании [31]. Терапия привела к достоверному снижению боли примерно на 50%, но эффект был кратковременным и отсутствовал через 3 мес.

Стимуляция спинного мозга

Стимуляция спинного мозга иногда используется в случаях невропатической боли, рефрактерной к другим методам терапии, она основывается на установке в эпидуральном пространстве спинного мозга электродов, обеспечивающих при их стимуляции обезболивающий эффект [9].

В одном из наиболее крупных рандомизированных исследований, посвященных эффективности стимуляции спинного мозга при диабетической невропатии, 60 пациентов, рефрактерных к терапии, в соотношении 2:1 получили стимуляцию спинного мозга в дополнение к консервативной терапии (группа сравнения получала только консервативную терапию) и наблюдались в течение 6 мес [32]. Отмечено снижение боли у 55% пациентов в группе получивших стимуляцию спинного мозга при отсутствии изменений в группе контроля. При этом 60% пациентов после стимуляции спинного мозга отметили снижение боли на 50% и более. В качестве побочных эффектов зарегистрированы инфекционные осложнения, боль в месте установки электрода и миграция электрода. В другом аналогичном исследовании, включившем 36 пациентов, снижение боли отмечено в 44% в дневное время и в 38% – в ночное время в период 6 мес наблюдения, в группе контроля днем не наблюдалось снижения боли, а ночью – только в 10% [33]. Ослабление боли на 50% и более после стимуляции спинного мозга отмечено в 41% в дневное время и в 36% – ночью. Однако 1 пациент умер вследствие развития субдуральной гематомы, наблюдалось одно инфекционное осложнение.

Недавно опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования, в которое были включены 216 пациентов с диабетической невропатией, рефрактерной к лечению [34]. Методом рандомизации часть из пациентов в дополнение к консервативной терапии получили высокочастотную (10 Гц) стимуляцию спинного мозга. В качестве конечной точки исследования выбрано снижение боли на 50% и более при отсутствии ухудшения неврологического статуса. Через 6 мес конечная точка исследования достигнута у 86% пациентов, получивших высокочастотную стимуляцию спинного мозга, и только у 3% пациентов в группе контроля. В период наблюдения зарегистрировано 18 нежелательных явлений, в 2 из них электроды были удалены вследствие инфекционных осложнений.

Следует учитывать, что значительная часть пациентов с диабетической невропатией, направленных на стимуляцию спинного мозга вследствие отсутствия эффекта от консервативной терапии, не получают положительного результата, а у многих в дальнейшем наблюдается существенное снижение первоначального эффекта [9].

Транскраниальная магнитная стимуляция головного мозга

Транскраниальная магнитная стимуляция головного мозга изучается как метод лечения невропатической боли различного происхождения, она основана на методах магнитной нейростимуляции и нейромодуляции головного мозга [12]. У пациентов с болевой диабетической невропатией при транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга отмечено снижение интенсивности боли в течение 3 нед [35]. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для определения эффективности метода.

Иглорефлексотерапия

Иглорефлексотерапия широко используется в Китае и других странах для уменьшения боли у пациентов с болевой диабетической невропатией, однако в настоящее время мало доказательств эффективности этого метода [12].

Наблюдение за пациентами с диабетической невропатией в течение 12 нед показало, что курс иглорефлексотерапии снижает интенсивность боли, однако эти изменения достоверно не отличались от изменений у пациентов в группе сравнения, получавших имитацию иглорефлексотерапии [36]. В одном из последних несистематизированных

обзоров, посвященных применению иглорефлексотерапии при диабетической невропатии, отмечается эффективность метода, представлены точки (ST36, BL13, BL20, SP6, SP9), воздействие на которые наиболее часто используется при проведении иглорефлексотерапии с целью уменьшения боли [37].

Вопросы реальной клинической практики

Пациенты с диабетической невропатией часто имеют сочетанные заболевания, выявление и эффективное лечение которых могут привести к улучшению состояния пациентов и положительно повлиять на проявления невропатии. Обследованы 50 пациентов (29 женщин и 21 мужчина) в возрасте от 20 до 78 лет (средний возраст – $57,6 \pm 10,2$ года) с диабетической невропатией, которые наблюдались эндокринологом и неврологом в течение 12 нед [38]. При неврологическом обследовании пациентов, помимо диабетической невропатии, выявлены неспецифическая (скелетно-мышечная) люмбоишиалгия (62%) и цервикалгия (58%), инсомния (20%), эмоциональные расстройства (20%), синдром запястного канала (16%), синдром кубитального канала (10%), головная боль напряжения (18%), мигрень без ауры (8%), лекарственно-индуцированная головная боль (4%), синдром легких или умеренных когнитивных нарушений (14%). Ранее наблюдалась ошибочная интерпретация предъявляемых жалоб и симптомов, связанных с вышеперечисленными расстройствами. Так, невропатические симптомы, связанные с указанными туннельными синдромами, ранее у всех пациентов расценивались как клинические проявления заболеваний суставов, остеохондроза и межпозвонковых грыж шейного отдела позвоночника. Головные боли ошибочно расценивались как проявления хронической ишемии головного мозга, а также остеохондроза шейного отдела позвоночника. Выявление и адекватное лечение сочетанных заболеваний, достижение нормогликемии у большинства наблюдаемых больных, образовательные программы, увеличение регулярной физической активности, использование противоэpileптических средств для лечения невропатической боли позволили существенно снизить выраженность проявлений диабетической невропатии.

В США и странах Западной Европы в качестве лекарственных средств используются преимущественно противоэpileптические средства (прегабалин, габапентин), антидепрессанты (дулоксетин, венлафаксин, амитриптилин) и некоторые опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол), что связано с рекомендациями североамериканских [39] и европейских экспертов [40] по ведению пациентов с болевой диабетической невропатией.

В нашей стране при болевой диабетической невропатии относительно редко используются стимуляция спинного мозга, чрескожная электрическая стимуляция нервов, но широко применяются препараты АЛК и противоэpileптические средства, часто в комбинации. В качестве противоэpileптического средства широко применяются Нейронтин (габапентин) – оригинальный препарат, который прошел полный курс клинических исследований, а в качестве препаратов АЛК – Тиоктацид, который применяется внутривенно или перорально в дозе 600 мг/сут.

Заключение

Таким образом, при болевой диабетической невропатии в качестве противоэpileптических средств наиболее эффективны прегабалин и габапентин, в качестве антидепрессантов – дулоксетин, венлафаксин и амитриптилин. В нашей стране при болевой диабетической невропатии широко используются препараты АЛК. Известно, что терапия невропатической боли не всегда успешна. Комбинированная фармакотерапия невропатической боли в ряде случаев может привести к лучшему обезболивающему

эффекту по сравнению с монотерапией. Поэтому представляется целесообразным совместное применение препаратов для симптоматической и патогенетической терапии. Многие пациенты с болевой диабетической невропатией имеют сочетанные заболевания, выявление и эффективное лечение которых могут привести к улучшению состояния пациентов и уменьшить проявления невропатии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136-54. DOI:10.2337/dc16-2042
- Gordois A, Scuffham P, Shearer A, et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care*. 2003;26:1790-5. DOI:10.2337/diacare.26.6.1790
- Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complicat*. 1992;6:49-57. DOI:10.1016/1056-8727(92)90049-Q
- Kirithi V, Perumbalath A, Brown E, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in prediabetes: a systematic review. *BMJ Open Diab Res Care*. 2021;9:e002040. DOI:10.1136/bmjdr-2020-002040
- Galer BS, Ganas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: Epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;47:123-8. DOI:10.1016/S0168-8227(99)00112-6
- Deng Y, Luo L, Hu Y, et al. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: A systematic review. *BMC Anesthesiol*. 2016;16:12. DOI:10.1186/s12871-015-0150-5
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11:521-34. DOI:10.1016/S1474-4422(12)70065-0
- Staudt MD, Prabhala T, Sheldon BL, et al. Current Strategies for the Management of Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Sci Technol*. 2020. DOI:10.1177/1932296820951829
- Gupta M, Knezevic NN, Abd-Elsayed A, et al. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy – A Narrative Review of Pharmacological and Interventional Approaches. *Biomedicine*. 2021;9:573. DOI:10.3390/biomedicine9050573
- Kluding PM, Bareiss SK, Hastings M, et al. Physical Training and Activity in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: Paradigm Shift. *Phys Ther*. 2017;97(1):31-43. DOI:10.2522/ptj.20160124
- Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1294-9. DOI:10.2337/dc06-0224
- Liampas A, Reksina M, Vadalouca A, et al. Non-Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2020;37:4096-106. DOI:10.1007/s12325-020-01462-3
- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2004;110:628-38. DOI:10.1016/j.pain.2004.05.001
- Backonja MM. Gabapentin monotherapy for the symptomatic treatment of painful neuropathy: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in patients with diabetes mellitus. *Epilepsia*. 1999;40(Suppl. 6):S57-9, dis. S73-4. DOI:10.1111/j.1528-1157.1999.tb00934.x
- Wien PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;6:CD007938. DOI:10.1002/14651858.CD007938.pub4
- Kremer M, Salvat E, Muller A, et al. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience*. 2016;338:183-206. DOI:10.1016/j.neuroscience.2016.06.057
- Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6:346-56. DOI:10.1111/j.1526-4637.2005.00061.x
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116:109-18. DOI:10.1016/j.pain.2005.03.029
- Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2004;110:697-706. DOI:10.1016/j.pain.2004.05.010
- Rudroju N, Bansal D, Talakokkula ST, et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: A network meta-analysis. *Pain Physician*. 2013;16:E705-14.
- Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: Results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:151-62. DOI:10.1185/03007995.2010.537589
- Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2014;37:2302-9. DOI:10.2337/dc13-2291
- Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain*. 2017;18:42-53. DOI:10.1016/j.jpain.2016.09.008
- Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev*. 2012;70(8):482.
- Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014;14(2):167-84.
- Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012;456279. DOI:10.1155/2012/456279
- Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha lipoic acid: The SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003;26:770-6. DOI:10.2337/diacare.26.3.770
- Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2054-60.
- Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta analysis of α-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:465-71. DOI:10.1530/EJE-12-0555
- Thakral G, Kim PJ, LaFontaine J, et al. Electrical stimulation as an adjunctive treatment of painful and sensory diabetic neuropathy. *J. Diabetes Sci. Technol*. 2013;7:1202-9. DOI:10.1177/193229681300700510
- Bosi E, Bax G, Scionti L, et al. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) as a treatment for symptomatic diabetic neuropathy: Results from a double-blind, randomised, multicentre, long-term, placebo-controlled clinical trial. *Diabetologia*. 2013;56:467-75. DOI:10.1007/s00125-012-2795-7
- De Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, et al. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: A multicentre randomized clinical trial. *Pain*. 2014;155:2426-31. DOI:10.1016/j.pain.2014.08.031
- Van Beek M, Slagen R, Schaper NC, et al. Sustained Treatment Effect of Spinal Cord Stimulation in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: 24-Month Follow-up of a Prospective Two-Center Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2015;38:e132-4. DOI:10.2337/dc15-0740
- Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, et al. Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021. DOI:10.1001/jamaneurol.2021.0538
- Onesti E, Gabriele M, Cambieri C, et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *Eur J Pain*. 2013;17(9):1347-56.
- Garrow AP, Xing M, Vere J, et al. Role of acupuncture in the management of diabetic painful neuropathy (DPN): a pilot RCT. *Acupunct Med*. 2014;32(3):242-9. DOI:10.1136/acupmed-2013-010495
- Cho E, Kim W. Effect of Acupuncture on Diabetic Neuropathy: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8575. DOI:10.3390/ijms22168575
- Парфенов В.А., Головачева В.А., Фадеев В.В., и др. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полиневропатией с помощью междисциплинарного подхода. *Медицинский совет*. 2017;15:71-9. [Parfenov VA, Golovacheva VA, Fadeev VV, et al. Optimization diabetic polyneuropathy patients management using a multidisciplinary approach. *Meditsinskiy sovet (Medical Council)*. 2017;15:71-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-0-71-79
- Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American academy of neurology, the American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, and the American academy of physical medicine and rehabilitation. *Neurology*. 2011;76:1758-65. DOI:10.1212/WNL.0b013e31821666be
- Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. European Federation of Neurological Societies: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:1113-e88. DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Избыточное потребление лекарственных средств для купирования головной боли при мигрени: результаты интернет-опроса

Н.А. Ковальчук✉, А.Э. Шагбазян, Г.Р. Табеева

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

Аннотация

Обоснование. Чрезмерное использование средств для купирования головной боли является важным фактором формирования лекарственно-индуцированной головной боли.

Цель. Выявить распространенность и паттерны использования лекарственных препаратов среди пациентов с мигренью и хроническим течением цефалгического синдрома.

Материалы и методы. Проведен интернет-опрос среди 1598 пользователей сети Интернет, а также посредством социальных сетей (Instagram, Facebook, VK) с использованием Google Forms.

Результаты. У 60% респондентов с хронической головной болью и симптомами мигрени не установлен достоверный диагноз. Более 70% пациентов выбирают препарат для купирования болевого синдрома самостоятельно и в 62,7% принимают препарат в каждый приступ головной боли.

Заключение. Среди пациентов с хроническими головными болями при мигрени отмечается высокий процент лиц, злоупотребляющих симптоматическими средствами, что говорит о высоком риске формирования лекарственно-индуцированной головной боли.

Ключевые слова: хроническая головная боль, избыточное потребление лекарств, лекарственно-индуцированная головная боль, мигрень, самолечение

Для цитирования: Ковальчук Н.А., Шагбазян А.Э., Табеева Г.Р. Избыточное потребление лекарственных средств для купирования головной боли при мигрени: результаты интернет-опроса. Consilium Medicum. 2021;23(11):847–851. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201146

ORIGINAL ARTICLE

Abuse of medications for the treatment of migraines: results of an online survey

Nadezhda A. Koval'chuk✉, Anait E. Shagbazian, Giuzial R. Tabeeva

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

Abstract

Background. The abuse of headache medications is an important factor in the formation of drug-induced headache.

Aim. To determine the prevalence and nature of drug use among patients with migraine and chronic cephalgic syndrome.

Materials and methods. An Internet survey was conducted among 1598 Internet users, as well as through social networks (Instagram, Facebook, VK) using Google Forms.

Results. 60% of respondents with chronic headache and migraine symptoms did not have a reliable diagnosis. More than 70% of patients choose a drug for pain relief on their own and 62.7% take the drug in every headache attack.

Conclusion. Among patients with chronic headaches and migraines, there is a high percentage of people abusing symptomatic drugs, which indicates a high risk of drug-induced headache formation.

Keywords: chronic headache, excessive drug consumption, medication-overuse headache, migraine, self-medication

For citation: Koval'chuk NA, Shagbazian AE, Tabeeva GR. Abuse of medications for the treatment of migraines: results of an online survey. Consilium Medicum. 2021;23(11):847–851. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201146

Введение

Среди пациентов с первичными головными болями (ГБ) чрезмерное использование анальгетиков является весьма распространенным явлением, что особенно характерно для пациентов с частыми приступами ГБ, особенно при

мигрени [1, 2]. Клинические исследования последних лет показывают, что частое применение средств для купирования ГБ в некоторых случаях приводит к хронификации заболевания, к его более тяжелому течению и развитию относительной резистентности к большинству лекарственных

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ковальчук Надежда Александровна** – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: kowalchuk.n.a@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8437-7205

Шагбазян Анаит Эдуардовна – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2561-5944

Табеева Гюзаль Рафкатовна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: 0000-0002-3833-532X

✉ **Nadezhda A. Koval'chuk** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: kowalchuk.n.a@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8437-7205

Anait E. Shagbazian – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: 0000-0003-2561-5944

Giuzial R. Tabeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: 0000-0002-3833-532X

препаратов. Это обусловило необходимость выделения самостоятельной формы – лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ), которая в настоящее время рассматривается в Международной классификации головной боли 3-го пересмотра как вторичная (симптоматическая) ГБ [3]. В соответствии с современными представлениями ЛИГБ – ГБ, возникающая на протяжении 15 дней и более в месяц у пациента с существующей первичной ГБ и развивающаяся как следствие регулярного чрезмерного использования симптоматических средств (в течение 10–15 дней и более в месяц в зависимости от класса лекарственных средств) в период более 3 мес. Обычно, но не всегда, она разрешается при прекращении злоупотребления [3].

Распространенность ЛИГБ составляет от 0,5 до 7,2% в общей популяции [4] с существенным доминированием у женщин (до 93%) [5]. В Российской Федерации ее распространенность достигает 7,6% [6]. ЛИГБ развивается чаще у пациентов с мигренью, что составляет 80% случаев [7], реже – у пациентов с ГБ напряжения (ГБН).

Являясь хроническим состоянием, ЛИГБ представляет собой серьезное инвалидизирующее заболевание, связанное со значительным снижением качества жизни и тяжелым бременем сопутствующих заболеваний [8]. Пациенты с ЛИГБ характеризуются высоким уровнем дезадаптации и резким снижением качества жизни по сравнению с лицами без фактора медикаментозного злоупотребления [9]. По данным большого интернет-исследования CaMEO, среди 16 789 лиц с мигренью частота ЛИГБ составила 17,7%, среднее количество дней с ГБ – 24,3 дня в месяц, а ежедневные ГБ отмечали 36,1% [10]. Пациенты с ЛИГБ отличались более высоким уровнем нарушения функционирования, более высокой частотой обращений за медицинской помощью и более низким качеством жизни в целом [10].

Несмотря на высокую эффективность современных стратегий лечения ЛИГБ, частота рецидивов злоупотребления остается очень высокой: около 40% пациентов в течение года возвращаются к злоупотреблению лекарственными препаратами для купирования мигрени [11]. Поэтому одним из наиболее перспективных направлений в комплексном ведении пациентов являются профилактика чрезмерного потребления симптоматических средств, информирование и обучение пациентов с мигренью, выявление среди них лиц с высоким риском формирования ЛИГБ [12].

Цель исследования – выявление распространенности и паттернов использования лекарственных препаратов среди пациентов с мигренью и хроническим течением цефалгического синдрома.

Материалы и методы

В период с 22.01.2020 по 22.02.2020 проводился опрос среди пользователей сети Интернет, а также посредством социальных сетей (Instagram, Facebook, VK) с использованием Google Forms. В работе проводилась оценка респондентов, испытывающих 15 и более дней с ГБ в месяц, выделенных из данных интернет-опроса. У этой категории участников исследования оценены критерии опросника ID Migraine для скрининга мигрени [13], и респонденты, указавшие на 2 и более симптома мигрени, отобраны для дальнейшего анализа (рис. 1).

Статистическая обработка данных проводилась в программе StatTech v. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия), а также в программном пакете Statistica 12.0 (США). Количественные показатели в зависимости от распределения оценивались с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Анализируемые количественные показатели, учитывая распределение, отличное от нормального, описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия

Рис. 1. Дизайн исследования.

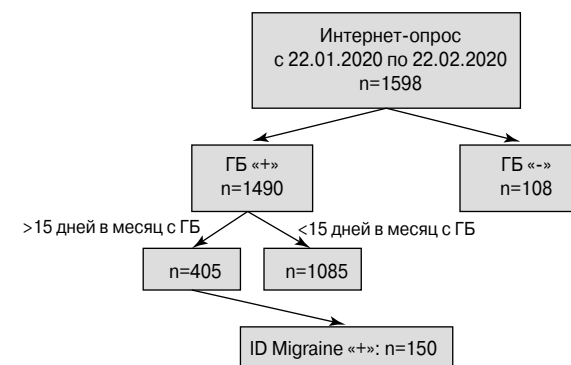
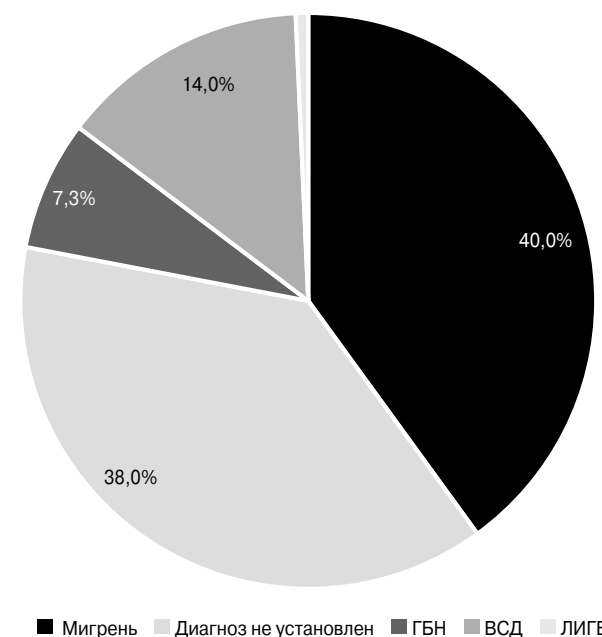


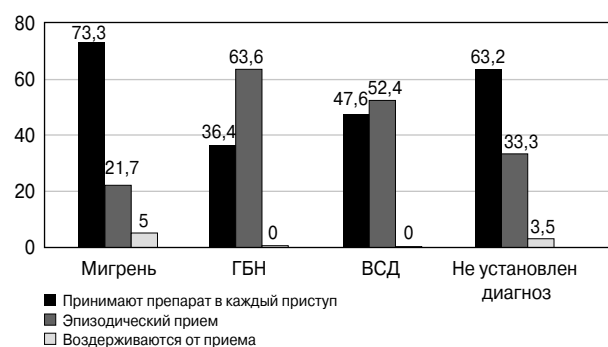
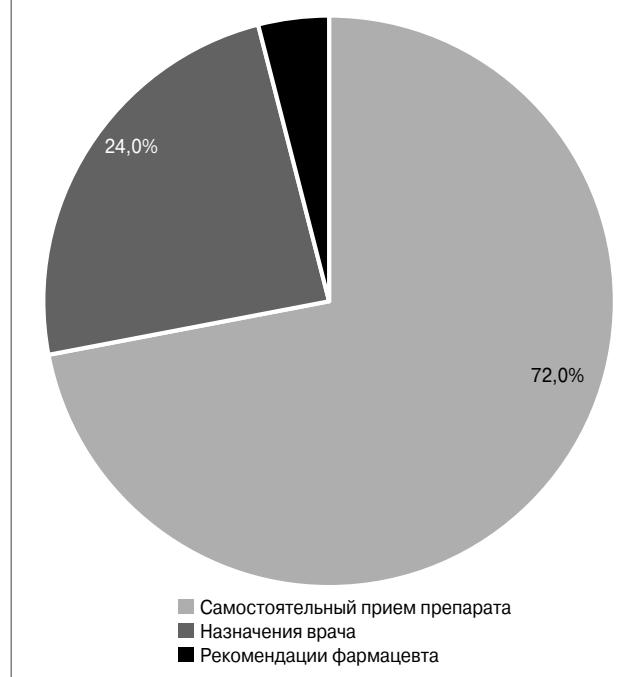
Рис. 2. Нозографический анализ ГБ в исследуемой выборке.



Краскала–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (в зависимости от размера ожидаемого явления).

Результаты

В интернет-опросе приняли участие 1598 человек, из них 1490 (93%) испытывали ГБ в течение жизни. Оценка частоты ГБ показала, что 405 (27%) респондентов испытывают ГБ в течение 15 и более дней в месяц. Из данной группы 150 (37%) человек ответили положительно на 2 из 3 вопросов скрининг-теста ID Migraine, что позволило рассматривать наличие у них мигренозной ГБ [13]. Данная группа представлена в основном женщинами (n=146, 97,3%) преимущественно в возрасте от 30 до 39 лет (n=60, 40%), мужчины составляли 2,7% (n=4) с равным распределением по двум возрастным группам (30–39 лет – n=2, 40–49 лет – n=2). По уровню образования пациенты распределились следующим образом: высшее образование у 118 (78,7%) респондентов, среднее специальное – у 25 (16,7%), общее образование – у 2 (1,3%), учащихся – 5 (3,3%) человек. Большая часть респондентов проживали в городе (n=136, 90,7%).

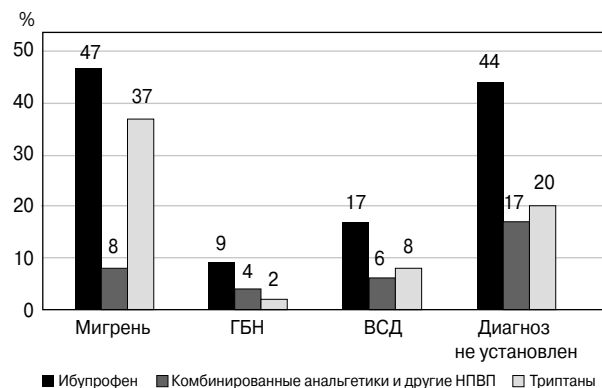
Рис. 3. Доля пациентов, принимающих средства для купирования ГБ.**Рис. 4. Анализ способов выбора препарата для купирования ГБ.**

Диапазон частоты ГБ составлял от 15 до 30 дней с ГБ в месяц (Me 15, Q1–Q3: 15–16), из них от 3 до 25 дней соответствовали симптомам мигрени (Me 7, Q1–Q3: 3–14). Интенсивность ГБ варьировала от 7 до 9 баллов по Визуальной аналоговой шкале (Me 8, Q1–Q3: 7–9, min 4 балла, max 10 баллов). Анализ обращений за медицинской помощью среди опрошенных показал, что 30% лиц (n=45) не обращались к врачу, 41,4% (n=62) посещали врача по мере необходимости, 28,6% (n=43) наблюдают у врачей регулярно.

На диаграмме (рис. 2) представлены сведения о наличии клинического диагноза. По данным самоотчетов респондентов выявлено, в 40% (n=60) случаев установлен диагноз «мигрень», 7,3% (n=11) отметили в качестве установленного диагноза ГБН, 14% (n=21) указали вегетососудистую дистонию (ВСД), у 1 респондента установлен диагноз ЛИГБ, в 38% (n=57) диагноз не установлен (см. рис. 2).

Во время ГБ 62,7% (n=94) респондентов принимали обезболивающий препарат в каждом приступе ГБ, 34% (n=51) использовали терапию эпизодически и 3,3% (n=5) – воздерживались от приема лекарственного средства.

С целью выявления различий в паттернах использования средств для купирования ГБ нами проводился сравнительный анализ частоты приема обезболивающих препаратов в выделенных группах пациентов, страдающих различными формами цефалгий (на основании указанных диагнозов); рис. 3. Пациенты с установленным диагнозом «мигрень» в

Рис. 5. Зависимость частоты приема препаратов для купирования ГБ от установленного диагноза.**Таблица 1. Зависимость частоты приема обезболивающего препарата от интенсивности ГБ**

Частота приема обезболивающего препарата	Интенсивность ГБ			p
	Me	Q1–Q3	n	
Прием препарата в каждый приступ	8	7–9	94	0,005*
Эпизодический прием	7	6–8	51	
Воздерживаются от приема препарата	7	6–7	5	

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

73,3% случаев принимали анальгетик во время ГБ, однако в остальных подгруппах респонденты принимали обезболивающие препараты так же часто, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий между группами ($p=0,077$; используемый метод: χ^2 Пирсона).

Как видно из диаграммы (см. рис. 3), чаще всего во время ГБ обезболивающие препараты принимали пациенты с диагнозом «мигрень», а также респонденты с диагнозом ВСД и без установленного вида ГБ. При анализе частоты приема обезболивающих препаратов в зависимости от интенсивности ГБ установлены статистически значимые различия ($p=0,005$; используемый метод – критерий Краскела–Уоллиса): чем интенсивнее ГБ, тем чаще необходим прием анальгетиков (табл. 1).

Анализ выбора обезболивающего препарата (рис. 4) для купирования ГБ выявил, что в 72% (n=108) случаев респонденты самостоятельно подбирали обезболивающий препарат, 24% (n=36) следовали назначениям врача и 4% (n=6) препарат рекомендовал фармацевт.

Анализ паттернов использования различных классов препаратов в исследуемых группах показал, что чаще всего во время ГБ пациенты принимали ибупрофен и его производные независимо от установленного диагноза (n=118, 78,8%). На 2-м месте по частоте использования оказались комбинированные анальгетики (n=35, 23,3%), на 3-м – препараты триптанового ряда (n=67, 44,7%). С меньшей частотой указаны препараты, содержащие парацетамол (n=9, 6%), метамизол натрия (n=6, 4%), нимесулид (n=9, 6%), ацетилсалициловую кислоту (n=3, 2%); рис. 5.

По частоте приема различных классов препаратов при разных формах ГБ не выявлено значимой разницы (ибупрофен – $p=0,975$, комбинированные анальгетики – $p=0,173$, парацетамол – $p=0,098$, препараты метамизола натрия – $p=0,933$, нимесулид – $p=0,146$, ацетилсалициловая кислота – $p=0,272$). Однако сравнение частоты приема препаратов триптанового ряда показало, что пациенты без установленного диагноза так же часто (n=57, 38%), как и пациенты с диагнозом «мигрень» (n=60, 40%), принимали данные лекарственные средства для купирования ГБ

($p=0,009$). Также нет существенных различий в частоте выбора группы препарата в зависимости от самолечения, назначений врача или рекомендаций фармацевта (ибупрофен – $p=0,597$, комбинированные анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП] – $p=0,260$, препараты парацетамола – $p=0,803$, производные метамизола натрия – $p=0,778$, триптаны – $p=0,128$, препараты нимесулида – $p=0,490$, ацетилсалициловая кислота – $p=0,551$; используемые методы: χ^2 Пирсона).

Обсуждение

Информирование пациентов о связи между чрезмерным употреблением лекарств для купирования частых эпизодов ГБ и прогрессированием цефалгического синдрома является важной профилактической мерой [12, 14, 15]. Основная цель лечения пациентов с частыми формами цефалгий – профилактика ЛИГБ [16]. Оптимизация помощи пациентам с хроническими ГБ предполагает рассмотрение нескольких важных аспектов этой проблемы.

Среди пациентов, страдающих частыми ГБ, доля пациентов, имеющих установленный диагноз мигрени, не превышает 40%, и большинство из них никогда не обращаются за медицинской помощью [17–20]. При этом большинство пациентов с мигренью с частыми приступами ГБ не знают о возможности хронификации ГБ при чрезмерном приеме лекарств [19, 21]. Так, в большом национальном популяционном исследовании в Италии P. Brusa и соавт. выявили, что около 1/2 всех людей, страдающих ГБ, и 1/3 людей, страдающих мигренью, не знают о своем диагнозе и не наблюдают у врачей [22]. По данным опросника ID Migraine, который рассматривается как надежный валидизированный инструмент для верификации мигрени [13], выявлено, что среди людей, которые занимаются самолечением ГБ, 40% страдали достоверной мигренью и 31% – вероятной мигренью, в то время как оставшиеся 30% – другими типами ГБ [22]. В другом обсервационном исследовании E. Mehuys и соавт. [18] среди 1205 посетителей аптек с жалобами на частые ГБ показали, что 44% лиц не имели диагноза, между тем скрининг с помощью ID Migraine выявил достоверный диагноз мигрени у 42,6% из них. Схожие данные получены в нашем исследовании. Среди 405 пациентов с хроническими ГБ у 37% лиц ($n=150$) ГБ соответствовала критериям мигрени, между тем только у 40% установлен данный диагноз, что указывает на низкий уровень диагностики мигрени в популяции.

В отношении паттернов лечения частых рецидивирующих ГБ в литературе неоднократно подчеркивается факт предпочтения пациентов в пользу самолечения [7–10, 17, 18, 23, 24]. Даже среди пациентов с мигренью наиболее часто используемыми классами препаратов являются неспецифические средства: простые и комбинированные анальгетики и НПВП [11, 16–18]. По данным нашего онлайн-опроса выявлено, что в 72% ($n=108$) случаев респонденты самостоятельно подбирали обезболивающий препарат, 24% ($n=36$) следовали назначениям врача и в 4% ($n=6$) случаев препарат рекомендовал фармацевт. Чаще всего во время ГБ пациенты принимали ибупрофен и его производные независимо от установленного диагноза ($n=118$, 78,8%). На 2-м месте по частоте использования оказались комбинированные анальгетики и НПВП ($n=35$, 23,3%), на 3-м – препараты триптанового ряда ($n=67$, 44,7%). Анализ группы пациентов, использующих триптаны, не выявил различий частоты их приема пациентами с мигренью и немигренозной ГБ, т.е. пациенты без установленного диагноза так же часто ($n=57$, 38%), как и пациенты с диагнозом «мигрень» ($n=60$, 40%), принимали данные лекарственные средства для купирования ГБ. Это косвенно подтверждает высокую частоту мигренозной ГБ у лиц, не имеющих диагноза мигрени. Корректность идентификации мигрени основывалась на использовании опросника ID Migraine, что является общепринятым в эпи-

демиологических исследованиях [13]. Таким образом, наше исследование показывает, что среди лиц с хроническими формами ГБ в популяции существует низкая диагностика мигрени, которая часто скрывается за другими диагнозами. Также выявлена высокая частота использования средств для купирования ГБ: респонденты анализируемой группы в 62,7% случаев принимали обезболивающий препарат в каждом приступе ГБ, что указывает на высокий риск злоупотребления анальгетиками и возможного развития ЛИГБ. Данный вывод основывается на общепринятой в литературе точке зрения, что чрезмерное использование симптоматических средств является ключевым фактором формирования ЛИГБ [7–10, 12], с одной стороны, а идентификация фактора злоупотребления анальгетиками свидетельствует о высоком риске хронификации мигрени с формированием ЛИГБ – с другой [1, 2, 14, 16].

Как демонстрируют специальные исследования, большинство пациентов не информированы о возможном усугублении течения ГБ при хроническом злоупотреблении анальгетиками и антимигренозными средствами [25–27]. Даже среди лиц, наблюдающихся у врачей с диагнозом мигрени, доля пациентов, информированных о возможности формирования ЛИГБ, крайне низка [19, 20]. Только 14,5% пациентов получали когда-либо рекомендации от врача ограничить частоту приема препаратов для лечения приступов ГБ [18]. В исследовании, проведенном в Швеции среди 326 фармацевтов, показано, что только 8,6% из них продемонстрировали знания о том, что чрезмерное употребление любых лекарственных средств для купирования приступов ГБ может привести к развитию ЛИГБ [19].

В связи с этим образование пациентов наряду с другими нефармакологическими подходами становится одним из стратегических направлений в ведении пациентов с частыми формами цефалгий [15, 28, 29]. Эффективность образовательных программ неоднократно показана в различных исследованиях [24, 30–34]. Одним из важных направлений является выявление пациентов из группы риска хронификации ГБ. Риск выше у пациентов с частыми ГБ при мигрени и наличием 10–14 дней с ГБ в месяц, а пациенты с наличием 15 и более дней с ГБ и частым потреблением анальгетиков имеют крайне высокий риск формирования ЛИГБ [21, 35]. Специальное рандомизированное исследование, проведенное G. Fritsche и соавт., показало эффективность обучения пациентов с помощью информационной брошюры и когнитивно-поведенческой терапии в предотвращении ГБ, связанной с чрезмерным употреблением лекарств [30]. В норвежском проспективном когортном исследовании 109 человек из общей популяции с хронической первичной ГБ и чрезмерным употреблением лекарств краткое информирование пациентов сопровождалось значительным сокращением частоты приема лекарств и частоты ГБ [29]. Образовательные программы стали неотъемлемой частью ведения пациентов с ЛИГБ как мера, повышающая эффективность их лечения в целом [31, 33, 34].

В 2016 г. в Дании проведена национальная информационная кампания для широкой общественности, врачей общей практики и фармацевтов [20]. Интернет-ресурсы, печатные СМИ, радиоинтервью и телепередачи использовались для повышения осведомленности населения, в том числе о потенциальной опасности чрезмерного потребления обезболивающих препаратов для формирования ЛИГБ. Проведенный опрос показал существенный рост (с 31 до 38%) процента населения, информированного о ЛИГБ [20].

Заключение

Таким образом, изучение паттернов использования лекарственных средств среди пациентов с частыми формами ГБ и выявление среди них лиц с высоким риском злоупотребления симптоматическими средствами являются важным направлением на пути первичной профилактики ЛИГБ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:575-83. DOI:10.1038/nrneuro.2016.124
- Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol*. 2010;9:391-401. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70008-9
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
- Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, et al. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia*. 2014;34(6):409-25. DOI:10.1177/0333102413512033
- Aaseth K, Grande RB, Kvaerner KJ, et al. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2008;28:705-13. DOI:10.1111/j.1468-2982.2008.01577.x
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32(5):373-81. DOI:10.1177/0333102412438977, PMID: 22395797
- Find NL, Terlizzi R, Munksgaard SB, et al. Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study. *J Headache Pain*. 2015;17:20. DOI:10.1186/s10194-016-0612-2, PMID: 26957090, PMCID: PMC4783306
- Bendtsen L, Munksgaard S, Tassorelli C, et al. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia*. 2014;34(6):426-33. DOI:10.1177/0333102413515338, PMID: 24322480
- Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, et al. Headache characteristics and burden from chronic migraine with medication overuse headache: cross-sectional observations from the Medication Overuse Treatment Strategy trial. *Headache*. 2021;61(2):351-62. DOI:10.1111/head.14056, PMID: 33432635
- Schwedt TJ, Buse DC, Argoff CE, et al. Medication Overuse and Headache Burden Results From the CaMEO Study. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(3):216-26. DOI:10.1212/CPJ.0000000000001037
- Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia*. 2005;25(1):12-5. DOI:10.1111/j.1468-2982.2004.00789.x, PMID: 15606564
- Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019;18(9):891-902. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30146-2, PMID: 31174999
- Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, et al. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology*. 2003;61(3):375-82. DOI:10.1212/01.wnl.0000078940.53438.83, PMID: 12913201
- Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain*. 2018;19(1):50. DOI:10.1186/s10194-018-0875-x, PMID: 30003412, PMCID: PMC6043466
- Мербаум П.А., Табеева Г.Р., Сергеев А.В. Лекарственно-индуцированная головная боль: анализ терапевтических стратегий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):25-31 [Merbaum PA, Tabeeva GR, Sergeev AV. Drug-induced headache: an analysis of therapeutic strategies. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2020;12(4):25-31 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-4-25-31
- Rapoport AM. Medication overuse headache: awareness, detection and treatment. *CNS Drugs*. 2008;22:995-1004. DOI:10.2165/0023210-200822120-00003
- Brusa P, Allais G, Scarinzi C, et al. Self-medication for migraine: A nationwide cross-sectional study in Italy. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211191. DOI:10.1371/journal.pone.0211191, PMID: 30673780, PMCID: PMC6343913
- Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, et al. Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey. *Eur J Neurol*. 2012;19:1093-9. DOI:10.1111/j.1468-1331.2012.03681.x
- Hedenrud T, Babic N, Jonsson P. Medication overuse headache: self-perceived and actual knowledge among pharmacy staff. *Headache*. 2014;54:1019-25. DOI:10.1111/head.12350
- Carlsen LN, Westergaard ML, Bisgaard M, et al. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. *Cephalalgia*. 2018;38(7):1316-25. DOI:10.1177/0333102417736898
- Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, Jensen RH. Prescription pain medications and chronic headache in Denmark: implications for preventing medication overuse. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:851-60. DOI:10.1007/s00228-015-1858-3
- Brusa P, Allais G, Scarinzi C, et al. Self-medication for migraine: A nationwide cross-sectional study in Italy. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211191. DOI:10.1371/journal.pone.0211191, PMID: 30673780, PMCID: PMC6343913
- Negro A, Curto M, Lionetto L, et al. A critical evaluation on MOH current treatments. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19:32. DOI:10.1007/s11940-017-0465-2
- Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, Jensen RH. Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache: results from a population-based representative survey. *Cephalalgia*. 2016;36:15-28. DOI:10.1177/0333102415578430
- Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, et al. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia*. 2006;26:1097-105. DOI:10.1111/j.1468-2982.2006.01175.x
- Jonsson P, Linde M, Hensing G, Hedenrud T. Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. *J Headache Pain*. 2012;13:281-90. DOI:10.1007/s10194-012-0432-y
- Bekkelund SI, Salvesen R. Patient satisfaction with a neurological specialist consultation for headache. *Scand J Prim Health Care*. 2002;20:157-60. DOI:10.1080/028134302760234609
- Lai JT, Dereix JD, Ganepola RP, et al. Should we educate about the risks of medication overuse headache? *J Headache Pain*. 2014;15:10. DOI:10.1186/1129-2377-15-10
- Grande RB, Aaseth K, Benth JS, et al. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol*. 2011;18:129-37. DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.03094.x
- Fritsche G, Frettlöh J, Hüppe M, et al. Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain*. 2010;151:404-13. DOI:10.1016/j.pain.2010.07.032
- Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, et al. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:505-12. DOI:10.1136/jnnp-2014-308548
- Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. *Eur J Neurol*. 2011;18:396-401. DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.03157.x
- Lagman-Bartolome AM, Lawler V, Lay C. Headache education active-waiting directive: a program to enhance well-being during long referral wait times. *Headache*. 2018;58:109-17. DOI:10.1111/head.13194
- Шабазян А.Э., Ковальчук Н.А., Табеева Г.Р. Роль образовательных программ в ведении пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):27-33 [Shagbazyan AE, Kovalchuk NA, Tabeeva GR. Role of educational programs in management of patients with medication overuse headache. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2021;13(3):27-33 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-3-27-33
- Diener HC, Holle D, Dresler T, Gaul C. Chronic headache due to overuse of analgesics and anti-migraine agents. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:365-70. DOI:10.3238/arztebl.2018.0365

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Лечение хронической мигрени и боли в шее с помощью когнитивно-поведенческой терапии. Клинический случай

В.А. Головачева✉, А.А. Головачева

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

Аннотация

Представлено наблюдение пациента с хронической мигренью, болью в шее, лекарственно-индуцированной головной болью и генерализованным тревожным расстройством. Анализируется взаимосвязь мигрени и боли в шее. Обсуждается междисциплинарное лечение хронической мигрени, включавшее образовательную беседу, дезинтоксикационную терапию, рациональное купирование приступов мигрени, профилактическую фармакотерапию и когнитивно-поведенческую терапию. С ее помощью удалось изменить представления пациента о болезни, снизить тревогу и катастрофизацию боли, справиться со страхами, прекратить прием бензодиазепина, сократить прием обезболивающих препаратов, повысить повседневную активность и продуктивность на работе. Клиническая эффективность (снижение частоты головной боли в месяц на 50% и более) была достигнута уже через 3 мес лечения. Длительное (12 мес) наблюдение за пациентом показало долгосрочное поддержание клинического эффекта от проведенного междисциплинарного лечения.

Ключевые слова: хроническая мигрень, боль в шее, лекарственно-индуцированная головная боль, лечение, междисциплинарный подход, когнитивно-поведенческая терапия, релаксация, майндфулнесс

Для цитирования: Головачева В.А., Головачева А.А. Лечение хронической мигрени и боли в шее с помощью когнитивно-поведенческой терапии. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021;23(11):852–857. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201137

CASE REPORT

Treatment of chronic migraine and neck pain with cognitive-behavioral therapy. Case report

Veronika A. Golovacheva✉, Anzhelika A. Golovacheva

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

Abstract

The article presents a case of a patient with chronic migraine, neck pain, drug-induced headache and generalized anxiety disorder. We analyzed the relationship between migraines and neck pain. The article discusses the interdisciplinary treatment of chronic migraine, which included educational conversation, detoxification therapy, rational relief of migraine attacks, preventive pharmacotherapy and cognitive-behavioral therapy. The latter allowed to change the patient's perception of the disease, reduce anxiety and catastrophization of pain, cope with fears, stop taking benzodiazepines, reduce the intake of pain relievers, and increase daily activity and productivity at work. Clinical efficacy (reduction in the frequency of headaches per month by 50% or more) was achieved after 3 months of treatment. Long-term (12 months) follow-up of the patient showed long-term clinical effect of the interdisciplinary treatment.

Keywords: chronic migraine, neck pain, drug-induced headache, treatment, interdisciplinary approach, cognitive-behavioral therapy, relaxation, mindfulness

For citation: Golovacheva VA, Golovacheva AA. Treatment of chronic migraine and neck pain with cognitive-behavioral therapy. Case report. Consilium Medicum. 2021;23(11):852–857. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201137

Введение

Хроническая мигрень (ХМ) – заболевание, которое характеризуется наличием головной боли 15 и более дней в месяц в течение более 3 мес, при этом головная боль, клинически соответствующая приступам мигрени с аурой или без ауры, наблюдается не менее 8 дней в месяц в течение более 3 мес [1]. Распространенность ХМ в различных странах мира составляет от 0,9 до 5,1% населения [2], в России – 6,8% [3]. ХМ значительно снижает качество жизни пациентов молодого и среднего возраста и может приводить к их не-

трудоспособности [4]. Экономическое бремя ХМ включает не прямые и прямые затраты со стороны государства и страховых компаний [5]. Диагностика ХМ – трудоемкий процесс, требующий тщательного изучения клинической картины заболевания. ХМ отличается от эпизодической мигрени (ЭМ) не только частотой приступов, но и клинической картиной головной боли. У пациентов с ХМ обычно наблюдаются приступы головной боли, похожие и на мигрень, и на головную боль напряжения [1]. При хронизации сами приступы мигрени могут изменяться по интен-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Головачева Вероника Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: xoxo.veronica@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2752-4109

Головачева Анжелика Александровна – клин. ординатор каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2845-7323

✉ **Veronika A. Golovacheva** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: xoxo.veronica@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2752-4109

Anzhelika A. Golovacheva – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2845-7323

сивности, локализации и сопутствующим симптомам. При ХМ значительно чаще, чем в общей популяции и при ЭМ, наблюдаются психические расстройства, бессонница, боли другой локализации, психологические проблемы и психосоматические жалобы [6–10]. Большинство пациентов с ХМ злоупотребляют обезболивающими препаратами, что может приводить к развитию лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). Перечисленные факторы – психические расстройства, бессонница, боли другой локализации, психологические проблемы, злоупотребление обезболивающими, ЛИГБ – также влияют на клиническую картину ХМ, затрудняют дифференциальный диагноз и усложняют идентификацию диагноза ХМ [10–12].

Пациентам с ХМ часто устанавливаются ошибочные диагнозы вторичной головной боли [12–14]. В практической деятельности дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника, остеохондроз и межпозвонковые грыжи на шейном уровне постоянно ошибочно расцениваются как причины головной боли, особенно если пациент предъявляет жалобы и на головную боль, и на боль в шее. Неправильная оценка причины головной боли приводит к назначению неэффективного лечения, формированию ошибочных представлений пациента о своей болезни, катастрофизации боли, симптомам тревоги и депрессии, поддержанию хронического течения головной боли [12].

Больные с ХМ – трудная для лечения категория пациентов [15]. Эффективные методы лечения заболевания продолжают обсуждаться [16]. В лечении ХМ доказана эффективность только топирамата, ботулотоксина типа А и новых препаратов – моноклональных антител к кальцитонин-ген-родственному пептиду или к его рецепторам [16, 17]. Но не все пациенты удовлетворены приемом перечисленных препаратов, а долгосрочность достигнутого клинического эффекта остается неясной и весьма diskutabelной. Препараты моноклональных антител продолжают изучаться. Топирамат и ботулотоксин типа А могут индивидуально не переноситься больными, что требует их отмены. Применение только фармакотерапии при ХМ нередко либо не приводит к клиническому эффекту, либо дает временное улучшение с последующим возобновлением хронического течения мигрени [16, 18]. Распространены резистентные случаи ХМ, когда стандартная фармакотерапия оказывается неэффективной [19]. В связи с этим остается актуальным поиск эффективных методов лечения пациентов с ХМ.

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) широко применяется для лечения психических заболеваний (тревожных расстройств, депрессии, шизофрении, расстройств личности, соматоформного расстройства) [20]. КПТ показала эффективность в лечении различных неврологических болезней – бессонницы, хронической боли в спине, фибромиалгии, ЭМ и головной боли напряжения [21–26]. Эффективность КПТ в лечении пациентов с ХМ продолжает изучаться [27–30]. В связи с этим изучение эффективности КПТ при ХМ представляется особенно актуальным и практически значимым.

Приводим пример эффективного амбулаторного ведения пациента, страдавшего ХМ, болью в шее, ЛИГБ и генерализованной тревогой.

Клиническое наблюдение

Пациент Н. 32 лет обратился в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с жалобой на головную боль и боль в шее. В процессе сбора анамнеза выяснилось, что пациента беспокоит еще несколько симптомов: снижение продуктивности в работе, эпизоды ощущения головокружения, сердцебиения, тревоги, страх сойти с ума и потерять контроль над собой.

Головная боль беспокоит пациента с 11 лет. С 5 лет наблюдались эпизоды болей в животе, большой проходил обследование, органической патологии не обнаружено. С 11 до

18 лет головная боль возникала с частотой 1–3 раза в месяц, была эпизодической, пульсирующей, распирающей характера, локализовалась в лобно-височно-теменной области слева (чаще всего) или справа, сопровождалась тошнотой, фото-, фоно- и осмофобией. По продолжительности головная боль – от нескольких часов до 2 сут. С 18 лет появились эпизоды тревоги, ощущения головокружения, сердцебиения, которые продолжают беспокоить пациента до сих пор. С 25 лет после стрессовой ситуации в семье головные боли и описанные эпизоды тревоги участились, появился страх сойти с ума и потерять над собой контроль. Появились боли в шее, они обычно возникали до или в начале приступа мигрени. Боль в шее была тянущей, с сильным болезненным ощущением «натягивания» мышц шеи как «струны», с распространением боли от затылка до плеча. По поводу эпизодов тревоги и соматизированных симптомов больного консультировали кардиолог, эндокринолог, сердечно-сосудистой и эндокринной патологии не обнаружили. Пациент консультирован психиатром, поставлен диагноз генерализованной тревоги. В связи с ухудшением состояния больной проходил стационарное лечение в клинике психиатрического профиля, в последующем в течение 1,5 года принимал сертралин и гидроксизин с положительным эффектом в отношении тревоги и сочетанных соматизированных симптомов. Терапия не оказала влияния на течение головных болей. По поводу головной боли и боли в шее обращался к терапевтам, неврологам. Головная боль расценивалась как вторичная, связанная с патологией шейного отдела позвоночника. Проходил обследования – рентгенографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) шейного отдела позвоночника, МРТ головного мозга, ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов шеи. Пациенту поставили диагноз «Остеохондроз шейного отдела позвоночника. Грыжа межпозвонкового диска C_{III}–C_{IV}». Для лечения назначались мануальная терапия, курсы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), миорелаксантов, хондропротекторов, ноотропных препаратов. На фоне проводимого лечения состояние пациента не улучшалось. После прекращения приема психофармакотерапии эпизоды тревоги возобновились. С 30 лет головные боли стали практически ежедневными, пациент принимал обезболивающие препараты (безрецептурные комбинированные анальгетики, ибупрофен) 15–20 дней в месяц, несколько раз из-за сильной головной боли больной вызывал бригаду скорой помощи. В течение последних нескольких месяцев принимаемые обезболивающие препараты стали малоэффективными. Появился страх сойти с ума или потерять контроль над собой при сильных приступах тревоги. При сильных приступах тревоги, возникающих 1–2 раза в 1–2 мес, пациент принимал 1 мг бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина. Пациент снова проходил обследования (МРТ головы и шейного отдела позвоночника, УЗИ сосудов шеи), консультировался неврологами, получал лечение НПВС, витаминами группы В, физиотерапией, мануальной терапией. В связи с неэффективностью консервативной терапии его направили к нейрохирургу, рассматривался вопрос об оперативном лечении – удаление межпозвонковых дисковых грыж.

Среди факторов, провоцирующих головную боль, – эмоциональное перенапряжение, недостаток или избыток сна, алкоголь. Облегчают головную боль сон и обезболивающие препараты (безрецептурные комбинированные анальгетики, НПВС). Пациент – второй ребенок в семье, есть старшая сестра. Мать пациента с 14 лет страдает редкими приступами пульсирующих односторонних головных болей, которые по описанию похожи на мигрень. Пациент по образованию экономист, с 24 лет работает по специальности, с 29 лет – в крупной компании.

При неврологическом осмотре не обнаружено очаговой неврологической симптоматики. При нейроортопедическом исследовании определен перикраниальный

миофасциальный болевой синдром. По данным анамнеза, осмотра, результатам дополнительных исследований, сделано заключение, что у пациента нет «красных флажков» [31] – симптомов,стораживающих в отношении симптоматического генеза головной боли. Важно отметить, что ранее выявленная грыжа межпозвонкового диска C_{III}–C_{IV} по МРТ шейного отдела позвоночника является срединной, размером 3 мм, не сдавливает структуры нервной системы. Данная грыжа не имеет клинического значения для беспокоящей пациента головной боли и боли в шее. Не требуется хирургического лечения.

На основании клинической картины заболевания, осмотра, диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра [1] пациенту поставили следующий неврологический диагноз: ХМ; ЛИГБ. Пациента консультировал психиатр, диагностировано генерализованное тревожное расстройство на основании клинической картины и критериев Международной классификации болезней 10-го пересмотра [32].

Учитывая клинический диагноз, данные анамнеза, рекомендации по лечению мигрени и ЛИГБ [17, 25, 33], результаты контролируемых исследований по терапии мигрени [27–30], составили программу междисциплинарного лечения, которая проводилась амбулаторно и включала следующие методы:

- 1) образовательная беседа с пациентом о причинах головной боли, боли в шее, эпизодов тревоги и соматизированных симптомов;
- 2) дезинтоксикационная терапия;
- 3) купирование приступа мигрени с помощью триптана;
- 4) профилактическая фармакотерапия мигрени в течение 12 мес;
- 5) КПТ в форме индивидуальных сессий.

Дезинтоксикационная терапия включала отмену обезболивающих препаратов, которые способствовали формированию ЛИГБ, достаточное потребление жидкости. Для купирования приступов мигрени применялся препарат элетриптан 20 мг, но не более 8 дней в неделю. Учитывая наличие неврологического и психиатрического заболевания, совместно с психиатром принято решение назначить венлафаксин 75 мг в день.

В процессе беседы с пациентом выявлены его неправильные представления о головной боли, боли в шее, эпизодах тревоги и соматизированных симптомах, катастрофизация имеющихся симптомов. Пациент ошибочно считал, что головная боль связана с патологией шейного отдела позвоночника, межпозвонковой грыжей, патологией сосудов шеи. Больной беспокоился, что головная боль неизлечима. Выявлены страхи пациента о том, что он сойдет с ума, однажды потеряет контроль над собой, станет инвалидом и потеряет работу. Самостоятельно пациент использовал неадаптивные стратегии для преодоления боли, тревоги и соматизированных симптомов: избыточный прием обезболивающих препаратов, бензодиазепина, ограничение физической и социальной активности, прохождение дополнительных обследований, поиск информации в интернете на непрофессиональных некачественных сайтах. Длительное время пациент получал неадекватное лечение головной боли – мануальную терапию, курсы НПВС, миорелаксантов, хондропротекторов, ноотропных препаратов. Важно отметить, что терапия сертралином и гидроксизин в течение 1,5 года оказывала положительное влияние на тревожное расстройство, но не влияла на головную боль. Негативный опыт преодоления головной боли, рассмотрение вопроса о хирургическом лечении способствовали формированию у больного страха о неизлечимости головной боли, усилению тревоги. Неправильные представления о своем состоянии, беспокоящие мысли о прогнозе болезни, тревога и катастрофизация боли, появление страхов, ограничительные формы поведения, частый

прием обезболивающих и использование бензодиазепина подчеркивают наличие психологических проблем у пациента и обосновывают применение КПТ.

На сессиях КПТ с больным обсуждались причины его головной боли, боли в шее, тревоги и соматизированных симптомов, основные ошибки в восприятии боли и других симптомов, неправильные действия в отношении боли и других симптомов. Совместно с пациентом с помощью специальных техник КПТ негативные, катастрофические стили мышления и поведения заменялись на альтернативные, более реалистичные стили. С помощью психологических упражнений по осознанности и релаксации [34, 35], проводимых на сессиях КПТ, больной обучился навыкам эмоционального и физического расслабления, умению «не застревать» в тревожных мыслях и сосредотачивать внимание на текущих делах, а не на субъективных интерпретациях происходящего, воспоминаниях прошлого и негативных размышлениях о будущем.

Через 3 мес после лечения пациент отметил значимое улучшение состояния. Достигнут клинический эффект: количество дней с головной болью в месяц снизилось на 70%. Частота головной боли уменьшилась до 9 дней в месяц: 1) головная боль в виде мигрени наблюдалась 4 дня в месяц; 2) головная боль в виде головной боли напряжения возникала 5 дней в месяц. Снизилась частота приема обезболивающих препаратов до 4 дней в месяц, пациент принимал обезболивающие препараты для купирования приступов мигрени (4 дозы элетриптана). Пациент нормализовал режим сна и активность в течение дня. Боли в шее не возникали. Значимо улучшилось эмоциональное состояние, возросла физическая активность в течение дня, повысилась продуктивность на работе. За последний месяц выраженных приступов тревоги не возникало.

Через 6 мес после лечения у пациента наблюдались только 2 дня головной боли в месяц в виде 2 приступов мигрени. Каждый приступ мигрени купирован 1 дозой элетриптана. Не возникали боли в шее, приступы тревоги. Мигрень не влияла на повседневную активность. К 12-му месяцу наблюдения у пациента было 2 дня с головной болью в месяц в виде 2 приступов мигрени, каждый из которых купировался 1 дозой элетриптана. Динамика улучшения состояния пациента представлена в табл. 1.

Обсуждение

Клинический случай пациента Н. показывает типичную историю хронизации мигрени. Тревога, стрессовая ситуация в семье, злоупотребление обезболивающими, неправильные представления о заболевании, катастрофизация боли привели к трансформации мигрени из ЭМ в ХМ. Перечисленные факторы – характерные признаки хронизации мигрени [36]. В практической деятельности при ведении больных с ХМ часто не уделяют должного внимания факторам хронизации, из-за чего не удается справиться с хроническим течением боли [12].

К особенностям представленного клинического случая относятся: наличие боли в шее при ХМ, ошибочная интерпретация данного симптома, связанная с этим неправильная тактика лечения боли в шее и головной боли. Ранее головная боль у пациента Н. расценивалась как вторичная, связанная с патологией шейного отдела позвоночника, устанавливался ошибочный диагноз «Остеохондроз шейного отдела позвоночника». Грыжа межпозвонкового диска C_{III}–C_{IV}. Соответственно, больному назначалось неправильное и неэффективное лечение – мануальная терапия, курсы НПВС, миорелаксантов и хондропротекторов. Из-за непонимания причин боли в шее пациент ошибочно направлялся к нейрохирургу, рассматривался вопрос о хирургическом лечении. В связи с перечисленными фактами из анамнеза у больного Н. сложились неправильные представления о своем состоянии, которые способствовали

Таблица 1. Динамика состояния пациента на фоне лечения в течение 12 мес

Клинико-психологические показатели	До лечения	3-й месяц наблюдения	6-й месяц наблюдения	12-й месяц наблюдения
Количество дней с головной болью в месяц	30	9	2	2
Количество дней с мигренью в месяц	9	4	2	2
Снижение частоты головной боли в месяц в сравнении с частотой до лечения, %	–	70	93	93
Частота приема обезболивающих препаратов, дни	20	4	2	2
Уровень катастрофизации боли по ШКБ*, баллы	37	8	2	2
Уровень руминации по ШКБ*, баллы	15	2,1	0,5	0,5
Уровень преувеличения по ШКБ*, баллы	8	1,8	0,5	0,4
Уровень безнадежности по ШКБ*, баллы	15	1,8	0,4	0,3
Уровень тревоги по ГШТД**, баллы	12	4	0	0
Уровень депрессии по ГШТД**, баллы	9	2	0	0
Влияние мигрени на повседневную активность по ШДМ***, баллы	160	10	2	0

*ШКБ – шкала катастрофизации боли; **ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии; ***ШДМ – шкала дезадаптации, связанной с мигренью.

катастрофизации боли и поддержанию хронического течения мигрени и тревоги.

ХМ часто расценивают как симптоматическую головную боль, и пациент при этом получает неправильное и неэффективное лечение [12]. У пациента Н. заболевание протекало «под маской» болезни шеи. Безусловно, у больных с мигренью может быть сочетанная патология шейного отдела позвоночника, объясняющая причину боли в шее (например, после травмы, вследствие ревматологических болезней). Однако большинство пациентов с мигренью не имеют клинически значимой патологии шейного отдела позвоночника и при этом могут жаловаться на боль в шее [37]. Представленный больной Н. также не имел органической патологии шейного отдела позвоночника, которая могла бы объяснить его головную боль или боль в шее. Понимание причин боли в шее при мигрени и создание эффективной тактики ведения таких пациентов весьма актуальны, так как боль в шее – распространенный симптом среди больных с мигренью. Так, авторы датского популяционного исследования показали, что боль в шее распространена среди населения (68,4%) и встречается достоверно чаще у людей с первичной головной болью, чем у людей без первичной головной боли (85,7 и 56,7% соответственно; отношение шансов 3,0; 95% доверительный интервал 2,0–4,4; $p < 0,001$) [38]. Боль в шее наблюдалась у 89,3% пациентов с мигренью и головной болью напряжения, у 88,4% больных с головной болью напряжения и у 76,2% пациентов с мигренью ($p < 0,05$ для всех 3 групп в сравнении с людьми без первичной головной боли).

Пациент описывал боль в шее как тянущую, с сильным болезненным ощущением «натягивания» мышц шеи как «струны», с распространением боли от затылка до плеча. По заключениям авторов зарубежных исследований, многие больные с мигренью описывали боль в шее похожим образом [37, 39–42]. Важно отметить, что у пациента Н. боль в шее возникала перед и в начале приступа мигрени. Как показывают результаты клинических исследований, у больных с мигренью боль в шее может возникать в различные периоды: перед, в начале, после приступа мигрени и в течение мигрени [37, 39–42]. При неврологическом осмотре пациента Н. вне приступа выявлен миофасциальный болевой синдром перикраниальных мышц. Отмечено, что данный синдром обнаруживается достоверно чаще при наличии у больного с мигренью боли в шее [38]. Авторы предшествующих исследований заключили, что боль в шее обычно развивается при хронизации мигрени [43]. Данный феномен наблюдался и в случае пациента Н.: боль в шее появилась только при учащении приступов мигрени, ранее в течение жизни боль в шее не беспокоила пациента. В представленном клиническом случае «боль в шее» не

выставлена отдельным диагнозом, так как у больного Н. не было значимой органической патологии шеи, отсутствовали очаговые неврологические симптомы, боль в шее развивалась с хронизацией мигрени, и авторы зарубежных исследований описывают подобную боль в шее как триггерный фактор или симптом в структуре клинической картины мигрени [37, 39–42].

Боль в шее описана у пациентов с мигренью, но взаимосвязь боли в шее и мигрени неоднозначна и продолжает обсуждаться [37, 39–42, 44]. Боль в шее и болезненное напряжение перикраниальных мышц – симптомы, характерные для головной боли напряжения [1]. Данные симптомы подтверждают гипотезу о мышечной природе головной боли напряжения. Мигрень – неврологическое заболевание с вовлечением тригеминоvascularной системы, поэтому найти объяснение для боли в шее при мигрени труднее. В настоящее время боль в шее при мигрени объясняется наличием тригеминоцервикального комплекса, включающего ядро спинномозгового пути тройничного нерва и задние рога верхней части шейного отдела спинного мозга [44]. При мигрени в начале фазы головной боли импульсы от болевых рецепторов менингеальных оболочек и церебральных сосудов идут через афферентные волокна тройничного нерва, в основном в составе I ветви [45]. Импульсы от болевых рецепторов структур шеи проходят через афферентные волокна верхних шейных спинномозговых корешков к задним рогам спинного мозга и каудальной части ядра тройничного нерва. Вследствие конвергенции афферентных импульсов от структур шеи в каудальной части ядра тройничного нерва пациент чувствует боль в затылочной области и шее [46, 47]. Существующая гипотеза объясняет патогенез боли в шее у пациента Н. Во время образовательной беседы в доступной форме больному объяснили причины головной боли, боли в шее и их взаимосвязь, подчеркивалось отсутствие органической патологии шеи и отсутствие показаний для операции.

Клинический случай демонстрирует распространенную ошибочную тактику ведения пациентов с хронической головной болью в российской медицинской практике [12–14, 48–50]. Во-первых, большинству пациентов с ХМ или хронической головной болью напряжения ставятся такие ошибочные диагнозы, как дисциркуляторная энцефалопатия, гидроцефалия, вегетососудистая дистония, остеохондроз позвоночника [12, 14, 48–50]. Это связано с чрезмерным назначением пациентам без «красных флажков» различных дополнительных исследований (УЗИ, компьютерная томография, МРТ, рентгенография) и последующей гипердиагностикой выявленных изменений в области головы или шеи. Также среди специалистов наблюдается недостаточное знание диагностических критериев головных болей [14].

Во-вторых, из-за ошибочной диагностики назначается неправильное лечение (сосудистые и ноотропные препараты, НПВС, хондропротекторы, витамины, физиотерапия, мануальная терапия, блокады) [12, 14, 48, 50], которое не приносит пациенту облегчения состояния, а только формирует и укрепляет ошибочное мнение о неизлечимости боли и неблагоприятном прогнозе болезни [12]. Подобное мнение приводит к развитию тревоги, депрессии, катастрофизации боли у пациента, что поддерживает хроническое течение головной боли. В-третьих, у большинства больных с хронической первичной головной болью не диагностируются и не лечатся такие коморбидные заболевания, как ЛИГБ, психическое расстройство, инсомния [12, 48]. По мнению российских экспертов в области головной боли, ошибочная тактика ведения пациентов – одна из причин более высокой распространенности ХМ и хронической головной боли напряжения в России, чем в других странах [13]. Учитывая наличие у пациентов с ХМ коморбидных расстройств и факторов хронизации мигрени, лечение должно быть комплексным и включать в себя лекарственные и нелекарственные методы, необходим междисциплинарный подход [12, 51]. КПТ – метод, который эффективно используется в лечении различных хронических болей, инсомнии, психических расстройств [20–24]. Данный метод перспективен в лечении больных с ХМ. Проведены исследования, продемонстрировавшие эффективность КПТ при ХМ [52–55]. Терапевтические возможности и оптимальные форматы проведения КПТ при ХМ продолжают изучаться.

В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова пациенту Н. провели междисциплинарное лечение, которое включало образовательную беседу, дезинтоксикационную терапию, рациональное купирование приступов мигрени, профилактическую фармакотерапию, КПТ. С помощью КПТ удалось изменить представления пациента о болезни на более реалистичные и благоприятные, значимо снизить катастрофизацию боли, справиться со страхами и тревогой, прекратить избыточный прием обезболивающих препаратов и использование бензодиазепамина, улучшить настроение, повысить физическую активность и продуктивность на работе. В результате проводимого лечения удалось относительно быстро (за 3 мес) достигнуть клинического эффекта, который поддерживался длительное время – в течение 12 мес.

Заключение

Междисциплинарное лечение ХМ, включающее образовательную беседу, дезинтоксикационную терапию, рациональное купирование приступов мигрени, профилактическую фармакотерапию и КПТ, позволило относительно быстро и эффективно помочь пациенту. Благодаря КПТ удалось эффективно воздействовать на факторы хронизации мигрени и добиться стойкого эффекта терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

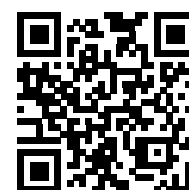
Литература/References

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. DOI:10.1177/0333102417738202
2. Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599–609. DOI:10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x
3. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32(5):373–81. DOI:10.1177/0333102412438977
4. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71(8):559–66. DOI:10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7
5. Munakata J, Hazard E, Serrano D, et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2009;49(4):498–508. DOI:10.1111/j.1526-4610.2009.01369.x
6. Green MW, Muskin PR. The neuropsychiatry of headache. UK: Cambridge University Press, 2013.
7. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013;260(8):1960–9. DOI:10.1007/s00415-012-6725-x
8. Евдокимова Е.М., Табеева Г.Р. Инсомния у пациентов с мигренью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):22–9 [Evdokimova EM, Tabeeva GR. Insomnia in patients with migraine. *Neurologia, neiropsikhiatrija, psichosomatika*. 2019;11(2):22–9 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-2-22-29
9. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631–49. DOI:10.1016/j.ncl.2019.06.001
10. Minen MT, De Dhaem BO, Van Diest KA, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):741–9. DOI:10.1136/jnnp-2015-312233
11. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):455–64. DOI:10.1038/nrneurol.2016.93
12. Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4–9 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4–9 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2017117214-9
13. Osipova V, Ayzenberg I, Amelin A, et al. The highest prevalence of CDH in Russia: why? *Cephalalgia*. 2015;35(6):287. DOI:10.1177/0333102415581304
14. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(2):16–21 [Osipova VV, Azimova IuE, Tabeeva GR, et al. Diagnostics of headache in Russia and post-Soviet countries: state of the problem and ways for its solution. *Annaly klinicheskoi i eksperimentalnoi neurologii*. 2012;6(2):16–21 (in Russian)].
15. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(1):70–8. DOI:10.1007/s11916-010-0157-z
16. Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, et al.; Italian chronic migraine group. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2019;20(1):92. DOI:10.1186/s10194-019-1038-4
17. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р., и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurologia, neiropsikhiatrija, psichosomatika*. 2020;12(4):4–14 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-4-4-14
18. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2019;99(1):17–24.
19. Schulman EA, Lake AE 3rd, Goadsby PJ, et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache*. 2008;48(6):778–82. DOI:10.1111/j.1526-4610.2008.01132.x
20. Beck AT. A 60-Year Evolution of Cognitive Theory and Therapy. *Perspect Psychol Sci*. 2019;14(1):16–20. DOI:10.1177/1745691618804187
21. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675–700. DOI:10.1111/jsr.12594
22. National Guideline Centre (UK). Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2016.
23. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–803. DOI:10.1007/s00586-018-5673-2
24. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318–28. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209724
25. Evers S, Afra J, Frese A, et al.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968–81. DOI:10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x
26. Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318–25. DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x
27. Harris P, Loveman E, Clegg A, et al. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain*. 2015;9(4):213–24. DOI:10.1177/2049463715578291
28. Probyn K, Bowers H, Mistry D, et al.; CHES team. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016670. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016670
29. Lee HJ, Lee JH, Cho EY, et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2019;20(1):17. DOI:10.1186/s10194-019-0965-4
30. Sharpe L, Dudeney J, Williams ACC, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD012295. DOI:10.1002/14651858.CD012295.pub2
31. Maizels M. The patient with daily headaches. *Am Fam Physician*. 2004;70(12):2299–306.
32. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева, 1995 [Mezhdunarodnaia statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em. Desiatyi pepsmotr (MKB-10). Zheneva, 1995 (in Russian)].

33. Evers S, Jensen R; European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1115-21. DOI:10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x
34. Raggi A, Grignani E, Leonardi M, et al. Behavioral Approaches for Primary Headaches: Recent Advances. *Headache*. 2018;58(6):913-25. DOI:10.1111/head.13337
35. Anheyer D, Leach MJ, Klose P, et al. Mindfulness-based stress reduction for treating chronic headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalgia*. 2019;39(4):544-55. DOI:10.1177/0333102418781795
36. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):86-92. DOI:10.1007/s11916-011-0233-z
37. Pradhan S, Choudhury SS. Clinical characterization of neck pain in migraine. *Neurol India*. 2018;66(2):377-84. DOI:10.4103/0028-3886.227302
38. Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, et al. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalgia*. 2015;35(3):211-9. DOI:10.1177/0333102414535110
39. Yu Z, Wang R, Ao R, Yu S. Neck pain in episodic migraine: a cross-sectional study. *J Pain Res*. 2019;12:1605-13. DOI:10.2147/JPR.S200606
40. Blau JN, MacGregor EA. Migraine and the neck. *Headache*. 1994;34(2):88-90. DOI:10.1111/j.1526-4610.1994.hed3402088.x
41. Kaniecki RG. Migraine and tension-type headache: an assessment of challenges in diagnosis. *Neurology*. 2002;58(9 Suppl. 6):S15-20. DOI:10.1212/wnl.58.9_suppl.6.s15
42. Lampl C, Rudolph M, Deligianni CI, Mitsikostas DD. Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *J Headache Pain*. 2015;16:566. DOI:10.1186/s10194-015-0566-9
43. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):455-64. DOI:10.1038/nrneurol.2016.93
44. Табеева Г.Р., Кацарава З. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):143-52 [Tabeeva GR, Katsarava Z. Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2020;12(4):143-52 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-4-143-152
45. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553-622. DOI:10.1152/physrev.00034.2015
46. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7(5):371-6. DOI:10.1007/s11916-003-0036-y
47. Busch V, Jakob W, Juergens T, et al. Functional connectivity between trigeminal and occipital nerves revealed by occipital nerve blockade and nociceptive blink reflexes. *Cephalgia*. 2006;26(1):50-5. DOI:10.1111/j.1468-2982.2005.00992.x
48. Амелин А.В., Богданова Ю.Н., Корешкина М.И., и др. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. *Журнал неврологии и нейропсихиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(1):86-8 [Amelin AV, Bogdanova IuN, Koreshkina MI, et al. Diagnosis of primary and symptomatic forms of chronic daily headache. *Zhurnal nevrologii i neiropsikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(1):86-8 (in Russian)].
49. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):19-26 [Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2015;7(1):19-26 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2015-1-19-26
50. Головачева В.А., Парфенов В.А. Хроническая ежедневная головная боль под маской дисциркуляторной энцефалопатии. *Медицинский Совет*. 2015;(2):72-7 [Golovacheva VA, Parfenov VA. Khronicheskaya ezhednevnaia glavovnaia bol pod maskoi distsirkulatornoi entsefalopatii. *Meditsinskii Sovet*. 2015;(2):72-7 (in Russian)].
51. Golovacheva V, Parfenov V, Tabeeva G, Osipova V. Combined cognitive-behavioral and pharmacological therapies for chronic migraine and chronic tension-type headache: are treatment responses different? *Cephalgia*. 2015;35(6S):272. DOI:10.1177/0333102415581304
52. Knapp TW. A "cognitive-behavioral stress management training (CBST)" for the treatment of migraine: a controlled, behavior therapy case study. *Z Klin Psychol Psychother*. 1981;29(3):238-46.
53. Knapp TW. Treating migraine by training in temporal artery vasoconstriction and/or cognitive behavioral coping: a one-year follow-up. *J Psychosom Res*. 1982;26(5):551-7. DOI:10.1016/0022-3999(82)90096-4
54. Onur OS, Ertem DH, Karsidag C, et al. An open/pilot trial of cognitive behavioral therapy in Turkish patients with refractory chronic migraine. *Cogn Neurodyn*. 2019;13(2):183-9. DOI:10.1007/s11571-019-09519-y
55. Smitherman TA, Walters AB, Davis RE, et al. Randomized Controlled Pilot Trial of Behavioral Insomnia Treatment for Chronic Migraine With Comorbid Insomnia. *Headache*. 2016;56(2):276-91. DOI:10.1111/head.12760

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Дефицит витамина D при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении

А.С. Беденко, Л.М. Антоненко✉

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

Аннотация

Цель. Оценить уровень гидроксивитамина D (D_3) у пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ).

Материалы и методы. В исследование включены 25 пациентов с ДППГ. Группу контроля составили 30 человек, сопоставимые по возрасту с основной группой, без ДППГ. Проведено стандартное обследование вестибулярной системы, включавшее пробу Хальмаги, тест Фукуды, тест встряхивания головы, пробу Дикса–Холлпайка и МакКлюра–Пагини. Уровень D_3 исследовался с помощью иммуноферментного анализа. Выраженность головокружения в динамике оценивалась с помощью шкалы оценки головокружения. Для оценки уровня тревоги и депрессии использовались шкала депрессии Бека, шкала тревоги Спилбергера–Ханина, шкала алекситимии TAS-26.

Результаты. У пациентов с ДППГ выявлен дефицит витамина D_3 (средний уровень D_3 составил $19,65 \pm 8,6$ нг/мл), в группе контроля витамин D_3 в пределах референтных значений ($30\text{--}100$ нг/мл) и составил $33,78 \pm 10,7$ нг/мл ($p < 0,001$). Отмечена достоверная корреляционная связь (критерий Спирмена $-0,451147$, $p < 0,001$) между уровнем D_3 и возрастом пациентов. Получена достоверная корреляционная связь (критерий Спирмена $-0,463254$, $p < 0,001$) между частотой рецидивирования ДППГ и снижением уровня D_3 .

Заключение. При ДППГ отмечается дефицит D_3 , который достоверно коррелирует с частотой приступов и возрастом пациентов, что может быть predisposition для формирования отолитиаза.

Ключевые слова: дефицит гидроксивитамина D, головокружение, вестибулярные нарушения, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

Для цитирования: Беденко А.С., Антоненко Л.М. Дефицит витамина D при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении. Consilium Medicum. 2021;23(11):858–861. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201141

ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D deficiency in benign paroxysmal positional vertigo

Anna S. Bedenko, Ludmila M. Antonenko✉

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

Abstract

Aim. To assess the level of vitamin D (D_3) in patients with benign paroxysmal positional vertigo (BPPV).

Materials and methods. The study included 25 patients. The control group consisted of 30 people, comparable in age with the main group, without BPPV. All patients included in the study underwent a standard examination of the vestibular sphere, which comprised the Head impulse test, the Fukuda test, the Shaking test, the Dix–Holpike and MacLura–Pagnini test. Hydroxyvitamin D levels were analyzed by enzyme immunoassay. In the study of the psychological sphere, the following questionnaires were used: Dizziness Handicap Inventory, Beck Depression Scale, Spielberger–Khanin Anxiety Scale, TAS-26 alexithymia scale.

Results. The average level of hydroxyvitamin D among patients was 19.65 ± 8.6 ng/ml, which corresponds to a deficiency of vitamin D, in the control group, vitamin D_3 was within the reference values ($30\text{--}100$ ng/ml) and amounted to 33.78 ± 10.7 ng/ml ($p < 0.001$). There is a negative correlation between the level of hydroxyvitamin D and the age of the patients. There is a correlation (Spearman's criterion -0.463254 , $p < 0.001$) between the frequency of recurrence of BPPV and a decrease in the level of hydroxyvitamin D.

Conclusion. Vitamin D deficiency prevails among patients with BPPV.

Keywords: vitamin D_3 deficiency, vertigo, vestibular disorders, benign paroxysmal positional vertigo

For citation: Bedenko AS, Antonenko LM. Vitamin D deficiency in benign paroxysmal positional vertigo. Consilium Medicum. 2021;23(11):858–861. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201141

Введение

Доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (ДППГ) составляет около 35% всех случаев вестибулярного головокружения, частота этого заболевания значительно увеличивается с возрастом [1–3], а общая распространенность в популяции составляет 2,4% [4]. Необходимо отметить, что даже однократный острый приступ ДППГ может быть причиной развития в дальнейшем персистирующего постурального перцептивного го-

ловкружения (ПППГ), которое хотя и не угрожает жизни, значительно снижает ее качество, поскольку существенно ухудшает профессиональную и социальную активность пациентов [5, 6].

Несмотря на то что патогенез ДППГ достаточно хорошо изучен, факторы, предрасполагающие к развитию этого заболевания, многообразны и до конца не известны. Факторами риска развития и рецидивирования ДППГ могут стать метаболические расстройства, такие как недостаток

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Антоненко Людмила Михайловна** – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: luda6917@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4400-8632

Беденко Анна Сергеевна – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ **Ludmila M. Antonenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: luda6917@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4400-8632

Anna S. Bedenko – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

гидроксивитамина D (D_3), избыток паратгормона, которые участвуют в фосфорно-кальциевом обмене. D_3 усиливает всасывание кальция из кишечника и обеспечивает его усвоение костными тканями. На поверхности отолитовой мембраны находятся отокопии, которые состоят из карбоната кальция и гликопротеина. Изменения в кальциево-фосфорном обмене могут приводить к снижению прочности отолитовой мембраны, влияя на структурно-функциональные характеристики отокопий [7]. В 2003 г. предложена теория взаимосвязи дефицита витамина D с каналолитиазом и купулолитиазом, клинически проявляющимися ДППГ [8]. Опубликован ряд работ, которые показывают увеличение риска развития и рецидивирования ДППГ у пациентов с недостатком D_3 , что связывают с его влиянием на кальциево-фосфорный обмен [7, 8]. Однако метаболическая активность D_3 не ограничивается кальциево-фосфорным обменом. Доказано его иммуномодулирующее действие [8–10], ведутся исследования роли дефицита D_3 в этиологии рассеянного склероза [9]. Проведенные исследования показали связь дефицита D_3 и повышения риска возникновения стенозирующего атеросклероза сосудов сердца и головного мозга и как следствие – повышение частоты инфаркта миокарда и инсульта [9]. Также проведенные исследования показали, что низкий уровень D_3 может повышать риск развития сахарного диабета 1 и 2-го типа, аутизма, болезни Альцгеймера и рассеянного склероза [9, 10]. D_3 снижает риск развития болезни Альцгеймера и способствует удалению амилоидных бляшек при уже развившемся заболевании [9]. Показано статистически значимое увеличение частоты депрессии у людей с дефицитом D_3 [9].

Цель исследования – оценить уровень D_3 у пациентов с ДППГ.

Материалы и методы

Обследованы 25 пациентов с ДППГ в возрасте от 18 до 75 лет. Проведены исследование неврологического статуса и нейровестибулярное обследование, включавшее пробу Хальмаги, тест встряхивания головы, тест Фукуды, пробы Дикса–Холлпайка и МакКлюра–Пагини. По результатам обследования всем пациентам установлен диагноз ДППГ в соответствии с международными диагностическими критериями. Группу контроля составили 30 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, которые приходили на амбулаторный прием к неврологу с жалобами на головные боли и боли в спине, но не предъявляли жалоб на головокружение. Уровень D_3 оценивался методом иммуноферментного анализа (если пациент принимал профилактические дозировки витамина D, то взятие образца крови происходило не ранее 3 сут после последнего приема препарата). Влияние головокружения на повседневную жизнь оценивалось по данным шкалы оценки головокружения (ШОГ). Также пациентам проводилась оценка уровня тревоги и депрессии с помощью валидизированных опросников: шкалы депрессии Бека, шкалы Спилбергер–Ханина, шкалы алекситимии TAS-26. Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы Statistica. Данные представлены в виде средних арифметических со стандартными квадратичными отклонениями ($M \pm \sigma$). Корреляционный анализ проводился методом Спирмена.

Средний возраст пациентов основной группы 60,7 $\pm$ 11,6 года. Соотношение мужчин и женщин 7:18 (28% – мужчины, 72% – женщины). У 23 (92%) пациентов ДППГ идиопатическое, у 1 (4%) – посттравматическое, у 1 (4%) пациента ДППГ развилось на фоне гидропа лабиринта. У 52% ДППГ носило рецидивирующий характер, у 32% – отмечалось частое рецидивирование (более 1 в год). В 20% случаев наблюдалось поражение нескольких каналов. Средний возраст пациентов контрольной группы 62,4 $\pm$ 12,8 года. Соотношение мужчин и женщин 3:7 (30% –

Таблица 1. Средний уровень D_3 при различной частоте рецидивирования ДППГ

Частота рецидивирования ДППГ	Однократное	Рецидивирующее менее 1 раза в год	Часто рецидивирующее – более 1 раза в год
Число пациентов с ДППГ, абс. (%)	12 (48)	5 (20)	8 (32)
D_3 , нг/мл	24,73 $\pm$ 7,4	18,35 $\pm$ 8,1	9,73 $\pm$ 8,7

Таблица 2. Средний уровень D_3 и выраженность головокружения по ШОГ у пациентов с ДППГ

Название показателя	Среднее + стандартное отклонение	Медиана	Значение Шапиро–Уилка
D_3 , нг/мл	19,65 $\pm$ 8,6	18	W=0,93534, p=0,11547
ШОГ, баллы	47 $\pm$ 22,2	50	W=0,96653, p=0,55888

Таблица 3. Средний уровень D_3 и выраженность тревоги и депрессии по шкалам депрессии Бека, Спилбергер–Ханина, алекситимии TAS-26 у пациентов с ДППГ

Название показателя	Среднее + стандартное отклонение	Медиана	Значение Шапиро–Уилка
D_3 , нг/мл	19,65 $\pm$ 8,6	18	W=0,93534, p=0,11547
Уровень депрессии по шкале Бека, баллы	11,4 $\pm$ 5,5	11	W=0,95642, p=0,37075
Шкала ситуативной тревожности, баллы	42,9 $\pm$ 10,2	41	W=0,94989, p=0,26952
Шкала личностной тревожности, баллы	48,4 $\pm$ 8,7	8	W=0,96238, p=0,48812
Шкала алекситимии TAS-26, баллы	66,7 $\pm$ 11,09	68	W=0,96711, p=0,57289

мужчины, 70% – женщины). Группы сопоставимы по возрасту и половому составу. Распределение исследуемых показателей подчиняется законам нормального распределения (согласно критерию Шапиро–Уилка).

Результаты

Средний уровень D_3 у пациентов с ДППГ составил 19,65 $\pm$ 8,6 нг/мл, что соответствует дефициту (менее 20 нг/мл). Минимальное значение – 5,2 нг/мл, максимальное – 42 нг/мл. Коэффициент вариации составил 43%, стандартная ошибка среднего – 1,7. Средний уровень D_3 у пациентов контрольной группы составил 33,78 $\pm$ 10,7 нг/мл, что соответствует референтным значениям (30–100 нг/мл). Минимальное значение – 23,1 нг/мл, максимальное – 67 нг/мл. Коэффициент вариации составил 37%, стандартная ошибка среднего – 1,4. Отмечались достоверные различия между уровнем витамина D_3 в группе пациентов с ДППГ и уровнем витамина D_3 в группе контроля ($p < 0,001$).

У пациентов с часто рецидивирующим ДППГ (более 1 раза в год) отмечался достоверно более низкий уровень D_3 (табл. 1). Корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена выявил достоверную корреляционную связь между уровнем D_3 и частотой рецидивирования ДППГ (критерий Спирмена -0,463254, $p < 0,001$).

Средний уровень выраженности головокружения по ШОГ у пациентов с ДППГ составил 47 $\pm$ 22,2. Между уровнем D_3 и выраженностью головокружения по ШОГ достоверной корреляционной связи не выявлено (табл. 2).

У пациентов с ДППГ выявлено нарушение эмоционального статуса. Средний уровень депрессии по шкале Бека повышен и составил 11,3 $\pm$ 5,5 балла, что соответствует легкой депрессии. Средний уровень ситуативной и личностной тревожности составил 42,9 $\pm$ 10,2 и 48,49 $\pm$ 8,7 балла

соответственно, что указывает на умеренное повышение тревоги у пациентов с ДППГ. Статистически значимой корреляционной связи между выраженностью дефицита D_3 и показателями тревоги и депрессии не выявлено (табл. 3).

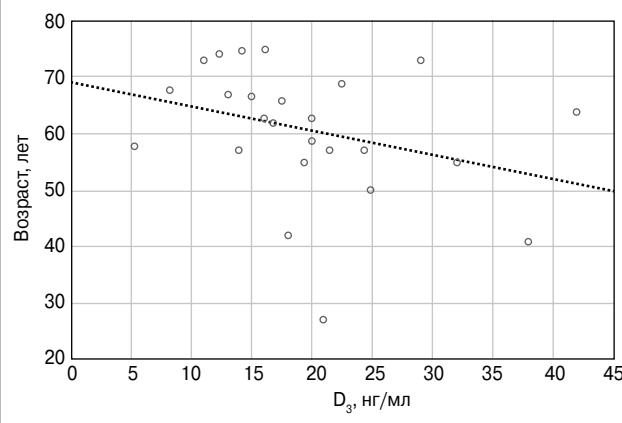
Проведенный корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена показал достоверную обратную корреляционную связь между уровнем D_3 и возрастом пациентов (критерий Спирмена $-0,451147$, $p < 0,001$). Эти данные показывают, что уровень D_3 с возрастом достоверно снижается (рис. 1).

Обсуждение

В настоящее время недостаточность D_3 большинством исследователей рассматривается как фактор, вносящий свой вклад в патогенез ДППГ [8, 9, 11]. В проведенном нами исследовании у пациентов с ДППГ отмечался дефицит D_3 , что согласуется с результатами большинства зарубежных исследований [8, 9, 11]. Опубликованный в 2014 г. метаанализ показал высокую степень достоверности взаимосвязи между ДППГ и остеопорозом, указывая на сходные факторы метаболической дисфункции, лежащие в основе этих заболеваний [8]. Сформулирована гипотеза о влиянии D_3 на структурное состояние отолитового аппарата через изменение кальциево-фосфорного обмена при недостаточности D_3 , что косвенно подтверждалось коморбидностью между ДППГ и остеопорозом [8, 11]. Структура отоконий включает центральную белковую часть (ядро), состоящую из гликопротеинов, и периферическую часть, состоящую из карбоната кальция, которая встроена в отолитовую мембрану и фиксирована протениновыми нитями к киноцилиям вестибулярных волосковых клеток [12]. При нехватке D_3 усиливается резорбция костной ткани, приводящая к повышению свободного кальция в эндолимфе, что препятствует растворению отслоившихся отокониев и создает предрасположенность для попадания их в полукружные каналы вестибулярного лабиринта [12]. Показано также, что снижение уровня эстрогенов и D_3 меняет структуру отокониев, отмечается снижение их плотности, что способствует большей ломкости и отслоению отокониев от отолитовой мембраны [13]. Во многих исследованиях продемонстрировано влияние недостатка D_3 на риск рецидивирования ДППГ. Опубликованные в 2013 г. результаты исследования S. Jeong и соавт. показали, что при снижении уровня D_3 в крови до 10–20 нг/мл риск развития рецидивирующего ДППГ повышается в 3,8 раза, а при снижении уровня D_3 в крови менее 10 нг/мл риск рецидивирования ДППГ возрастает в 23 раза по сравнению с пациентами без дефицита D_3 [14]. Исследование B. Biki и соавт. показало, что у пациентов с часто рецидивирующим ДППГ отмечался достоверно более низкий уровень D_3 [15]. Данные остаются достаточно противоречивыми, в некоторых исследованиях статистически значимых различий не получено [16]. В проведенном нами исследовании у пациентов с часто рецидивирующим ДППГ (более 1 раза в год) выявлен достоверно более низкий уровень D_3 , который соответствовал дефициту согласно Российской ассоциации эндокринологов. Проведенный корреляционный анализ показал достоверную корреляционную связь между уровнем D_3 и частотой рецидивирования ДППГ. Схожие результаты получены в 2019 г. в другом исследовании взаимосвязи низкого уровня D_3 и рецидивирования ДППГ [17]. Обследование 520 пациентов в течение 24 мес показало повышенную частоту рецидивирования ДППГ при дефиците D_3 менее 15 нг/мл по сравнению с пациентами с концентрацией $D_3 > 15$ нг/мл [17].

В проведенном нами исследовании не выявлено достоверной корреляционной связи между уровнем D_3 и выраженностью головокружения по ШОГ. Следует отметить, что оценку выраженности головокружения по ШОГ целесообразно проводить в динамике на фоне медикаментозной компенсации уровня D_3 у пациентов. Результаты

Рис. 1. Зависимость уровня D_3 от возраста.



сравнения групп пациентов с ДППГ с дефицитом D_3 , опубликованные в 2016 г., показали, что при применении в лечении ДППГ наряду с проведением лечебных маневров препаратов для восполнения уровня D_3 в течение 6 мес средняя интенсивность головокружения по визуальной аналоговой шкале головокружения достоверно снизилась, тогда как в группе пациентов с некорригированным дефицитом D_3 (уровень D_3 в группах сравнения ниже 10 нг/мл) достоверных различий не получено, поскольку на фоне дефицита D_3 лечебные маневры давали эффект на короткий промежуток времени, а затем ДППГ снова рецидивировало [18]. Ряд авторов показывают связь дефицита D_3 и выраженности тревожно-депрессивных расстройств [9, 10, 19], однако эти исследования проводились у пациентов без головокружения. У пациентов с головокружением уровень тревоги и депрессии повышается независимо от причин, вызвавших это нарушение, поскольку при заболеваниях вестибулярной системы активируются вестибуловегетативные связи в головном мозге, при этом более значимо повышается уровень тревоги [20]. В нашем исследовании не получено зависимости выраженности тревоги и депрессии от уровня D_3 у пациентов с ДППГ. Полученная нами достоверная обратная корреляция между уровнем D_3 и возрастом пациентов согласуется с результатами многих исследований, показавших достоверное снижение уровня D_3 с возрастом, что обусловлено гормональной перестройкой и метаболическими изменениями организма при старении [7, 9, 11, 21]. D_3 , обладая гормоноподобными свойствами, проявляет доказанную иммуномодулирующую активность, что влияет как на аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз) [22], так и на сосудистые заболевания (болезнь малых сосудов головного мозга) [23]. В настоящее время ряд авторов полагают, что влияние дефицита D_3 на ДППГ, вестибулярный нейронит и некоторые другие состояния обусловлено его иммуномодулирующей функцией [24, 25]. Однако проведенное исследование взаимосвязи ДППГ и недостаточности витамина D, где группой контроля для пациентов с ДППГ стали пациенты с другими нейровестибулярными нарушениями с преобладанием периферических нарушений (вестибулярный нейронит, болезнь Меньера, периферическая вестибулопатия), показало, что уровень D_3 достоверно ниже среди пациентов с ДППГ, чем в группе контроля [26]. Это может указывать на важность метаболических нарушений фосфорно-кальциевого обмена, опосредованных снижением D_3 в патогенезе ДППГ.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ДППГ выявлен дефицит D_3 , который достоверно коррелирует с возрастом пациентов, что может быть предрасполагающей для формирования отолитиаза с развитием приступа ДППГ. У пациентов с

часто рецидивирующим ДППГ выявлен достоверно более низкий уровень D_3 .

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

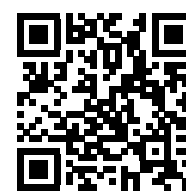
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Brandt T, Huppert T, Hüfner K, et al. Long-term course and relapses of vestibular and balance disorders. *Restor Neurol Neurosci*. 2010;28(1):69-82. DOI:10.3233/RNN-2010-0504
- von Brevin M, Radtke A, Lezius F, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):710-5. DOI:10.1136/jnnp.2006.100420
- Neuhauser HK, von Brevin M, Radtke A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005;65(6):898-904. DOI:10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d
- Silva C, Amorim AM, Paiva A. Benign paroxysmal positional vertigo – a review of 101 cases. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015;66P:205-9. DOI:10.1016/j.otorri.2014.09.003
- Heinrichs N, Edler C, Eskens S, et al. Predicting continued dizziness after an acute peripheral vestibular disorder. *Psychosom Med*. 2007;69(7):700-7. DOI:10.1097/psy.0b013e318151a4dd
- Popkurov S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol*. 2018;18:5-13. DOI:10.1136/practneurol-2017-001809
- Parham K, Leonard G, Feinn R, et al. Prospective clinical investigation of the relationship between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and bone turnover: a pilot study. *Laryngoscope*. 2013;123(11):2834-9. DOI:10.1002/lary.24162
- Yu S, Liu F, Cheng Z, Wang Q. Association between osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. *BMC Neurol*. 2014;14(1):110. DOI:10.1186/1471-2377-14-110
- Hosseinnazhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55. DOI:10.1016/j.mayocp.2013.05.011
- Milenkovic J, Markovic D, Velickov A, et al. Vitamin D immunomodulatory effect. *Acta Medica Mediana*. 2012;51:58-64. DOI:10.5633/amm.2012.0409
- Vibert D, Kompis M, Häusler R. Benign paroxysmal positional vertigo in older women may be related to osteoporosis and osteopenia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:885-9. DOI:10.1177/000348940311201010
- Lins U, Farina M, Kurc M, et al. The otoconia of the guinea pig utricle: internal structure, surface exposure, and interactions with the filament matrix. *J Struct Biol*. 2000;131(1):67-78. DOI:10.1006/jsbi.2000.4260
- Vibert D, Sans A, Kompis M, et al. Ultrastructural changes in otoconia of osteoporotic rats. *Audiol Neurotol*. 2008;13(5):293-301. DOI:10.1159/000124277
- Jeong SH, Kim J, Shin JW, et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol*. 2013;260:832-8. DOI:10.1007/s00415-012-6712-2
- Büki B, Ecker M, Jünger H, Lundberg YW. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo. *Med Hypotheses*. 2013;80(2):201-24. DOI:10.1016/j.mehy.2012.11.029
- Talaat HS, Abuhadiad G, Talaat AS, Abdelal MS. Low bone mineral density and vitamin D deficiency in patients with benign positional paroxysmal vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;272(9):2249-53. DOI:10.1007/s00405-014-3175-3
- Rhim G. Serum vitamin D and long-term outcomes of benign paroxysmal positional vertigo. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019;12(3):273-8. DOI:10.21053/ceo.2018.00381
- Sheikhzadeh M, Lotfi Y, Mousavi A, et al. Influence of supplemental vitamin D on intensity of benign paroxysmal positional vertigo: a longitudinal clinical study. *Caspian J Intern Med*. 2016;7(2):93-8.
- Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202:100-7. DOI:10.1192/bjp.bp.111.106666
- Антоненко Л.М., Застенская Е.Н. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):136-40 [Antonenko LM, Zastenskaia EN. Persistent postural-perceptual dizziness: current approaches to diagnosis and treatment. *Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2019;11(4):136-40 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-4-136-140
- Karataş A, Yuceant G, Yuce T, et al. Association between. Benign paroxysmal positional vertigo and osteoporosis, vitamin D. Deficiency: a case controlled study. *J Int Adv Otol*. 2016;13(2). DOI:10.5152/iao.2016.2640
- Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A brief review of the effects of vitamin D on multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2020;11:781. DOI:10.3389/fimmu.2020.00781
- Mpandzou G, Haddou E, Regragui W, et al. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: a review. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:109-22. DOI:10.1016/j.neurol.2015.11.005
- Wu Y, Hu Z, Cai M, et al. Decreased 25-Hydroxyvitamin D levels in patients with vestibular neuritis. *Front Neurol*. 2019;10:863. DOI:10.3389/fneur.2019.00863
- Büki B, Jünger H, Zhang Y, Lundberg YW. The price of immune responses and the role of vitamin D in the inner ear. *Otol Neurotol*. 2019;40(6):701-9. DOI:10.1097/MAO.0000000000002258
- Казанцев А.Ю., Якупов Э.З. Исследование дефицита витамина D у пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением: ретроспективное клиническое исследование. *Фарматека*. 2020;3(27):89-95 [Kazantsev Alu, Yakupov EZ. Evaluation of the vitamin D deficiency study in patients with benign paroxysmal positional vertigo: a retrospective clinical study. *Farmateka*. 2020;3(27):89-95 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2020.3.89-95

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Тардивная дискинезия

В.А. Толмачева✉

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

Аннотация

Тардивная дискинезия (ТД) – группа гиперкинетических и гипокINETических двигательных расстройств, которые развиваются вследствие приема препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы. Выраженность этих синдромов варьирует от мягких форм до развития жизнеугрожающих ситуаций. Феноменологически ТД могут быть представлены как изолированно, так и в различных комбинациях. Распознавание этих синдромов на ранних стадиях развития ТД позволяет оптимизировать терапевтическое лечение и снизить риск тяжелых осложнений. В качестве терапии используют деутетрабенезин или валбенезин как препараты первой линии, при рефрактерности к терапии и в тяжелых случаях применяют препараты других групп (амантадин, баклофен, ботулинический токсин типа А, клоназепам, донепезил, габапентин, гинкго билоба, левитирацетам, мелатонин, ондансетрон, прегабалин, тиамин, верапамил, витамин В₆, витамин Е). Собственный опыт ведения 12 пациентов с тардивной дистонией показал эффективность местного введения ботулинического токсина.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, тардивный синдром, стереотипия, хорей, акатизия, миоклония, тремор, тики, дистония, ботулинический токсин типа А

Для цитирования: Толмачева В.А. Тардивная дискинезия. Consilium Medicum. 2021;23(11):862–866. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201155

REVIEW

Tardive dyskinesia

Violetta A. Tolmacheva✉

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

Abstract

Tardive dyskinesia is a group of hyperkinetic and hypokinetic movement disorders, following the administration of dopamine receptor-blocking drugs. The severity of these syndromes varies from soft forms to the development of life-degrading situations. Phenomenologically tardive dyskinesia can be represented both in isolation and in various combinations. Recognition of these syndromes early in the development of tardive dyskinesia can optimize therapeutic treatment and reduce the risk of severe complications. As a means of treatment, deutetrabenazine or valbenazine are used as first-line drugs, with resistance to therapy and in severe cases, drugs of other groups are used (amantadine, baclofen, botulinum toxin type A, clonazepam, donepezil, gabapentin, ginkgo biloba, levetiracetam, melatonin, pregabalin, thiamine, verapamil, vitamin B₆, vitamin E). Our own experience of 12 patients with tardive dystonia showed the efficiency of local injections of botulinum toxin.

Keywords: tardive dyskinesia, tardive syndrome, stereotypy, chorea, akathisia, myoclonus, tremor, tics, dystonia, botulinum toxin type A

For citation: Tolmacheva VA. Tardive dyskinesia. Consilium Medicum. 2021;23(11):862–866. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201155

Определение, патогенез и проявления тардивной дискинезии

Термин «дискинезия» отражает любое ненормальное непроизвольное движение, если оно возникает после приема препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы – ДР (в частности, нейролептиков), то расценивается как тардивная дискинезия (ТД). Тардивный синдром объединяет группу двигательных заболеваний, включающих стереотипию, дистонию, хорей, акатизию, миоклонию, тремор, тики, а также множество других двигательных расстройств, таких как паркинсонизм, нарушение ходьбы, глазные девиации, дыхательные дискинезии и различные сенсорные симптомы, включая боль, возникшие вследствие применения блокаторов ДР (БДР) [1].

ТД – насильственные движения, продолжающиеся в течение нескольких недель в языке, нижней половине лица и челюсти, а также в конечностях (иногда с вовлечением фарингеальной, дыхательной и туловищной мускулатуры), развивающиеся при использовании на протяжении нескольких месяцев нейролептических препаратов [2]. Нужно учитывать, что не только БДР, но и другие группы лекарственных препаратов могут явиться причиной возникновения насильственных движений, напоминающих специфические тардивные синдромы [3–5].

Для постановки диагноза ТД в соответствии с DSM-5 двигательное расстройство должно персистировать как минимум 1 мес после того, как прекращен прием препарата, явившийся причиной его появления [6]. В DSM-4 ранее указывалась конкретная продолжительность воздействия БДР на основе критериев Schooler–Kane [7] – 3 мес в целом и 1 мес для пожилых людей.

Иногда ТД могут возникать уже после прекращения длительного приема БДР. Такие состояния чаще описаны у детей. Однако в одном из исследований у 34% взрослых, у которых ранее не наблюдалось признаков ТД, после прекращения приема нейролептических препаратов через 3 нед появились дискинезы [8, 9]. Также латентные ТД могут проявиться при снижении дозы нейролептика или переходе на нетипичный антипсихотик.

При оценке пациентов с лекарственно-индуцированной ТД необходимо не забывать, что мягкие формы орофациальных дискинезий могут быть признаком других заболеваний, таких, например, как болезнь Гентингтона, гипертиреозидизм, леводопамининдуцированные дискинезы, нейроаканцитоз, хорей Сиденгама, гепатолентикулярная дегенерация. Кроме того, можно наблюдать похожие на орофациальные дискинезы движения у людей с отсутствием зубов, а также у пациентов с шизофренией, но не при-

Информация об авторе / Information about the author

✉Толмачева Виолетта Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vtolmacheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8115-2668

✉Violetta A. Tolmacheva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vtolmacheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8115-2668

мающих БДР [10, 11]. В одном из исследований, включившем более 2 тыс. человек, спонтанные дискинезы описаны у 1,3% здорового населения пожилого возраста, 4,8% пациентов гериатрического стационара и 2% больных с психиатрическим диагнозом, не получающих нейролептики [8].

Механизмы, лежащие в основе возникновения ТД, остаются неясны. Наиболее распространена гипотеза активации ДР D₂, повышение их чувствительности и сродства к дофамину [12–14].

В результате развивается гиперкинетическое расстройство, которое усиливается при дофаминовой блокаде и/или истощении дофамина. Тем не менее эта гипотеза недостаточна для объяснения развития ТД. Как известно, ТД возникает только у части пациентов. На животных моделях, вызванных приемом БДР, показано, что гиперчувствительность к рецепторам D₂ присутствует у всех, даже у тех животных, у которых отсутствовали характерные бессмысленные жевательные движения. Остается также загадкой, почему симптомы возникают через несколько месяцев или лет воздействия препарата, хотя гиперчувствительность на моделях-грызунах присутствует в течение нескольких дней или недель. Непонятен также факт стойкости ТД, хотя гиперчувствительность со временем снижается, а количество ДР возвращается к исходному уровню после отмены препаратов БДР [15].

Обсуждается роль окислительного стресса вследствие воздействия свободных радикалов на базальные ганглии и подкорковые образования, дисбаланс нейромедиатора (γ-аминомасляной кислоты), эксайтотоксичность рецепторов NMDA, дегенерация холинергических интернейронов полосатого тела [16–21].

Факторы риска развития ТД – модифицируемые и немодифицируемые. К первым относятся возраст, женский пол, африканская раса, генетические особенности лекарственного метаболизма и дофаминергических систем. Модифицируемые факторы риска включают использование типичных и атипичных антипсихотиков, высокие дозы и длительность применения препаратов, коморбидные нарушения (например, сахарный диабет, ВИЧ, деменция, психические расстройства, алкоголь, курение, кокаиновая зависимость) [22].

Лекарственно-индуцированная ТД начинается исподволь, симптомы выражены слабо, и пациенты их не замечают. Лекарственно-индуцированные ТД характеризуются комбинацией непроизвольных хореоформных (быстрых, отрывистых, неповторяющихся), атетоидных (медленных, волнообразных, скрючивающих) и стереотипных (ритмичных, повторяющихся) движений. Наиболее часто вовлекаются мышцы лица и области рта (периоральная мускулатура, щечные, жевательные мышцы и мышцы языка), далее могут присоединяться мышцы верхних и нижних конечностей. Хореоформные движения наиболее характерны для проксимальных отделов, в то время как атетоидные движения типичны в дистальных отделах конечностей. Гиперкинезы в области рта обычно описывают как оро-букко-лингвальная или мастикаторная дискинезия, которая часто ассоциирована с причмокиванием и высыванием языка. Ряд авторов предлагают использовать термин «классическая ТД» для оро-букко-лингвальной стереотипии в том случае, когда она манифестирует как изолированный или доминирующий синдром [5, 23].

Диагноз лекарственно-индуцированных ТД в большинстве случаев очевиден. Национальный институт психического здоровья (США) разработал шкалу оценки патологических непроизвольных движений [24]. С ее помощью оценивается наличие дискинезов в 7 регионах тела, определяются общая тяжесть, нарушение функции и осведомленность пациента о наличии симптомов.

В области лица выявляются непроизвольное зажмуривание, жевание и другие движения нижней челюстью,

гримасничанье, вытягивание губ и причмокивание, высывание и скручивание языка, различные тикоподобные движения. У многих пациентов наблюдаются сопутствующие хореоатетоидные или стереотипные движения в ногах, руках, туловище, шее и голове. Движения пальцев рук иногда напоминают игру на воображаемом музыкальном инструменте. В некоторых случаях больные выпячивают таз и раскачивают бедрами (так называемая копулятивная дискинезия), издают мычащие и стонущие звуки вследствие респираторной и фарингеальной дискинезии [25]. Факторы, ассоциированные с обострением ТД, включают назначение симпатомиметиков и антихолинергических препаратов, эмоциональную лабильность. Симптомы ТД могут на короткое время прекращаться. Скрыто протекающие дискинезы можно выявить при отвлечении внимания на выполнение каких-либо произвольных движений в непораженной части тела (например, тест постукивания пальцем) или решение умственных задач (например, арифметических). Как и при большинстве дискинезий симптомы исчезают во время сна.

В зависимости от феноменологической схожести выделяют различные варианты ТД.

Тардивная дистония

Тардивная дистония стала выделяться как самостоятельная нозологическая единица в 1982 г. после того, как R. Burke и соавт. сделали описание 42 пациентов с этим расстройством [26].

Тардивная дистония развивается спустя несколько месяцев или лет после начала приема препарата либо через 3 мес после прекращения терапии. Диагноз тардивной дистонии основывается на персистировании дистонического гиперкинеза (более 1 мес), факта приема БДР и отсутствия других причин развития дистонии (например, генетических форм дистонии, повреждения базальных ганглиев и др.). В отличие от лекарственно-индуцированной острой дистонии симптомы тардивной дистонии развиваются исподволь в течение недель или месяцев. Ремиссии нехарактерны. Симптомы могут не сопровождаться болью и быть изолированными в одной части тела, либо же распространяться на другие части тела и даже приобретать генерализованный характер (более характерно для молодых людей). Пациенты нередко отмечают усиление выраженности симптомов в зависимости от эмоционального состояния, что приводит к вариативности проявлений гиперкинеза в течение суток. Цервикальная тардивная дистония крайне схожа с идиопатической цервикальной дистонией – непроизвольные мышечные сокращения приводят к формированию патологической позы головы и шеи, которая может сопровождаться тремором. В отличие от идиопатической цервикальной дистонии, при которой чаще наблюдается тортиколлис, при цервикальной тардивной дистонии чаще встречается ретроколлис. Степень варьирует от незначительного отклонения до выраженного, возможны боль и дистоническое дрожание. Сочетание оромандибулярной дистонии (ОМД) и блефароспазма напоминает синдром Мейжа. Тардивная ОМД включает трудности открывания и закрывания рта, нарушает жевание, речь и глотание. В структуре закрывательной формы ОМД нередко наблюдается бруксизм. Одной из форм аксиальной дистонии, ассоциированной с лечением нейролептиками, является синдром «Пизанской башни» – непроизвольное сгибание туловища в сторону (латерофлексия) [27]. Этот синдром более характерен для пожилых пациентов, чаще женщин, принимающих комбинацию антипсихотических препаратов, а также для больных с органическими заболеваниями мозга (например, деменцией) [28]. Синдром «Пизанской башни» может возникать как остро, так и отсрочено. В отличие от тардивной дистонии выраженность синдрома уменьшается вплоть до исчезновения при прекращении

приема индуцировавшего его препарата. Вследствие этого синдром «Пизанской башни» можно считать атипичным вариантом тардивной дистонии. Редко у пациентов с тардивной дистонией развивается дистонический статус (status dystonicus) – жизнеугрожающее состояние, сопровождающееся тяжелыми дистоническими спазмами, приводящими к рабдомиолизу, миоглобинурии и острой почечной недостаточности.

Тардивная акатизия

Тардивная акатизия представлена невозможностью справиться с внутренним беспокойством и желанием совершать движения. Это, по сути, сенсорный феномен, который является весьма распространенной и дезадаптирующей формой тардивного синдрома. Типичные проявления – бесцельные движения, чаще носящие стереотипный рисунок. Характерны раскачивание тела, «топтанье» в виде переноса массы тела с одной ноги на другую, ходьба, скрещивание/разведение ног, качание ногами вверх/вниз, прикосновение к себе и т.п. Возможна вокализация в виде стонов. Клинические признаки тардивной акатизии неотличимы от острой акатизии, при которой симптоматика развивается довольно рано после введения нейролептика и проходит после прекращения приема вызывающего такое состояние препарата. Тардивная акатизия имеет тенденцию проявляться поздно и, что наиболее важно, сохраняется после отмены препарата и часто ухудшается при его отмене. В остальном клинические признаки острой акатизии и тардивной акатизии могут быть неразличимы. Часто отмечается сочетание тардивной акатизии и тардивной дистонии [29]. Тардивная акатизия обычно наблюдается в сочетании с тардивной дискинезией и/или дистонией [30], может предвещать начало ТД [31]. Сообщалось, что тардивная акатизия сохраняется от 2,7 мес до 7 лет после отмены БДР [32].

Тардивные тики

Тардивные тики – моторные и/или вокальные тики, проявляющиеся в зрелом возрасте, их можно назвать поздним туреттизмом. Поздний туреттизм схож с синдромом Туретта со сложными моторными и звуковыми тиками, связанными с ощущением позыва и снятием напряжения после выполнения движения. Впервые Н. Klawans и соавт. сообщили о случае позднего туреттизма в 1978 г., описав начало тиков как гримасу на лице, фыканье, крихтение и лай, развившиеся после приема препаратов БДР [33]. Ранее у этого пациента тиков не наблюдалось, также не было какой-либо семейной истории синдрома Туретта. В отличие от синдрома Туретта у пациентов с поздним туреттизмом обычно не проявляются синдром дефицита внимания/гиперактивности и обсессивно-компульсивное расстройство.

Тардивный миоклонус

Тардивный миоклонус определяется как спонтанные толчковые мышечные сокращения, как правило, в шее, верхнем плечевом поясе и конечностях, возникающие при поддержании позы или во время выполнения произвольных движений. Достаточно редкое состояние, которое может возникать при длительном приеме БДР [34]. Возможно сочетание с тиками и дистонией [26].

Тардивный тремор

Тардивный тремор – редкая форма дискинезии, возникающая после лечения препаратами БДР в виде произвольных ритмичных колебательных движений, которые отсутствовали до лечения и сохраняются после прекращения приема вызвавших его препаратов. Тардивный тремор имеет тенденцию усиливаться, несмотря на отмену лекарства. На тардивный тремор не оказывают влияния препараты, применяющиеся при лечении эссенциального тремора или тремора при болезни Паркинсона.

Тардивная хорей

Хорей проявляется произвольными, резкими, короткими, нерегулярными движениями, которые переходят от одной части тела к другой. Пациенты могут на короткое время частично подавлять и маскировать движения под целенаправленную деятельность (паракинезия). Характерны для хорей сочетание протрузии языка при захвате предмета рукой. Тардивная хорей, как единственное проявление тардивной дистонии, явление редкое [35]. Практически всегда она сопровождается оро-букко-лингвальной стереотипией. Могут быть сложности диагностики пациентов с тардивной хореей, так как часто такие больные страдают и деменцией, и поведенческими нарушениями. В дифференциальном диагнозе с хореей Гентингтона основное значение имеют анамнестические данные возникновения хорей после использования препаратов БДР, результаты нейровизуализации и отрицательное генетическое тестирование.

Отдельно выделяют «синдром кролика» – редкое двигательное расстройство, которое проявляется быстрыми ритмичными движениями в периоральной и жевательной мускулатуре вдоль вертикальной оси (вертикально-ориентированный тремор нижней челюсти), что напоминает жевательные движения у кролика. В отличие от тардивной дистонии при «синдроме кролика» язык не вовлекается в насильственное движение. Преимущественной причиной его возникновения является прием нейролептиков с частотой возникновения от 2,3 до 4,4% случаев [36]. Часть специалистов относит «синдром кролика» к варианту лекарственно-индуцированного паркинсонизма.

Лечение

Лекарственно-индуцированные дискинезии напрямую связаны с назначением медикаментов. Профилактика развития дискинезий основывается на отказе от назначения потенциально опасных в этом отношении препаратов, выборе альтернативных лекарств с низким риском развития тардивной дистонии, тщательном мониторинговании состояния пациента для раннего выявления симптомов.

Вероятность развития ремиссии при лечении тардивной дистонии имеет обратную корреляцию с длительностью и тяжестью симптомов, соответственно, особую значимость приобретает максимально раннее выявление гиперкинетических нарушений. У пациентов, которые принимали противосудорожные средства, препараты лития, оральные контрацептивы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, как правило, симптомы проходят или заметно уменьшаются после прекращения приема этого препарата. В случае дискинезии, индуцированной нейролептиками, прекращение их использования приводит к улучшению состояния лишь у 1/2 больных. Соответственно, рутинная оценка состояния пациентов рекомендована каждые 3–6 мес. У более молодых пациентов с легкой степенью нарушений вероятность уменьшения или исчезновения гиперкинезов выше [37].

Согласно руководству Американской академии неврологии (American Academy of Neurology – AAN) недостаточно доказательств в отношении тактики дальнейшего применения препарата, вызвавшего гиперкинез [38, 39]. Однако в соответствии с клиническими наблюдениями при ТД рекомендовано прерывание приема антипсихотиков, что, в свою очередь, может привести к появлению или усилению дискинезии (так называемая дискинезия прерывания лечения), подобные проявления обычно самостоятельно проходят через 3 мес.

По данным руководства AAN, кратковременное прекращение приема препарата может ухудшать течение ТД [40, 41]. В клинической практике переход с типичного антипсихотика на атипичный часто приводит к улучшению и предполагает наиболее рациональную тактику в

случае необходимости лечения этой группой лекарственных препаратов. Тем не менее сведений, подтверждающих или опровергающих необходимость такой смены антипсихотического препарата для уменьшения выраженности ТД, пока также недостаточно.

По данным AAN, остается очевидным, что лечение тардивной дистонии в значительной степени остается неудовлетворительным. Нет доказательств, что какое-либо лечение тардивного синдрома эффективно [5].

За последнее время проведено несколько новых исследований, посвященных лечению ТД. Большинство исследований классифицируется как класс III или IV и поэтому не влияют на исходные рекомендации экспертов, однако появились доказательства терапевтических испытаний класса I новых селективных ингибиторов VMAT2, Deut-TBZ (деутетрабеназин) и валбеназина, которые привели к новым рекомендациям уровня A для обоих препаратов. Эффективный дизайн испытаний как Deut-TBZ, так и валбеназина позволил им стать первыми фармацевтическими препаратами, одобренными для использования в США для лечения взрослых с ТД [40, 41].

Меньшей эффективностью обладают рисперидон [42], клоназепам [43], гинкго билоба [44], самая слабая доказательная база у амантадина и тетрабеназина [45–48].

В отношении других препаратов, которые используются для лечения ТД, доказательная база недостаточна: ацетазоламид, α-метидоф, арипипразол, ботулинический токсин типа А, буспирон, бромокриптин, баклофен, клозапин, флуперлапин, флуентиксол, галоперидол, леветирацетам, мелатонин, нифедипин, оланзапин, кветиапин, резерпин, селегилин, сертиндол, сульпирид, тиамин, тiopропазат, витамин B₆, витамин E, зипразидон, электросудорожная терапия [49–52].

Помимо фармакологических препаратов появились работы, связанные с хирургическим вмешательством у пациентов с тяжелыми формами ТД. Одно исследование II класса поддержало рекомендацию о том, что GPi DBS, возможно, эффективен в качестве лечения ТД (уровень C) [53].

Симптомы ТД значительно усиливаются на фоне сопутствующих тревожных расстройств, в связи с чем рекомендована их коррекция.

Лечение гиперкинеза при «синдроме кролика» заключается в уменьшении дозы нейролептического препарата насколько возможно, также применяют антихолинергические препараты. Важно отметить, что использование антихолинергических препаратов при орофациальной ТД связано с усилением гиперкинеза [54, 55].

Терапия тардивной дистонии заслуживает особого внимания, поскольку этот синдром менее распространен, чем классическая ТД, и имеет своеобразное течение, преимущественно затрагивая молодых мужчин в краниоцервикальной области, характерна тенденция к сохранению, если продолжительность воздействия БДР составляет >10 лет [56]. Ответ на фармакологические препараты у пациентов с тардивной дистонией может отличаться от того, что мы наблюдаем у больных с классическим ТД.

При лечении тардивной дистонии также применяют антихолинергические препараты, атипичные антипсихотики (клозапин [57], кветиапин), бензодиазепины, мышечные релаксанты (баклофен), препараты, ингибирующие обратный захват дофамина (тетрабеназин). Реже используют амантадин, β-адреноблокаторы, клонидин, дантролен, леводопу и противоэпилептические препараты, такие как леветирацетам, прегабалин, тиагабинизонисамид [39].

Пациентам с фокальной дистонией (например, цервикальной, ОМД) рекомендовано проведение ботулинотерапии. Этот способ лечения высокоэффективен и безопасен в отношении системных побочных явлений. В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под наблюдением находились 12 пациентов с тардив-

ной дистонией с преимущественным вовлечением мышц шеи и нижней половины лица. Во всех случаях в качестве лечения использовалось введение ботулотоксина с удовлетворительным результатом. Как и при идиопатической дистонии тардивные формы требуют повторных инъекций. В случае неэффективности лечения или при тяжелых формах дистонии также применяют хирургические методы – интратекальное введение баклофена [58], глубокую стимуляцию бледного шара, паллидотомия [59].

Заключение

Терапия ТД представляет сложную задачу, прежде всего, связанную с отсутствием понимания причин развития двигательных нарушений. В целом основными подходами для лечения ТД являются:

- Прекращение приема или снижение дозы препарата, вызвавшего ТД.
- Прекращение приема антихолинергических препаратов.
- При необходимости использования нейролептика переход на атипичный антипсихотик.
- Использование деутетрабеназина или валбеназина как препаратов первой линии.
- При рефрактерности к терапии и в тяжелых случаях применение других препаратов в случае неэффективности перечисленных методов (амантадин, баклофен, ботулинический токсин типа А, клоназепам, донепезил, габапентин, гинкго билоба, леветирацетам, мелатонин, ондансетрон, прегабалин, тиамин, верапамил, витамин B₆, витамин E).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

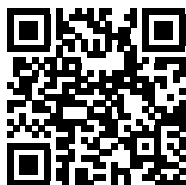
Литература/References

1. Frei K, Truong DD, Fahn S, et al. The nosology of tardive syndromes. *J Neurol Sci.* 2018;389:10-6. DOI:10.1016/j.jns.2018.02.008
2. American Psychiatric Association. Medication-induced movement disorders and other adverse effects of medication. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: American Psychiatric Association, 2013.
3. Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-induced dyskinesia, part 2: treatment of tardive dyskinesia. *Drugs.* 2016;76:779-87. DOI:10.1007/s40265-016-0568-1
4. Wijemanne S, Jankovic J, Evans RW. Movement disorders from the use of metoclopramide and other antiemetics in the treatment of migraine. *Headache.* 2016;56:153-61. DOI:10.1111/head.12712
5. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).* 2013;3:tre-03-161-4138-1. DOI:10.7916/D88P5Z71
6. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, revised (DSM-5). Fifthed, 2019.
7. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39(4):486-7. DOI:10.1001/archpsyc.1982.04290040080014
8. Woerner MG, Kane JM, Lieberman JA, et al. The prevalence of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol.* 1991;11:34-42.
9. Rodnitzky RL. Drug-induced movement disorders in children and adolescents. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:91-102. DOI:10.1517/14740338.4.1.91
10. McCreedy RG, Padmavati R, Thara R, Srinivasan TN. Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia 18-month follow-up. *Br J Psychiatry.* 2002;181:135-7.
11. Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(Suppl. 4):10-4.
12. Revuelta GJ, Cloud LJ, Aia PG, Factor SA. Tardive dyskinesia. In: Albanese AJ, editor. Hyperkinetic movement disorders: diagnosis, etiology, and treatment. Oxford, England: Wiley Blackwell, 2012; p. 331-52.
13. Seeman P. Dopamine D2 receptors as treatment targets in schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2010;4(1):56-73. DOI:10.3371/CSRP4.1.5
14. Ali Z, Roque A, El-Mallakh RS. A unifying theory for the pathoetiologic mechanism of tardive dyskinesia. *Med Hypotheses.* 2020;140:109682. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109682
15. Blanchet PJ, Parent MT, Rompre PH, Levesque D. Relevance of animal models to human tardive dyskinesia. *Behav Brain Funct.* 2012;8:12. DOI:10.1186/1744-9081-8-12

16. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, et al. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner J*. 2017;17(2):162-74.
17. Jensen N, Oliveira JRM. Basal ganglia vulnerability to oxidative stress. *Front Neurosci*. 2014;8:80. DOI:10.3389/fnins.2014.00080
18. Martins MR, Petronilho FC, Gomes KM, et al. Antipsychotic-induced oxidative stress in rat brain. *Neurotox Res*. 2008;13(1):63-9. DOI:10.1007/BF03033368
19. Casey DE, Gerlach J, Magelund G, Christensen TR. Gamma-acetylenic GABA in tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(12):1376-9. DOI:10.1001/archpsyc.1980.01780250062007
20. Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. *Neurol Clin*. 2011;29(1):127-48. DOI:10.1016/j.ncl.2010.10.002
21. Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, et al. Tardivedyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. *Can J Psychiatry*. 2005;50(9):541-7. DOI:10.1177/070674370505000907
22. Frei K. Tardive dyskinesia: who gets it and why. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;59:151-4. DOI:10.1016/j.parkreldis.2018.11.017
23. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. The tardive syndromes: Phenomenology, concepts on pathophysiology and treatment, and other neuroleptic-induced syndromes. In: Fahn S, Jankovic J, Hallett M, editors. *Principles and practice of movement disorders*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Sanders, 2011; p. 415-46.
24. Guy W. *Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS) ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Washington, DC: United States Government Printing Office, 1976; p. 534-7.
25. Kruk J, Sachev P, Singh S. Neuroleptic-induced respiratory dyskinesia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995;7:223-9. DOI:10.1176/jnp.7.2.223
26. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology*. 1982;32(12):1335-46. DOI:10.1212/wnl.32.12.1335
27. Suzuki T, Matsuzaka H. Drug-induced Pisa syndrome (pleurothotonus): epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2002;16(3):165-74. DOI:10.2165/00023210-200216030-00003
28. Stubner S, Padberg F, Grohmann R, et al. Pisa syndrome (pleurothotonus): report of a multicentre drug safety surveillance project. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:569-74.
29. Burke RE, Kang UJ, Jankovic J, et al. Tardive akathisia: an analysis of clinical features and response to open therapeutic trials. *Mov Disord*. 1989;4(2):157-75. DOI:10.1002/mds.870040208
30. Van Putten T, May PR, Marder SR. Akathisia with haloperidol and thithixene. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:1036-9. DOI:10.1001/archpsyc.1983.01790220026004
31. Kuloglu M, Atmaca M, Ustundag B, et al. Serum iron levels in schizophrenic patients with or without akathisia. *Eur Neuro psychopharmacol*. 2003;13:67-71. DOI:10.1016/s0924-977x(02)00073-1
32. Barnes TR, Braude WM. Persistent akathisia associated with early tardive dyskinesia. *Postgrad Med J*. 1984;60(703):359-61. DOI:10.1136/pgmj.60.703.359
33. Klawans HL, Falk DK, Nausieda PA, Weiner WJ. Gilles de la Tourette syndrome after long-term chlorpromazine therapy. *Neurology*. 1978;28(10):1064-6. DOI:10.1212/wnl.28.10.106
34. Little JT, Jankovic J. Tardive myoclonus. *Mov Disord*. 1987;2(4):307-11. DOI:10.1002/mds.870020408
35. Stacy M, Cardoso F, Jankovic J. Tardive stereotypy and other movement disorders in tardive dyskinesias. *Neurology*. 1993;43:937-41. DOI:10.1212/wnl.43.5.937
36. Schwartz M, Hocherman S. Antipsychotic-induced rabbit syndrome: epidemiology, management and pathophysiology. *CNS Drugs*. 2004;18:213-20. DOI:10.2165/00023210-200418040-00002
37. Glazer WM, Morgenstern H, Schooler N, et al. Predictions of improvement in tardive dyskinesia following discontinuation of neuroleptic medication. *Br J Psychiatry*. 1990;157:585-92. DOI:10.1192/bjp.157.4.585
38. Bhidayasiri R, Jitkritsadakul O, Friedman JH, Fahn S. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci*. 2018;389:67-75. DOI:10.1016/j.jns.2018.02.010
39. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;81:463-9. DOI:10.1212/WNL.0b013e31829d86b6
40. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology*. 2017;88:2003-10. DOI:10.1212/WNL.0000000000003960
41. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, et al. KINECT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 2017;174:476-84. DOI:10.1176/appi.ajp.2017.16091037
42. Bai YM, Yu SC, Lin CC. Risperidone for severe tardive dyskinesia: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1342-8.
43. Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME, et al. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatry*. 1990;147:445-51. DOI:10.1176/ajp.147.4.445
44. Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, et al. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:615-21. DOI:10.4088/JCP.09m05125yel
45. Angus S, Sugars J, Boltezar R, et al. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:88-91. DOI:10.1097/00004714-199704000-00004
46. Decker BL, Davis JM, Jonowsky DS, et al. Amantadine hydrochloride treatment of tardive dyskinesia. *N Engl J Med*. 1971;285(15):860. DOI:10.1056/NEJM197110072851516
47. Kazamatsuri H, Chien CP, Cole JO. Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *Am J Psychiatry*. 1973;130:479-83. DOI:10.1176/ajp.130.4.479
48. Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry*. 1999;156(8):1279-81. DOI:10.1176/ajp.156.8.1279
49. Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD000209. DOI:10.1002/14651858.CD000209.pub2
50. El-Sayeh HG, Lyra da Silva JP, Rathbone J, Soares-Weiser K. Non-neuroleptic catecholaminergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD000458. DOI:10.1002/14651858.CD000458.pub2
51. Essali A, Deirawan H, Soares-Weiser K, Adams CE. Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;11:CD000206. DOI:10.1002/14651858.CD000206.pub3
52. Adelufosi AO, Abayomi O, Ojo TM. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD010501. DOI:10.1002/14651858.CD010501.pub2
53. Pouclet-Courtemanche H, Rouaud T, Thobois S, et al. Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidal stimulation to treat tardive dyskinesia. *Neurology*. 2016;86:651-9. DOI:10.1212/WNL.0000000000002370
54. Klawans HL, Rubovits R. Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37(8):941-7. DOI:10.1136/jnp.37.8.941
55. Fernandez HH, Friedman JH. Classification and treatment of tardive syndromes. *Theneurologist*. 2003;9:16-27. DOI:10.1097/01.nrl.0000038585.58012.97
56. Kiriakakis V, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. *Brain*. 1998;121(Pt. 11):2053-66. DOI:10.1093/brain/121.11.2053
57. Fernandez HH, Friedman JH. The role of atypical antipsychotics in the treatment of movement disorders. *CNS Drugs*. 1999;11:467-83.
58. Dressler D, Oeljeschlager RD, Ruther E. Severe tardive dystonia: treatment with continuous intrathecal baclofen administration. *Mov Disord*. 1997;12(4):585-7. DOI:10.1002/mds.870120416
59. Kupsch A, Kuehn A, Klaffke S, et al. Deep brain stimulation in dystonia. *J Neurol*. 2003;250(Suppl. 1):147-52. DOI:10.1007/s00415-003-1110-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Опыт комплексной реабилитации пациента после инсульта с болезнью моя-моя. Клинический случай

Е.В. Слюнькова✉, А.А. Кондур

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

Аннотация

В статье описан клинический случай нейрореабилитации с мультимодальным подходом молодого пациента с повторными ишемическими инсультами на фоне редкого хронического прогрессирующего заболевания сосудов головного мозга – болезни моя-моя. Мультимодальный подход заключался в применении высокотехнологичных комплексов с биологической обратной связью, таких как стабилометрическая платформа по зрительной и опорной реакции, когнитивных тренировок с использованием компьютерных технологий, а также зеркальной терапии, физиотерапевтических процедур и физической терапии, включающей лечебную физкультуру и индивидуальные целенаправленные тренировки паретичными конечностями. В соответствии с используемыми клиническими шкалами получены убедительные данные эффективности выбранного комплекса реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: инсульт, мультимодальный подход, биологическая обратная связь, стабилометрическая платформа, компьютерные технологии, зеркальная терапия, когнитивные тренировки, двигательная механотерапия, болезнь моя-моя

Для цитирования: Слюнькова Е.В., Кондур А.А. Опыт комплексной реабилитации пациента после инсульта с болезнью моя-моя. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021;23(11):867–872. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201160

CASE REPORT

The experience of comprehensive rehabilitation of a patient after a stroke with moya-moya disease. Case report

Elena V. Slyunkova✉, Anna A. Kondur

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

The article describes a clinical case of neurorehabilitation with a multimodal approach of a young patient with repeated ischemic strokes against the background of a rare chronic progressive cerebrovascular disease – moya-moya disease. The multimodal approach consisted in the use of high-tech complexes with biofeedback, such as a stabilometric platform for visual and support reactions, cognitive training using computer technologies, as well as mirror therapy, physiotherapy procedures and physical therapy, including physiotherapy exercises and individual targeted training with paretic limbs. In accordance with the clinical scales used, convincing data were obtained on the effectiveness of the selected complex of rehabilitation measures.

Keywords: stroke, multimodal approach, biofeedback, stabilometric platform, computer technology, mirror therapy, cognitive training, movement mechanotherapy, moya-moya disease

For citation: Slyunkova EV, Kondur AA. The experience of comprehensive rehabilitation of a patient after a stroke with moya-moya disease. Case report. Consilium Medicum. 2021;23(11):867–872. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201160

Введение

Известно, что болезнь моя-моя является редким хроническим прогрессирующим заболеванием сосудов головного мозга (ГМ), характерное проявление которого – постепенная окклюзия просвета внутричерепных сегментов внутренних сонных артерий (ВСА), проксимальных отделов передних мозговых (ПМА) и средних мозговых артерий (СМА). Впервые это заболевание описано японскими учеными К. Takeuchi и К. Shimizu в 1957 г., а термин «болезнь моя-моя» введен в клиническую практику в 1967 г. Одной из характерных черт этого заболевания является образование сети коллатеральных сосудов на основании ГМ, которая на ангиограммах создает впечатление легкой дымки. Именно эта особенность дала заболеванию такое название. Моемоемое с японского языка переводится как «нечто, подобное сигаретному дыму, плывущему в воздухе» [1].

Несмотря на то что болезнь моя-моя встречается во всем мире, она остается эндемичной для стран Дальнего

Востока. Наибольшая распространенность болезни моя-моя зарегистрирована в Японии: 35–54 случая на 10 млн человек в год. Женщины страдают от болезни моя-моя в 2 раза чаще, чем мужчины. Заболевание может возникать в любом возрасте, однако чаще всего оно встречается у пациентов на 1 и 4-м десятилетиях жизни [2].

Этиологические механизмы развития данного заболевания остаются до конца не изученными. В 74% случаев заболеванию предшествуют синуситы, тонзиллиты, отиты и другие воспалительные процессы в области головы и шеи, что свидетельствует о его возможном аутоиммунном генезе [3]. В 8–9,4% случаев заболевание развивалось после травмы головы. Также нельзя исключать фактор генетической предрасположенности, так как в литературе описаны семейные случаи болезни у близких родственников (родных сестер, матери и ребенка, дяди и племянника) [4].

Для болезни моя-моя характерно утолщение интимы сосудистой стенки внутричерепных сегментов ВСА и

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Слюнькова Елена Викторовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. неврологического отделения ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: sl.elena.vikt@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6933-5437

Кондур Анна Андреевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отделения ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: annasams@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4646-2895

✉ **Elena V. Slyunkova** – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: sl.elena.vikt@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6933-5437

Anna A. Kondur – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: annasams@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4646-2895

проксимальных отделов ПМА и СМА, которое становится причиной стеноза или окклюзии сосудов. Сужение крупных сосудов приводит к ишемии ГМ. В этих условиях церебральный кровоток продолжает осуществляться через систему вертебробазилярных артерий, что проявляется созданием коллатеральной сети сосудов на основании мозга; это и есть сосуды «моя-моя», давшие название болезни. На сосудах «моя-моя» иногда возникают артериальные аневризмы, которые в части случаев могут являться источником субарахноидального кровоизлияния [2].

Клинические проявления болезни моя-моя делятся на 2 основных типа: ишемический и геморрагический. В детском возрасте чаще преобладает ишемический тип, а во взрослом – геморрагический. У детей и подростков на ранних стадиях заболевание проявляется неспецифическими симптомами: головная боль, несистемное головокружение, ухудшение памяти и внимания. В сферу внимания врачей дети с болезнью моя-моя попадают в связи с симптомами острого нарушения мозгового кровообращения [2]. У взрослых клиническая картина болезни моя-моя проявляется транзиторными ишемическими атаками, ишемическими инсультами (ИИ), субарахноидальными, субэндемическими внутримозговыми или внутрижелудочковыми кровоизлияниями [5].

Диагностика заболевания основывается на клинической картине и дополнительных методах обследования. «Золотым стандартом» диагностики болезни моя-моя является ангиография сосудов ГМ. Ангиографические данные классифицируют по системе оценок Suzuki, включающей 6 стадий – от сужения в области бифуркации ВСА до выключения ВСА из кровоснабжения ГМ [6]. Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная ангиография также могут представить широкий спектр информации о мозговых артериях, паренхиме ГМ и перфузии ГМ. Эта простая в выполнении и неинвазивная процедура может быть достаточной для диагностики болезни моя-моя, если выполняются следующие критерии:

- 1) стеноз или окклюзия терминальной части ВСА и/или проксимальных отделов ПМА и СМА;
- 2) визуализация патологической артериальной сосудистой сети, видимой в непосредственной близости с областью окклюзии;
- 3) чаще всего при болезни моя-моя сосудистые изменения носят двусторонний характер, однако в редких случаях встречается одностороннее поражение.

Оценка церебрального кровотока и метаболизма необходима для направления и оценивания эффективности хирургического лечения. Оценка церебрального кровотока и метаболизма осуществляется с помощью таких методов исследования, как позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография и перфузионная компьютерная томография [5].

Лечение болезни моя-моя проводится с помощью медикаментозных и хирургических методов. Хирургическое лечение наиболее эффективно, значительно улучшает состояние мозговой гемодинамики, увеличивая мозговой кровоток до нормального уровня и устраняя патологическую коллатеральную сеть сосудов [1].

Хирургическое лечение представлено двумя типами реваскуляризирующих операций: создание прямого и непрямого анастомоза экстра- и интракраниальных артерий. При прямой реваскуляризации чаще всего используется анастомоз между поверхностной височной и СМА, таким образом, непосредственно после операции происходит улучшение кровотока [6]. При непрямой реваскуляризации функционирующую экстракраниальную артерию перемещают внутрь черепа и фиксируют к мягкой мозговой оболочке, создавая при этом условия для неоангиогенеза. При такой операции увеличение мозгового кровотока происходит не сразу, а спустя 1 мес и более после хирур-

гического вмешательства [2]. У взрослых пациентов чаще используется прямая реваскуляризация, а у детей предпочтительной является непрямая реваскуляризация. Также возможен и смешанный вариант: сочетание прямого и непрямого анастомоза [6].

Важно отметить, что наряду с хирургическими вмешательствами и симптоматической медикаментозной терапией необходимы реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление полученного неврологического дефицита и когнитивно-аффективных нарушений. В настоящее время имеется широкий спектр реабилитационных программ и методик, включающих как стандартную общеизвестную восстановительную терапию, так и компьютерные высокотехнологические комплексы с биологической обратной связью (БОС) [7–9].

В приведенном клиническом наблюдении будет рассмотрен случай реабилитации пациента после повторных инсультов на фоне болезни моя-моя с использованием современных принципов реабилитации и высокотехнологических методов.

Клиническое наблюдение

Анамнез и жалобы пациента М. Пациент М. 40 лет поступил в неврологическое отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» с целью прохождения реабилитационных мероприятий с диагнозом: состояние после перенесенных повторных ИИ в бассейне правой СМА от 21.11.2020, 13.05.2020, 2019 г. на фоне аномалии сосудов ГМ (болезнь моя-моя), гипертонической болезни. Левосторонний центральный гемипарез с выраженным нарушением функции движения. Элементы моторной афазии. Легкие когнитивные нарушения. Ранкин 3.

Пациент поступил с жалобами на снижение активных движений в левой руке, невозможность использования руки в быту, умеренное снижение памяти и нечеткость речи, а также сложности в высказывании длинных предложений.

Из анамнеза известно, что в 2019 г., в мае 2020 г. и ноябре 2020 г. перенес серию повторных ИИ в бассейне левой СМА. В начале 2021 г. установлен диагноз: болезнь моя-моя. Магнитно-резонансная томография ГМ и ангиография представлены на рис. 1, где отмечена картина исходов инфарктов разного калибра с обоих полушарий ГМ, преимущественно на границе зон смежного кровообращения (СМА/ПМА, СМА/задняя мозговая артерия), преобладающий по размеру – справа. Единичный очаг подострого инфаркта справа в области лучистого венца 7,3×2,6 мм. Магнитно-резонансная картина соответствовала сосудистым изменениям, характерным для болезни моя-моя. В начале февраля в ФГБУ ФЦМН ФМБА России проведена операция: комбинированная реваскуляризация правого полушария ГМ с наложением двустольного экстраинтракраниального микроанастомоза и энцефалодуроартериомиосинангиоз (ЭИКМА+ЭДАМС). Спустя 3 нед от момента оперативного вмешательства пациент поступил в неврологическое отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» для прохождения курса реабилитационных мероприятий.

Из анамнеза жизни известно, что среди перенесенных заболеваний отмечены нечастые простудные заболевания, сопутствующих патологий до возникновения дебюта настоящего заболевания не выявлено, к врачам не обращался. Аллергическими реакциями не страдал, вредные привычки отрицал. Наследственность по сердечно-сосудистым патологиям и другим нозологиям не отягощена. Семейное положение: пациент женат, имеет двоих детей. Трудовой анамнез: работал разнорабочим до момента дебюта заболевания.

Данные объективного осмотра. В общем соматическом статусе отмечено удовлетворительное состояние. По конституции – нормостенического телосложения, рост – 179 см,

масса тела – 82 кг. Гемодинамические показатели: артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 72 уд/мин, со стороны других органов и систем клинических проявлений не выявлено.

В неврологическом статусе отмечалось наличие грубого центрального левостороннего гемипареза по спастическому типу. Сухожильные рефлексы были повышены с левой стороны. Отмечался клонус левой стопы. При проверке чувствительной сферы отмечено наличие левосторонней гемигипестезии, расстройств мышечно-суставного и двумерно-пространственного чувства не выявлено. При выявлении патологии со стороны черепно-мозговых нервов у пациента отмечались: легкая слаженность левой носогубной складки, умеренной степени выраженности дисфония и дизартрия. Координационные пробы (пальценосовая, пяточно-коленная) выполнял неуверенно и нечетко со стороны спастического пареза. В позе Ромберга устойчив, фланговая ходьба не нарушена. Со стороны речевых нарушений, по заключению логопеда-афазиолога, у пациента отмечены моторная афазия, снижение колебательных флукуаций и снижение процессов нейродинамики.

Больной на момент осмотра нуждался в посторонней помощи при выполнении бимануальных видов деятельности, передвигался по коридору отделения самостоятельно, без дополнительных поддерживающих позу средств. Однако при осуществлении гигиенических мероприятий, одевании, приеме пищи использовал только сохранную руку. Кроме того, у пациента объективно выявлено компенсаторное движение корпуса вперед при попытке осуществить активное движение паретичной рукой.

Материалы и методы

До начала реабилитационных мероприятий больной осмотрен мультидисциплинарной бригадой (МДБ) в составе врача физической реабилитационной медицины, врача-невролога, врача лечебной физкультуры (ЛФК), врача-физиотерапевта, логопеда-нейропсихолога. Предварительно проведены малонагрузочные функциональные пробы с использованием теста с «комфортным апноэ», гипервентиляционной и ортостатической пробой, по результатам которых получена адекватная реакция. Факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий, не выявлено. Учитывая жалобы пациента, анамнез, неврологический статус, специалистами МДБ установлена краткосрочная цель на предстоящем этапе реабилитации – дотягивание руки до предмета, лежащего на горизонтальной плоскости, за счет полного разгибания паретичной конечности в локте и плечевом суставе.

При постановке функционального диагноза по Международной классификации функционирования [10] основные домены с максимальным значением нарушения функции затрагивали преимущественно двигательную функцию (табл. 1) и включали: использование точных движений кисти, использование кисти и руки, ходьбу, выполнение работ по дому, а также речь и разговор.

Описание реабилитационных мероприятий. Реабилитационные мероприятия, согласованные членами МДБ, включали не только набор стандартных методик, включающих индивидуальную и групповую ЛФК, двигательную механотерапию, физиотерапию, массаж и логопедические методики, но и зеркальную терапию, а также применение высокотехнологичных реабилитационных комплексов. Реабилитация с использованием высокотехнологичных комплексов включала в себя занятия на стабилометрической платформе с БОС по зрительной и опорной реакции, когнитивные тренировки с использованием компьютерных технологий [7].

Физиотерапевтические процедуры включали магнитотерапию на область левого плечевого сустава. Проводимая ЛФК содержала различные модификации аэробных и си-

Таблица 1. Функциональный диагноз пациента М. с указанием основных доменов до и после лечения

Домены Международной классификации функционирования	До лечения	После лечения
Функции организма		
Артикуляции	b320.2	b320.1
Артериального давления	b420.1	b420.1
Мышечной силы	b730.3	b730.2
Мышечного тонуса	b735.2	b735.1
Моторно-рефлекторные	b750.3	b750.2
Стереотипа походки	b770.3	b770.2
Структуры организма		
Структура ГМ	s110.4	s110.4
Активность и участие		
Речь	d330.2	d330.1
Разговор	d350.2	d350.1
Использование точных движений кисти	d440.4	d440.3
Использование кисти и руки	d445.4	d445.3
Ходьба	d450.3	d450.2
Выполнение работы по дому	d640.3	d640.2
Факторы окружающей среды		
Изделия и технологии для обучения	e130.+3	–

ловых программ, дозированные физические упражнения и оказывала положительное влияние на когнитивную и двигательную функции, дыхательную мускулатуру и организм в целом. С целью улучшения двигательной функции и поддержания мышечного тонуса пациенту в сопровождении врача ЛФК проводилась двигательная механотерапия, включающая занятия на велотренажере и тренажере «Мотомед» [8, 9].

Ввиду того, что у пациента сформирован гемипарез по спастическому типу, также проводились целенаправленные тренировки паретичной руки, включающие в себя пассивные растяжения паретичных мышц и высокоамплитудные движения, направленные на агонисты спастичных мышц, упражнения на достижение предмета [11].

На первом этапе логопедических занятий проводилась оценка степени нарушения речевых и когнитивных функций, затем подбирались индивидуальный речевой и нейропсихологический материал, способствующий процессам активации нейропластичности ГМ. В процессе работы логопеда с пациентом проводилась оценка личных действий в реабилитационной программе, оценивались сравнительное, критическое и динамическое состояния, отрабатывались речевые штампы и применялись нейропсихологические методики [12, 13].

Для проведения когнитивных тренингов использовали стандартные компьютерные программы. Задания основывались на решении логических задач на запоминание чисел, расположение картинок и их воспроизведение, сопоставление фигур и цифр в их логичном расположении. Проводимые тренинги были направлены на улучшение внимательности, памяти и конструктивно-пространственного мышления. Имеющиеся современные работы, посвященные современным методам реабилитации, только подтверждают эффективность компьютерных тренингов с использованием компьютерных технологий [14–17].

Пациенту в процессе тренинга на стабилометрической платформе с БОС по опорной реакции с использованием зрительных и слуховых каналов, находясь на стабилотренинге перед экраном монитора и перемещая свой корпус относительно стоп, было необходимо совмещать свой центр давления, демонстрируемый ему на экране в виде курсора, с мишенью и перемещать ее или удерживать центр давления

Таблица 2. Динамика когнитивных функций по шкале MMSE и тесту Струпа

	До лечения	После лечения
<i>Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)</i>		
Ориентировка во времени	5	5
Ориентировка в месте	5	5
Восприятие	3	3
Концентрация и внимание	4	4
Память	2	3
Речь	3	3
Трехэтапная команда	3	3
Чтение	0	1
Общий балл	25	27
<i>Тест Струпа</i>		
Ригидность/гибкость мышления	249	108
Вербальность	1,6	1,4

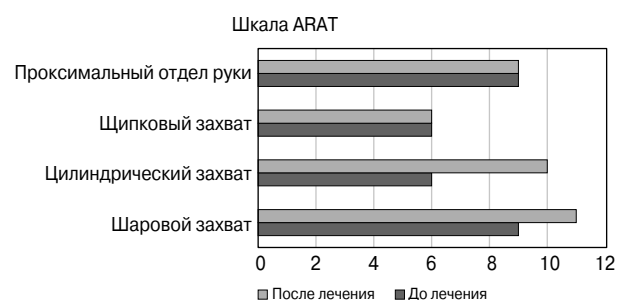
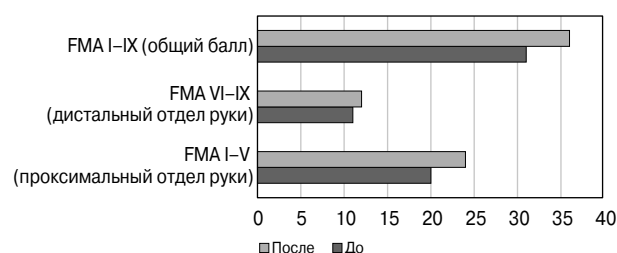
в центре мишени. Занятия на стабилметрической платформе представляли собой игровые компьютерные программы с БОС, где пациент вначале обучался просто общей стратегии удержания позы, а затем тренировались точность и скорость перемещения, требующие запоминания и концентрации внимания [16, 18, 19].

При проведении зеркальной терапии перед больным ставилось зеркало так, чтобы в нем отражалась здоровая рука или нога. При этом паретичные конечности были спрятаны. При выполнении двигательных заданий здоровой конечностью пациент старался, чтобы зеркальное отражение воспринималось как сама паретичная конечность и возникало ощущение, что паретичная рука или нога работает как здоровая. В процессе зеркальной терапии проводились упражнения, направленные на улучшение шарового и щипкового захвата паретичной руки, расширение амплитуды совершаемого двигательного акта [20, 21].

Индивидуальная реабилитационная программа проводилась на фоне медикаментозной терапии, включающей препараты для вторичной профилактики инсульта (гипотензивная, гиполипидемическая, антиагрегантная терапия) [22].

Методы оценки, клинические шкалы. Оценка эффективности проводимых реабилитационных мероприятий проводилась с использованием следующих клинических шкал: модифицированная шкала Рэнкина, модифицированная шкала для оценки мышечной спастичности Эшворта, тест оценки функции захвата кисти ARAT (Action Research Arm Test), Британская шкала оценки мышечной силы, шкала оценки двигательной функции руки (домен для верхней конечности) Фугл-Мейера [23], тест Струпа, Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), тест на оценку силы мотивации к достижению цели, успеху, предложенный Т. Элесом, анкета оценки качества жизни SF-36 Health Status Survey [24].

Оценка двигательных и функциональных нарушений. Перед началом реабилитации у пациента степень инвали-

Рис. 1. Динамика двигательной функции захвата предметов по шкале ARAT.**Рис. 2. Динамика двигательной функции руки по шкале Фугл-Мейера.**

дизации по модифицированной шкале Рэнкина составила 3 балла. Уровень спастичности по шкале Эшворта составлял 2 балла в левых конечностях (за 1 мес до госпитализации пациенту проведена ботулинотерапия под ультразвуковым контролем в целевые мышцы). Сила мышц в руках по Британской шкале оценки мышечной силы составляла: в правой руке – 5 баллов, левой – 2 балла (в проксимальных отделах левой руки – 3 балла, в дистальных – 2 балла). Сила мышц в ногах по шкале MRC-SS: в правой ноге – 5 баллов, левой ноге – 4 балла.

Перед началом реабилитационного лечения при оценке уровня мотивации определен умеренно высокий уровень (18 баллов по тесту на оценку силы мотивации к достижению цели, успеху, предложенному Т. Элесом), не выявлено аффективных нарушений (по шкале HADS «тревога» – 3 балла, «депрессия» – 6 баллов), однако имелись легкие когнитивные нарушения (по шкале MMSE – 25 баллов).

Результаты реабилитационных мероприятий. В результате проведенного лечения улучшение двигательной функции паретичной руки отмечено по шкалам ARAT и Фугл-Мейера.

По шкале ARAT до лечения общий балл составил 30, после – 36. Повышение баллов достигнуто за счет улучшения шарового (с 9 до 11 баллов) и цилиндрического (с 6 до 10 баллов) захватов. Динамики щипкового захвата не выявлено (до и после реабилитации – 6 баллов). Крупные движения в проксимальном отделе руки у пациента сохранены (рис. 1).

Таблица 3. Результаты по анкете оценки качества жизни SF-36

	Шкалы опросника SF-36								Общие показатели		Усредненная оценка качества жизни
	Физическое функционирование	Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	Интенсивность боли	Общее состояние здоровья	Жизненная активность	Социальное функционирование	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	Психическое здоровье	Физическое здоровье	Психическое здоровье	
До	75	0	51	55	45	13	33	36	45,2	36,4	40,8
После	85	0	51	80	60	38	33	68	55,2	55,8	55,5

Диагностика двигательной функции по шкале Фугл-Мейера выявила клинически значимое улучшение двигательной функции в 5 баллов (рис. 2).

При оценке когнитивных функций отмечалось повышение показателя по шкале MMSE – с 25 до 27 баллов. Отмечалось улучшение в доменах «память» и «чтение». При восстановлении когнитивных нарушений важным является улучшение исполнительных функций, что хорошо демонстрируется полученными результатами по тесту Струпа. Данный тест позволяет оценить гибкость когнитивного мышления, концентрацию внимания и возможность больного сосредоточиться. Так, при оценке до лечения показатель «ригидность/гибкость мышления» составил 249, после – 108. Показатель «вербальность» до лечения составил 1,6, после – 1,4 (табл. 2).

В свою очередь, улучшение общего самочувствия, неврологического статуса и вовлеченность пациента в реабилитационный процесс повлияли на качество жизни, которое оценивалось до и после лечения с использованием анкеты SF-36 (табл. 3).

Обсуждение

При завершении курса реабилитационных мероприятий поставленная краткосрочная цель достигнута. У пациента восстановилась функция полного разгибания руки в плечевом и локтевом суставах паретичной конечности, что способствовало улучшению паттерна движения дотягивания до предмета без компенсаторного движения корпусом вперед.

Помимо улучшения двигательной функции, которое позволило достигнуть поставленной цели, у больного отмечалось улучшение когнитивной функции. Этот эффект может быть обоснован интегративным влиянием на ГМ мультимодальной стимуляцией за счет активации нейропластичности, что не противоречит нашим ранее полученным данным [25, 26].

По нашему мнению, данный клинический и функционально значимый результат достигнут не только за счет сочетания своевременной инъекции ботулинического токсина типа А и комплексной мультимодальной реабилитации с использованием высокотехнологичных методов, но и благодаря высокой комплаентности пациента. В описанном клиническом случае высокая комплаентность обусловлена сохранной мотивационной направленностью, отсутствием аффективных нарушений и обоснованной реабилитационной целью, согласованной с самим пациентом.

Заключение

Для максимально успешного восстановления функциональной активности пациента независимо от характера и объема поражения ГМ необходимо устанавливать реальные цели с учетом потребностей самого пациента.

В ходе составления программы медицинской реабилитации необходимо учитывать индивидуальные особенности больного, такие как уровень мотивации к успеху в лечении, наличие или отсутствие аффективных нарушений, а также степень комплаентности.

При восстановлении двигательной функции необходимо учитывать факторы, препятствующие успешному лечению, такие как спастичность. Поэтому важным является своевременное введение ботулинического токсина типа А.

Учитывая активное развитие нейронауки и появление высокотехнологичных комплексов с доказанной эффективностью, необходимо включение их в программу реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

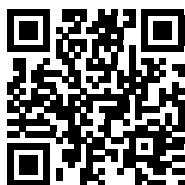
Литература/References

- Буркова К.И., Ажержачева М.Н., Алифрова В.М., и др. Болезнь мояма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;12:143-7 [Burkova KI, Azhermacheva MN, Alifrova VM, et al. Moyamoya disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;12:143-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2014114121143-147
- Коршунов А.Е., Пронин И.Н., Головтеев А.Л. Болезнь мояма – излечимая причина повторных ишемических инсультов у детей. *Русский журнал детской неврологии*. 2010;5(1):27-34 [Korshunov AE, Pronin IN, Golovtsev AL. Moyamoya disease – a treatable cause of repeated ischemic strokes in children. *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2010;5(1):27-34 (in Russian)].
- Cerebrovascular Diseases. Ed. BP Garg, A Bruno, J Biller. Philadelphia: Lippencot-Raven Publishers, 1997; p. 489-93.
- Ho C, Baraitser M. Neurological complications in one of a sibpair with aplasia cutis congenital. *Clin Dismorphol*. 1992;1(4):235-9.
- Guey S, Tournier-Lasserre E, Hervé D, Kossorotoff M. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *Appl Clin Genet*. 2015;8:49-68. DOI:10.2147/TACG.S42772
- Данько К.Л., Никитенко П.С., Заваруев А.В. Современные аспекты болезни мояма. *Амурский медицинский журнал*. 2018;4:74-7 [Dan'ko KL, Nikitenko PS, Zavaruev AV. Modern aspects of moyamoya disease. *Amurskii meditsinskii zhurnal*. 2018;4:74-7 (in Russian)]. DOI:10.22448/AMJ.2018.4.74-77
- Восстановительная неврология: инновационные технологии в нейрореабилитации. Под ред. Л.А. Черниковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2016 [Vosstanovitel'naia neurologia: innovatsionnye tekhnologii v neiroreabilitatsii. Ed. LA Chernikova. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentsvo, 2016 (in Russian)].
- Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация после инсульта. *РМЖ. Неврология*. 2003;11(5):1390 [Kadykov AS, Shakhparonova NV. Reabilitatsiia posle insulta. *RMZh. Neurologia*. 2003;11(5):1390 (in Russian)].
- Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство. Под ред. Г.Н. Пonomarenko. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Fizicheskaia i reabilitatsionnaia meditsina: natsional'noe rukovodstvo. Ed. GN Ponomarenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
- Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А., и др. Применение международной классификации функционирования в процессе медицинской реабилитации. *Вестник восстановительной медицины*. 2018;6:2-77 [Ivanova GE, Melnikova EV, Shmonin AA, et al. Application of the international classification of functioning in the process of medical rehabilitation. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2018;6:2-77 (in Russian)].
- Мокиенко О.А., Мендалиева А.С. Программа домашней реабилитации GSC «I-CAN» в сочетании с ботулинотерапией в двигательной реабилитации пациентов со спастическим парезом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):127-32 [Mokienko OA, Mendalieva AS. The GSC I-CAN home rehabilitation program in combination with botulinotherapy in motor rehabilitation of patients with spastic paresis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(3):127-32 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2019119031127
- Котов С.В., Белова Ю.А., Щербаклова М.М., и др. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;2:38-41 [Kotov SV, Belova IuA, Shcherbakova MM, et al. Restoring of the speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;2:38-41 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20171172138-41
- Ахутина Т.В. Порождение речи. Нейролингвистический анализ синтаксиса. М.: Изд-во МГУ, 1989 [Akhutina TV. Porozhdenie rechi. Neirolingvisticheskii analiz sintaksisa. Moscow: MSU Publishing, 1989 (in Russian)].
- Прокопенко С.В., Безденежных А.Ф., Можейко Е.Ю., Зубрицкая Е.М. Эффективность компьютерного когнитивного тренинга у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(8):32-6 [Prokopenko SV, Bezdenezhnykh AF, Mozheiko Elu, Zubritskaya EM. A comparative clinical study of the efficacy of computer cognitive training in patients with post-stroke cognitive impairments. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2017;117(8):32-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20171178232-36
- Шергешев В.И., Плясова Ю.В., Котов С.В., и др. Оптимизация реабилитационного процесса у пациента в остром периоде инсульта на основе механотерапии и когнитивной стимуляции с использованием планшетных технологий. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(3):369-75 [Shergeshev VI, Plyasova YuV, Kotov SV, et al. An optimization of rehabilitation procedure in a patient with an acute stroke based on mechanotherapy and cognitive stimulation with the use of tablet PC technology. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(3):369-75 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2016-44-3-369-375
- Котов С.В., Исакова Е.В., Зайцева Е.В. Когнитивные нарушения после инсульта и возможности их нефармакологической коррекции с применением вестибулярной стимуляции на основе биологической обратной связи по опорной реакции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(3):16-22 [Kotov SV, Isakova EV, Zaitseva EV. Poststroke cognitive impairment and the possibility of its nonpharmacological treatment with vestibular stimulation based on biological feedback to supporting reaction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2020;120(3):16-22 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202012003216

17. Simblett SK, Yates M, Wagner AP, et al. Computerized Cognitive Behavioral Therapy to Treat Emotional Distress After Stroke: A Feasibility Randomized Controlled Trial. *JMIR Ment Health*. 2017;4(2):e16. DOI:10.2196/mental.6022
18. Кубряк О.В., Гроховский С.С., Исакова Е.В., Котов С.В. Биологическая обратная связь по опорной реакции: методология и терапевтические аспекты. М.: Миска, 2015 [Kubryak OV, Grohovskiy SS, Isakova EV, Kotov SV. Biofeedback for support reaction: methodology and therapeutic aspects. Moscow: Miska, 2015 (in Russian)].
19. Егорова Ю.В., Шергешев В.И., Исакова Е.В., и др. Реабилитация пациента пожилого возраста с когнитивными нарушениями в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на основе биологической обратной связи и многоканальной мышечной стимуляции. *Клиническая геронтология*. 2017;23(11-12):97-104 [Egorova YuV, Shergeshev VI, Isakova EV, et al. Rehabilitation of elderly patients with cognitive impairment in early recovery period post-ischemic stroke using biological feedback and multichannel muscular electrical stimulation. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2017;23(11-12):97-104 (in Russian)].
20. Назарова М.А., Пирадов М.А., Черникова Л.А. Зеркальная обратная связь – зеркальная терапия в нейрореабилитации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6:36-41 [Nazarova MA, Piradov MA, Chernikova LA. Mirror visual feedback – mirror therapy in neurorehabilitation. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2012;6:36-41 (in Russian)].
21. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD008449. DOI:10.1002/14651858.CD008449.pub3
22. Инсульт: руководство для врачей. Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2018 [Insult: Rukovodstvo dlia vrachei. Ed. LV Stakhovskaya, SV Kotov. 2nd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018 (in Russian)].
23. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, et al. The poststroke hemiplegic patient. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975;7(1):13-31.
24. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. 3-е изд. М.: Практическая медицина, 2018 [Belova AN. Shkaly, testy i oprosniki v neurologii i neirokhirurgii. 3rd ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2018 (in Russian)].
25. Котов С.В., Исакова Е.В., Слюнькова Е.В. Применение технологии нейроинтерфейс «мозг – компьютер» + экзоскелет в составе комплексной мультимодальной стимуляции при реабилитации пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(12-2):37-42 [Kotov SV, Isakova EV, Slyunkova EV. Usage of brain – computer interface + exoskeleton technology as a part of complex multimodal stimulation in the rehabilitation of patients with stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2019;119(12-2):37-42 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201911912237
26. Котов С.В., Романова М.В., Кондур А.А., и др. Реорганизация биоэлектрической активности неокортекса после инсульта в результате реабилитации с использованием интерфейса «мозг – компьютер», управляющего экзоскелетом кисти. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2020;70(2):217-30 [Kotov SV, Romanova MV, Kondur AA, et al. The reorganization of the bioelectric activity of the cerebral cortex after stroke as a result of rehabilitation using the brain-computer interface controlling the exoskeleton of the hand. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2020;70(2):217-30 (in Russian)]. DOI:10.31857/S0044467720020082

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Вопросы эффективного лечения фибромиалгии. Клинический случай

Т.И. Насонова^{✉1}, Д.В. Романов^{1,2}, А.И. Исайкин¹

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

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

Аннотация

Представлен клинический случай эффективного лечения фибромиалгии у пациентки 58 лет междисциплинарной командой неврологов и психиатра-психотерапевта. В течение 5 лет до госпитализации в Клинику нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) у пациентки, страдающей распространенной хронической болью в спине и конечностях, не установлен диагноз фибромиалгии, она проходила многочисленные дорогостоящие обследования и различные методы терапии, которые оказывались неэффективными, что ухудшало ее состояние и усиливало интенсивность болевого синдрома. Установление фибромиалгии, выявление сопутствующих психических расстройств позволило использовать фармакотерапию и нефармакологические методы лечения (когнитивно-поведенческая терапия, кинезиотерапия), которые привели к стойкому улучшению состояния, уменьшению болевого синдрома в течение 6 мес последующего наблюдения.

Ключевые слова: фибромиалгия, фармакологические и нефармакологические методы лечения фибромиалгии, диагностические критерии
Для цитирования: Насонова Т.И., Романов Д.В., Исайкин А.И. Вопросы эффективного лечения фибромиалгии. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021;23(11):874–878. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201142

CASE REPORT

Questions of effective treatment of fibromyalgia. Case report

Tatiana I. Nasonova^{✉1}, Dmitry V. Romanov^{1,2}, Alexey I. Isaykin¹

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

²Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

A clinical case of effective treatment of fibromyalgia in a 58-year-old patient by an interdisciplinary team of neurologists and a psychiatrist-psychotherapist is presented. For 5 years before being hospitalized at the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Clinic of Nervous System Diseases, a patient suffering from widespread chronic pain in the back and extremities was not diagnosed with fibromyalgia, she underwent numerous expensive examinations and various methods of therapy that were not effective, worsened her condition and increased the intensity of the pain syndrome. The establishment of fibromyalgia, the identification of concomitant mental disorders, allowed the use of pharmacotherapy and non-pharmacological methods of treatment (cognitive behavioral therapy, kinesiotherapy), which led to a persistent improvement in the condition, a decrease in pain syndrome during 6 months of follow-up.

Keywords: fibromyalgia, pharmacological and non-pharmacological methods of treatment of fibromyalgia, diagnostic criteria

For citation: Nasonova TI, Romanov DV, Isaykin AI. Questions of effective treatment of fibromyalgia. Case report. Consilium Medicum. 2021;23(11):874–878. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201142

Фибромиалгия (ФМ) – хронический болевой синдром, проявляющийся скелетно-мышечными болями, формированием «триггерных точек» и сопровождающийся астенией, нарушениями сна и другими симптомами [1].

В 1642 г. Guillaume de Baillou представил первое описание хронического распространенного болевого синдрома, используя термин «мышечный ревматизм» [2]. В 1904 г. W. Gowers [3] называл термином «фиброзит» «боль при прикосновении кончиками пальцев к мышцам, затвердевшим от воспаления

волокнистой ткани» у пациентов с гиперчувствительностью к механическим воздействиям, усталостью, нарушением сна. E. Boland в 1947 г., ссылаясь на отсутствие объективных данных, соответствующих хронической распространенной боли пациентов, предложил термин «психогенный ревматизм», который он считал проявлением функциональных расстройств, стрессовых состояний или психоневрозов [4].

В 1976 г. P. Hench ввел термин ФМ для обозначения формы несуставного ревматизма [5], а в 1977 г. H. Smythe

Информация об авторах / Information about the authors

✉Насонова Татьяна Игоревна – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, врач-невролог 3-го неврологического отд-ния Клиники нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: tatiana.martova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4971-9254

Романов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и психосоматики Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. отд. по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ. ORCID: 0000-0002-1822-8973

Исайкин Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4950-144X

✉Tatiana I. Nasonova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: tatiana.martova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4971-9254

Dmitry V. Romanov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Mental Health Research Center. ORCID: 0000-0002-1822-8973

Alexey I. Isaykin – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4950-144X

и соавт. предложили первые диагностические критерии, основанные на наличии у пациентов тендерных точек и «не приносящего отдыха» сна [6]. В 1987 г. Американская медицинская ассоциация признала ФМ самостоятельным заболеванием.

По современным представлениям ФМ является заболеванием, диагноз которого может быть поставлен на основании жалоб, анамнеза и осмотра пациента и не требует проведения дополнительных инструментальных и лабораторных исследований. Патогенез ФМ до сих пор не изучен, а надежные биологические маркеры заболевания отсутствуют [7]. В этой связи особую значимость приобретает детальное клиническое обследование.

В отечественной литературе описаны лишь единичные клинические случаи пациентов с ФМ, при этом не использовались современные методы диагностики и лечения [8]. Поэтому представляет интерес изложение клинического наблюдения пациентки с ФМ, которая получила эффективное лечение в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

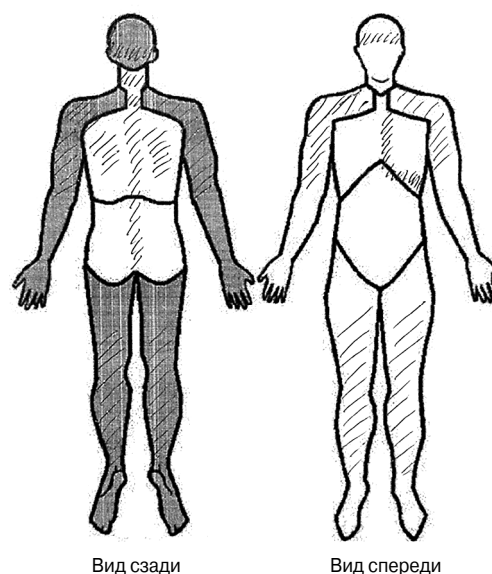
Клиническое наблюдение

Пациентка К., 58 лет, поступила в КНБ 25.09.2020 с жалобами на боли жгучего, ноющего характера в мышцах всего тела; нарушения сна с проблемами засыпания и частыми пробуждениями (ранняя и средняя инсомния), на эпизодическое онемение кожи в области носогубного треугольника, периодически возникающее чувство «внутренней дрожи», преходящие забывчивость, рассеянность.

Считает себя больной с августа 2015 г. (53 года). После потери сознания (вызванного приемом нитроглицерина) начала отмечать диффузные мышечные боли жгучего, ноющего характера, эпизодически возникающее ощущение «внутренней дрожи». До января 2016 г. самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с временным положительным эффектом. В феврале 2016 г. из-за сохранения указанных жалоб обратилась к неврологу. Назначенную терапию (циталопрам, алимемазин) отменила самостоятельно в связи с плохой переносимостью. В течение последующих 4 лет неоднократно обращалась к врачам-неврологам. Пациентке выставлялись различные диагнозы: «остеохондроз», «дисфункция вегетативной нервной системы», «цервикалгия, торакалгия и люмбоишиалгия», «дорсопатия шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника». По данным предоставленной медицинской документации, пациентке постоянно предлагалось пройти дополнительные обследования. Назначались миорелаксанты, НПВП, биологически активные добавки без значительного эффекта. Применялись антидепрессанты (эсциталопрам, пароксетин, амитриптилин) зачастую с быстрой титрацией дозировок, что приводило к развитию побочных эффектов. Из немедикаментозных методов лечения пациентка получала кинезиотерапию, после которой, с ее слов, наступало временное улучшение, но оставался страх, что она «может навредить своему организму» ведь ни она, ни врач лечебной физкультуры «не знает ее точного диагноза». Проводились лечебные блокады глюкокортикостероидами (Дипроспан, дексаметазон) с развитием побочных эффектов (потеря сознания, отек Квинке). Через 1 год от начала заболевания в связи с сохраняющимися жалобами вынуждена уйти с работы, что также мотивировала необходимостью выяснить причину болезни, прежде всего посвятив время и силы новым обследованиям.

Поданным предоставленных анализов от 18.09.2020: тиреотропный гормон 0,69 мкМЕ/мл, трийодтиронин 3,02 пг/мл, тироксин 0,92 нг/дл, что соответствует нормальным значениям. По данным обследований: магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от 02.12.2016: еди-

Рис. 1. Распределение болевых участков у пациентки К. в соответствии с критериями ААРТ.



Вид сзади

Вид спереди

ничные очаговые изменения белого вещества головного мозга на фоне артериальной гипертензии. МРТ шейного отдела позвоночника от 02.05.2020: задняя медиальная грыжа диска C_V-C_{VI} 0,3 см, протрузия диска $C_{IV}-C_V$ 0,2 см, спондилоартроз. МРТ грудного отдела позвоночника от 02.05.2020: спондилоартроз, протрузии дисков $T_{III}-T_{IV}$ 0,2 см, $T_{IV}-T_V$ 0,2 см, гемангиомы тела позвонков T_{XI} 1,2×1,0 см, T_{XII} 1,1×0,8 см. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и копчика от 05.05.2020: спондилоартроз, спондилез, периневральные кисты на уровне S_{II} , задняя медиальная грыжа диска L_V-S_I 0,4 см, протрузии диска $L_{IV}-L_V$ 0,25 см. По данным электронейромиографии периферических нервов верхних и нижних конечностей от 2020 г. не обнаружено изменений. По данным дуплексного сканирования от 05.05.2020: начальные проявления атеросклероза брахиоцефальных артерий, извитость левой внутренней сонной артерии, клинически не значимая, малый диаметр правой позвоночной артерии, аномалия входа правой позвоночной артерии на уровне C_V .

Госпитализирована в КНБ в связи с нарастанием болей и неэффективностью амбулаторного лечения.

Анамнез жизни. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Пациентка замужем, детей нет. Два высших образования, до ухода на пенсию занимала руководящую должность. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, узловой зоб, эутиреоз. Гинекологический анамнез: менопауза с 32 лет (после удаления яичников по поводу эндометриоза). Аллергологический анамнез: отек Квинке в анамнезе. Вредные привычки отрицает.

В соматическом статусе изменений не выявлено, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., на фоне приема антигипертензивной терапии (эналаприл 10 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут), пульс удовлетворительного наполнения, 72 уд/мин. Индекс массы тела 29,6 кг/м².

В неврологическом статусе не выявлено изменений. Эмоциональные расстройства тревожного круга. Фиксирована на своих жалобах. При пальпации обнаружена болезненность перикраниальных (височных/жевательных) мышц, паравerteбральных мышц шейного отдела позвоночника (трапециевидной, задней нижней косой, ременной, ромбовидной). Болезненность при пальпации 13/18 фибромиалгических точек (критерии Американского колледжа ревматологии – ACR, 1990). Болезненность в 8 из 9 областей по

Таблица 1. Сравнительная характеристика критериев ФМ

Характеристики	Критерии ACR 1990 г.	Критерии ACR 2016 г. (пересмотр критериев ACR, 2010/2011)	Критерии AAPT 2019 г.
Наличие распространенной боли, длящейся не менее 3 мес	+	+	+
Исследование точек пальпаторно с давлением 4 кг	≥11 болевых точек из 18 при пальпации	-	-
Использование индекса распространенности боли (WPI) и шкалы выраженности симптомов (SSS)	-	WPI ≥ 7 баллов и SSS ≥ 5 баллов или WPI 4–6 баллов and SSS ≥ 9 баллов	-
Определение количества болевых зон	-	Боль в 4 из 5 участков тела (левая и правая рука, левая и правая нога, аксиально)	Боль в 6 из 9 участков тела (левая и правая рука, левая и правая нога, голова, грудь, живот, нижняя часть спины, включая ягодичную область, верхняя часть спины, включая шею)
Проблемы со сном, усталость/утомляемость	-	+	+
Не исключается наличие других клинически значимых заболеваний	ФМ – диагноз исключения	ФМ не исключает наличия других клинически значимых заболеваний	Предполагается наличие характерных коморбидных заболеваний

таксономии боли Американского общества по изучению боли – AAPT (рис. 1).

Цифровая рейтинговая шкала боли: 5 из 10 баллов на момент поступления (самая сильная боль за неделю, предшествующую госпитализации, 10 баллов). Скрининговый опросник для выявления ФМ (FIRST): 5 баллов, что говорит о наличии ФМ у пациентки. Диагностический опросник DN4: 2 балла, что свидетельствует об отсутствии невропатического компонента боли. Шкала сонливости Эпворта: патологическая сонливость отсутствует (6 баллов). Индекс выраженности бессонницы (ISI): у пациентки имеются умеренные нарушения сна (21 балл). Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS): клинически выраженная тревога (15 баллов) при подпороговых значениях депрессии (3 балла). Опросник соматизированных расстройств SOMS-2: высокий уровень соматизации (34 балла). Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA): 30 баллов, поэтому при наличии субъективных жалоб пациентки на забывчивость и рассеянность объективных данных в пользу наличия когнитивных расстройств нет.

Структура личности согласно интервью для оценки расстройств личности SCID-II-PD: избегающее – 0 баллов, зависимое – 2 балла, обсессивно-компульсивное – 1 балл, пассивно-агрессивное – 0 баллов, депрессивное – 0 баллов, параноидное – 1 балл, шизотипическое – 5 баллов, шизоидное – 3 балла, гистрионное – 3 балла, нарциссическое – 2 балла, пограничное – 0 баллов, антисоциальное – 0 баллов. Единственное расстройство личности, достигающее порогового уровня, – шизотипическое (порог – 5 баллов).

Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, в том числе С-реактивный белок, коагулограмма, ревматоидный фактор – в пределах нормы. Анализы крови на ВИЧ, сифилис, гепатит В, С – отрицательные.

При рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиограмме патологии не выявлено.

Консультация психиатра-психотерапевта от 06.10.2020: соматоформное расстройство (F45.0) с явлениями соматизации и тревоги о здоровье у пациентки с шизотипическим расстройством личности.

Учитывая хроническое течение диффузного болевого синдрома, у пациентки с нарушением ночного сна, патологической усталостью в течение дня, субъективными когнитивными нарушениями установлена ФМ. С учетом наличия коморбидных психических расстройств выставлен сопутствующий диагноз: соматоформное расстройство у пациентки с шизотипическим расстройством личности.

В стационарных условиях медикаментозная терапия ФМ проводилась дулоксетином 30 мг утром, амитриптилином 12,5 мг на ночь. В КНБ сделана попытка назначения пациентке кветиапина, у которого имеется доказательная база

при лечении ФМ [9], однако у пациентки наблюдалась выраженная гипотония на фоне его приема. После консультации психиатра с учетом неудовлетворительной переносимости назначаемых прежде психотропных препаратов схема терапии скорректирована: дулоксетин 30 мг утром, амитриптилин 12,5 мг на ночь, сульпирид 50 мг утром с последующим постепенным повышением дозировки до 100 мг утром, 100 мг днем (200 мг/сут).

Пациентке подобран индивидуальный комплекс физических упражнений (кинезиотерапия).

С пациенткой проведена образовательная психотерапевтическая беседа: объяснен доброкачественный характер болевого синдрома, выставлен окончательный диагноз. Использованы методики когнитивно-поведенческой терапии, направленные на отслеживание автоматических мыслей, свойственных состояниям с преобладанием «тревоги о здоровье», – health anxiety («катастрофизация», «непереносимость неопределенности», «избирательность восприятия», «слияние мысли и действия»), которые приводили к хронизации болевого синдрома и других неприятных телесных ощущений [10]. Обсуждена польза ведения дневника боли, сохранения всех видов активности.

Пациентка выписана с рекомендациями:

1. Прием дулоксетина 30 мг утром в течение 6 мес, амитриптилина 12,5 мг на ночь в течение 6 мес, сульпирида 100 мг утром, 100 мг днем в течение 6 мес.
2. Постепенное снижение массы тела (до 1 кг в мес).
3. Ведение дневника питания. Ведение дневника боли. Гигиена сна.
4. Наблюдение неврологом, психиатром-психотерапевтом по месту жительства.
5. Динамическое наблюдение в КНБ через 6 мес для решения вопроса о коррекции принимаемой терапии.

В апреле 2021 г. пациентка пришла на прием для коррекции поддерживающей терапии. На фоне терапии, активного образа жизни, соблюдения гигиены сна, ведения дневника автоматических мыслей у пациентки полностью регрессировал болевой синдром (Цифровая рейтинговая шкала боли – 0), снизился уровень тревоги (HADS: тревога – 5, депрессия – 2), остаются незначительные трудности со сном (частые пробуждения). Болезненность при пальпации 2/18 фибромиалгических точек (критерии ACR, 1990). Болезненность в 0 из 9 областей по классификации AAPT.

Коррекция поддерживающей терапии с учетом резидуальной инсомнии: дулоксетин 30 мг утром, амитриптилин 25 мг на ночь; постепенная отмена сульпирида.

Обсуждение

ФМ характеризуется хроническим распространенным болевым синдромом в сочетании с усталостью и нару-

шениями сна [7]. Распространенность ФМ в общей популяции варьирует от 2 до 4% [11, 12] и увеличивается с возрастом, достигая пика в 50–59 лет, и затем постепенно снижается [13]. В реальной клинической практике диагностика ФМ обычно занимает более 2 лет, за это время пациенты в среднем обращаются к 3–4 (3,7) разным врачам и не получают эффективного лечения [14].

В настоящее время боль при ФМ расценивается как ноципластическая, т.е. характеризуется изменением восприятия болевых стимулов без признаков реального нарушения целостности тканей и повреждения в соматосенсорной системе. Согласно актуальным диагностическим критериям диагноз ФМ является клиническим, т.е. может быть поставлен на первичном приеме специалиста (врача общей практики, терапевта, невролога) на основании жалоб, анамнеза и осмотра пациента [7].

В настоящее время для диагностики ФМ чаще всего используются критерии ACR 1990 г. [15] или пересмотренные критерии 2016 г. [16]. Данные критерии могут эффективно использоваться в научных исследованиях ФМ, однако достаточно сложны для применения в повседневной клинической практике (табл. 1).

Более удобными для применения на первичном врачебном приеме могут стать новые диагностические критерии для ФМ, утвержденные международной рабочей группой AAPT в 2019 г. [7]. Последующие исследования позволят оценить надежность и достоверность данных критериев. Тем не менее на данном этапе эти диагностические критерии должны быть активно внедрены в практику врачей-неврологов, ревматологов, терапевтов и врачей общей практики.

1. Распространенная боль – боль, которая определяется в 6 или более болевых участках из общего числа 9 возможных участков.
2. Умеренные и тяжелые проблемы со сном или усталость.
3. Распространенная боль в сочетании с усталостью или проблемами со сном должны присутствовать в течение по крайней мере 3 мес.

Авторы данных критериев утверждают, что ни одна из клинических, серологических или радиологических находок не патогномонична для ФМ, в то же время ни одна из находок не исключает данный диагноз. Авторы обращают внимание на широкий спектр коморбидных расстройств, характерных для ФМ. Он включает соматические болевые синдромы, психические расстройства, нарушения сна и ревматические заболевания. Отмечены факторы риска развития ФМ, которые включают предрасположенность к функциональным хроническим болевым расстройствам, внешние стрессовые факторы (например, неблагоприятные события в раннем детстве, психотравмирующие ситуации) [7].

В представленном клиническом случае имела ФМ, которая соответствовала критериям 1990 г., а также критериям AAPT, опубликованным в 2019 г. У пациентки не подтвердилась вторичная ФМ на фоне ревматологического заболевания.

Обращает на себя внимание длительный период (5 лет), когда пациентка находилась без диагноза. В течение этого времени получала лечение НПВП, миорелаксантами, биологически активными добавками – препаратами без доказательной базы при лечении ФМ, в то время как основой фармакотерапии ФМ, по данным систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований, являются антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, милнаципран) и антиконвульсанты (прегабалин, габапентин) [17–20]. Кроме того, пациентке проводились лечебные блокады, которые также не показаны для лечения пациентов с ФМ и в обсуждаемом наблюдении сопровождалась побочными эффектами. Назначены ненужные дорогостоя-

щие обследования, которые лишь усугубили тревогу о здоровье. За время лечения пациентка не консультировалась у психиатра.

У пациентов с ФМ зачастую имеются сопутствующие психические расстройства [7], что имело место также у нашей пациентки. Выявление психических расстройств и характерологических аномалий у пациентов с ФМ позволяет корректировать принимаемую терапию, что значительно повышает шансы на выздоровление.

Немедикаментозные методы лечения, такие как образовательная беседа (в том числе психокоррекционная), кинезиотерапия и методики когнитивно-поведенческой терапии приводят к улучшению качества жизни при ФМ [21–23], поэтому активно применялись у данной пациентки.

Существует несколько факторов, которые приводят к гиподиагностике ФМ. Во-первых, во всем мире отмечается низкая осведомленность врачей о ФМ [14]. Во-вторых, в настоящее время в Международной классификации болезней 10-го пересмотра диагноз ФМ имеет шифр M79.7, относится к рубрике «Другие болезни мягких тканей», вследствие чего этот диагноз беспрепятственно выставляют только ревматологи. Неврологи и психиатры в своей практике намного реже прибегают к выставлению диагнозов под этим кодом, особенно в рамках стационарного этапа лечения, из-за несоответствия стандартов лечения. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра ФМ будет кодироваться шифром MG30.01 (Хроническая распространенная боль) в рубрике «Хронической первичной боли» [24], что, вероятно, позволит врачам любой специальности выставлять данный диагноз на приеме. Кроме этого, в России мало специализированных центров по лечению боли, во многих городах отсутствуют даже кабинеты по лечению болевых синдромов [25]. Все перечисленное приводит к тому, что пациенты не могут получить квалифицированную помощь при ФМ.

Таким образом, своевременное установление правильного диагноза, работа мультидисциплинарной команды врачей, открытие новых центров и кабинетов боли позволят повысить эффективность лечения и качество жизни, а также снизить уровень инвалидизации пациентов.

Данная пациентка находится под наблюдением в КНБ менее 1 года, что не позволяет исключить возможный рецидив заболевания, поэтому судить о его течении пока рано. Однако обращает на себя внимание то, что подобранная медикаментозная терапия в совокупности с немедикаментозными методами лечения имела положительный эффект в период 6 мес наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессору, доктору медицинских наук, заведующему кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, директору Клиники нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Парфенову Владимиру Анатольевичу.

Acknowledgments. The authors wish to express their sincerest gratitude to Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Director of the Clinic of Nervous Diseases of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Parfenov Vladimir Anatolyevich.

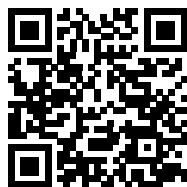
Литература/References

1. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Atzeni F, et al. Fibromyalgia position paper. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):186-93.
2. Baillou G. Liber de Rheumatismo et Pleuritide Dorsali. *Thevart MJ*. 1642.
3. Gowers WR. The development of the concept of fibrositis. *Br Med J*. 1904;1:117-21.

4. Boland EW. Psychogenic rheumatism: The musculoskeletal expression of psychoneurosis. *Ann Rheum Dis.* 1947;6(4):195-203.
5. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheumatol.* 1976;19:1081-9.
6. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the fibrositis syndrome. *Bull Rheum Dis.* 1977;28:928-31.
7. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Pain.* 2019;20(6):611-28. DOI:10.1016/j.jpain.2018.10.008
8. Напрышкіна В.И., Долинская Ю.А., Дума С.Н., Рымар О.Д. Синдром фибромиалгии у пациентки с послеоперационным пангипопитуитаризмом. Клинический случай. *Неврология Сибири.* 2016;2(4):29-31 [Napryushkina VI, Dolinskaya YA, Duma SN, Rymar OD. Fibromyalgia syndrome in a patient with postoperative panhypopituitarism. Clinical case. *Nevrologiya Sibiri.* 2016;2(4):29-31 (in Russian)].
9. Walitt B, Klose P, Üçeyler N, et al. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(6):CD011804. DOI:10.1002/14651858.CD011804.pub2
10. Abramowitz JS, Braddock AE. Psychological treatment of health anxiety and hypochondriasis: a biopsychosocial approach. Hogrefe & Huber Publishers, 2008.
11. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):356. DOI:10.1007/s11916-013-0356-5
12. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):403-25. DOI:10.1016/j.berh.2007.03.003
13. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol.* 1995;22(1):151-6.
14. Choy E, Perrot S, Leon T, et al. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:102. DOI:10.1186/1472-6963-10-102
15. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72. DOI:10.1002/art.1780330203
16. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-29. DOI:10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
17. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014;311(15):1547-55. DOI:10.1001/jama.2014.3266
18. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(3):532-43. DOI:10.1093/rheumatology/keq354
19. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD012188. DOI:10.1002/14651858.cd012188.pub2
20. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD010782. DOI:10.1002/14651858.CD010782
21. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2016;76(2):318-28. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209724
22. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, et al. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):CD009796. DOI:10.1002/14651858.CD009796.pub2
23. Давыдов О.С., Глебов М.В. Фибромиалгия. *Рос. журн. боли.* 2020;18(3):66-74 [Davydov OS, Glebov MV. Fibromyalgia. *Russian Journal of Pain.* 2020;18(3):66-74 (in Russian)]. DOI:10.17116/pain20201803166
24. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019;160(1):19-27. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001384
25. Чурюканов М.В., Загорюлько О.И. Принципы и последовательность организации помощи пациентам с хронической неонкологической болью. *Клин. и экспериментальная хирургия. Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* 2016;4(3):20-7 [Churyukanov MV, Zagorulko OI. Principles and sequence of medical care for patients with chronic non-cancer pain. *Clinical and Experimental Surgery. Journal them. acad. BV Petrovsky.* 2016;4(3):20-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Случай рецидивирующей острой идиопатической невралгической амиотрофии Персонейджа–Тернера. Клинический случай

Е.А. Ковражкина¹, Т.А. Абрамова¹, А.В. Сердюк^{✉2}, В.Г. Лелюк¹

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Рецидивирующий синдром Персонейджа–Тернера – наследственная форма синдрома, относящегося к группе невралгических амиотрофий, с характерной клинической картиной в виде выраженного болевого синдрома с затиханием и последующим развитием мышечной атрофии верхнего плечевого пояса, протекающая с рецидивами и накоплением неврологического дефицита. Несмотря на характерную клиническую картину, синдром требует дифференциального диагноза с целым рядом состояний, в чем, наряду с другими методиками, помогает электромиография. На электромиографии обычно выявляются признаки нейропатии нервов верхней конечности, чаще длинного грудного и надлопаточного, причем чаще по типу аксонопатии. Электромиография позволяет выявить электромиографические признаки денервации в мышцах верхнего плечевого пояса. В статье представлено описание случая рецидивирующей острой идиопатической невралгической амиотрофии Персонейджа–Тернера. Обсуждаются вопросы клинической картины, диагностики и течения данного заболевания.

Ключевые слова: синдром Персонейджа–Тернера, невралгическая амиотрофия, рецидивирующее течение

Для цитирования: Ковражкина Е.А., Абрамова Т.А., Сердюк А.В., Лелюк В.Г. Случай рецидивирующей острой идиопатической невралгической амиотрофии Персонейджа–Тернера. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021;23(11):879–883. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201158

CASE REPORT

Parsonage–Turner recurrent acute idiopathic neuralgic amyotrophy case. Case report

Elena A. Kovrazhkina¹, Tatiana A. Abramova¹, Anna V. Serdyuk^{✉2}, Vladimir G. Lelyuk¹

¹Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Recurrent Parsonage–Turner syndrome is a hereditary form of a syndrome from neuralgic amyotrophic group, with a characteristic clinical picture in the form of severe pain syndrome with remission and subsequent development of upper shoulder girdle atrophy, proceeding with the accumulation of neurological deficit. Despite the characteristic clinical picture, the syndrome requires a differential diagnosis with a number of conditions, in which electroneuromyography helps along with other techniques. Wherein neuropathic signs of the upper extremity nerves are usually detected, and the long thoracic and suprascapular nerves are most often affected, at that more often by axonopathic type. Electromyography reveals denervation signs in the upper brachial muscles. This article describes Parsonage–Turner recurrent acute neuralgic amyotrophy case, discusses the issues of the clinical picture, diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: Parsonage–Turner syndrome, neuralgic amyotrophy, recurrent course

For citation: Kovrazhkina EA, Abramova TA, Serdyuk AV, Lelyuk VG. Parsonage–Turner recurrent acute idiopathic neuralgic amyotrophy case. Case report. Consilium Medicum. 2021;23(11):879–883. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201158

Синдром Персонейджа–Тернера (СПТ) – редкое неврологическое заболевание, также называемое острым идиопатическим плечевым невритом, острой идиопатической невралгической амиотрофией, паралитическим невритом плечевого сплетения, криптогенной плечевой невропатией и синдромом лопаточного пояса. Впервые син-

дром описан в 1887 г. J. Dreschfeld. В 1948 г. английские врачи Морис Джон Персонейдж и Джон Алдрен Тернер описали этот синдром и назвали его невралгической амиотрофией, исходя из наиболее типичных симптомов заболевания: выраженного болевого синдрома и атрофии мышц [1]. СПТ входит в гетерогенную группу невралгических амиотрофий,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Сердюк Анна Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: aserdyuk@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9287-966X

Ковражкина Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России. E-mail: elekov2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2898-8968

Абрамова Татьяна Анатольевна – врач функциональной диагностики Центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России. E-mail: abramova2110tatiana@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5787-5172

Лелюк Владимир Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., рук. Центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России. E-mail: v.g.lelyuk@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9690-8325

[✉]**Anna V. Serdyuk** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: aserdyuk@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9287-966X

Elena A. Kovrazhkina – Cand. Sci. (Med.), Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies. E-mail: elekov2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2898-8968

Tatiana A. Abramova – functional diagnostics doctor, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies. E-mail: abramova2110tatiana@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5787-5172

Vladimir G. Lelyuk – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies. E-mail: v.g.lelyuk@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9690-8325

характеризующихся нетравматическим поражением плечевого сплетения и/или его ветвей неуточненной этиологии, острым или подострым началом, выраженным болевым синдромом и поражением мышц плечевого пояса, в том числе передней зубчатой мышцы, что обуславливает крыловидное положение лопатки [2]. Заболеваемость ориентировочно составляет 1–2 случая на 100 тыс. населения. Преимущественно болеют лица среднего возраста, мужчины – приблизительно в 2 раза чаще, чем женщины [3].

Этиология заболевания до конца не изучена. Предполагается аутоиммунный характер поражения плечевого сплетения, что, однако, признается не всеми авторами [4, 5]. Факторами риска развития СПТ являются как перенесенные недавно инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (острые респираторные вирусные инфекции – ОРВИ, бронхиты, пневмонии), так и вакцинация [6]. Кроме того, незадолго до дебюта заболевания могут отмечаться травмы, аллергии, оперативные вмешательства, психоэмоциональный стресс и другие «иммунокомпрометирующие» вмешательства [4–7]. Часто СПТ развивается без какой-либо провокации на фоне полного здоровья. Описана также наследственная форма СПТ, которая может протекать с рецидивами заболевания [8]. По некоторым данным, большие физические нагрузки могут способствовать развитию данного синдрома [4–7]. Некоторые авторы видят связь между возникновением боли и возможным поражением сосудов (по аналогии с ревматическими заболеваниями), а также возможным возникновением ишемии, воспалительной или механической [6, 9, 10].

Заболевание начинается с постепенного или внезапного возникновения боли, локализованной в надплечье, лопатке и области ее медиального края, иногда иррадиирующей в область подмышечной впадины, шеи, плеча. Интенсивность боли крайне высокая, не связана с положением руки, может усиливаться во время сна и при движениях в плечевом суставе и руке. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), как правило, неэффективно. Продолжительность болевого синдрома составляет несколько часов или суток, в дальнейшем боль стихает, и постепенно развиваются слабость и атрофические изменения мышц плечевого пояса. Чаще всего поражаются надостная и подостная мышцы, передняя зубчатая мышца, дельтовидная мышца, бицепс и трицепс плеча. Реже страдают мышцы предплечья и кисти. Заболевание чаще всего одностороннее, иногда развивается двустороннее поражение [4–7]. Описаны крайне редкие безболевого формы. Восстановление мышечной силы в пораженных мышцах при СПТ, как правило, полное и занимает 1–2 года [6–8]. В редких случаях сохраняется неврологический дефицит.

Наследственная форма СПТ имеет свои особенности: наличие семейного анамнеза, более ранний дебют и рецидивирующее течение заболевания с постепенным накоплением неврологического дефицита [4, 5, 8].

Диагностика СПТ основана на характерной клинической картине заболевания: развитие после «иммунопровокации» или на фоне полного здоровья сильнейшей боли в надплечье, плече, шее или всей руке, сменяющейся парезами и атрофиями мышц верхнего плечевого пояса и плеча с дальнейшим постепенным восстановлением мышечной силы. Однако наличие боли сроком до 2–3 нед вызывает необходимость проводить дифференциальную диагностику СПТ с помощью рентгенографии плечевого сустава и лопатки, магнитно-резонансной томографии шейного отдела позвоночника и плечевых сплетений с костно-травматическими повреждениями, кальцифицирующим тендинитом, острым субакромиальным бурситом, метастатическим поражением верхней трети плечевой кости, радикулопатией на шейном уровне, плезиопатией травматического или опухолевого генеза [6, 11–14]. В отличие от адгезивного капсулита и синдрома сдавления вращательной манжет-

ки плеча боль при СПТ не связана с положением руки и совершаемыми ею движениями. До появления слабости в мышцах при СПТ возможны как активные, так и пассивные движения в плечевом суставе, в то время как при поражении вращательной манжетки, т.е. надрыве сухожилий мышц, ее формирующих, возможны пассивные движения руки и затруднены активные, на что будут указывать результаты резистивных тестов. Так, болезненность в области передней поверхности плеча при противодействии отведению свидетельствует о поражении надостной мышцы, при внутренней ротации – подлопаточной и при наружной – подостной и малой круглой мышц [6, 14]. Одним из признаков адгезивного капсулита, так же как и СПТ, является боль, нарушающая ночной сон, длится она 2–4 мес, в течение первых 2 мес постепенно происходит последовательное ограничение подвижности сустава: сначала наружная ротация и частично отведение, затем внутренняя ротация [6, 14]. Поэтому особое место в диагностике занимает электронейромиография (ЭНМГ), показывающая аксонопатию либо миелінопатию преимущественно проксимальных нервов плечевого сплетения, т.е. подкрыльцового, мышечно-кожного, надлопаточного, длинного грудного, и признаки острой текущей денервации в виде спонтанной активности в затронутых мышцах [4–6]. Иногда изменения бывают двусторонними, зарегистрированными при проведении ЭНМГ в интактных контралатеральных мышцах. При этом необходимо помнить о синдроме Панкоста, при котором в патологический процесс также вовлекается плечевое сплетение [6, 14].

Лечение СПТ заключается в купировании боли в острой стадии и реабилитационном лечении в стадии восстановления. С учетом предполагаемой аутоиммунной этиологии СПТ ряд авторов рекомендуют применение глюкокортикоидов (ГК) в острой стадии заболевания. ГК не ускоряют восстановление неврологического дефицита при СПТ, но могут быть относительно эффективны в купировании болевого синдрома [4–6]. Для лечения нейропатической боли в острой стадии заболевания используются антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, прегабалин) и антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин), в тяжелых случаях – наркотические анальгетики [4–6, 15, 16]. В стадии восстановления применяют лечебную физкультуру (ЛФК) для профилактики суставных контрактур и вторичных, «от бездействия», мышечных атрофий [6].

Представляем наблюдение случая рецидивирующей острой идиопатической невралгической амиотрофии.

Больная З.М., 28 лет

История настоящего заболевания: в марте 2019 г. пациентка перенесла ОРВИ. Самостоятельно применяла антибактериальную терапию (Вильпрофен Солютаб). Через 1 нед во время занятий спортом остро возникли боли в области правого плеча. Боль имела тянущий характер, иррадиировала в шейную область справа, сопровождалась ограничением активных и пассивных движений вследствие выраженного болевого синдрома до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Обратилась к неврологу в поликлинике. Поставлен предварительный диагноз: правосторонний плечелопаточный периаартрит на фоне ОРВИ. Проведено рентгенологическое исследование правого плечевого сустава: костно-травматических и костно-деструктивных изменений не выявлено. Общий анализ крови – без патологии. Проведено лечение НПВП (нимесулид), витаминами группы В (раствор Нейробиона, Комбилипен в таблетках), хондропротекторами (раствор Румалона) с улучшением в виде неполного купирования болевого синдрома через 5 дней от дебюта. Самостоятельно пациентка прошла курсы физиотерапевтического лечения, массажа, иглорефлексотерапии, мануальной терапии, остеопатии с уменьшением боли в руке и шее (сохранялась болезненность при поднятии и за-

Рис. 1. Больная З.М., 28 лет, внешний вид крыловидной лопатки справа при вытянутых вперед руках.



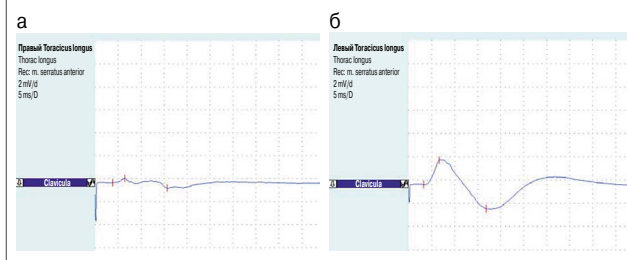
ведении руки за спину), однако появилась слабость в правой руке: трудности при поднятии и отведении правого плеча, неловкость в кисти, выпирание правой лопатки. В мае 2019 г. пациентка повторно обратилась к неврологу в поликлинике с жалобами на выпирание правой лопатки, ограничение объема движений и боли в правом плече, слабость в правой руке при попытке удерживать небольшой предмет. Поставлен предварительный диагноз: нейропатия длинного грудного нерва, сенсомоторная форма. При рентгенографии шейного отдела позвоночника выявлены признаки хондроза C_{IV}–C_V и C_{VI}–C_{VII}, нарушение статики, ункоартроз C_{IV}–C_V, артроз дугоотростчатых суставов C_V–C_{VII}–Th_I. Рентгенография правой лопатки в прямой проекции: мягкие ткани без особенностей, акромиально-ключичное сочленение не сужено, суставные поверхности с четкими ровными контурами; костно-травматических и костно-деструктивных изменений лопатки не выявлено. Общий анализ крови по-прежнему без патологии. Проведена стимуляционная ЭНМГ длинных грудных нервов, где выявлено выраженное аксональное поражение правого длинного грудного нерва в виде значительного снижения амплитуды М-ответа с правой передней зубчатой мышцы. Продолжено лечение НПВП, дополнительно назначен ипидакрин (Нейромидин).

В ФЦМН пациентка обратилась в декабре 2019 г. с жалобами на сохраняющееся выпирание правой лопатки и неловкость в правом плече (трудности поднятия правого плеча выше горизонтальной линии). Болевой синдром полностью регрессировал, выросла мышечная сила в правой кисти и плече. Занимается ЛФК с инструктором, никаких препаратов не принимает.

Какие-либо хронические заболевания отрицает, 8 лет назад на фоне полного здоровья также развился эпизод тяжелого, до 10 баллов по ВАШ, болевого синдрома в правой руке (в надплечье с иррадиацией в шею, плечо, ограничение подвижности правой руки из-за выраженной боли). Обращалась к неврологу, получала лечение НПВП и витаминами группы В, боль в плече быстро купирована, мышечной слабости не отмечалось.

Неврологический статус: менингеальных, общемозговых нарушений нет. Черепные нервы интактны. Легкая – до

Рис. 2. ЭНМГ пациентки З.М., 28 лет, май 2019 г.: а – снижение амплитуды, деформация и полифазия М-ответа при стимуляции длинного грудного нерва справа, легкое замедление скорости проведения импульса; б – нормальный М-ответ при стимуляции левого длинного грудного нерва.

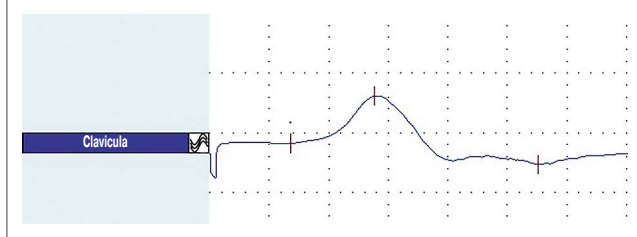


4 баллов – слабость правого плеча. Крыловидная лопатка справа (рис. 1). Сухожильные рефлексy с рук D<S, с ног – средней живости, D=S. Патологических знаков нет. Мышечный тонус не изменен, симметричен. Явных нарушений чувствительности не указывает. Координаторные пробы выполняет четко с двух сторон. Симптомов натяжения корешков нет. Пальпация в точке Эрба безболезненна (была болезненна в остром периоде болезни). Гипотрофия мышц плечевого пояса справа. Мышечных гипотрофий конечностей, в том числе правой руки, нет. Спонтанных и вызванных фасцикуляций нет.

Проведена стимуляционная ЭНМГ длинных грудных нервов, подмышечных, мышечно-кожных, надлопаточных, срединных нервов, исследованы F-ответы со срединных нервов с двух сторон, выполнена игольчатая электромиография дельтовидной мышцы и бицепса справа. Стимуляционная ЭНМГ выявила признаки аксонально-демиелинизирующего поражения правого длинного грудного нерва (рис. 2) с некоторой положительной динамикой по сравнению с предыдущим исследованием в виде нарастающей амплитуды М-ответа (амплитуда М-ответа нерва слева составила 0,4 мВ, справа – 2,4 мВ, при сопоставимых латентностях 3 и 3,5 мс соответственно, М-ответ справа выраженно деформирован, полифазен, с увеличенной длительностью); признаки негрубой миелинопатии правого надлопаточного нерва в виде увеличения латентности М-ответа (латентность М-ответа справа – 3,5 мс, слева – 2,1 мс, при сопоставимых амплитудах 11,4 и 10,4 мВ соответственно); признаки заинтересованности корешков C_{VII}–C_{VIII} с двух сторон (повышен процент выпадения F-ответов срединных нервов – до 35% справа и 40% слева, регистрируются отдельные укрупненные F-ответы, скорость проведения по корешкам находится в пределах нормы и сопоставима с двух сторон – 63,2 и 63,1 м/с соответственно). Проведение по срединным (моторным и сенсорным волокнам), подкрыльцовым и мышечно-кожным нервам находится в пределах нормы с обеих сторон. По данным игольчатой электромиографии в тестируемых мышцах правого плеча признаков денервации, спонтанной активности не зарегистрировано. Параметры отдельных потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) в правой дельтовидной мышце изменены по невральному типу в виде увеличения амплитуды (средняя амплитуда ПДЕ – 1300 мВ, максимальная – 2261 мВ, длительность ПДЕ – 9,96 мс – в пределах возрастной нормы), параметры ПДЕ в правой двуглавой мышце плеча – в пределах возрастной нормы (длительность ПДЕ – 9,97 мс, средняя амплитуда ПДЕ – 749 мВ, максимальная амплитуда ПДЕ – 1300 мВ).

Установлен диагноз *идиопатической невралгической амиотрофии Персонейджа–Тернера, нейропатии правого длинного грудного нерва, стадия восстановления*. Рекомендовано продолжить занятия ЛФК, курсы нейрометаболической терапии (витамины группы В, сосудистые препараты, ипидакрин, тиоктовая кислота).

Рис. 3. ЭНМГ пациентки 3.М., 28 лет, август 2020 г. Нарастание амплитуды и нормализация формы М-ответа правого длинного грудного нерва.



Катамнез случая: повторно пациентка осмотрена в августе 2020 г., через 1,5 года после приведенной, второй в жизни, атаки заболевания. Жалоб не предъявляет, никаких препаратов не принимает, занимается фитнесом. Болевой синдром полностью регрессировал. Отмечается полное восстановление мышечной силы в правой верхней конечности и в мышцах плечевого пояса справа, в том числе и в правой передней зубчатой, регресс феномена «крыловидной лопатки» справа. Параметры стимуляционной ЭНМГ длинных (локтевых, срединных, лучевых) и коротких (подкрыльцовых, мышечно-кожных, надлопаточных) нервов верхних конечностей находятся в пределах нормы с двух сторон. Сохраняется умеренно выраженная аксонопатия правого длинного грудного нерва, по сравнению с предыдущей ЭНМГ – с явной положительной динамикой в виде нарастания амплитуды М-ответа с 0,38 (при первом обследовании) до 1,57 мВ (рис. 3).

Обсуждение

В представленном наблюдении у пациентки выявлена классическая клиническая картина СПТ: после ОРВИ развилась тяжелейшая (до 10 баллов по ВАШ) боль в шее, надплечье и плече, усиливающаяся при движениях в руке, болевой синдром сменился неврологическим дефицитом в виде слабости мышц затронутой правой руки с постепенным восстановлением. Интересно, что у данной больной этот эпизод является вторым. Первый возник в молодом возрасте (около 20 лет) без видимой провокации и обошелся без неврологических выпадений. Во время второго эпизода, спровоцированного ОРВИ и физической нагрузкой, появился неврологический дефицит. На момент обращения в ФЦМН у пациентки сохранялись лишь легкая слабость мышц правого плеча и признаки нейропатии правого длинного грудного нерва в виде крыловидной лопатки.

Несмотря на яркую клиническую картину у пациентки, диагноз СПТ ей поставлен не сразу. Первым предположением стал плечелопаточный периаартрит. В пользу этого диагноза, за которым скрывается как поражение ротаторной манжетки плеча, так и адгезивный капсулит, свидетельствуют появление боли во время физической нагрузки и ограничение объема движений в плечевом суставе. Однако крайне высокая интенсивность боли и, главное, быстрое (через 2–3 нед) присоединение очаговой неврологической симптоматики говорят против этого диагноза. Часто подобным пациентам ставится диагноз корешкового синдрома шейного уровня, тем более что признаки дегенеративных изменений позвоночника – частая находка при визуализации. Однако локализация боли в плече и надплечье, вместо распространения по дерматому корешка, ее высочайшая интенсивность, вынужденное положение пораженной конечности в позиции приведения, рисунок двигательных расстройств, соответствующий скорее плексопатии, отсутствие или малая выраженность чувствительных нарушений противоречат этому диагнозу. Проведенное дополнительное обследование пациентки в виде рентгенографии правого плечевого сустава и правой лопатки, не выявившей патологии, и рентгенографии шей-

ного отдела позвоночника, выявившей начальные дегенеративные изменения, не дало дополнительных «ключей» к диагнозу.

Наиболее ярким очаговым неврологическим симптомом у описываемой больной оказалась нейропатия правого длинного грудного нерва, длительно сохраняющаяся после регресса всех прочих симптомов. ЭНМГ подтвердила наличие аксонально-демиелинизирующего поражения этого нерва. Длинный грудной нерв наиболее часто поражается при СПТ, его вовлеченность можно считать маркером данной патологии [6, 7]. По сведениям некоторых авторов, аксонопатия двигательных нервов на стороне поражения и демиелинизация длинных грудных нервов являются специфичными для СПТ [4–7]. Динамическая ЭНМГ через 6 мес подтвердила сохраняющееся изолированное поражение правого длинного грудного нерва, а также негрубую заинтересованность правого надлопаточного нерва, т.е. еще одного нерва верхнего пучка плечевого сплетения. У пациентки в стадии восстановления игольчатая электромиография не выявила признаков острой текущей денервации, но обнаружила невральную перестройку ПДЕ в правой дельтовидной мышце. Последняя иннервируется подкрыльцовым нервом, также образованным волокнами верхнего пучка правого плечевого сплетения. Полученные изменения указывают на нейропатию данного нерва в остром периоде болезни.

Таким образом, спровоцированный ОРВИ и физической нагрузкой тяжелый болевой синдром в плече и надплечье, сменившийся на стороне боли парезом руки без явных чувствительных нарушений и, что особенно важно, феноменом «крыловидной» лопатки, а также постепенный регресс двигательных расстройств в сочетании с ЭНМГ-признаками поражения длинного грудного нерва и других нервов верхнего пучка плечевого сплетения позволили установить диагноз СПТ. Катамнез пациентки продемонстрировал регресс двигательных нарушений примерно за 1,5 года после атаки.

Лечение СПТ неспецифично. В остром периоде, когда необходимо купирование болевого синдрома, применяются НПВП и средства против нейропатической боли – антиконвульсанты, в крайних случаях – наркотические анальгетики. Назначают также ГК, которые, по данным некоторых авторов, ускоряют регресс болевого синдрома, но не влияют на неврологический дефицит [5–7]. В периоде восстановления наибольшее значение придается реабилитационным процедурам, прежде всего ЛФК. Именно длительные занятия ЛФК с инструктором в сочетании с легким нейрометаболическим лечением (витамины группы В, вазоактивные препараты, ипидакрин) и были назначены нашей пациентке.

Именно с такими особенностями, как дебют в молодом возрасте и рецидивирующие эпизоды, протекает наследственный вариант СПТ [7]. Поэтому у пациентки можно предположить наследственную форму данного заболевания, что определяет осторожное отношение к прогнозу, так как эпизоды плечевой плексопатии могут повторяться. При этом возможны неполное восстановление неврологического дефицита (восстановление у описываемой больной продолжалось 1,5 года) и его накопление, что способно привести к инвалидизации. Пациентке дана рекомендация провести генетический анализ с целью определения мутации в гене септина-9, ассоциированной с наследственными формами СПТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

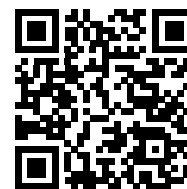
Литература/References

1. Parsonage MJ, Turner JW. Neuralgic amyotrophy: the shoulder-girdle syndrome. *Lancet*. 1948;1(6513):973-8. DOI:10.1016/s0140-6736(48)90611-4

2. Misamore GW, Lehman DE. Parsonage-Turner syndrome (acute brachial neuritis). *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(9):1405-8. DOI:10.2106/00004623-199609000-00018
3. Van Eijk JJ, Groothuis JT, Van Alfen N. Neuralgic amyotrophy: an update of diagnosis, pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve.* 2016;53(3):337-50. DOI:10.1002/mus.25008
4. Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Аверьянова Л.А., Бабичева Н.Н. Невралгическая амиотрофия плечевого пояса. *Практическая медицина.* 2013;1(66):42-9 [Khaibullin TI, Granatov EV, Averyanova LA, Babicheva NN. Neuralgic amyotrophy of shoulder girdle. *Prakticheskaya meditsina.* 2013;1(66):42-9 (in Russian)].
5. Бушкова Ю.В., Стаховская Л.В., Ковражкина Е.А., Шурдумова М.Х. Острая идиопатическая невралгическая амиотрофия: синдром Персейейджа-Тернера. *Consilium Medicum.* 2018;20(2):78-83 [Bushkova YuV, Stakhovskaya LV, Kovrazhkina EA, Shurdumova MKh. Idiopathic neuralgic amyotrophy: Parsonage-Turner syndrome. *Consilium Medicum.* 2018;20(2):78-83 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2018.2.78-83
6. Feinberg JH, Radecki J. Parsonage-Turner Syndrome. *HSS J.* 2010;6(2):199-205. DOI:10.1007/s11420-010-9176-x
7. Мозолевский Ю.В., Ахмеджанова Л.Т., Сулова Е.Ю. Рецидивирующая невралгическая амиотрофия плечевого пояса. *Неврологический журнал.* 2014;1:38-43 [Mozolevskiy YuV, Akhmedzhanova LT, Suslova EYu. Recurrent neuralgic amyotrophy of shoulder girdle. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2014;1:38-43 (in Russian)].
8. Feinberg JH, Nguyen ET, Boachie-Adjei K, et al. The electrodiagnostic natural history of parsonage-turner syndrome. *Muscle Nerve.* 2017;56(4):737-43. DOI:10.1002/mus.25558
9. Nagano A. Spontaneous anterior interosseous nerve palsy. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(3):313-8. DOI:10.1302/0301-620x.85b3.14147
10. Nagano A, Shibata K, Tokimura H, et al. Spontaneous anterior interosseous nerve palsy with hourglass-like fascicular constriction within the main trunk of the media nerve. *J Hand Surg Am.* 1996;21(2):266-70. DOI:10.1016/S0363-5023(96)80114-6
11. Devathasan G, Tong HI. Neuralgic amyotrophy: criteria for diagnosis and a clinical with electromyographic study of 21 cases. *Aust N Z J Med.* 1980;10:188-91. DOI:10.1111/j.1445-5994.1980.tb03711.x
12. Fibuch EE, Mertz J, Geller B. Postoperative onset of idiopathic brachial neuritis. *Anesthesiology.* 1996;84:455-8. DOI:10.1097/0000542-199602000-00028
13. McCarty E, Tsairis P, Warren R. Brachial neuritis. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(368):37-43.
14. Широков В.А., Кудрявцева М.С. Болевые синдромы плечевого пояса: диагностика и лечение. Медицинский портал для врачей. Режим доступа: http://www.umedp.ru/articles/bolevye_sindromy_plehevogo_poyasa_diagnostika_i_lechenie.html. Ссылка активна на 26.08.2021 [Shirokov VA, Kudriavtseva MS. Bolevyie sindromy plehevogo poiasa: diagnostika i lechenie. Meditsinskii portal dlia vrachei. Available at: http://www.umedp.ru/articles/bolevye_sindromy_plehevogo_poyasa_diagnostika_i_lechenie.html. Accessed: 26.08.2021 (in Russian)].
15. Misamore GW, Lehman DE. Parsonage-Turner syndrome (acute brachial neuritis). *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(9):1405-8. DOI:10.2106/00004623-199609000-00018
16. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology.* 1998;50:1837-41. DOI:10.1212/wnl.50.6.1837

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Оптиконевромиелит, ассоциированный с меланомой. Клинический случай

В.В. Гудкова^{✉1}, Е.И. Кимельфельд¹, В.П. Падерина², Д.С. Кошурников², Д.И. Ульянов², Д.С. Ермаков², Н.А. Малиютина¹

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 представлен клинический разбор пациента с редким заболеванием – оптиконевромиелитом (ОНМ) и крайне редкой ассоциацией этого процесса с меланомой кожи. Отмечены как типичные для ОНМ клинические и нейровизуализационные признаки, так и достаточно редкие проявления миелитического синдрома в виде сегментарного мышечного гипертонуса и гиперкинеза кистей, развившихся в условиях парциального поражения спинного мозга. Открытым остался вопрос, связаны ли эти 2 процесса у пациента единым патогенезом в виде паранеопластического неврологического синдрома или представляют собой 2 независимых заболевания. В литературе анализируются всего 2 наблюдения развития ОНМ в рамках паранеопластического синдрома при меланоме. Подчеркнуты особые трудности в ведении данного пациента, так как применяемая в лечение обоих заболеваний иммуномодулирующая терапия имеет разную векторную направленность. Для лечения ОНМ рекомендуется иммуносупрессия, а меланомы – активация иммунитета.

Ключевые слова: оптиконевромиелит, диагностические критерии расстройств спектра оптиконевромиелита, area postrema, поражение задних столбов спинного мозга, паранеопластические неврологические синдромы, меланома

Для цитирования: Гудкова В.В., Кимельфельд Е.И., Падерина В.П., Кошурников Д.С., Ульянов Д.И., Ермаков Д.С., Малиютина Н.А. Оптиконевромиелит, ассоциированный с меланомой. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021;23(11):884–890. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201159

CASE REPORT

Opticoneuromyelitis associated with melanoma. Case report

Valentina V. Gudkova^{✉1}, Ekaterina I. Kimelfeld¹, Vera P. Paderina², Dmitrii S. Koshurnikov², Dmitrii I. Ulianov², Dmitrii S. Ermakov², Nadezhda A. Maliutina¹

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

²Hospital for War Veterans №3, Moscow, Russia

Abstract

This article presents a clinical review of a patient with an extremely rare association of opticoneuromyelitis and skin melanoma. The paper noted the typical clinical and neuroimaging signs of opticoneuromyelitis and the rare manifestations of myelitic syndrome such as segmental muscle hypertonicity and hand hyperkinesis. The question remains open as to whether these two processes in a patient are linked by a single pathogenesis in the form of a paraneoplastic neurological syndrome or whether two independent diseases are represented there. Two observations of a combination of melanoma and opticoneuromyelitis as a manifestation of the paraneoplastic syndrome have been analysed in the literature. The article

Информация об авторах / Information about the authors

✉Гудкова Валентина Владимировна – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ 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 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ekovita@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7557-0660

Падерина Вера Петровна – врач-невролог высшей квалификационной категории, лечащий врач 8-го неврологического отделения ГБУЗ «ГВВ №3». E-mail: padever@mail.ru

Кошурников Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, зав. рентгеновским отд-нием ГБУЗ «ГВВ №3». E-mail: koshurdmr@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7024-9560

Ульянов Дмитрий Игоревич – врач-невролог высшей квалификационной категории, зав. 8-м неврологическим отд-нием ГБУЗ «ГВВ №3». E-mail: ulan.11n.com@inbox.ru

Ермаков Дмитрий Сергеевич – врач-невролог ПриИТ для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ «ГВВ №3». E-mail: dsermakov@mail.ru

Малиютина Надежда Александровна – ординатор каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: nadya-blackrose-1996@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9592-7620

✉Valentina V. Gudkova – Cand. Sci. (Med.), Prof., 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

Vera P. Paderina – neurologist, Hospital for War Veterans №3. E-mail: padever@mail.ru

Dmitrii S. Koshurnikov – Cand. Sci. (Med.), Hospital for War Veterans №3. E-mail: koshurdmr@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7024-9560

Dmitrii I. Ulianov – neurologist, Hospital for War Veterans №3. E-mail: ulan.11n.com@inbox.ru

Dmitrii S. Ermakov – neurologist, Hospital for War Veterans №3. E-mail: dsermakov@mail.ru

Nadezhda A. Maliutina – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nadya-blackrose-1996@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9592-7620

highlights the difficulties in the treatment of this patient, as the immunomodulatory therapy used for both diseases has a different vectorial focus. Immunosuppression is recommended for the treatment of optic neuromyelitis, while immune activation is recommended for melanoma.

Keywords: neuromyelitis optica, neuromyelitis optica spectrum disorders, area postrema, posterior column lesion, paraneoplastic neurological syndromes, melanoma

For citation: Gudkova VV, Kimelfeld EI, Paderina VP, Koshurnikov DS, Ulianov DI, Ermakov DS, Maliutina NA. Optic neuromyelitis associated with melanoma. Case report. Consilium Medicum. 2021;23(11):884–890. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201159

Введение

В клинической практике часто приходится встречаться с полиморбидными процессами. При этом необходимо не только правильно диагностировать заболевания, но и ответить на вопрос, являются ли они самостоятельными, независимыми друг от друга, или это коморбидные состояния, связанные единым патогенезом? Мы представляем пациента с редким аутоиммунным неврологическим заболеванием – оптиконевромиелитом (ОНМ), у которого одновременно выявили меланому кожи.

ОНМ или болезнь Девика – редкое демиелинизирующее аутоиммунное заболевание [1–3]. В европейских странах доля ОНМ среди остальных демиелинизирующих процессов центральной нервной системы (ЦНС) составляет 1–5% случаев [4]. По данным регистра городского центра Ростова-на-Дону из 721 пациента с воспалительными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС только у 3 (0,4%) больных выявлен ОНМ [5].

Наблюдается ОНМ в основном у людей молодого возраста (дебют чаще приходится на 4-е десятилетие), описаны случаи у детей и пожилых [1, 6–8]. В 20–30% наблюдений клиническим проявлениям ОНМ предшествует инфекция или вакцинация [8]. Течение заболевания может быть рецидивирующим или монофазным. Рецидивирующее течение ОНМ (имеющее место у 80–90% пациентов) значительно чаще встречается у женщин, при монофазном течении существенных гендерных различий не отмечено [1, 8, 9].

Ведущими клиническими признаками рассматриваемого заболевания являются зрительные расстройства и симптомы миелита, это нашло отражение в названии болезни. Комбинация поражения зрительных нервов и спинного мозга может наблюдаться и при других заболеваниях, таких как рассеянный склероз, различные аутоиммунные и инфекционные заболевания, дисметаболические процессы. Дифференциально-диагностические сложности привели к необходимости разработки критериев диагностики ОНМ, которые впервые появились в 1999 г., затем уточнились в 2008 г., последние представлены в 2015 г. в виде консенсуса [4, 10].

ОНМ – одно из немногих неврологических заболеваний, для которого обнаружен биологический маркер. Таким маркером является выделенный из плазмы крови больных с ОНМ иммуноглобулин G (IgG), названный NMO-IgG (neuromyelitis optica – оптический нейромиелиит). Мишень этого специфического антитела – белок водных каналов астроцитов (аквапорин 4 – AQP4) [11], и Ig стал обозначаться как AQP4-IgG [12]. Спустя годы международная группа по диагностике ОНМ пришла к выводу, что обнаружению антител к AQP4 не следует отводить самостоятельного значения. Бессимптомное повышение AQP4-IgG не может быть основанием для диагностики ОНМ, а отсутствие AQP4-IgG при наличии других признаков заболевания позволяет установить серонегативный ОНМ [2, 4, 10]. Тем не менее анализ крови на наличие и концентрацию AQP4-IgG остается одним из основных диагностических тестов. У пациента с наличием антител к AQP4 для убедительной диагностики ОНМ достаточно иметь еще только один из основных клинических синдромов (неврит зрительного нерва, обширный поперечно-продольный миелит, поражение самого заднего поля – area postrema), подтвержденных магнитно-резонансной томографией (МРТ) [10].

В 2007 г. предложен термин *neuromyelitis optica spectrum disorders* (NMOSD), который на русский язык переводится

как расстройства спектра ОНМ. В указанный спектр кроме ОНМ вошли изолированный острый продольно-распространенный миелит, неврит зрительного нерва и другие синдромы [13]. По результатам последнего систематического обзора, опубликованного в 2021 г., распространенность NMOSD колеблется в пределах 0,7–10,0 на 100 тыс. населения, показатели зависят от этнической принадлежности. Самая высокая распространенность NMOSD выявлена среди афроамериканцев и азиатов [14].

Проведенное в 2019 г. обсервационное эпидемиологическое исследование NMOSD в 25 субъектах России выявило заболеваемость равную 0,5 [0,45–0,56] на 100 тыс. человек [15].

Группа NMOSD продолжает изучаться и расширяться за счет новых форм. В настоящее время в спектр включены синдромы с поражением головного мозга (ГМ), которые ранее рассматривались как критерии исключения из этой группы. К NMOSD стали относить также серонегативных по AQP4-IgG пациентов, которые имеют положительную реакцию на антитела к миелин-олигодендроцитарным гликопротеинам (MOG) [2, 10, 16, 17].

Высокая настороженность относительно развития NMOSD должна быть в условиях нынешней пандемии. G. Román и соавт. отмечают нарастание частоты одного из синдромов из группы NMOSD – острого поперечного миелита. В клиническом обзоре авторы анализируют 43 пациента с указанным синдромом, ассоциированным с COVID-19, у 3 из которых отмечалась также и потеря зрения [18].

Важность своевременной диагностики NMOSD и отрицание этой группы заболеваний от рассеянного склероза определяется тем, что назначение ряда препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (интерфероны β , натализумаб, алемтузумаб и др.), могут приводить к тяжелым последствиям у больных с NMOSD [3, 19, 20].

Клиническое наблюдение

У пациента К. 65 лет в октябре-ноябре 2020 г. имели место катаральные явления и обострение хронического бронхита. В начале декабря 2020 г. после переохлаждения появились кожные высыпания и зуд в левой височной области, достаточно быстро распространившиеся на волосистую часть головы слева и вокруг левого глаза. Через пару дней присоединилась боль в указанных областях, практически постоянная ноющая, иногда дергающая. Приблизительно через 2 нед боль стала диффузной с преобладанием в лобно-теменной области. В конце декабря отмечались тошнота, рвота, что явилось поводом для диагностирования острого панкреатита.

В начале января больной отметил появление напряжения и болезненности мышц шеи и плечевого пояса, а также усиление головной боли с преимущественной локализацией в правой затылочной области. 11 января 2021 г. появилось онемение в пальцах рук, больше справа, неловкость в правой ноге, неустойчивость при ходьбе. Пациента госпитализировали в неврологическое отделение одной из городских больниц, где установили диагноз инфаркта мозга. На фоне лечения дискомфорт в правых конечностях уменьшился, но напряжение, боль в шее и плечевом поясе остались.

12 февраля 2021 г. больной отметил снижение зрения на левый глаз с нарастающим ухудшением зрительной функции. В феврале у него также появлялись своеобразные пароксизмальные состояния, частоту и продолжительность которых установить не удалось. Начинались они с

возникновения стягивания и боли в поясничной области, то справа, то слева с распространением вниз и вверх (на ноги, туловище, руки). Эти эпизоды болевых ощущений пациент описывает как кратковременные, которые прекращались самостоятельно, когда они достигали рук и переходили с проксимальных отделов – на дистальные.

16 марта в связи с нарастанием слабости и онемения в правых конечностях больного вновь госпитализировали. Состояние расценено как ранний восстановительный период инфаркта ГМ в вертебрально-базиллярной системе от 11.01.2021. Снижение зрения объяснено наличием задней ишемической оптикопатии слева.

16 апреля 2021 г. поводом для очередной госпитализации явились жалобы на слабость и онемение уже в левой руке, которая стала неловкой и непослушной, совершала непроизвольные движения. Кроме того, наросли снижение зрения левым глазом и боль в мышцах шеи. Направительным диагнозом был инсульт неуточненный.

При осмотре на коже спины отмечен невус с изъязвлением. Длительность его существования пациент уточнить не мог, но сообщил, что на протяжении 6–7 мес неоднократно происходило нарушение целостности невуса, а незадолго до госпитализации случайно удалили его фрагмент и отправили на гистологическое исследование. Его результаты: картина злокачественной меланокитарной опухоли кожи спины с врастанием в ретикулярный слой дермы и изъязвлением. Больного консультировал онколог, проведенный в нашем стационаре онкопоиск (сцинтиграфия скелета, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, компьютерная томография органов грудной клетки, МРТ ГМ и спинного мозга) не выявил метастазирования меланомы.

Неврологический статус при поступлении. Сознание пациента ясное, общемозговых симптомов не наблюдалось. Отмечалось напряжение трапециевидных мышц и задней группы мышц шеи, ограничивающие подвижность шеи. Симптом Кернига был отрицательным. Регистрировалось значительное снижение остроты зрения левым глазом (не различал предметы). Выявлялось нарушение суставно-мышечного чувства в руках с двух сторон до уровня плечевых суставов, а также нарушение двумерно-пространственного и стереогностического чувства. Больной не мог определить с закрытыми глазами положение своих рук, особенно с левой стороны. Периодически в пальцах рук отмечался гиперкинез, напоминающий хореоатетойдные движения, которые ярче проявлялись при удержании позы. Гиперкинез также больше выражен слева. Снижение суставно-мышечного чувства имелось и в пальцах ног. При контроле зрения сила в конечностях сохранялась. Отмечалось снижение сухожильных рефлексов с рук, при нормальной величине ответа с ног. Походка была неустойчивая как за счет сенситивной атаксии, так и вследствие отсутствия содружественного движения рук при ходьбе из-за скованности в плечевом поясе и приведения к туловищу разогнутых рук.

Офтальмологом отмечены: снижение остроты зрения (визус слева – 0,02, справа – 0,7), повышение внутриглазного давления слева (до 30 мм рт. ст.), признаки возрастной катаракты, ангиосклероз сетчатки с двух сторон, частичная атрофия зрительных нервов.

В лабораторных анализах крови и мочи существенных изменений не выявлено. Регистрировались преходящая гипергликемия до 9,9 ммоль/л (верхняя граница – 6,3 ммоль/л), однократное повышение аланинаминотрансферазы до 283,00 МЕ/л (верхняя граница – 40 МЕ/л) при нормальной активности других печеночных ферментов.

По клиническим данным доминирующая дисфункция заключалась в снижении зрения на левый глаз и нарушении глубокой чувствительности преимущественно в руках, вероятно за счет поражения задних столбов спинного мозга. Топическая диагностика не соответствовала сосудисто-

Рис. 1. Изменения в шейном отделе спинного мозга на T2-взвешенных изображениях в сагиттальной проекции (показано стрелкой).

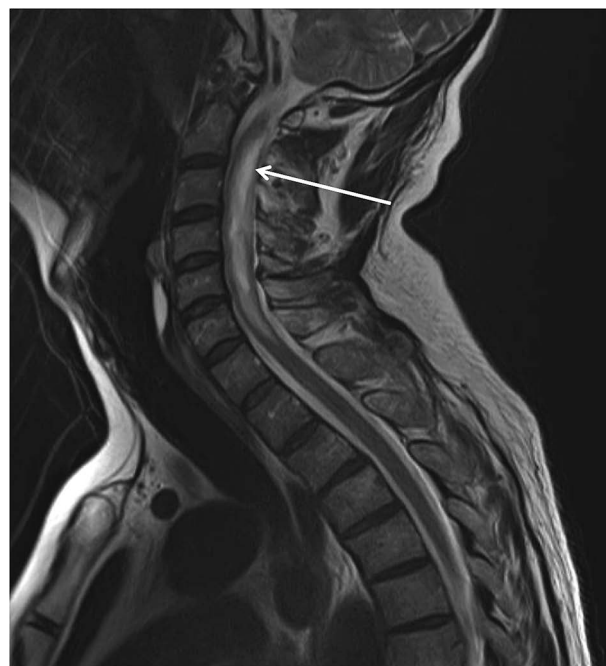
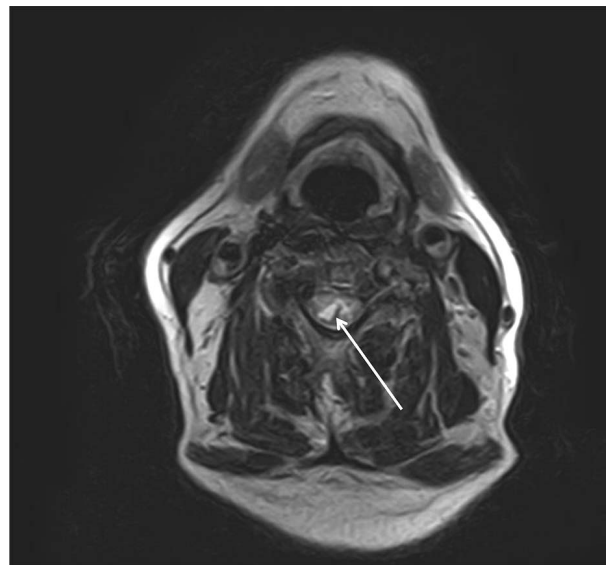


Рис. 2. Изменения в шейном отделе спинного мозга на T2-взвешенных изображениях в аксиальной проекции (показано стрелкой).



му церебральному процессу и не исключала возможное наличие ОНМ. На данное заболевание указывали и анамнестические данные: дебют после инфекционного процесса, нестойкость неврологических симптомов, миграция их по различным частям тела от обострения к обострению.

Для уточнения диагноза провели МРТ ГМ и спинного мозга. При исследовании ГМ отмечены единичные мелкие очаги в белом веществе и небольшие зоны лейкоареоза, отражающие микроангиопатию. МРТ-исследование спинного мозга в режимах T2-взвешенного изображения и FLAIR выявило протяженные участки повышенного МР-сигнала (на уровне шести шейных позвонков), заметное утолщение и неоднородную структуру шейного отдела спинного мозга, вероятно, воспалительного генеза (рис. 1, 2). При внутривенном контрастном усилении определялось накопление контрастного вещества в левом зрительном нерве на

Рис. 3. Накопление контрастного вещества в левом зрительном нерве (показано стрелками).

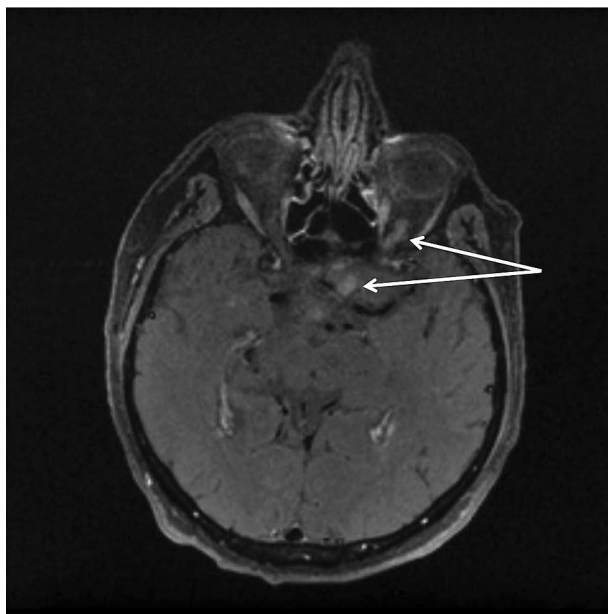
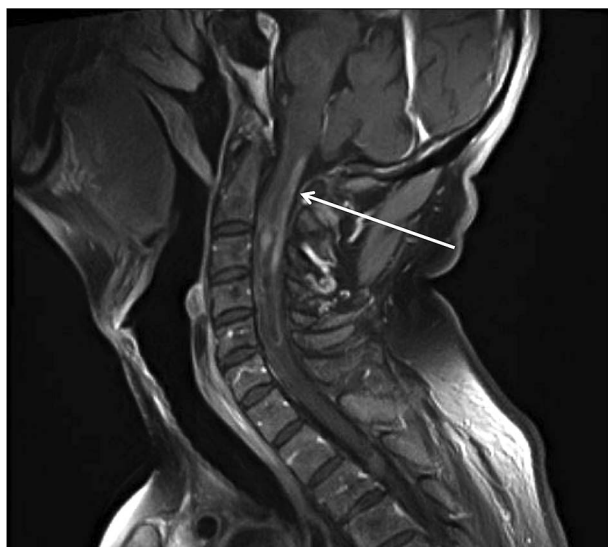


Рис. 4. Накопление контрастного вещества в зоне патологических изменений в шейном отделе спинного мозга (показано стрелкой).

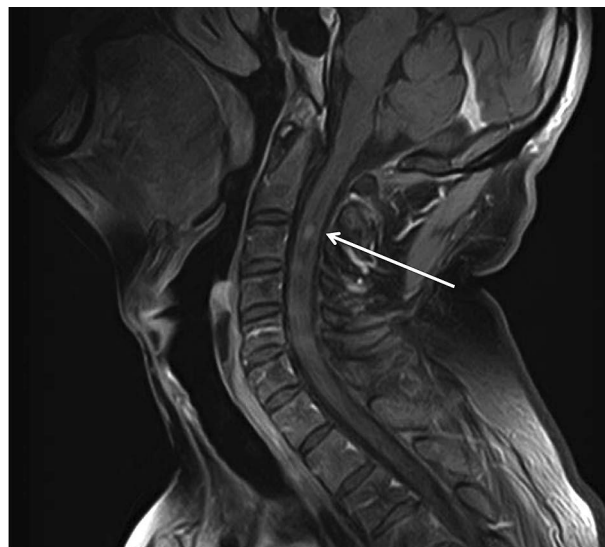


всем его протяжении (рис. 3) и в белом веществе спинного мозга, преимущественно в области задних столбов с переходом на нижнезадние отделы продолговатого мозга – зона area postrema (рис. 4).

Таким образом, оба топических уровня поражения на основании клинических данных подтверждены результатами МРТ-исследования. Пациенту назначили внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг на протяжении 7 дней с последующим переходом на пероральный прием глюкокортикостероидов. Уже после 2–3-го введения больной отметил уменьшение напряжения и тяжести в руках, что позволяло ему контролировать свои действия. Зафиксировано расслабление трапециевидных мышц, менее выраженными стали непроизвольные движения в кистях, нарушение суставно-мышечного чувства снизилось до уровня лучезапястных суставов.

Анализ крови на наличие антител к AQP4 взят на фоне начавшегося лечения гормонами. Превышение титра

Рис. 5. Уменьшение накопления контрастного вещества в шейном отделе спинного мозга на фоне терапии (показано стрелкой).



AQP4-IgG в 2 раза 1:20 позволило нам подтвердить диагноз ОНМ.

При динамическом МРТ-исследовании, проведенном через 3 нед на фоне продолжающейся глюкокортикостероидной терапии, сохранялось слабое накопление контрастного вещества по ходу левого зрительного нерва, отмечалось уменьшение толщины шейного отдела спинного мозга, на этом уровне стали прослеживаться субарахноидальные ликворные пространства, неоднородная структура спинного мозга в проекции C_{II}–C_V позвонков сохранялась, но протяженность зоны патологических изменений и накопления контрастного вещества существенно уменьшилась (рис. 5). Заключение: МР-картина воспалительных изменений в шейном отделе спинного мозга и зрительном нерве слева (признаки оптикомиелита).

Обсуждение

Болезнь у пациента развивалась на протяжении 6 мес. Началом можно считать развитие инфекционно-воспалительного процесса дыхательных путей. Последующие проявления не позволяют исключить герпетическое поражение ганглия тройничного нерва. Возможно, что возникшие через несколько недель достаточно интенсивные тошнота и рвота, потребовавшие госпитализации в хирургическое отделение, имели не только висцеральный, но и центральный характер. В пользу этого может свидетельствовать обнаруженный при проведении МРТ небольшой участок поражения в области дорсальных отделов продолговатого мозга уже во время первой госпитализации в неврологическое отделение. Несмотря на то, что данный очаг первоначально приняли за инфаркт мозга, дальнейший анализ МРТ-изображений позволил исключить сосудистую зону поражения и уточнить локализацию патологического очага в области area postrema.

Поражение area postrema при ОНМ

Area postrema представляет собой ключевую церебральную структуру, опосредующую тошноту, рвоту, икоту [21, 22]. Эта зона образует многочисленные связи с ядрами тройничного, блуждающего, подъязычного нервов, с голубым пятном (locus coeruleus), центральным серым веществом среднего мозга, гипоталамусом, имеет афферентные входы от внутренних органов [21, 22].

По современным данным, поражение area postrema относится к 1 из 3 основных критериев диагностики NMOSD

наряду с оптическим невритом и обширным продольно-поперечным миелитом [2, 4, 10, 21]. Область area postrema, образованная специализированными клетками эпандимы, отличается хорошей васкуляризацией и высокой проницаемостью, так как частично лишена гематоэнцефалического барьера [22, 23]. Поражение area postrema выявляется у 16–43% пациентов с ОНМ и может быть первым клиническим проявлением заболевания [10, 20, 21]. Частое поражение этой области при ОНМ связывают с высокой экспрессией AQP4 в этой зоне и возможностью проникновения туда антител к данному аквапорину через участки, лишенные гематоэнцефалического барьера [21].

Мы не знаем, имелись ли изменения в зоне area postrema во время наличия у больного тошноты и рвоты. Может также возникнуть вопрос, почему при выявлении этого уровня поражения у пациента не наблюдалось рвоты при повторных госпитализациях? Вероятно, морфологическое поражение area postrema не всегда проявляется клинически. В наблюдении Т. Morimoto и соавт. тошнота и анорексия появились спустя 4 года после находки при МРТ-исследовании поражения данной области [7], а И.С. Бакулин и соавт. отметили возможность самостоятельного исчезновения клинических проявлений поражения area postrema без лечения [21].

Следует отметить тесную анатомическую связь между задними столбами спинного мозга, продолговатым мозгом и area postrema. Задние столбы переходят на нижние отделы продолговатого мозга, где у нижнего края ромбовидной ямки располагается area postrema [22].

Особенности клинических проявлений

По мере увеличения числа наблюдений открывается клинический полиморфизм NMOSD. В международном консенсусе по диагностическим критериям NMOSD замечено, что никакие клинические характеристики не являются патогномоничными для этой группы заболеваний [10].

Характер и причину описанных пациентом в анамнезе болезненных мышечных пароксизмов объяснить сложно. Тем не менее, по данным литературы, 1/3 пациентов с NMOSD отмечают пароксизмальные тонические мышечные спазмы [2, 4, 10, 20].

Оптический неврит при ОНМ может быть как с выраженным и стойким нарушением зрения [10], так и асимптомным, патология которого выявляется только специальными методами исследования [1]. У нашего пациента расстройства зрения были выраженными без каких-либо характерных изменений при офтальмоскопии, и только МРТ с контрастированием позволило остановиться на воспалительном характере поражения зрительного нерва (рис. 3).

Клинические проявления миелита при ОНМ чаще всего описывают как синдром полного поперечного поражения спинного мозга, распространяющийся более чем на 3 позвонка. Однако не исключается возможность и частичного поперечного повреждения спинного мозга [4, 10]. Такая избирательность не может не отразиться и на клинической картине миелита. У нашего больного ведущими были гипертонус в мышцах шеи, плечевого пояса, нарушение суставно-мышечного чувства в руках с гиперкинезами в кистях, напоминающих хореоатетоз. МРТ-исследование выявило парциальное вовлечение в патологический процесс задних столбов на шейном уровне с преимущественным повреждением клиновидных пучков Бурдаха (см. рис. 2). Эти канатики являются проводниками глубокой чувствительности от рук, плечевого пояса и шеи, а также несут неосознаваемые проприоцептивные импульсы от заднего спинно-мозжечкового тракта к коре червя мозжечка через его нижнюю ножку [24].

Собственная сложная нейрональная сеть спинного мозга обеспечивает множественную рефлекторную деятель-

ность, которая может функционировать независимо от ГМ. Спинной мозг представляет собой конечный подготовительный пункт ЦНС для осуществления любого двигательного процесса, как рефлекторного, так и осознанного [24]. В реализации двигательной активности большая роль отводится суставно-мышечному чувству и связанному с ним контролю мышечного тонуса на спинальном уровне, поэтому выявленные у нашего пациента сегментарный мышечный гипертонус и гиперкинез можно объяснить локальным поражением спинного мозга. Наличие спинальных механизмов в реализации различных гиперкинезов посвящен ряд исследований А.С. Старикова. В частности, автор показал значение неправильного управления мышечными веретенами в происхождении хореоформных гиперкинезов [25]. В литературе также имеются описания ригидности и гиперкинезов (чаще в виде миоклонуса) на фоне спинальной дисфункции, вызванной мелкоочаговым поражением спинного мозга при рассеянном склерозе и раке легкого [26, 27].

Возможные механизмы ассоциации ОНМ и меланомы кожи

Метастатическое поражение нервной системы и зрительного нерва на момент обследования пациента не подтвердилось. Открытым остался вопрос о паранеопластическом происхождении ОНМ. Не исключалось и сочетание 2 независимых процессов.

Изначально паранеопластические неврологические синдромы (ПНС) определялись как неврологические расстройства, ассоциированные с опухолью, расположенной за пределами нервной системы. В настоящее время подчеркивается иммуноопосредованный патогенез этих синдромов [28]. В конце XX в. выделили классические ПНС, наличие которых указывало на необходимость поиска скрытых опухолей [29]. К «классическим синдромам» или по терминологии диагностических критериев 2021 г. – «фенотипам высокого риска» относят: энцефаломиелит, лимбический энцефалит, быстро прогрессирующий мозжечковый синдром, опсоклонус-миоклонус, сенсорную невропатию, псевдообструкцию желудочно-кишечного тракта (кишечную невропатию), миастенический синдром Ламберта–Итона [28, 30, 31]. Некоторые ПНС обусловлены влиянием антител, экспрессируемых опухолью и атакующих собственную нервную систему [29]. Ранее они назывались онкоконевральными антителами, сейчас антителами «высокого риска» (>70% связаны с раком) и «среднего риска» (30–70% связаны с раком) [28]. В нашем наблюдении онкоконевральные антитела не определялись.

Ассоциация NMOSD с антителами к AQP4 как паранеопластическое проявление наблюдается редко. Описаны такие содружества при различной локализации онкологического процесса (в легких, желудке, пищеводе, щитовидной, молочной, предстательной железах, яичниках, надпочечниках), чаще в легких и молочной железе [20, 32–34]. Несмотря на редкость отмеченной ассоциации, следует подумать о паранеопластической этиологии NMOSD, особенно у пожилых людей с наличием в клинической картине тошноты и рвоты [32, 34]. В новых рекомендациях из группы NMOSD в качестве клинического фенотипа ПНС рассматривается только изолированный миелит [28].

В литературе встречаются единичные описания неврологических проявлений, таких как мозжечковая атаксия, лимбический энцефалит, синдром Гийена–Барре, ретинопатия, сопровождающие меланому [7]. Ретинопатия, ассоциированная с меланомой, в основном развивается на стадии метастазов. Острота зрения у этих пациентов почти не страдает, чаще отмечаются мерцающие фотопсии, снижение зрения в сумерках, возможна также потеря периферического зрения [30]. Ни один из отмеченных здесь признаков не наблюдался у нашего больного.

Крайне редко наблюдаются ассоциации ОНМ с меланомой. Т. Morimoto и соавт. представили одно собственное наблюдение, в котором серопозитивный ОНМ развился за 4 года до выявления меланомы, и проанализировали опубликованный в литературе случай обнаружения ОНМ через 48 мес после удаления меланомы [7]. В нашем наблюдении имело место практически совпадение развития ОНМ и меланомы.

Мы не можем уверенно судить как о наличии ПНС, так и об однозначном его отсутствии в нашем наблюдении. На основании недавно разработанной шкалы диагностики ПНС – PNS-Care Score [28] у нашего пациента низкая возможность дефиниции его неврологических расстройств как паранеопластических. Разработчики критериев отмечают, что диагноз ПНС требует разумного исключения альтернативных причин, которые гораздо более распространены, чем ПНС [28].

Для практикующих врачей не так важно, индуцируют ли имеющиеся 2 патологических процесса друг друга или случайным образом совпали у одного пациента в одно и то же время, важно – как лечить данного больного. Очень сложным является выбор стратегии. Если для лечения ОНМ рекомендуется иммуносупрессивная терапия [4, 10], то для сдерживания прогрессирования меланомы необходима активация иммунитета [35]. Тактика лечения такого пациента должна определяться совместно онкологом, иммунологом и неврологом.

Закключение

Оптиконевромиелит относится к орфанным заболеваниям, его диагностика и изучение, как одного из аутоиммунных заболеваний, активно развиваются. Сочетание ОНМ с меланомой представляет крайне редкую ассоциацию, но ставит перед врачами очень сложные вопросы относительно тактики лечения. В лечении обоих заболеваний требуется иммуномодулирующая терапия, но с противоположным вектором: иммуносупрессия с целью купирования симптомов ОНМ и активация иммунитета – для стабилизации проявлений меланомы. Представленный клинический разбор подчеркивает сложность ведения пациентов с полиморбидной патологией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Шахов Б.Е., Белова А.Н., Шаленков И.В., Шакурова Д.Н. Оптикомиелит Девика: вопросы диагностики и описание случая из практики. *Медицинский альманах*. 2012;1(20):165-70 [Shakhov BE, Belova AN, Shalenkov IV, Shakurova DN. Optikomielit Devika: voprosy diagnostiki i opisaniye sluchaya iz praktiki. *Meditsinskiy almanakh*. 2012;1(20):165-70 (in Russian)].
- Белова А.Н., Бойко А.Н., Белова Е.М. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;2(2):32-40 [Belova AN, Boyko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitisoptica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;2(2):32-40 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20161162232-40
- Давыдовская М.В. Заболевания спектра оптиконевромиелита: важность дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом и ее трудности. *Лечащий Врач*. 2021;5(24):62-3 [Davydovskaya MV. Neuromyelitis optica spectrum disorder: importance and difficulties of differential diagnosis with multiple sclerosis. *Lechashchiy Vrach*. 2021;5(24):62-3 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2021.95.91.013
- Иванова М.В., Симанов Т.О., Бакулин И.С., и др. Оптиконевромиелит (болезнь Девика): алгоритм диагностики. Материалы Школы Научного центра неврологии (ФГБНУ НЦН) по демиелинизирующим заболеваниям нервной системы. М.: Медиа Менте, 2016; 57-65 [Ivanova MV, Simanov TO, Bakulin IS, et al. Optikonevromielit (bolezнь Devika): algoritm diagnostiki. *Materiály Shkoly Nauchnogo tsentra neurologii (FGbNU NTsN) po demieliniziruiushchim zabolevaniyam nervnoy sistemy*. Moscow: Media Mente, 2016; 57-65 (in Russian)].
- Гончарова З.А., Погребнова Ю.Ю., Ярош Н.М. Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы: современный взгляд на классификацию, опыт создания регистра. *Практическая медицина*. 2018;16(10):30-4 [Goncharova ZA, Pogrebnova YuYu, Yarosh NM. Idiopathic inflammatory demyelinating diseases of the Central nervous system: modern view on classification, experience of making a register. *Prakticheskaya meditsina*. 2018;16(10):30-4 (in Russian)].

- Токарева Ю.В., Котов А.С., Пантелеева М.В., Бунак М.С. Расстройства из спектра оптиконевромиелита у пациентов детского возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):60-4 [Tokareva YuV, Kotov AS, Panteleeva MV, Bunak MS. Neuromyelitis optica spectrum disorders in pediatric patients. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika*. 2018;10(1):60-4 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2018-1-60-64
- Morimoto T, Hayashida S, Yamasaki K, et al. Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder associated with malignant melanoma: A case report. *Thorac Cancer*. 2021;12(11):1775-9. DOI:10.1111/1759-7714.13965
- Waliszewska-Prosol M, Chojdak-Lukasiewicz J, Budrewicz S, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treatment-Current and Future Prospects. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2801. DOI:10.3390/ijms22062801
- Pandit L, Asgari N, Apiwatanakul M, et al. GJCF International Clinical Consortium and Biorepository for Neuromyelitis Optica. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler*. 2015;21(7):845-53. DOI:10.1177/1352458515572406
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89. DOI:10.1212/WNL.0000000000001729
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9451):2106-12. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17551-X
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005;202(4):473-7. DOI:10.1084/jem.20050304
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805-15. DOI:10.1016/S1474-4422(07)70216-8
- Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology*. 2021;96(2):59-77. DOI:10.1212/wnl.0000000000011153
- Стародубов В.И., Зеленова О.В., Абрамов С.И., и др. Первое наблюдение эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) на территории Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;1:130-41 [Starodubov VI, Zelenova OV, Abramov SI, et al. The first observational epidemiological study to determine the prevalence of spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Sovremennye problemy zdravookhraniya i meditsinskoy statistiki*. 2021;1:130-41 (in Russian)]. DOI:10.24411/2312-2935-2020-00115
- Alves Do Rego C, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Features of aquaporin-4, myelin oligodendrocyte glycoprotein and double-seronegative-mediated subtypes. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):458-70. DOI:10.1016/j.neuro.2018.02.084
- Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):385-94. DOI:10.1097/WCO.0000000000000694
- Román GC, Gracia F, Torres A, et al. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). *Front Immunol*. 2021;12:653786. DOI:10.3389/fimmu.2021.653786
- Симанов Т.О., Елисеева Д.Д., Аскарова Л.Ш., Захарова М.Н. Спектр заболеваний оптиконевромиелита. Материалы 4-го Всероссийского конгресса с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (Нижегород 24–26 сентября 2020 г.). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7-2):154-5 [Simaniv TO, Eliseeva DD, Askarova LSh, Zakharova MN. A spectrum of diseases of optioneuromyelitis. Materials of the 4th all-Russian congress with international participation "Multiple sclerosis and other demyelination diseases" (Nizhny Novgorod 24–26 sept. 2020). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(7-2):154-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2020120072107
- Giraldo PGS, Garcia OJG. Immune-Mediated Disorders Affecting the Spinal Cord and the Spine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(1):3. DOI:10.1007/s11910-020-01088-6
- Бакулин И.С., Симанов Т.О., Коновалов Р.Н., Захарова М.Н. Поражение area postrema как причина неукротимой тошноты и рвоты при заболеваниях оптикомиелитного спектра (наблюдение из практики). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10-2):20-3 [Bakulin IS, Simaniv TO, Kononov RN, Zakharova MN. Area postrema lesion as a cause of intractable nausea, vomiting and hiccups in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10-2):20-3 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201711710220-23
- Коваленко В.В., Жданович В.Н., Стрижак И.В. Функциональная анатомия продолговатого мозга: учебно-методическое пособие. Гомель: Гомельский государственный медицинский университет, 2007 [Kovalenko VV, Zhdanovich VN, Strizhak IV. Funktsional'naiya anatomiiya prodolgovatogo mozga: uchbenno-metodicheskoe posobie. Gomel: Gomelskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, 2007 (in Russian)].

23. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. Пер. с англ. М.: Медицина, 1983 [Bredberi M. The concept of a blood-brain barrier. Per. s angl. Moscow: Meditsina, 1983 (in Russian)].
24. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника. Пер. с англ. А.Н. Беловой, В.Н. Григорьевой, Б.Л. Лихтермана. Под научн. ред. проф. Л. Лихтермана. М.: Вазар-Ферро, 1995; с. 7-19 [Duus P. Topicheskiy diagnoz v nevrologii. Anatiomiya. Fiziologiya. Klinika. Per. s angl. Belovoy AN, Grigorevov VN, Likhtermans BL. Pod nauch. red. prof. L. Likhtermans. Moscow: Vazar-Ferro, 1995; p. 7-19 (in Russian)].
25. Стариков А.С. Оценка хорейческого гиперкинеза с позиций теории мышечных веретен. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2011;3(29):34-44 [Starikov AS. Otsenka khoreicheskogo giperkineza s pozitsiy teorii myshechnykh vereten. *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2011;3(29):34-44 (in Russian)].
26. Roobol TH, Kazzaz BA, Vecht CJ. Segmental rigidity and spinal myoclonus as a paraneoplastic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(5):628-31. DOI:10.1136/jnnp.50.5.628
27. Хафизова И.Ф., Залылова З.А., Баранова Е.А., и др. Спинальная сегментарная миоклония при рассеянном склерозе (наблюдение из практики). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2-2):48-54 [Khafizova IF, Zalyalova ZA, Baranova EA, et al. Spinal segmental myoclonus in multiple sclerosis (case report). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2-2):48-54 (in Russian)].
28. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(4):e1014. DOI:10.1212/NXI.0000000000001014
29. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1135-40. DOI:10.1136/jnnp.2003.034447
30. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:22. DOI:10.1186/1750-1172-2-22
31. Чертоусова А.Е., Черникова И.В. Паранеопластические синдромы в неврологии. *Нервные болезни*. 2018;1:32-8 [Chertousova AE, Chernikova IV. Paraneoplasticheskie sindromy v nevrologii. *Nervnye bolezni*. 2018;1:32-8 (in Russian)]. DOI:10.24411/2071-5315-2018-11995
32. Sepúlveda M, Sola-Valls N, Escudero D, et al. Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies. *Mult Scler*. 2018;24(13):1753-9. DOI:10.1177/1352458517731914
33. Sudo A, Chihara N, Takenaka Yu, et al. Paraneoplastic NMOSD associated with EG junction adenocarcinoma expressing unprotected AQP4. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5(5):e482. DOI:10.1212/NXI.0000000000000482
34. Yuan J, Jia Z, Qin W, Hu W. Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder associated with breast cancer. *Clin Interv Aging*. 2019;6(14):1039-44. DOI:10.2147/CIA.S202102
35. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А., и др. Иммуноterapia метастатической меланомы вчера, сегодня, завтра. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(11):22-8 [Zhukova NV, Orlova RV, Kaledina EA, et al. Immunotherapy of metastatic melanoma yesterday, today, tomorrow. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(11):22-8 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-11-22-28

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Поражение лицевого нерва как осложнение криодеструкции базальноклеточного рака кожи лица

Н.А. Огнерубов✉

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия

Аннотация

Обоснование. Рак кожи является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, представляя актуальную проблему современного здравоохранения. Опубликованные данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости в последние 50 лет, ежегодно она увеличивается в среднем на 3–10%. Распространенность рака кожи зависит от ряда факторов: генетические, воздействия внешней среды, возраст, профессия. Варианты лечения базальноклеточного рака кожи включают хирургический метод, лучевую терапию, фотодинамическую терапию, местную химио- и иммунотерапию, радиоволновую терапию, криохирургию, лазерную и таргетную терапию. Среди них криохирургия – эффективный, технически простой и недорогой метод лечения, доступный в амбулаторных условиях при ряде доброкачественных, предраковых и злокачественных опухолей кожи. Однако применение криохирургии сопровождается развитием различных осложнений.

Цель. Представить случай ятрогенного повреждения лицевого нерва при криохирургии базальноклеточного рака кожи лица.

Материалы и методы. Пациент, 69 лет, которому в апреле 2019 г. в областном онкологическом диспансере был поставлен диагноз: рак кожи околоушной области слева, I стадия cT1N0M0, узловой вариант. Цитологически – базальноклеточный рак. Опухоль размером 1,6×2 см располагалась на уровне мочки уха. Выполнена криодеструкция методом распыления двойным замораживанием по 30 с, время оттаивания – 60 с. Пациент во время и по окончании лечения на протяжении 7 дней отмечал резкую боль в зоне вмешательства, поэтому принимал анальгетики. На 8-й день появились асимметрия лица слева, опущение угла рта и невозможность прикрыть глаз. Больной обратился к невропатологу, установлен диагноз «поражение лицевого нерва слева», в связи с чем пациент длительно, на протяжении нескольких месяцев получал консервативное лечение в стационарном и амбулаторном режимах с некоторым улучшением.

Результаты. Полного функционального восстановления не произошло. Рана заживала под струпом с мокнутием на протяжении 8 нед. При контрольном осмотре в апреле 2021 г. в области рубца выявлен местный рецидив, при цитологическом исследовании – базальноклеточный рак.

Заключение. Представленный случай свидетельствует о возможном риске повреждения лицевого нерва в месте его выхода на лицо при криохирургическом лечении рака кожи в этой области. При выборе метода лечения следует обращать внимание на локализацию опухоли с учетом опасных анатомических зон.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, криохирургия, осложнения, лицевой нерв, паралич

Для цитирования: Огнерубов Н.А. Поражение лицевого нерва как осложнение криодеструкции базальноклеточного рака кожи лица. Consilium Medicum. 2021;23(11):891–896. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201251

ORIGINAL ARTICLE

Facial nerve lesion as a complication of cryodestruction for facial basal cell carcinoma

Nikolai A. Ognerubov✉

Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia

Abstract

Background. Skin cancer is the most common malignant neoplasm which represents an important problem for modern health care. Published data show that the incidence is increasing over the past 50 years; by 3–10% annually. The prevalence of skin cancer depends on a number of factors: genetic, environmental influences, age, profession. Treatment options for basal cell skin cancer include surgery, radiation therapy, photodynamic therapy, local chemotherapy and immunotherapy, radio wave therapy, cryosurgery, laser therapy, and targeted therapy. Among them, cryosurgery is an effective, technically simple and inexpensive method of treatment available on an outpatient basis for a number of benign, precancerous and malignant skin tumors. However, the use of cryosurgery is accompanied by various complications.

Aim. To present a case of iatrogenic damage to facial nerve during cryosurgery for facial basal cell carcinoma.

Materials and methods. A 69-year-old patient who, in April 2019, was diagnosed with skin cancer of the left parotid region, stage I cT1N0M0, nodal variant at the regional oncological dispensary. Cytology showed basal cell carcinoma. The tumor, 1.6×2 cm in size, was located at the level of the earlobe. Cryodestruction was carried out by double freezing for 30 s, the thawing time was 60 s. During treatment and 7 days after treatment, the patient noted a sharp pain in the area of intervention, so he took analgesics. On the 8th day, the asymmetry of the face on the left, the drooping mouth and the inability to cover the eyes. The patient consulted a neurologist, he was diagnosed with facial nerve lesion on the left. For this disorder,

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача по КЭР ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ.
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Author ID: 632250

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Author ID: 632250

the patient received conservative inpatient and outpatient treatment for a long time (several months), as a result of which some improvement was observed.

Results. Complete functional recovery did not occur. The wound healed under a scab, with oozing, for 8 weeks. A follow-up examination in April 2021 revealed a local recurrence in the area of the scar, and a cytological examination revealed a basal cell carcinoma.

Conclusion. This case indicates a possible risk of damage to the facial nerve at the site of its exit on the face during cryosurgical treatment for skin cancer in this area. When choosing a method of treatment, attention should be paid to the localization of the tumor, given critical anatomical zones.

Keywords: basal cell skin cancer, cryosurgery, complications, facial nerve, paralysis

For citation: Ognerubov NA. Facial nerve lesion as a complication of cryodestruction for facial basal cell carcinoma. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):891–896. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201251

Введение

Немеланомный рак кожи является весьма распространенным злокачественным новообразованием, заболеваемость которым в последние годы значительно возросла на всех континентах. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. в мире зарегистрировано 1 198 073 новых случая заболевания – у 722 348 (60,3%) мужчин и 475 725 (39,7%) женщин. В структуре заболеваемости на долю немеланомного рака кожи приходится 6,2%. Он занимает пятое место после рака молочной железы, рака легких, колоректального рака и рака предстательной железы.

Стандартизованные показатели заболеваемости в мире у мужчин составили 15,1, а у женщин – 7,9 на 100 тыс. населения, соотношение мужчин и женщин – 1,5:1. Таким образом, имеет место преобладание лиц мужского пола [1]. Другие авторы считают, что рак кожи чаще наблюдается у женщин, причем у них болезнь протекает более агрессивно, чем у мужчин [2, 3].

Максимальное число заболевших – 586 575 (49%) наблюдалось в Северной Америке, в Европе число больных составило 356 180 (29,7%), в Азии – 87 400 (7,3%), в Латинской Америке и Карибском регионе – 71 319 (6%), в Океании – 69 922 (5,8%); табл. 1.

Максимальная заболеваемость немеланомным раком кожи отмечается в Австралии и Новой Зеландии, где мировой стандарт составил 138 на 100 тыс. населения, а у мужчин и женщин – 166,2 и 111,0 соответственно.

В 2020 г. от рака кожи в мире умер 63 731 больной. Соотношение мужчин к женщинам – 1,4:1, при этом на долю женщин приходилось 26 135 (41%) человек, а мужчин – 37 596 (59%).

Мировой стандарт смертности при немеланомных опухолях кожи равен 0,6 на 100 тыс. населения. Ее максимальные показатели наблюдались в Западной Африке – 1,1 на 100 тыс. населения, а в абсолютных цифрах – в Азии (см. табл. 1).

В России в 2018 г. немеланомные опухоли кожи диагностированы у 78 699 человек. Стандартизованный пока-

затель заболеваемости равен 27,46 на 100 тыс. населения. В структуре заболеваемости эти опухоли составили 10,2% у мужчин и 14,6% у женщин, т.е. отмечается преобладание у лиц женского пола. Средний возраст больных – 69,7 года. Стандартизованный показатель смертности – 0,48 на 100 тыс. населения [3].

Среди немеланомного рака кожи наиболее распространенным вариантом гистологического строения является базальноклеточная карцинома. На ее долю приходится 70–80% случаев. Чаще всего (до 85%) опухоль поражает кожу лица, а именно: нос, щеки, лоб, височную область, носогубную складку. Заболевание в основном встречается у лиц старше 59 лет [2, 4].

Для лечения рака кожи традиционно применяют хирургический метод, в том числе Mohs-хирургию, лучевую терапию, криохирургию, фотодинамическую терапию, радиоволновую хирургию, местную химио- и иммунотерапию, а в последние годы – таргетное лечение [4–7].

Среди перечисленных методов криохирургия прочно заняла свое место и пользуется особой популярностью у практических врачей, порой являясь методом выбора при лечении доброкачественных, предраковых и злокачественных опухолей кожи. Криохирургия имеет ряд преимуществ относительно хирургических методов лечения. Прежде всего, это безопасный и эффективный метод. Возможность его применения в амбулаторных условиях, у пожилых людей и лиц с наличием соматической патологии, а также у беременных и больных с противопоказаниями для хирургического вмешательства делает этот метод весьма привлекательным [5, 8, 9].

Криохирургия сопровождается развитием разнонаправленных осложнений, среди которых наибольшую угрозу представляет повреждение нервов. Частота и характер осложнений в последние годы практически не освещаются в литературе [5, 10].

В статье рассмотрен клинический случай: пациент, у которого при проведении криодеструкции по поводу базальноклеточного рака кожи околоушной области были

Таблица 1. Эпидемиология немеланомного рака кожи в мире (GLOBOCAN, 2020)

Регион	Заболеваемость		Смертность	
	абс.	%	абс.	%
Северная Америка	586 575	49	5385	8,4
Европа	356 180	29,7	12 679	19,9
Азия	87 040	7,3	27 765	43,6
Латинская Америка и Карибский регион	71 319	6	8065	12,7
Океания	69 922	5,8	1235	–
Африка	27 037	–	8602	13,5
Всего	1 198 073		63 731	

Рис. 1. Больной П., 69 лет, 2 года после криодеструкции. Рецидив опухоли в области рубца. Ниже мочки уха имеется изъязвление, покрытое корочками с экссудацией, размером 2×0,8 см, неправильной формы.



Рис. 2. Больной П., 69 лет, 2 года после криодеструкции. Рецидив опухоли в области рубца (вид сзади).



Рис. 3. Больной П., 69 лет, 2 года после криодеструкции. Поражение лицевого нерва. Выраженная асимметрия лица слева. Лагофthalm.



повреждены ветви лицевого нерва с развитием периферического паралича.

Цель исследования – представить случай ятрогенного повреждения лицевого нерва при криохирургии базально-клеточного рака кожи лица.

Клинический случай

Пациент П., 69 лет, обратился за медицинской помощью в апреле 2019 г. в областной онкологический диспансер с жалобами на наличие экзофитной опухоли кожи в области мочки уха слева, которая появилась около 6 мес назад. При объективном исследовании на уровне мочки уха слева обнаружена экзофитная опухоль в виде узелка размером 1,6×2 см, с изъязвлением. При цитологическом исследовании диагноза: рак опухоли – базальноклеточный рак. Установлен диагноз: рак кожи околоушной области слева, I стадия cT1N0M0, узловой вариант. Больному выполнена криодеструкция методом распыления двойным замораживанием по 30 с, время оттаивания – 60 с. Пациент во время и по окончании лечения на протяжении 7 дней отмечал резкую боль в зоне вмешательства, поэтому принимал анальгетики. На 8-й день появились асимметрия лица слева, опущение угла рта и невозможность прикрыть глаз. Больной обратился к невропатологу, установлен диагноз «поражение лицевого нерва слева», в связи с чем пациент длительно, на протяжении нескольких месяцев получал консервативное лечение в стационарном и амбулаторном режимах с незначительным улучшением. Полного функционального восстановления не произошло. Рана зажила под струпом с мокнутием на протяжении 8 нед.

Впервые для контрольного осмотра больной появился в апреле 2021 г. с жалобами на наличие изъязвления в области рубца под мочкой уха, с переходом на нее, с гнойным отделяемым и неприятным запахом. По словам

пациента, оно появилось 4 мес назад. В последнее время больной стал отмечать быстрый рост изъязвления. Объективно на уровне мочки уха слева в области рубца после

криодеструкции имеется изъязвление, покрытое корочками с экссудацией, размером 2×0,8 см, неправильной формы, с переходом на переднюю и заднюю поверхность мочки уха. Произведен соскоб. При цитологическом исследовании – базальноклеточный рак. Диагностирован рецидив опухоли (рис. 1, 2).

Больной консультирован невропатологом. Неврологический статус: сознание ясное; когнитивных нарушений нет; полностью ориентирован; диаметр зрачков симметричный; движение глазных яблок в полном объеме; нистагма нет; лицо асимметрично по периферическому типу слева: угол рта опущен, сглаженность кожи рта и носогубной складки, глазная щель расширена, конъюнктива раздражена, парез m. orbicularis oculi, лагофтальм; надбровный, роговичный и конъюнктивальный рефлекс слева снижены; симптом «паруса» положительный (рис. 3); глотание не нарушено; язык по средней линии; тонус мышц конечностей нормальный физиологический; парезов нет; сухожильные рефлексы симметричные; патологических знаков с верхних и нижних конечностей не выявлено; чувствительность в конечностях не нарушена; менингеальные знаки отрицательные; диагноз – поражение лицевого нерва слева.

По поводу рецидива пациенту проведена лучевая терапия с эффектом. Пациент жив, без признаков возврата заболевания.

Во время криодеструкции больному произведено ятрогенное повреждение двигательной порции лицевого нерва в месте его выхода, которое проецируется на 2 см ниже прикрепления нижнего конца ушной раковины или на уровне мочки уха.

Обсуждение

Криохирургия является эффективным, простым и недорогим методом лечения базальноклеточного рака кожи любых локализаций, включая туловище и конечности. Криохирургия связана с риском развития потенциальных осложнений, вероятность которых обусловлена несовершенством технической базы выполнения самой процедуры. Литературные сведения об этом вопросе весьма скудные. В основном метод освещен в период своего становления: предложены классификации, способы лечения осложнений и их профилактики. Так, R. Elton в 1983 г. в журнале *American Academy of Dermatology* опубликовал статью, посвященную осложнениям кожной криохирургии. Он предложил все осложнения криохирургии разделять на технические проблемы, вопросы, связанные с выбором пациента, развитием реакций немедленного и острого типа, а также краткосрочные реакции и долгосрочные осложнения. В работе R. Elton весьма подробно анализирует все виды осложнений, дает рекомендации по их устранению и профилактике, делая упор на усовершенствование техники выполнения процедуры. В весьма актуальна группа долгосрочных осложнений. Среди них автор выделяет псевдоэпителиоматозную гиперплазию послеоперационной криохирургической раны. Это осложнение является следствием глубокого замораживания. Наиболее серьезным осложнением криохирургии автор считает повреждение нервов. Нервная ткань весьма чувствительна к повреждению при криодеструкции. Однако оболочки нерва обладают некоторой устойчивостью. Для профилактики повреждений нервов автор предлагает соблюдать осторожность при работе в областях, где нервы располагаются поверхностно. К таким областям относятся боковые поверхности пальцев, угол нижней челюсти, заушная область, боковые стороны языка и локтевая ямка [10].

Вопрос о частоте повреждений нервов при криодеструкции в литературе носит характер единичных сообщений. Так, J. Mills и соавт. (1980 г.) описали три случая повреждения нервов области боковых поверхностей

пальцев кисти. Авторы считают, что наиболее подвержены повреждению чувствительные нервы кисти, общий малоберцовый нерв в области головки малоберцовой кости, локтевой нерв в области медиального надмыщелка плеча, а также над- и подглазничные нервы и ветви малоберцового нерва, иннервирующие тыл стопы. Клиническая картина повреждения нервов характеризуется появлением парестезий или анестезии в зоне иннервации, которые носят временный характер, но могут продолжаться на протяжении нескольких месяцев. Авторы предлагают для профилактики повреждений нервов поддвигать ткани под уязвимыми участками [11].

S. Burge и соавт. (1984 г.) в эксперименте и клинической практике показали, что некроз хряща после криохирургии имеет дозозависимый характер, в связи с чем в практической деятельности он встречается редко, поскольку применяются отработанные технологические режимы до 30 с. По мнению авторов, криохирургия является эффективным методом лечения поверхностных поражений кожи уха [12].

W. Cranwell и соавт. (2017 г.) указывают, что с помощью криохирургии можно лечить более 50 доброкачественных поражений кожи, а также предраковые заболевания и злокачественные опухоли. Авторы считают, что этот метод не подходит для образований с нечеткой границей, диаметром опухоли более 2 см и глубиной поражения более 3 мм, а также в случаях тесной связи с подлежащими тканями. Кроме того, рецидивирующие опухоли и образования, локализующиеся на внутренней стороне носа, веках, носогубной складке и коже преаурикулярной области, лучше всего лечить с помощью хирургического метода [5]. Эта статья практически единственная, где столь подробно изложены осложнения криохирургии. Авторы предложили выделять немедленные, краткосрочные и долгосрочные осложнения. Они включают в себя разные проявления как во время выполнения процедуры, так и по прошествии определенного времени. Немедленные осложнения представлены болью и кровотечением. Пигментные изменения в виде гипо- и гиперпигментации – это частые косметические осложнения после криохирургии. Гиперпигментация может продолжаться от 2 до 4 мес. Гипопигментация может быть необратимым осложнением криохирургии, она носит дозозависимый характер, чаще всего встречается на лице, и особенно у пациентов с темной кожей. Алопеция развивается при применении криохирургии в области волосистой части головы и на бороде. Формирование рубцов и контрактур является осложнением при длительном (более 30 с) контакте жидкого азота. Показано, что фибробласты и коллагеновые волокна устойчивы к холоду до 30 с, что позволяет сохранить волокнистую структуру ткани [13].

Для отдаленных осложнений криодеструкции характерна палитра разнообразных клинических проявлений. К ним следует отнести повреждения нервов при криодеструкции. Такое осложнение может развиваться при замораживании нервных стволов, которые расположены поверхностно в зоне вмешательства. В литературе имеются указания на повреждение нервов пальцев, заушного или малоберцового нерва [5, 10, 11]. До полного выздоровления может потребоваться длительное (до 18 мес) время, поэтому, по мнению этих авторов, пациенты должны быть проинформированы о возможности таких побочных эффектов при лечении в анатомически опасных зонах.

Приведенный клинический случай подтверждает вероятность повреждения при криодеструкции не только периферических нервов, но и ветвей черепно-мозговых нервов. В доступной литературе сведений, касающихся повреждений лицевого нерва при криохирургии, не обнаружено. Имеются лишь единичные сообщения об экспериментальном воздействии криохирургии на лицевой и периферические нервы [14–18].

Считается, что криодеструкция базальноклеточного рака в области лица и шеи может сопровождаться повреждением V и VII пары черепно-мозговых нервов в местах их выхода на лицо. К таким анатомически опасным зонам следует отнести линию выхода ветвей тройничного нерва и уровень мочки уха. При локализации опухолей в этих зонах криодеструкция не применима.

В настоящее время, несмотря на широкое применение криодеструкции для лечения базальноклеточного рака кожи, эффективность этого метода по сравнению с другими имеет некоторую неопределенность.

В 2018 г. С. Tchanque-Fossuo и соавт. опубликовали результаты систематического обзора по исследованию криотерапии в сравнительном анализе с другими методами лечения при базальноклеточном раке [9]. С этой целью они проанализировали 6 международных баз данных, в результате чего найдено 6 статей по рандомизированным клиническим исследованиям, конечные точки которых включали частоту развития рецидива рака, косметические результаты и время заживления. В этих работах изучались эффективность и безопасность криотерапии для лечения первичной поверхностной или узловой базальноклеточной карциномы. Оказалось, что эффективность и безопасность одной криотерапии или с выскабливанием при лечении первичного базальноклеточного рака были сопоставимы с фотодинамической терапией и хирургическим вмешательством, при этом криодеструкция уступала лучевой терапии по частоте рецидивов. Однако косметические результаты после фотодинамической терапии и хирургического вмешательства превосходили криотерапию.

Практически в самом первом клиническом исследовании оценивали эффективность лучевой терапии (частоту развития рецидива и косметический результат) у 49 пациентов и криотерапии у 44 больных. Через год в группе лучевой терапии рецидив выявлен только в 4% случаев по сравнению с 39% при криотерапии. В процессе динамического наблюдения ни в одной группе больных рецидивы не развились. При оценке косметического эффекта различий в группах не получено.

В многоцентровом европейском рандомизированном клиническом исследовании оценивали эффективность одного цикла фотодинамической терапии по сравнению с криодеструкцией при базальноклеточном раке у 115 пациентов, при этом опухоли локализовались на лице, шее, конечностях и туловище. Через 3 мес после лечения полный ответ наблюдался с одинаковой частотой в обеих группах и практически совпадал через 5 лет. Статистически достоверные различия отмечены при оценке косметических результатов через 3 мес и 5 лет. Авторы пришли к выводу, что фотодинамическая терапия имеет такую же эффективность, как и криотерапия, но с лучшим косметическим эффектом [19]. Еще в одном проспективном клиническом исследовании сравнивали результаты хирургического вмешательства и криотерапии с кюретажем опухоли у 103 пациентов с поверхностным и узловым базальноклеточным раком кожи в области головы и шеи. Конечные точки исследования включали частоту развития рецидива и косметические результаты. В группе криотерапии рецидивы развились у 3 больных в течение 1 года наблюдения, а при хирургическом лечении они отсутствовали. Косметический эффект в группе хирургического лечения достоверно был лучше по сравнению с криотерапией. Авторы пришли к выводу, что хирургический метод лечения остается предпочтительным при базальноклеточной карциноме [20].

Аналогичные результаты клинического исследования провели D. Kuijpers и соавт. (2007 г.), которые сравнивали хирургический метод лечения с криодеструкцией у 88 пациентов с базальноклеточным раком кожи. Местный рецидив через 5 лет в хирургической группе выявлен у 8,4% пациентов по сравнению с 19,6% при выскабливании

с криохирургией. Авторы предположили, что хирургическое вмешательство предпочтительнее хирургии с кюретажем [21].

Весьма интересные выводы сделали С. Tchanque-Fossuo и соавт. (2018 г.) после систематического обзора по использованию криотерапии базальноклеточного рака кожи. Авторы считают, что криотерапия при этом эквивалентна фотодинамической терапии, однако криотерапия с кюретажем опухоли сопоставима с хирургическим лечением. Лучевая терапия обладает более высокой эффективностью относительно криотерапии, но тем не менее оба вида лечения достигают одинакового косметического результата, в то время как с косметической точки зрения фотодинамическая терапия и хирургические вмешательства более предпочтительны, чем криотерапия [9].

Заключение

Криохирургия – эффективный терапевтический метод лечения базальноклеточного рака кожи независимо от локализации опухоли. Проведение криотерапии может сопровождаться развитием разных осложнений как непосредственно при выполнении процедуры, так и отсрочено. Наиболее грозным осложнением криохирургии является повреждение периферических и черепно-мозговых нервов. Рассмотрен случай поражения лицевого нерва при криодеструкции опухоли в проекции его выхода на лицо. Повреждение имеет необратимый характер. С целью профилактики поражения нервов криодеструкцию в зонах анатомического риска, к которым относятся места их проекций, не выполнять. При выборе метода лечения базальноклеточного рака кожи в области головы и шеи необходимо руководствоваться персонализированным подходом.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

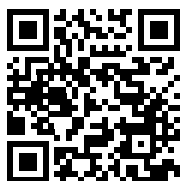
Литература/References

- Global Cancer Observatory (GCO). Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/17-Non-melanoma-skin-cancer-fact-sheet.pdf>. Accessed: 04.11.2021.
- Borzęcka-Sapko A, Siermontowski P, Mleczko M, Borzęcki A. Epidemiology of basal cell carcinoma – observations of one department. *Journal of Polish Hyperbaric Medicine and Technology Society*. 2020;71(2):55-66. DOI:10.2478/phr-2020-0011
- Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.Б. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GB Petrovoi. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMTs radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)].
- Baxter JM, Patel AN, Varma S. Facial basal cell carcinoma. *BMJ*. 2012;345:e5342. DOI:10.1136/bmj.e5342
- Cranwell WC, Sinclair R. Optimising cryosurgery technique. *Aust Fam Physician*. 2017;46(5):270-4.
- Огнерубов Н.А., Ветлова Е.Р., Родина Т.П. Экономическая оценка эффективности короткодистанционной терапии рака кожи. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2004;3(4):177-8 [Ognerubov NA, Vetlova ER, Rodina TP. Ekonomicheskaja otsenka effektivnosti korotkodistsionnoi terapii raka kozhi. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2004;3(4):177-8 (in Russian)].
- Панова А.Ю., Огнерубов Н.А. Современные подходы к лечению первично-множественного рака кожи. *Российский биотерапевтический журнал*. 2007;4(6):17-21 [Panova Alu, Ognerubov NA. Contemporary approach to the treatment of primary multiple skin cancer. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2007;4(6):17-21 (in Russian)].
- Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2003;29(6):566-71.
- Tchanque-Fossuo CN, Eisen DB. A systematic review on the use of cryotherapy versus other treatments for basal cell carcinoma. *Dermatol Online J*. 2018;24(11):13030/qt49k1c38t.
- Elton RF. Complications of cutaneous cryosurgery. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8(4):513-9. DOI:10.1016/s0190-9622(83)70057-5
- Millins JL, Fenske NA, Pierce D. Neurological complications of cryosurgery. *J Dermatol Surg Oncol*. 1980;6(3):207-9. DOI:10.1111/j.1524-4725.1980.tb00843.x

12. Burge SM, Shepherd JP, Dawber RPR. Effect of Freezing the Helix and the Rim or Edge of the Human and Pig Ear. *J Dermatol Surg Oncol*. 1984;10:816-9. DOI:10.1111/j.1524-4725.1984.tb01186.x
13. Shepherd JP, Dawber R. Wound healing and scarring after cryosurgery. *Cryobiology*. 1984;21(2):157-69. DOI:10.1016/0011-2240(84)90207-4
14. Trumble TE, Whalen JT. The effects of cryosurgery and cryoprotectants on peripheral nerve function. *J Reconstr Microsurg*. 1992;8(1):53-8;discussion 59-60. DOI:10.1055/s-2007-1006684
15. Baerthold W, Steinert R. Das Verhalten des nervus facialis bei kryochirurgischen eingriffen am Labyrinth. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd*. 1971;200(1):64-73. DOI:10.1007/bf00302190
16. Natiella JR, Carter JM, Gage AA, et al. Cryosurgery of rhesus monkey skin – evaluation of epidermal thickening and effect on elastic component. *Clin Exp Dermatol*. 1986;11(5):486-97. DOI:10.1111/j.1365-2230.1986.tb00496.x
17. Breidenach LM, Thomford N, Pace WG. Cryosurgery of Tumors Involving the Facial Nerve. *Arch Surg*. 1972;105(2):306-7. DOI:10.1001/archsurg.1972.04180080154025
18. Andrade JG, Dubuc M, Ferreira J, et al. Histopathology of Cryoballoon Ablation-Induced Phrenic Nerve Injury. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(2):187-94. DOI:10.1111/jce.12296
19. Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol*. 2008;18(5):547-53. DOI:10.1684/ejd.2008.0472
20. Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH, et al. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg*. 2000;26(8):759-64. DOI:10.1046/j.1524-4725.2000.ds00064.x
21. Kuijpers DIM, Thissen MRTM, Berretty PJM, et al. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33(5):579-87. DOI:10.1111/j.1524-4725.2007.33117.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU