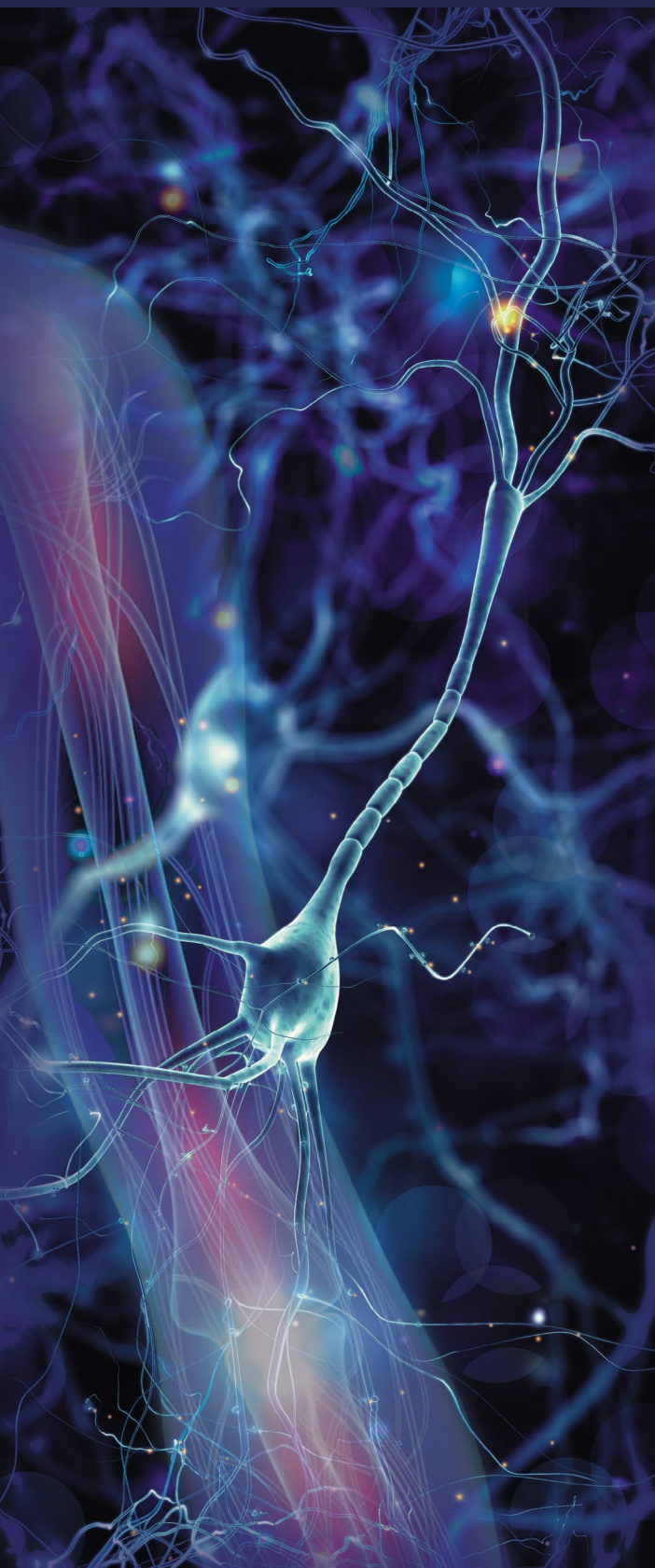


CONSILIUM MEDICUM

Том 24, №2, 2022

VOL. 24, No. 2, 2022

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Чистая клиническая выгода антикоагулянтной терапии с точки зрения невролога

Дифференциальный диагноз сосудистых когнитивных нарушений

Компьютерный анализ данных МРТ головного мозга в верификации болезни мелких сосудов и умеренного когнитивного расстройства

COVID-ассоциированные когнитивные нарушения

Предикторы эффективности применения эренумаба при хронической мигрени

Нутритивная поддержка у пациентов с инсультом

Послеоперационная реабилитация нейрохирургических пациентов, перенесших операцию на спинном мозге

Эффективность ипидакрина в комплексной терапии диабетической полиневропатии

Особенности пациентов с депрессией на ранних стадиях болезни Паркинсона

Клинический случай нейросифилиса у пациента с ВИЧ-инфекцией

Оптикомиелит, ассоциированный с наличием антител к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов

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

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2022, том 24, №2

Гусев Евгений Иванович,

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

Насонов Евгений Львович,

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

Крылов Владимир Викторович,

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

Федин Анатолий Иванович,

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

Яхно Николай Николаевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), 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: 33,8 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

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

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

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

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

Все права защищены. 2022 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

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@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Полина Правдикова

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Буки Веди»
117393, Москва,
ул. Профсоюзная, 56



CONSILIUM MEDICUM

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

VOL. 24, NO. 2, 2022

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

Editorial Board, Consilium Medicum, 2022, Volume 24, No. 2

Evgenii I. Gusev,

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

Vladimir V. Krylov,

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

Nikolai N. Iakhno,

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

Evgenii L. Nasonov,

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

Anatolii I. Fedin,

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

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

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 33 800 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

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

consilium.orscience.ru

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

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

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

All rights reserved. 2022.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

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

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

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@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Yulia Astrakhanseva

Literary editor-proofreader:
Polina Pravdikova

Design and layout:
Sergey Sirotnin

Printing House:
Buki Vedi
56 Profsoyuznaya st.,
Moscow, Russia



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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)
Свиштушкин 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 И ДИЕТОЛОГИЯ

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)
Минушкин 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)
Погожева А.В. профессор, д.м.н. (Москва)
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)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

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)

НЕВРОЛОГИЯ

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)
Демин 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)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

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)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

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)
Дедев 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

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
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)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Aida G. Gadzhigorieva, 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. Tsypin, 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)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

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

NEUROLOGY

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

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia V. Chebotareva, 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. Vigel, 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)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

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

	ОБЗОР
Чистая клиническая выгода (net clinical benefit) антикоагулянтной терапии с точки зрения невролога А.А. Кулеш	79
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Дифференциальный диагноз сосудистых когнитивных нарушений О.О. Мартынова, В.В. Захаров	85
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Компьютерный анализ данных магнитно-резонансной томографии головного мозга в верификации болезни мелких сосудов и умеренного когнитивного расстройства П.М. Крупенин, В.А. Перепелов, Е.М. Перепелова, С.П. Бордовский, И.С. Преображенская, А.А. Соколова, Д.А. Напалков, О.Н. Воскресенская	90
	ОБЗОР
COVID-ассоциированные когнитивные нарушения И.С. Преображенская	96
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Предикторы эффективности применения эренумаба при хронической мигрени Н.В. Ващенко	104
	СОБЫТИЯ
Экспертное мнение о влиянии нутритивной поддержки на функциональное восстановление и прогноз пациентов с инсультом и его осложнениями	108
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Послеоперационная реабилитация нейрохирургических пациентов, перенесших операцию на спинном мозге Д. Фанталис, С.П. Бордовский, И.С. Преображенская	110
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Особенности пациентов с депрессией на ранних стадиях болезни Паркинсона: поперечное наблюдательное исследование М.Р. Нодель, Г.Ж. Махмудова, И.Н.В. Нийноя, Д.В. Романов	118
	ОБЗОР
Эффективность ипидакрина в комплексной терапии диабетической полиневропатии О.Е. Зиновьева, П.Д. Егоров, А.И. Пенкина, С.С. Гусейнов	123
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Прогрессирование нейросифилиса у пациента с ВИЧ-инфекцией Д.В. Кузнецов, Л.Е. Кудрявцева, И.М. Корсунская	128
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Оптикомиелит, ассоциированный с наличием антител к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов А.К. Калашникова, Н.Л. Шеремет, Н.А. Андреева, Н.В. Жоржоладзе, И.А. Ронзина, А.А. Калошина	132

Contents

REVIEW

Net clinical benefit of anticoagulant therapy from a neurologist's perspective

Aleksey A. Kulesh

79

ORIGINAL ARTICLE

Differential diagnosis of vascular cognitive impairment

Olga O. Martynova, Vladimir V. Zakharov

85

ORIGINAL ARTICLE

Verifying small vessel disease and mild cognitive impairment with a computational magnetic resonance imaging analysis

Pavel M. Krupenin, Vsevolod A. Perepelov, Elena M. Perepelova, Sergey P. Bordovsky, Irina S. Preobrazhenskaya, Anastasiya A. Sokolova, Dmitry A. Napalkov, Olga N. Voskresenskaya

90

REVIEW

COVID-associated cognitive impairments

Irina S. Preobrazhenskaya

96

ORIGINAL ARTICLE

Erenumab efficacy predictors for chronic migraine

Nina V. Vashchenko

104

EVENTS

Expert opinion on the impact of nutritional support on functional recovery and prognosis in patients with stroke and its complications

108

ORIGINAL ARTICLE

Postoperative rehabilitation of neurosurgical patients after spinal cord surgery – results of our own study

David Fantalis, Sergey P. Bordovsky, Irina S. Preobrazhenskaya

110

ORIGINAL ARTICLE

Patients with depression in the early stages of Parkinson's disease: A cross-sectional observational study

Marina R. Nodel', Gyulnara Zh. Mahmudova, Ilmar Nikolas V. Niinoja, Dmitry V. Romanov

118

REVIEW

Ipidacrine efficacy in diabetic polyneuropathy complex treatment

Olga E. Zinovyeva, Pavel D. Egorov, Anna I. Penkina, Samir S. Guseinov

123

CASE REPORT

Progression of neurosyphilis in a patient with HIV-infection

Denis V. Kuznetsov, Lyudmila E. Kudryavtseva, Irina M. Korsunskaya

128

CASE REPORT

Optomyelitis associated with the presence of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein

Anastasiia K. Kalashnikova, Nataliia L. Sheremet, Natalia A. Andreeva, Nino V. Zhorzholadze, Irina A. Ronzina, Anna A. Kaloshina

132

Чистая клиническая выгода (net clinical benefit) антикоагулянтной терапии с точки зрения невролога

А.А. Кулеш✉

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

Аннотация

В статье применительно к инсульту рассмотрена концепция «чистой клинической выгоды» (net clinical benefit – NCB), роль прямых оральных антикоагулянтов во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта и NCB от их назначения. Представлены практические аспекты оценки NCB с точки зрения невролога с учетом таких факторов, как срок и тяжесть инсульта, особенности неврологического дефицита (выраженность резидуальных ограничений, дисфагия, двигательные нарушения и риск падений), нейровизуализационные характеристики инсульта (размер очага и геморрагическая трансформация) и сопутствующие неврологические заболевания (эпилепсия и деменция). Во всех указанных ситуациях применение оральных антикоагулянтов несет существенную клиническую пользу, что обосновывает недопустимость отказа в их назначении.

Ключевые слова: инсульт, фибрилляция предсердий, профилактика, прямые оральные антикоагулянты, чистая клиническая выгода

Для цитирования: Кулеш А.А. Чистая клиническая выгода (net clinical benefit) антикоагулянтной терапии с точки зрения невролога. Consilium Medicum. 2022;24(2):79–84. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201537

REVIEW

Net clinical benefit of anticoagulant therapy from a neurologist's perspective: A review

Aleksey A. Kulesh✉

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Abstract

In this article the concept of "net clinical benefit" (NCB) is considered in the context of stroke, the role of direct oral anticoagulants in secondary prevention of cardioembolic stroke and NCB from their prescription. Practical aspects of NCB evaluation from the neurologist's point of view are presented, taking into account such factors as stroke duration and severity, features of neurological deficit (severity of residual limitations, dysphagia, motor disorders and risk of falls), neuroimaging characteristics of stroke (focal size and hemorrhagic transformation) and concomitant neurological diseases (epilepsy and dementia). In all these situations, the use of oral anticoagulants has a significant clinical benefit, which justifies the inadmissibility of refusal to prescribe them.

Keywords: stroke, atrial fibrillation, prevention, direct oral anticoagulants, net clinical benefit

For citation: Kulesh AA. Net clinical benefit of anticoagulant therapy from a neurologist's perspective: A review. Consilium Medicum. 2022;24(2):79–84. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201537

Введение

Должен ли врач-невролог интересоваться вопросами назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) при фибрилляции предсердий (ФП)? Известно, что кардиоэмболический инсульт (КЭИ) на фоне ФП составляет примерно 1/4 в структуре причин ишемического инсульта (ИИ) [1]. При этом назначение ОАК на ранних сроках инсульта всегда представляет собой поиск равновесия между потенциальной пользой в виде снижения риска тромбоэмболических событий и потенциальным риском, связанным с геморрагическими осложнениями, в первую очередь, с учетом острого инсульта, церебральными. Данный баланс в настоящее время принято описывать понятием «чистая клиническая польза» (net clinical benefit – NCB), включающим наиболее серьезные события, которые относятся к эффективности и безопасности. Принципиально важно, что, если аргументы в пользу назначения ОАК с точки зрения профилактики тромбоэмболических событий могут быть высказаны кардиологом, суждение о безопасности данного назначения с учетом особенностей инсульта у конкретного пациента относится к компетенции невролога.

Что такое NCB применительно к инсульту?

У пациентов с ФП польза от снижения риска ИИ, системной эмболии и инфаркта миокарда должна быть соотнесена с потенциальным повышением риска геморрагических событий, включая внутричерепные кровоизлияния, что не просто сделать в условиях клинической практики. Известно, что в отсутствие антикоагулянтов частота повторного ИИ в первые 14 дней варьирует от 0,5 до 1,3% в день [2], тогда как риск геморрагической трансформации (ГТ) может достигать 58% при больших инфарктах [3]. Важно отметить, что клиническая значимость событий, характеризующих исход, неравнозначна, так как они отличаются по степени тяжести, инвалидизации и летальности. В частности, ОАК-ассоциированные внутримозговые кровоизлияния (ВМК) характеризуются существенно более высокой летальностью и инвалидизацией в сравнении с рецидивом КЭИ. С целью оценки этого баланса используют показатель NCB, включающий наиболее серьезные события по эффективности и безопасности. Применение NCB при инсульте представляется особенно актуальным как раз вследствие необходимости комплексной оценки риска рецидива ИИ и ГТ [4–6].

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.), Wagner Perm State Medical University. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Какова роль прямых ОАК во вторичной профилактике КЭИ?

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 доказали преимущества прямых ОАК (ПОАК) по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) в снижении риска инсульта и системной эмболии на 19% за счет уменьшения частоты геморрагического инсульта на 51%, а также в уменьшении смертности на 10% [7].

В РКИ ARISTOTLE (n=18 201) в течение 1,8 года наблюдения показано, что апиксабан превосходит варфарин в отношении частоты инсультов и системной эмболии (1,27% vs 1,60% – снижение риска на 21%), а также частоты кровотечений (2,13% vs 3,09% – снижение риска на 31%). Среди ПОАК только апиксабан превосходил варфарин по 4 ключевым показателям снижения риска: в отношении инсульта, в том числе повторного; системной эмболии; больших кровотечений и общей смертности [8]. Данные реальной клинической практики показывают, что во вторичной профилактике КЭИ риск больших кровотечений значительно ниже у апиксабана в сравнении с варфарином, дабигатраном и ривароксабаном. Риск ВМК также существенно ниже для апиксабана, чем для варфарина и ривароксабана (46 и 54%) и сопоставим с ацетилсалициловой кислотой. Кроме того, прием апиксабана сопряжен с наименьшей опасностью желудочно-кишечных кровотечений, что имеет значение как в остром периоде КЭИ, так и в отдаленные сроки [9, 10].

Все ПОАК характеризуются большей NCB в сравнении с варфарином [5, 6, 11, 12]. При этом комбинированный исход «ишемический + геморрагический инсульт» снижается для апиксабана и дабигатрана в дозе 150 мг, а исход «ишемический инсульт + системная эмболия + инфаркт миокарда + геморрагический инсульт + большие кровотечения» – для апиксабана и эдоксабана (недоступен в Российской Федерации) [6]. Данные реальной клинической практики свидетельствуют, что ПОАК отличаются от АВК более высокой NCB у пациентов 75 лет и старше (за счет снижения риска больших кровотечений) [13], 85 лет и старше [14], а также у пациентов с сахарным диабетом [15].

При анализе данных системы Medicare (США, n=198 321) показано, что у пациентов 65 лет и старше апиксабан в сравнении с варфарином характеризуется меньшим риском инсульта/системной эмболии, больших кровотечений и высокой NCB. У других ПОАК не было выявлено преимуществ одновременно по всем указанным параметрам [16]. Известно, что NCB при приеме ОАК снижается с возрастом: для типичного пациента польза от приема варфарина становится минимальной после 87 лет, тогда как при приеме апиксабана – на 5 лет позднее [17].

Изучение данных реальной клинической практики (n=1361) продемонстрировало, что в сравнении с АВК апиксабан ассоциирован с наибольшим среди ПОАК снижением риска больших кровотечений и смертности. В отношении желудочно-кишечных кровотечений только при использовании апиксабана наблюдалось существенное уменьшение риска по сравнению с АВК, при этом величина снижения превзошла показатель, продемонстрированный в РКИ ARISTOTLE. В результате апиксабану была присуща наибольшая NCB – 2,64 (95% доверительный интервал – ДИ 2,34–2,96) [18]. Наконец, в соответствии с метаанализом J. Zhang (2021), включившим данные 60 292 пациентов (в том числе из 7 РКИ), апиксабан характеризуется наиболее благоприятным среди всех ПОАК профилем эффективности–безопасность [19].

Каковы практические аспекты оценки NCB с точки зрения невролога?

Срок и тяжесть КЭИ

В наблюдательном многоцентровом исследовании RAF-NOACs (n=1127, внутривенный тромболизис почти у 1/3 па-

циентов, преобладали инфаркты малого и среднего размера, 80% пациентов получили ПОАК, средний старт на 7–8-е сутки) показано, что у пациентов с КЭИ лечение ПОАК ассоциировано с 5,2% комбинированной частотой ишемических и геморрагических событий (инсульт, транзиторная ишемическая атака, клинически явная системная эмболия, клинически явное ВМК, большие экстрацеребральные кровотечения) в продолжение 90 дней. ВМК развилось у 1,6% пациентов. При этом наиболее оптимальным с точки зрения NCB временным интервалом для назначения ПОАК являются 3–14-е сутки (комбинированный исход у 2,1% пациентов), тогда как более раннее или более позднее назначения сопряжены со значительным снижением NCB [20].

В наблюдательном исследовании S. Yoshimura и соавт. (n=686, Япония) показано, что раннее назначение апиксабана (раньше чем через 48 часов) при ИИ вследствие окклюзии крупной артерии у пациентов с ФП так же безопасно, как и более поздняя инициация. Средний результат по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, Шкала инсульта национального института) в исследовании составил 14 баллов, внутривенный тромболизис получили 39% пациентов, эндоваскулярное лечение – 52% пациентов, ГТ развилась у 16,3% больных [21]. В наблюдательном исследовании A. Alrohim и соавт. (n=100, Канада, Саудовская Аравия) продемонстрирована безопасность раннего назначения апиксабана (в среднем через 2 дня) при нетяжелом КЭИ (средний объем инфаркта – 4 мл) [22].

Подходы к назначению ПОАК в зависимости от инициальной выраженности неврологического дефицита подробно рассмотрены в статье А.А. Кулеш [23] и основываются на правиле Динера «1–3–6–1» [24]. В 2022 г. опубликовано правило «1–2–3–4» (назначение ПОАК на 1-й день после транзиторной ишемической атаки, на 2-й день после легкого инсульта с NIHSS<8, на 3-й день после умеренного инсульта с NIHSS от 8 до 15 и на 4-й день после тяжелого инсульта с NIHSS>15), которое базируется на анализе регистров SAMURAI и RELAXED (n=1797, Япония) с последующей валидацией на европейских когортах RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP, LONGTERM, Erlangen Registry и Verona Registry Investigators (n=2036).

В валидационных когортах частота развития ИИ (2,4% vs 2,2%) и внутримозгового кровоизлияния (0,2% vs 0,6%) через 90 дней не отличалась при раннем и отсроченном старте [25]. Ранее при анализе когорты CROMIS-2 (n=1355) было показано, что быстрый старт ОАК (0–4 дня) не отличается в терминах NCB от более позднего назначения препаратов (5 дней или более) [26]. С учетом радикальности данного подхода его имплементацию в клиническую практику необходимо проводить с осторожностью, однако результаты исследования однозначно свидетельствуют о перспективности раннего назначения ПОАК при КЭИ.

Особенности неврологического дефицита

Выраженный резидуальный неврологический дефицит. Клиническая картина КЭИ характеризуется выраженным инициальным неврологическим дефицитом, тяжелыми двигательными расстройствами вследствие поражения внутренней капсулы при окклюзии сегмента М1 средней мозговой артерии, частым нарушением высших мозговых функций (афазией, неглектом). Потенциально инвалидизирующими являются типичные кардиоэмболические синдромы: Валленберга–Захарченко и верхушки основной артерии [27, 28]. В случае позднего поступления или отсутствия возможности провести механическую тромбэктомию пациенты, как правило, имеют плохой функциональный исход, особенно при поражении левого полушария.

Однако даже реперфузионная терапия, являющаяся «золотым стандартом» лечения инсульта [29], при КЭИ не гарантирует благоприятного исхода: mRS (The modified Rankin Scale, модифицированная шкала Рэнкина) 0–2 балла

достигают лишь 37% пациентов, которым выполнен внутривенный тромболизис [30], и 42,2% пациентов после тромбэктомии [31]. В результате перед неврологом часто встает вопрос о целесообразности назначения ПОАК пациентам с выраженным резидуальным дефицитом и функциональными ограничениями.

В рамках подхода NCB очевидно, что польза от назначения ПОАК в данной ситуации заключается в первую очередь в предотвращении повторного инсульта, развитие которого неминуемо усугубит имеющийся функциональный дефицит, что потребует большей поддержки пациента окружающими, снижения риска системной эмболии и смерти, однако по сравнению с пациентами, которые имеют меньший функциональный дефицит, нет оснований ожидать повышения частоты кровотечений. В подтверждение этой мысли свидетельствуют данные швейцарского регистра (n=801, средний возраст пациентов 80 лет), продемонстрировавшие, что NCB (композитный исход в виде повторного инсульта, больших кровотечений и смерти) от назначения ПОАК у пациентов с ФП и недавним инсультом сохраняются даже при наличии инвалидизации и зависимости от окружающих (mRS 3–5 после выписки из стационара) [32].

Дисфагия. Дисфагия наблюдается у 42–67% пациентов в первые 3 дня после инсульта и у 11–50% пациентов через 6 мес и является независимым предиктором плохого функционального исхода и утраты независимости. Основные факторы риска развития постинсультной дисфагии включают пожилой возраст, тяжелый инсульт, поражение ствола и подкорковых отделов, а также ФП [33–35]. Для своевременной диагностики дисфагии всем пациентам с инсультом проводят скрининговую оценку глотания при поступлении, консультацию логопеда; средний медицинский персонал при дальнейшем кормлении осуществляет регулярный мониторинг глотания [36]. В случае выраженной дисфагии, которая не может быть скорректирована маневрами или изменением фактуры пищи, необходимо обеспечить по возможности более раннее начало энтерального питания через назогастральный зонд (в ближайшие 24 ч).

К сожалению, в практике выраженная дисфагия и mRS $\geq$ 4 баллов являются факторами риска неназначения ОАК [37], хотя введение через назогастральный зонд не влияет на биодоступность апиксабана и ривароксабана [38, 39]. У 3/4 пациентов с инсультом дисфагия разрешается в течение 7–14 дней, что обосновывает временное использование назогастрального зонда. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма 2018 г., если прогнозируется длительное сохранение нарушений глотания ($\geq$ 28 дней), целесообразна чрескожная эндоскопическая гастростомия, выполненная в стабильную клиническую фазу инсульта (на 14–28-й день) [40]. В исследовании ORIGAMI показано, что введение измельченного эдоксабана через гастростому, по-видимому, эффективно и безопасно [41].

Двигательные нарушения и риск падений. Частота падений при инсульте составляет 14–65%. Большинство падений происходит в 1-ю неделю и после выписки при увеличении мобильности. Основные факторы риска падений – парез нижней конечности, атаксия, сенсорные нарушения (зрения, глубокой чувствительности), когнитивные расстройства и страх падений. Подходы к определению NCB пациентов, имеющих высокий риск падений вследствие двигательных нарушений или атаксии при инсульте, схожи с таковыми для пациентов с синдромом старческой астении (frailty).

Известно, что пациент должен упасть 295 раз, чтобы риск развития субдуральной гематомы превысил пользу от назначения АВК [42]. Можно предположить, что показатель «number needed to fall» для ПОАК будет еще выше.

В исследовании ARISTOTLE пациенты с падениями в анамнезе были старше и чаще имели деменцию и цереброваскулярные заболевания. Они характеризовались повышенным риском больших кровотечений и внутричерепного кровоизлияния, а также смерти, однако безопасность и эффективность апиксабана в сравнении с варфарином не зависела от статуса падений. Ни у одного пациента не возникло субдурального кровоизлияния [43]. Таким образом, наличие неврологического дефицита, повышающего риск падений, не должно служить поводом для неназначения ПОАК или снижения его дозы. При этом необходимо использовать все доступные для снижения риска падений средства [40, 44].

Особенности инсульта

Инсульт с большим очагом. Для КЭИ характерен большой размер инфаркта мозга [45, 46], что обусловлено окклюзией крупной артерии. При этом размер инфаркта является важным предиктором развития ГТ, который составляет 22% при размере инфаркта 2–5 см и 58% при размере 5 см и более. Следует учитывать, что остаточный риск ГТ снижается до 10% на 6-й день при среднем размере очага и на 15-й день при больших очагах [3].

Геморрагическая трансформация. В 1-ю неделю инсульта у 9% пациентов и в целом у 10–40% пациентов [44] развивается ГТ (у 1/3 – паренхиматозная гематома) [47]. КЭИ является самостоятельным фактором риска развития ГТ [48]. Она возникает у 33,6% пациентов с КЭИ, которым выполнен внутривенный тромболизис, и у 1,3–6,3% имеет симптомный характер [30, 49]. Прием ОАК в предшествующие инсульту 7 дней не повышает риск развития ГТ у пациентов, получивших внутривенный тромболизис [50].

Среди ГТ лишь симптомные, представленные паренхиматозными гематомами, имеют значение в отношении исхода инсульта, однако любая ГТ может повлиять на тактику антитромботической терапии и тем самым на прогноз заболевания [51]. У большинства пациентов ГТ развивается в первые 4–6 дней инсульта без внутривенного тромболизиса и в первые 24 ч после реперфузионной терапии. При назначении ПОАК особую сложность представляет ранняя ГТ, которая развивается в первые 24–48 ч и может быть легко выявлена при контрольной нейровизуализации, а поздняя или отсроченная (после 24–48 ч), связанная с активностью тканевых матриксных металлопротеиназ и эндогенного rPA [48].

Важнейшее значение в профилактике ГТ имеет контроль артериального давления (АД) после внутривенного тромболизиса и/или тромбэктомии (ниже 180/105 мм рт. ст.), включая минимизацию его вариабельности [52]. Так, по результатам исследования ENCHANTED (2196 пациентов, которым проведен внутривенный тромболизис в стандартной или сниженной дозе, КЭИ у 13% пациентов), интенсивный контроль АД (систолическое АД 130–140 мм рт. ст.) в сравнении со стандартным подходом (систолическое АД <180 мм рт. ст.) не приводил к улучшению функционального исхода на 90-й день, однако сопровождался снижением частоты развития ГТ (14,8% vs 18,7%), что может иметь влияние при назначении ОАК [53]. Таким образом, индивидуализированный подход к контролю АД у пациентов с КЭИ может позволить избежать развития ГТ и в более ранние сроки назначить ПОАК.

Предполагается, что раннее назначение антикоагулянта может вызвать или усугубить ГТ [47], при этом развившаяся ВМК отличается более высокой летальностью в сравнении с рецидивом ИИ [1]. В когортах RAF и RAF-NOACs инициацию ОАК у пациентов без ГТ проводили в среднем через 12 дней, при наличии таковой – через 23 дня. Следует отметить, что у 39,4% пациентов отмечена пароксизмальная ФП и у 39,4% – большой очаг инфаркта. ГТ выявлена у 11% пациентов, у 29% – в виде паренхиматозной гематомы.

Отсрочка в 12 дней не привела к увеличению количества рецидивов ишемических событий на 90-й день: 4,9% vs 4,6% [54], однако в реальной практике необходимо учитывать степень выраженности ГТ.

Клинический случай

Пациент 63 лет в 2020 г. перенес ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии (рис. 1, а, диффузионная магнитно-резонансная томография) с полным регрессом неврологического дефицита. При обследовании выявлена пароксизмальная форма ФП, назначен ПОАК, который пациент не принимал. Внезапно 21 марта 2022 г. возникло нарушение зрения и неловкость в правой руке. Поступил в стационар через 12 ч от момента развития симптомов, NIHSS 2 балла (гемианопсия). Выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга (рис. 1, б, видны ранние признаки ишемии в бассейне левой задней мозговой артерии) и перфузионная КТ (рис. 1, с, – объем мозгового кровотока, рис. 1, d, – скорость мозгового кровотока, рис. 1, e, – максимальное время транзита контрастного препарата). Внутривенный тромболизис не проводили из-за неблагоприятного перфузионного профиля. Поскольку при первичной визуализации выявлена формирующаяся зона инфаркта достаточно большого размера, выполнена контрольная КТ (рис. 1, f) через 1 сут. Визуализирован инфаркт размером более 5 см с ГТ по типу геморрагического инсульта 1-го типа. Принято решение назначить апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день на 14-е сутки.

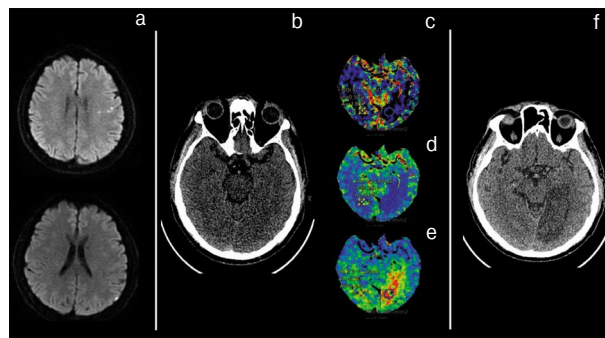
Сопутствующие неврологические заболевания

Эпилепсия. Эпилепсия развивается у 7–11,5% пациентов после инсульта, в частности у 3–6% после КЭИ [55–57]. Частота рецидивирующих неспровоцированных судорог после инсульта может достигать 71%, что требует назначения противоэпилептической терапии [58]. Особенности КЭИ, такие как кортикальные инфаркты, многоочаговое поражение и ГТ, дополнительно повышают риск развития постинсультной эпилепсии [59, 60]. Наличие постинсультной эпилепсии обязывает назначать ПОАК с особой осторожностью. Во-первых, это связано с тем, что генерализованный припадок повышает риск травмы головы и развития внутричерепного кровоизлияния, а также возникновения кровотечения в результате прикусывания языка [61]. Во-вторых, при назначении ПОАК необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия, так как многие противоэпилептические препараты (например, карбамазепин) являются индукторами печеночных ферментов и могут снизить эффективность ПОАК, тогда как другие (в частности, вальпроевая кислота) вследствие ингибирования печеночного метаболизма могут повышать риск кровотечений.

Примечательно, что вальпроевая кислота оказывает непредсказуемый эффект в отношении СУР3А4 [62]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации сердечного ритма 2021 г., карбамазепин не рекомендуется для совместного применения с дабигатраном и ривароксабаном; при назначении вместе с апиксабаном требуется осторожность, особенно в ситуации полипрагмазии; не рекомендуется назначение ПОАК вместе с вальпроевой кислотой [61]. Препаратом выбора у пациентов с постинсультной эпилепсией и ФП может быть леветирацетам [63]. В отношении коморбидности ФП и эпилепсии необходим междисциплинарный подход; по возможности целесообразно измерять концентрацию ПОАК в плазме [60].

Деменция. Прием ПОАК, в отличие от варфарина, не требует регулярного лабораторного контроля, что теоретически должно способствовать повышению приверженности антикоагулянтной терапии. Тем не менее комплаентность терапии ПОАК варьирует в зависимости от конкретного

Рис. 1. Клинический пример назначения ПОАК в остром периоде КЭИ.



препарата. Анализ 36 652 пациентов с ФП в Великобритании показал, что приверженность терапии (прием препарата в соответствии с назначенной врачом схемой) и ее постоянство (продолжение приема препарата) в течение 1 года составили 55 и 65% соответственно для всех ОАК. Среди изученных препаратов (АВК, апиксабана, дабигатрана, ривароксабана) апиксабан характеризовался наиболее высокими показателями приверженности терапии и ее постоянства [64].

По результатам метаанализа данных 594 784 пациентов с ФП, доля больных с хорошей приверженностью составляет 71% для апиксабана, 70% для ривароксабана и 60% для дабигатрана [65]. В другом метаанализе показано, что кратность приема ПОАК (1 или 2 раза в день) не влияет на показатели эффективности и безопасности терапии [66].

Поскольку ФП является одним из факторов риска деменции, назначение ОАК, в особенности ПОАК, может снижать данный риск [67]. В исследовании J. Steffel, представленном на конференции Европейской организации по инсульту 2021 г., показано, что ОАК уменьшает риск деменции на 12% через 1–2 года терапии; при этом величина снижения риска у пациентов 75 лет и старше достигает 16%. При назначении ПОАК пациенту с выраженными когнитивными нарушениями необходимо убедиться в его способности понимать необходимость приема препарата и корректно выполнять назначение. Для повышения приверженности могут использоваться недельные раскладки (коробки), напоминания и контроль со стороны родственников/ухаживающих лиц [61].

Выбор ПОАК с учетом NCB

В ретроспективном когортном исследовании W. Ray и соавт. (2021 г.) проанализированы данные более 581 тыс. пациентов реальной клинической практики с ФП в возрасте 65 лет и старше (база данных системы Medicare, США), которые в течение 4 лет получали терапию апиксабаном или ривароксабаном. Первичный исход оценивали по комбинации больших ишемических (инсульт/системная эмболия) и геморрагических (ВМК/другие интракраниальные кровоизлияния/фатальные экстракраниальные кровотечения) событий.

Исследование показало, что применение апиксабана ассоциировано со значительно меньшим риском наступления первичного комбинированного исхода по сравнению с применением ривароксабана (13,4 на 1 тыс. пациенто-лет vs 16,1 на 1 тыс. пациенто-лет) за счет снижения риска как ишемических, так и геморрагических событий. Важно, что преимущества апиксабана наблюдались при использовании как стандартной, так и сниженной дозы. Таким образом, с точки зрения NCB, а именно баланса пользы и риска, апиксабан представляется наиболее оптимальным ПОАК не только у пациентов в остром периоде КЭИ, но и в популяции ФП в целом [68].

Закключение

NCB является важной концепцией, предоставляющей интегральную оценку эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. Существенную роль в определении NCB от назначения ПОАК при КЭИ играет невролог: в его компетенцию входит измерение риска церебральных геморрагических осложнений, что особенно важно в остром периоде заболевания. ПОАК являются препаратами выбора во вторичной профилактике КЭИ.

Среди ПОАК апиксабан, возможно, обладает наибольшей NCB в остром периоде КЭИ в силу высокой безопасности, в том числе с точки зрения церебральных геморрагических осложнений. Наиболее значимые практические аспекты оценки NCB неврологом включают срок и тяжесть КЭИ, особенности неврологического дефицита (выраженность резидуальных ограничений, наличие дисфагии, двигательные нарушения и риск падений), особенности инсульта (размер очага и наличие геморрагической трансформации), сопутствующие неврологические заболевания (эпилепсия и деменция). Во всех указанных ситуациях назначение ПОАК обладает существенной клинической пользой, что обосновывает недопустимость отказа в их назначении.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):117-26. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30356-9
- Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke.* 1983;14(5):688-93. DOI:10.1161/01.str.14.5.688
- Muscarì A, Faccioli L, Lega MV, et al. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav.* 2020;10(1):e01497. DOI:10.1002/brb3.1497
- Towse A. Net clinical benefit: the art and science of jointly estimating benefits and risks of medical treatment. *Value Health.* 2010;13(Suppl. 1):S30-2. DOI:10.1111/j.1524-4733.2010.00753.x
- Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012;107(3):584-9. DOI:10.1160/TH11-11-0784
- Renda G, di Nicola M, De Caterina R. Net Clinical Benefit of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Phase III Atrial Fibrillation Trials. *Am J Med.* 2015;128(9):1007-14.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2015.03.034
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
- Diener HC, Hankey GJ, Easton JD, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl. 1):113-21. DOI:10.1093/eurheartj/suaa104
- Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, et al. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2018;49(1):98-106. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.018395
- Hsu JC, Hsieh CY, Yang YH, Lu CY. Net clinical benefit of oral anticoagulants: a multiple criteria decision analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124806. DOI:10.1371/journal.pone.0124806

- Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, et al. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(9):2494-503. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.017549
- Patti G, Pecun L, Lucerna M, et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(6):749-57.e5. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.12.036
- Polymeris AA, Macha K, Paciaroni M, et al; NOACISP-LONGTERM, Erlangen Registry, CROMIS-2, RAF, RAF-DOAC, SAMURAI-NVAF and Verona Registry Collaborators. Oral Anticoagulants in the Oldest Old with Recent Stroke and Atrial Fibrillation. *Ann Neurol.* 2022;91(1):78-88. DOI:10.1002/ana.26267
- Drogkakis S, Thomopoulos C, Kalos T, et al. Net clinical benefit of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with or without diabetes mellitus: A meta-analysis of outcome trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;182:109147. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109147
- Amin A, Keshishian A, Dina O, et al. Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(2):240-9. DOI:10.1007/s11239-019-01838-5
- Shah SJ, Singer DE, Fang MC, et al. Net Clinical Benefit of Oral Anticoagulation Among Older Adults With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(11):e006212. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006212
- Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, et al. Estimated Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Optimally Acenocoumarol Anticoagulated "Real-World" in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2018;122(5):785-92. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.05.012
- Zhang J, Wang X, Liu X, et al. Comparative effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(8):793-812. DOI:10.1007/s10654-021-00751-7
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007034. DOI:10.1161/JAHA.117.007034
- Yoshimura S, Uchida K, Sakai N, et al. Safety of Early Administration of Apixaban on Clinical Outcomes in Patients with Acute Large Vessel Occlusion. *Transl Stroke Res.* 2021;12(2):266-74. DOI:10.1007/s12975-020-00839-4
- Alrohim A, Buck B, Jickling G, et al. Early apixaban therapy after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *J Neurol.* 2021;268(5):1837-46. DOI:10.1007/s00415-020-10335-2
- Кулеш А.А. Сложные вопросы ведения пациента с фибрилляцией предсердий с точки зрения невролога. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(5):4-13 [Kulesh AA. Difficult issues in the management of patients with atrial fibrillation: a neurologist's point of view. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(5):4-13 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-5-4-13
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18(11):1609-78. DOI:10.1093/eurpace/ewu295
- Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al; SAMURAI, RELAXED, RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry and Verona Registry Investigators. Practical "1-2-3-4-Day" Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke.* 2022;STROKEAHA121036695. DOI:10.1161/STROKEAHA.121.036695
- Wilson D, Ambler G, Banerjee G, et al; Clinical relevance of Microbleeds in Stroke (CROMIS-2) collaborators. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(3):320-5. DOI:10.1136/jnnp-2018-318890
- Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):792-9 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Pathogenetic mechanisms of ischemic stroke: from verification to secondary prevention. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):792-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.11.201153
- Sacchetti DC, Furie K, Yaghi S. Cardioembolic Stroke: Mechanisms and Therapeutics. *Semin Neurol.* 2017;37(3):326-38. DOI:10.1055/s-0037-1603465
- Кулеш А.А. Сложные вопросы внутривенной тромболитической терапии при ишемическом инсульте. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):805-13 [Kulesh AA. Difficult questions of intravenous thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):805-13]. DOI:10.26442/20751753.2021.11.201143
- Zivanovic Z, Ostojic Z, Rajic S, et al. Outcome after intravenous thrombolysis in embolic stroke of undetermined source compared to cardioembolic stroke. *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(17-18):515-20. DOI:10.1007/s00508-020-01727-5
- Matusiewicz M, Cooray C, Rand VM, et al. Stroke Etiology and Outcomes after Endovascular Thrombectomy: Results from the SITS Registry and a Meta-Analysis. *J Stroke.* 2021;23(3):388-400. DOI:10.5853/jos.2021.00850
- Meya L, Polymeris AA, Schaedelin S, et al. Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients With Recent Stroke Who Are Dependent on the Daily Help of Others. *Stroke.* 2021;52(11):3472-81. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.03862

33. Cohen DL, Roffe C, Beavan J, et al. Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. *Int J Stroke*. 2016;11(4):399-411. DOI:10.1177/1747493016639057
34. Jones CA, Colletti CM, Ding MC. Post-stroke Dysphagia: Recent Insights and Unanswered Questions. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(12):61. DOI:10.1007/s11910-020-01081-z
35. Zhang L, Tang X, Wang C, et al. Predictive Model of Dysphagia and Brain Lesion-Symptom Mapping in Acute Ischemic Stroke. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:753364. DOI:10.3389/fnagi.2021.753364
36. Dziewas R, Michou E, Trapl-Grundschober M, et al. European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia. *Eur Stroke J*. 2021;6(3):LXXXIX-CXV. DOI:10.1177/23969873211039721
37. Vannucchi V, Moroni F, Grifoni E, et al. Management of oral anticoagulation in very old patients with non valvular atrial fibrillation related acute ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(1):86-93. DOI:10.1007/s11239-019-01972-0
38. Odell K, Costello J. Safety of Apixaban Administered via Nasogastric Tube. *Cardiology*. 2019;142(1):39. DOI:10.1159/000495577
39. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/euab065
40. Teasell R, Salbach NM, Foley N, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Rehabilitation, Recovery, and Community Participation following Stroke. Part One: Rehabilitation and Recovery Following Stroke; 6th Edition Update 2019. *Int J Stroke*. 2020;15(7):763-88. DOI:10.1177/1747493019897843
41. D'Amario D, Galli M, Cappannoli L, et al. Oral anticoagulants in fragile patients with percutaneous endoscopic gastrostomy and atrial fibrillation: the ORIGAMI pilot investigation. *Minerva Cardiol Angiol*. 2022. DOI:10.23736/S2724-5683.21.05903-2
42. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999;159(7):677-85. DOI:10.1001/archinte.159.7.677
43. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and history of fall in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med*. 2018;131(3):269-75e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.10.036
44. Winstein CJ, Stein J, Arena R, 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. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(6):e98-169. DOI:10.1161/STR.0000000000000098
45. Jung J-M, Kwon SU, Lee JH, Kang D-W. Difference in infarct volume and patterns between cardioembolism and internal carotid artery disease: focus on the degree of cardioembolic risk and carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(5):490-6. DOI:10.1159/000297965
46. Daneshvari NO, Johansen MC. Associations between cerebral magnetic resonance imaging infarct volume and acute ischemic stroke etiology. *PLoS One*. 2021;16(8):e0256458. DOI:10.1371/journal.pone.0256458
47. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249-56. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.510321
48. Thomas SE, Plumber N, Venkatapathappa P, Gorantla V. A Review of Risk Factors and Predictors for Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int J Vasc Med*. 2021;2021:4244267. DOI:10.1155/2021/4244267
49. Vaclavik D, Vilionskis A, Jatuzis D, et al. Clinical outcome of cardioembolic stroke treated by intravenous thrombolysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(3):347-55. DOI:10.1111/ane.12880
50. Kam W, Holmes DN, Hernandez AF, et al. Association of Recent Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With Intracranial Hemorrhage Among Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Alteplase. *JAMA*. 2022;327(8):760-71.
51. Hong JM, Kim DS, Kim M. Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke: Mechanisms and Management. *Front Neurol*. 2021;12:703258. DOI:10.3389/fneur.2021.703258
52. 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):11. DOI:10.1177/23969873211026998
53. Anderson CS, Huang Y, Lindley RJ, et al; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10174):877-88. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30038-8
54. Paciaroni M, Bandini F, Agnelli G, et al. Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Time to Initiation of Oral Anticoagulant Therapy and Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22):e010133. DOI:10.1161/JAHA.118.010133
55. Zou S, Wu X, Zhu B, et al. The pooled incidence of post-stroke seizure in 102 008 patients. *Top Stroke Rehabil*. 2015;22(6):460-7. DOI:10.1179/1074935715Z.000000000062
56. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, et al; Epistroke Group. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*. 2011;77(20):1785-93. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182364878
57. Stefanidou M, Das RR, Beiser AS, et al. Incidence of seizures following initial ischemic stroke in a community-based cohort: The Framingham Heart Study. *Seizure*. 2017;47:105-10. DOI:10.1016/j.seizure.2017.03.009
58. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J*. 2017;2(2):103-15. DOI:10.1177/2396987317705536
59. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):143-52. DOI:10.1016/S1474-4422(17)30404-0
60. Leung T, Leung H, Soo YO, et al. The prognosis of acute symptomatic seizures after ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(1):86-94. DOI:10.1136/jnnp-2015-311849
61. Steffel J, Collins R, Antz M, et al; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/euab065
62. Stöhlberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2016;126:98-101. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2016.06.003
63. Zöllner JP, Schmitt FC, Rosenow F, et al. Seizures and epilepsy in patients with ischaemic stroke. *Neurol Res Pract*. 2021;3(1):63. DOI:10.1186/s42466-021-00161-w
64. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. *Heart*. 2020;106(2):119-26. DOI:10.1136/heartjnl-2019-315307
65. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005969. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969
66. Mainbourg S, Chuchat M, Provencher S, et al; META-EMBOl group. Twice- or Once-Daily Dosing of Direct Oral Anticoagulants, a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021;197:24-32. DOI:10.1016/j.thromres.2020.10.011
67. Lee ZX, Ang E, Lim XT, Arain SJ. Association of Risk of Dementia With Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin Use in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;77(1):22-31. DOI:10.1097/FJC.0000000000000925
68. Ray WA, Chung CP, Stein CM, et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2021;326(23):2395-404. DOI:10.1001/jama.2021.21222

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Дифференциальный диагноз сосудистых когнитивных нарушений

О.О. Мартынова✉, В.В. Захаров

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

Аннотация

Обоснование. Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) занимают 2-е место после болезни Альцгеймера (БА) в структуре причин когнитивных нарушений (КН). Дифференциальный диагноз между СКН и БА не всегда прост и базируется на характерных клинических, нейропсихологических и нейрорадиологических особенностях заболеваний.

Цель. Представить дифференциальный диагноз между СКН и БА на примере клинического случая умеренных КН сосудистой этиологии.

Материалы и методы. Пациентка, 68 лет, с синдромом умеренных КН, которой было проведено нейропсихологическое исследование: краткая шкала оценки психического статуса, батарея тестов для оценки лобной дисфункции, Монреальский когнитивный тест, тест рисования часов, тест «12 слов», методика вербальных ассоциаций (литеральных и категориальных), тест прокладывания маршрута (А и В), тест символично-цифрового кодирования, сокращенный вариант Бостонского теста называния (40 изображений), EXIT-25, шкала депрессии Бека, госпитальная шкала тревоги и депрессии; нейровизуализация – магнитно-резонансная томография головного мозга в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, SWI.

Результаты. На основании клинических данных, результатов нейропсихологического тестирования и нейровизуализации, а также проведенного дифференциального диагноза с БА пациентке установлен диагноз «хроническая ишемия головного мозга, синдром умеренных КН по подкорковому типу». Назначена ноотропная терапия (холина альфосцерат), даны рекомендации по коррекции факторов риска.

Заключение. На данном клиническом примере рассмотрены основные различия между БА и СКН. Описаны особенности КН при СКН и БА, в том числе преобладание нарушений внимания и управляющих функций при СКН и нарушений памяти, прогрессирующих по закону Рибо, при БА; различия зрительно-пространственных и речевых функций при СКН и БА; наиболее надежные нейрорадиологические признаки СКН.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, сосудистые когнитивные нарушения, нейропсихологическое тестирование, внимание, управляющая функция, память, зрительно-пространственные расстройства

Для цитирования: Мартынова О.О., Захаров В.В. Дифференциальный диагноз сосудистых когнитивных нарушений. Consilium Medicum. 2022;24(2):85–89. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201520

ORIGINAL ARTICLE

Differential diagnosis of vascular cognitive impairment

Olga O. Martynova✉, Vladimir V. Zakharov

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

Abstract

Background. Vascular cognitive impairment (VCI), according to world statistics, is the second most common cause of cognitive impairment after Alzheimer's disease (AD). Differential diagnosis between the two most common nosological forms of cognitive impairment is not always simple and is based on the clinical characteristic, neuropsychological and neuroradiological features of the disease.

Aim. To present a differential diagnosis between VCI and AD using the example of a clinical case of vascular mild cognitive impairment.

Materials and methods. A 68-year-old female patient with mild cognitive impairment underwent a neuropsychological testing: the Mini-mental state exam, Frontal assessment battery, the MoCA-test, the Clock-Drawing Test, the 12 Words test, Verbal Association Technique (literal and categorical), The Trail making test (A and B), The digit symbol substitution test, The Boston naming test (40 images), EXIT-25, Beck Depression Scale, Hospital anxiety and depression scale; neuroimaging – magnetic resonance imaging in T1, T2, FLAIR, DWI, SWI sequence.

Results. On the basis of clinical data, the results of neuropsychological testing and neuroimaging, the differential diagnosis with AD, the patient was diagnosed with vascular mild cognitive impairment. Nootropic therapy (choline alfoscerate) was prescribed and recommendations on risk factors correction were given.

Conclusion. The article describes a patient with mild VCI. This case study discusses the main differences between AD and VCI that can be used as a basis for differential diagnosis. The features of cognitive impairments in VCI and AD are described, including the predominance of attention impairment, an executive function disorder in VCI and an impairment of memory progressing according to the Ribot's law in AD. Differences in visuospatial skills and language in VCI and AD are discussed. The most reliable neuroradiological signs of cerebrovascular diseases are described.

Keywords: Alzheimer's disease, vascular cognitive impairment, neuropsychological testing, attention, executive function, memory, visuospatial dysfunction

For citation: Martynova OO, Zakharov VV. Differential diagnosis of vascular cognitive impairment. Consilium Medicum. 2022;24(2):85–89. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201520

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мартынова Ольга Олеговна** – 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: oia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3016-540X

Захаров Владимир Владимирович – 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). E-mail: zakharovenator@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8447-3264

✉ **Olga O. Martynova** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: oia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3016-540X

Vladimir V. Zakharov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: zakharovenator@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8447-3264

Введение

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) являются 2-й по распространенности в популяции причиной когнитивных нарушений (КН) после болезни Альцгеймера (БА) [1]. Однако в Российской Федерации согласно статистическим данным за 2017 г. число пациентов с БА невелико, в то время как диагноз «хроническая ишемия мозга» имеют более 6,5 млн человек [2]. Складывается впечатление, что большое число пациентов с БА не получают правильного диагноза. Следует отметить, что прогноз и подходы к ведению пациентов с СКН и БА различны, что особенно важно на ранних стадиях этих заболеваний. При БА наиболее эффективны ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин; кроме того, в настоящее время ведется активная разработка новых лекарственных средств, влияющих на обмен β -амилоидного белка [3]. Для СКН первостепенное значение имеет коррекция факторов сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, гиперхолестеринемия, церебральный атеросклероз и др. [4, 5].

Таким образом, дифференциальный диагноз между БА и СКН на ранних стадиях имеет большое практическое значение. Однако трудности дифференциальной диагностики двух заболеваний заключаются в том, что обычный неврологический осмотр малоинформативен. Так называемая «очаговая микросимптоматика» (рефлексы орального автоматизма, повышение сухожильных рефлексов, незначительное изменение походки), которой уделялось большое внимание в прежнее время, является очень распространенным вариантом возрастной нормы и не помогает различить цереброваскулярное и нейродегенеративное заболевания. Поэтому современные специалисты в области когнитивных расстройств исходят из того, что точная нозологическая диагностика должна базироваться в первую очередь на нейропсихологических особенностях КН, а также на нейрорадиологических характеристиках и при возможности – на наличии или отсутствии биомаркеров предполагаемого нейродегенеративного заболевания [6–9].

Для верификации цереброваскулярного заболевания разработаны нейровизуализационные диагностические критерии STRIVE [9], согласно которым основными признаками сосудистого поражения мозга являются гиперинтенсивность белого вещества в T2- и FLAIR-режимах, лакунарные кисты и свежие лакунарные инфаркты, а также церебральные микрокровоизлияния. Но наличие цереброваскулярного заболевания не доказывает сосудистой природы КН, так как в пожилом возрасте нередкими являются сочетания сосудистого и нейродегенеративного заболеваний. Определить вклад сосудистого и нейродегенеративного поражений мозга можно, базировавшись на нейропсихологическом анализе клинических особенностей пациента. Так, при БА уже на ранних стадиях заболевания память страдает в значительной степени, причем характерна преимущественная заинтересованность недавней памяти (закон Рибо). При СКН мнестические расстройства выражены в существенно меньшей степени и даже на стадии деменции память страдает умеренно. СКН характеризуется наличием выраженной недостаточности внимания и управляющей функции (УФ), снижением темпа познавательной деятельности, однако для БА данные когнитивные симптомы нетипичны [4, 10, 11].

Цель исследования – представить дифференциальный диагноз между СКН и БА на примере клинического случая умеренных КН сосудистой этиологии.

Материалы и методы

Пациентка Б., 68 лет, по профессии пианист, закончила музыкальное училище по классу фортепиано, до пенсии работала директором музыкальной школы. При амбулаторном обращении предъявляла жалобы на частую забыв-

чивость, невнимательность, трудности концентрации, отсутствие «ясности» в голове, ощущение «мозгового тумана», суетливость, несобранность, некоторое необоснованное беспокойство и тревогу. Пациентка пришла на прием в сопровождении взрослой дочери, которая подтверждает, что ее мать действительно в последнее время стала невнимательной, у нее появились эмоциональная лабильность, плаксивость и некоторая «импульсивность» в поведении.

Анамнез жизни: раннее развитие без особенностей. Более 10 лет страдает АГ с максимальным повышением артериального давления (АД) до 180/110 мм рт. ст., для коррекции АД назначался периндоприл 5 мг, однако принимала его нерегулярно. Со слов пациентки и ее дочери, в 2016 г. перенесла острый эпизод нарушения речи по типу дизартрии с нарушением ходьбы длительностью около 1 ч, в связи с чем по экстренным показаниям госпитализирована в городскую больницу, выполнялась компьютерная томография – данных в пользу острого нарушения мозгового кровообращения не получено. Выписана с диагнозом транзиторной ишемической атаки (ТИА) в вертебробазилярном бассейне.

Проживает одна, социально-бытовые условия удовлетворительные. Имеет взрослую дочь. Отношения в кругу семьи хорошие. Наличие какой-либо психотравмирующей ситуации отрицает. Никогда не курила, алкоголем не злоупотребляет.

Наследственный анамнез: мать пациентки страдала АГ. Деменции, когнитивных или поведенческих расстройств, со слов пациентки, ни у кого из родственников не отмечалось.

При осмотре: рост – 160 см, масса тела – 91 кг, индекс массы тела – 35,5 кг/м² (ожирение 2-й степени). Физикальный осмотр по органам и системам не выявил клинически значимой патологии.

В неврологическом статусе: черепно-мозговые нервы интактны. Парезов нет, сухожильные рефлексы живые, симметричные, без расширения зон вызывания и патологических пирамидных знаков. Мышечный тонус в норме. Чувствительных нарушений нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно независимо от закрывания глаз. В позе Ромберга устойчива. Походка – без особенностей. Функции тазовых органов контролирует.

Нейропсихологическое исследование: контактна, несколько взволнованна, с трудом сосредоточивается. Правильно ориентирована в месте и времени, однако неточно называет сегодняшнее число. День недели, месяц, год и время года называет правильно. Монреальский когнитивный тест (MoCA-тест) – 23 балла (норма не менее 26). Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) – 26 баллов, что выше общепринятого показателя деменции (24 и менее). Познавательная деятельность протекает в замедленном темпе: тест прокладывания маршрута: часть А – 70 с (норма до 44 с) часть Б – 146 с (норма до 82 с) [12]; тест символьно-цифрового кодирования – 39 символов за 90 с, что не выходит за допустимые нормативы (норма не менее 45 символов). Память нарушена в легкой степени по неспецифическому типу, о чем говорят результаты теста «12 слов»: при непосредственном воспроизведении самостоятельно вспомнила только 6 слов, но с помощью подсказок припомнила еще 5. После отвлечения внимания на 2 мин: самостоятельно вспомнила 7 слов, с помощью подсказок – еще 3.

Речь интактна, хотя обращает на себя внимание снижение фонематической беглости речи (смогла назвать только 4 слова на букву «С») при сохранности семантической памяти (19 слов в пробе с названием животных). Ошибается при самостоятельном рисовании часов (рис. 1), но способна точно узнавать время по часам со стрелками. Тест ориентации линий Бентона выполнила без ошибок, что свидетельствует о сохранности зрительно-пространственного восприятия. Батарей тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД) – 11 баллов: ошибка в тесте на обобщение, множество ошибок в пробе «простая реакция вы-

Таблица 1. Результаты нейропсихологического исследования пациентки Б., 68 лет

Тест	Результат на момент осмотра	Нормативы
КШОПС, баллы	27	>24 (отсутствие деменции)
БТЛД, баллы	11	16–18
МоСА-тест, баллы	23	>26
Тест рисования часов, баллы	4	10
Тест прокладывания пути, с Часть А Часть Б	70 146	44 82
Тест символично-цифрового кодирования	39 символов	>45 символов
EXIT-25, баллы	11	<15
Тест «12 слов», баллы	21	>20
Тест рисования часов, баллы	6	10
Бостонский тест называния (40 слов)	4 фонематические подсказки, 2 категориальные	Без подсказок
Методика вербальных ассоциаций: • литеральных (буква «С») • категориальных (животные)	4 слова 19 слов	>12 слов >15 слов
Госпитальная шкала тревоги и депрессии, баллы	Тревога – 16, депрессия – 6	>11 – клинически выраженная тревога/депрессия
Шкала депрессии Бека, баллы	13	>13 – легкая депрессия (субдепрессия)

бора», не смогла выполнить пробу «усложненная реакция выбора». С целью более детального исследования УФ применен тест EXIT-25, результат 11 баллов, что соответствует нормативам (норма менее 15 баллов).

Проведено психометрическое исследование эмоциональной сферы с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии: тревога – 16 баллов, депрессия – 6 баллов. По шкале депрессии Бека пациентка набирает 13 баллов. Таким образом, пациентка имеет клинически значимый уровень тревоги и субклинический уровень депрессии.

Параклинические методы исследования: общие анализы крови и мочи, биохимический скрининг крови – без патологии. Уровень общего холестерина – 6,8 ммоль/л. Электрокардиография: признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА): атеросклероз БЦА (в устье левой внутренней сонной артерии – гиперэхогенная атеросклеротическая бляшка со стенозом по диаметру не более 15%). Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (рис. 2): умеренный перивентрикулярный лейкоареоз (Fascesaz II), множественные лакуны подкорковой локализации.

Количественные результаты нейропсихологического исследования пациентки приведены в табл. 1.

Результаты

Диагноз: хроническая ишемия головного мозга; синдром умеренных КН по подкорковому типу; гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, высокого риска; дислипидемия.

Назначена терапия: холина альфосцерат перорально по 400 мг 3 раза в сутки, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки, на ночь), статины (аторвастатин 20 мг 1 раз в сутки, вечером). Проведена беседа о необходимости постоянного приема антигипертензивной терапии, контроля АД и сердечного ритма с записью в дневник.

Обсуждение

Как известно, основными факторами риска развития СКН являются АГ, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение [5]. У нашей пациентки в анамнезе имеется длительная (более 10 лет) плохо контролируемая АГ с высокой степенью подъема АД – максимальные значения до 180 мм рт. ст. Важно подчеркнуть, что не проводилось адекватной терапии данного заболевания, так как пациентка нерегулярно принимала антигипертензивные препараты. Другим фактором развития сосудистого поражения головного мозга в данном клиническом случае является атеросклероз сосудов головного мозга, подтвержденный на дуплексном сканировании БЦА и гиперхолестеринемией. Пациентка в 2016 г. перенесла ТИА, что является несомненным доказательством наличия цереброваскулярного заболевания. Однако наличие такого заболевания не означает автоматически, что когнитивные расстройства у пациента носят сосудистый характер. Более того, БА и СКН имеют общие факторы риска [4, 13].

Наличие сосудистого поражения головного мозга у нашей пациентки также подтверждается данными МРТ, которые соответствуют нейровизуализационным критериям цереброваскулярного заболевания STRIVE [9]. Тем не менее связь несомненного и верифицированного цереброваскулярного заболевания с имеющимися когнитивными расстройствами нуждается в доказательствах, так как в пожилом возрасте нередким является сочетание сосудистого и дегенеративного патологических процессов. Важным аргументом в пользу той или иной природы когнитивных расстройств могут служить качественные особенности имеющихся КН.

У представленной пациентки диагностирован синдром умеренных КН, так как, по ее словам и словам дочери, имеется снижение когнитивных способностей, выходящее за пределы возрастной нормы, при сохранности повседневной активности [14]. Признанные скрининговые методики для выявления когнитивных расстройств, такие как МоСА-тест, БТЛД, при тестировании нашей пациентки выявляют отклонение от общепринятых норм, что также соответствует диагнозу умеренных КН [15].

Считается, что в структуре СКН преобладают уменьшение темпа познавательной деятельности (брадифрения) и недостаточность УФ [4, 10]. Снижение темпа познавательной деятельности проявляется тем, что больным требуется больше времени для запоминания и анализа информации, сложно переключать и поддерживать внимание, появляются трудности при выполнении разнонаправленных задач [5, 11, 16]. В результате снижается работоспособность, больные предъявляют жалобы на повышенную утомляемость, «неясность в голове», «мозговой туман» (англ. brain fog). Следует отметить, что именно описанные жалобы присутствуют у нашей пациентки.

В структуре когнитивного дефицита у нашей пациентки преобладают характерные для СКН признаки, такие как брадифрения и нарушения внимания. Это подтверждается в тестах, в которых фиксируется время выполнения задания. Например, в тесте прокладывания пути наглядно демонстрируется снижение темпа познавательной деятельности (часть А) и нарушение контроля (значительно большее увеличение времени выполнения части Б по сравнению с частью А) [12, 15]. Тесты на обобщение, тест рисования часов подтверждают наличие «лобной импульсивности»: пациентка в ответ на вопрос о сходстве между предметами озвучивала их отличия, допускала грубые ошибки при рисовании циферблата часов (рис. 1). Стоит отметить, что пациентка, несмотря на свое музыкальное образование, с трудом справлялась с тестами, где предлагалось «выстукивать ритм» (проба «простая реакция выбора» и «усложненная реакция выбора» в БТЛД). В ходе нейропсихологического тестирования отмечалась флюктуация

внимания – после «неудачно» выполненного теста пациентка собралась и следующее задание выполняла весьма неплохо, вероятно, именно с этим связаны результаты теста ЕХИТ-25, не выходящие за пределы нормы. Подобные флюктуации также считаются более характерными для СКН, а не для БА.

Другим типичным когнитивным симптомом СКН является недостаточность УФ. Под этим понимают способность индивида управлять своей познавательной деятельностью и поведением, ставить перед собой задачу и контролировать ее выполнение [4, 11, 10, 16]. В основе нарушения УФ лежит поражение лобных долей и/или подкорковых структур головного мозга и их связей. Клинически данные нарушения проявляются в трудностях в организации и планировании своей деятельности, снижении мотивации и контроля. Например, пациент немотивированно прекращает начатую деятельность, отвлекается на посторонние менее значимые стимулы, может многократно спонтанно менять тему в процессе речевого высказывания – так называемое резонерство. Снижается критика к своему состоянию и поведению, пациенты становятся склонными к принятию поспешных решений без оценки всех обстоятельств (лобная импульсивность). Внешне пациенты выглядят неряшливыми, неухоженными, появляются эмоциональная неустойчивость, раздражительность, утрачивается чувство дистанции при общении с другими людьми [4, 16]. Перечисленные симптомы у нашей пациентки отсутствуют, однако они характерны для более поздних стадий патологического процесса, в том числе для легкой деменции. Поэтому отсутствие данных симптомов не противоречит предполагаемому диагнозу СКН.

При БА в отличие от СКН первым и ведущим проявлением заболевания являются нарушения памяти на текущие или недавние события, в то время как воспоминания о давних событиях остаются сохранными, а иногда даже более яркими (закон Рибо). Иногда неусвоенная информация заменяется ложными воспоминаниями (конфабуляциями). По мере прогрессирования заболевания нарушается память и на отдаленные события, пациенты способны вспомнить лишь самые важные моменты в жизни [4, 7, 11, 16]. При СКН память страдает в меньшей степени даже на развернутых стадиях заболевания. Для СКН характерны трудности воспроизведения информации при относительной сохранности запоминания. Использование подсказок (литеральные или категориальные подсказки, множественный выбор) облегчает воспроизведение информации. Для дифференциальной диагностики нарушений воспроизведения и запоминания информации используют тест «5 (12) слов». Наша пациентка хорошо справилась с указанным тестом, вспомнив с подсказкой 11 слов сразу после заучивания и 10 – после 2-минутной интерференции. Это свидетельствует об отсутствии первичных расстройств запоминания, т.е. нарушения памяти не носят гипокампального характера.

Другими почти обязательными признаками БА являются зрительно-пространственные нарушения (ЗПН), которые, как правило, развиваются достаточно рано. ЗПН приводят к трудностям ориентации на местности, пользования общественным транспортом, особенно когда необходимо пользоваться схемами или картами, например в метро. По мере прогрессирования заболевания возможно развитие дезориентации даже в хорошо знакомых местах. В связи с этим пациенты часто теряются [4, 7, 11, 16]. В структуру СКН также входят ЗПН, однако данные нарушения выражены в значительно меньшей степени и являются по преимуществу вторичными, связанными с так называемой «лобной импульсивностью» [4, 11]. Дифференциальный диагноз между двумя видами ЗПН достаточно легко провести в пробах с рисованием объемных фигур (куб, стол с четырьмя ножками, дом) или часов. Пациенты с СКН, как правило, испытывают трудности

при выполнении задания по вербальной команде, но копирование рисунка не страдает. В тесте рисования часов пациенты могут испытывать трудности при рисовании циферблата, но обычно правильно располагают стрелки на готовом циферблате, могут узнавать время по часам со стрелками. Для СКН не характерна дезориентация на местности [4, 16]. Наша пациентка испытывала затруднения при самостоятельном рисовании, но узнавала время на показываемых часах со стрелками. У нее отсутствовали какие-либо признаки дезориентации на местности, тест ориентации линий выполнен без ошибок, что также свидетельствует о сохранности базисной пространственной функции, а следовательно, о преимущественно вторичном («лобном») характере трудностей в рисунке.

Характерной когнитивной особенностью БА является недостаточность номинативной функции речи, что проявляется трудностями называния предметов [4, 11]. У нашей пациентки Бостонский тест называния выполнен безупречно, а снижение фонематической ассоциативной активности можно объяснить общим снижением темпа познавательной деятельности, о чем говорилось выше. Важно отметить, что число категориальных ассоциаций (задание назвать как можно больше животных) у нашей пациентки оставалось в пределах нормы, что свидетельствует о сохранности семантической памяти, что также свойственно для СКН.

Кроме КН у нашей пациентки выявляются эмоциональные расстройства в виде тревоги и субклинической депрессии. Это достаточно типично для так называемых подкорковых КН, к которым относятся сосудистые расстройства. Предполагается, что когнитивные и эмоционально-поведенческие нарушения при цереброваскулярной патологии имеют общий патофизиологический механизм и связаны с дисфункцией лобно-подкорковых связей [17, 18]. Кроме того, когнитивные и эмоциональные нарушения взаимно усиливают друг друга. Так, при расстройствах УФ снижаются адаптационная возможность пациента, его социальная и профессиональная активность, что приводит к чувству неудовлетворенности жизнью, и, наоборот, невозможность в полной мере получать удовольствие от своей деятельности приводит к снижению мотивации [17].

Заключение

На основании всего изложенного мы считаем сосудистую природу КН в нашем случае доказанной.

Однако нередко даже тщательный нейропсихологический анализ не позволяет разрешить все имеющиеся дифференциально-диагностические трудности, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинический опыт и данные проведенных исследований свидетельствуют, что при позднем дебюте БА также нередко наблюдаются нарушения внимания и УФ, в том числе на достаточно ранних ее стадиях, что может вести к гипердиагностике СКН [19]. В то же время внимание и УФ большинством нейропсихологов признаются многомерными функциями, которые можно разложить на несколько составляющих, таких как когнитивная гибкость, мотивация, планирование, контроль и др. [20]. Разная локализация церебрального поражения позволяет предположить, что при БА и СКН внимание и УФ нарушаются по-разному. Уточнение особенностей нарушений УФ и внимания при БА и СКН может быть полезно для дифференциальной диагностики данных заболеваний, а также для оценки эффективности проводимого лечения.

В настоящее время мы проводим исследования особенностей нарушения внимания и УФ при СКН и БА. Планируется обследовать не менее 30 пациентов в каждой группе с помощью клинических, нейропсихологических и нейрорадиологических методов исследования. Будут использоваться следующие методики: КШОПС, БТЛД, МоСА-тест, тест

рисования часов, тест «12 слов», методика вербальных ассоциаций (литеральных и категориальных), тест прокладывания маршрута (А и В), тест символьно-цифрового кодирования, тест Струпа, тест на зрительную память Бентона, тест ориентации линий, сокращенный вариант Бостонского теста называния (40 изображений), EXIT-25, шкала депрессии Бека, госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала ситуационной и личностной тревоги Спилберга–Ханина. Всем пациентам также будет проводиться МРТ головного мозга в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, SWI. Результаты исследования будут представлены позже.

Следовательно, учитывая такую распространенность и социальную значимость БА и СКН, представляется крайне важным корректное проведение дифференциального диагноза между двумя заболеваниями с учетом качественных нейропсихологических особенностей когнитивного статуса.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), №01-21. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

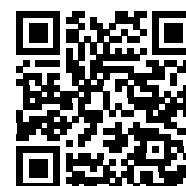
Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), №01-21. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008;7:812-26.
2. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистический сборник. 2017 год. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>. Ссылка активна на 05.01.2022 [Total morbidity of the adult population of Russia in 2017. Statisticheskij sbornik. 2017 god. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>. Accessed: 05.01.2022. (in Russian)].
3. Pais M, Martinez L, Ribeiro O, et al. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: new definitions and challenges. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(4):431-41. DOI:10.1590/1516-4446-2019-0735
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., и др. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011 [Yahno NN, Zaharov VV, Lokshina AB, et al. Demensii: rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: MEDpress-inform, 2011 (in Russian)].
5. Wang Z, Chen Q, Chen J, et al. Risk factors of cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(51):e28229. DOI:10.1097/MD.0000000000002829
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising of the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):734-46. DOI:10.1016/S1474-4422(07)70178-3
7. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9. DOI:10.1016/j.jalz.2011.03.008
8. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9. DOI:10.1016/j.jalz.2011.03.005
9. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
10. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders. *Alz Dis Assoc Dis*. 2014;28:206-18. DOI:10.1097/WAD.0000000000000034
11. Budson AE, Kowall NW. Handbook of Alzheimer's disease and other dementias. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2013.
12. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(2):203-14.
13. Litke R, Garcharna LC, Jiwani S, Neugroschl J. Modifiable risk factors in Alzheimer disease and Related dementias: a review. *Clin Ther*. 2021;43(6):953-65. DOI:10.1016/j.clinthera.2021.05.006
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
15. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации. М.: Минздрав РФ, 2020 [Kognitivnye rasstroistva u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta: klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (in Russian)].
16. Захаров В.В. Хроническая цереброваскулярная недостаточность. М.: МЕДпресс-информ, 2016 [Zakharov VV. Khronicheskaya tserebrovaskuliarnaya nedostatochnost'. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian)].
17. Вознесенская Т.Г. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Медицинский совет*. 2012;4:12-5 [Voznesenskaya TG. Depression in vascular diseases of the brain. *Meditsinskij sovet*. 2012;4:12-5 (in Russian)].
18. Verdelho A, Goncalves-Pereira M. Neuropsychiatric symptoms of cognitive impairment and dementia. neuropsychiatric symptoms of neurological disease. Springer: Springer International Publishing Switzerland, 2016. DOI:10.1007/978-3-319-39138-0
19. Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015;138(9):2732-49. DOI:10.1093/brain/awv191
20. Sudo FK, Amado P, Alves GS, et al. A continuum of executive function deficits in early subcortical vascular cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):371-80. DOI:10.1590/1980-57642016dn11-040006

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Компьютерный анализ данных магнитно-резонансной томографии головного мозга в верификации болезни мелких сосудов и умеренного когнитивного расстройства

П.М. Крупенин✉, В.А. Перепелов, Е.М. Перепелова, С.П. Бордовский, И.С. Преображенская, А.А. Соколова, Д.А. Напалков, О.Н. Воскресенская

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

Аннотация

Цель. Изучить возможности методов компьютерного анализа данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов с болезнью мелких сосудов (БМС).

Материалы и методы. Обследован 31 пациент с БМС на фоне фибрилляции предсердий. Данные МРТ в стандартных режимах изучены с применением подходов сегментации очагов (Lesion Segmentation Tool) гиперинтенсивного белого вещества (ГИБВ) и расчета толщины коры больших полушарий в Computational Anatomy Toolbox для Statistical Parametric Mapping 12 (пакет программного обеспечения) в среде MATLAB. Оценку когнитивного статуса осуществляли при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment) и батареи тестов для объективизации гиппокампальных расстройств и нарушений управляющего домена когнитивных функций.

Результаты. У 16 (52%) пациентов диагностировано умеренное когнитивное расстройство сосудистого генеза. Медианное значение по визуальной шкале Фазекас составило 2 и 2 балла, медианная доля внутричерепного объема, занимаемая фракцией ГИБВ – 0,07%. Доля внутричерепного объема, занимаемая ГИБВ, коррелировала с производительностью в тестах управляющего домена. Толщина коры ряда кластеров префронтального комплекса и височной извилины коррелировала с результатами когнитивного тестирования. Среди расчетных МР-маркеров БМС наибольшей положительной предиктивной ценностью в отношении умеренного когнитивного расстройства обладала толщина коры затылочной доли с площадью под кривой, составившей 70%; среди когнитивных тестов – вспоминание с категориальной подсказкой, площадь под кривой 3,8%.

Заключение. Полученные данные могут служить валидным инструментом для оценки характеристик белого и серого вещества головного мозга и установления ряда закономерностей когнитивного функционирования у пациентов с БМС.

Ключевые слова: болезнь мелких церебральных сосудов, умеренное когнитивное расстройство, компьютерные методы анализа данных магнитно-резонансной томографии, толщина коры, гиперинтенсивность белого вещества

Для цитирования: Крупенин П.М., Перепелов В.А., Перепелова Е.М., Бордовский С.П., Преображенская И.С., Соколова А.А., Напалков Д.А., Воскресенская О.Н. Компьютерный анализ данных магнитно-резонансной томографии головного мозга в верификации болезни мелких сосудов и умеренного когнитивного расстройства. Consilium Medicum. 2022;24(2):90–95. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201353

ORIGINAL ARTICLE

Verifying small vessel disease and mild cognitive impairment with a computational magnetic resonance imaging analysis

Pavel M. Krupenin✉, Vsevolod A. Perepelov, Elena M. Perepelova, Sergey P. Bordovsky, Irina S. Preobrazhenskaya, Anastasiya A. Sokolova, Dmitry A. Napalkov, Olga N. Voskresenskaya

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

Abstract

Aim. To illustrate capabilities of the computational brain magnetic resonance imaging (MRI) analyses on a small vessel disease (SVD) sample.

Materials and methods. Thirty-one patients underwent brain MRI in standard sequences. We used Lesion Segmentation Tool to assess white matter hyperintensities (WMH) volume and Computational Anatomy Toolbox to calculate cortical thickness. Both software plug-ins work within the Statistical Parametric Mapping 12 software for MATLAB. We also performed cognitive testing with the Montreal Cognitive Assessment test and tests to detect hippocampal and executive domain dysfunction.

Results. Sixteen patients had mild vascular cognitive impairment. The Median Fazekas scale score was 2 and 2 points. The median intracranial volume fraction occupied by the WMH was 0.07%. It correlated with the executive domain performance but not with cortical thickness. Cortical thickness within several clusters of the prefrontal complex and temporal lobe correlated with performance in cognitive tests. Among the computed MRI markers of the SVD, the occipital lobe cortical thickness had an area under the curve of 70%, and among the cognitive tests, the cued recall measure had an area under the curve of 73.8% to detect mild cognitive impairment.

Conclusion. The abovementioned metrics is a valuable tool to objectively estimate white and grey matter state in patients with small vessel disease. Performing those analyses helped to assess SVD properties in the sample further and register new correlations between MRI and cognitive markers.

Keywords: small vessel disease, mild cognitive impairment, computational magnetic resonance analysis, cortical thickness, white matter hyperintensities

For citation: Krupenin PM, Perepelov VA, Perepelova EM, Bordovsky SP, Preobrazhenskaya IS, Sokolova AA, Napalkov DA, Voskresenskaya ON. Verifying small vessel disease and mild cognitive impairment with a computational magnetic resonance imaging analysis. Consilium Medicum. 2022;24(2):90–95. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201353

Информация об авторах / Information about the authors

✉Крупенин Павел Михайлович – 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: krupenin_p_m@student.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-5203-4497

✉Pavel M. Krupenin – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: krupenin_p_m@student.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-5203-4497

Введение

Развитие технологии магнитно-резонансной томографии (МРТ) непрерывно повышает диагностическую значимость этого метода, особенно в отношении заболеваний головного мозга. В клинической практике используют различные визуальные шкалы для оценки числа гиперинтенсивных очагов в белом веществе, например шкалы Фазекас [1] или Шелтенс [2]. Кроме того, возможна визуальная оценка степени атрофии белого вещества [3]. Визуальная оценка состояния серого вещества доступна для ключевых структур, например для гиппокампов.

Остаются малоизученными возможности компьютерного анализа данных МРТ у пациентов с болезнью мелких сосудов (БМС) головного мозга. Эта методика позволяет оценивать характеристики вещества головного мозга в единицах объема или толщины.

Цель исследования – изучить возможности методов компьютерного анализа данных МРТ головного мозга у пациентов с БМС.

Материалы и методы

Дизайн исследования и критерии соответствия

В исследовании по типу случай-контроль участвовали пациенты, наблюдавшиеся в Клиническом центре ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) по поводу фибрилляции предсердий (ФП).

Критерии включения:

- 1) возраст 65 лет и старше;
- 2) диагноз ФП, который подтверждался по данным медицинской документации и повторно верифицировался специалистами научной группы;
- 3) прием прямых оральных антикоагулянтов.

Критерии исключения:

- 1) перенесенное нарушение мозгового кровообращения;

- 2) неконтролируемая артериальная гипертензия или сахарный диабет;
- 3) курение;
- 4) индекс массы тела выше 30;
- 5) подтвержденный диагноз нейродегенеративного заболевания.

Соответствие принципам этики

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол № 34-20 от 09.12.2020), каждый участник подписал информированное согласие об участии в исследовании. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Протокол МРТ-исследования

и клиническая интерпретация данных

- 3D (трехмерный) T1 MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo) – импульсная последовательность в сагиттальной плоскости с изотропным 0,9-миллиметровым вокселем, симметричным полем обзора (FoV) 230 мм, матрицей 256×256 пикселей; TR (время повторения) = 2300 мс, TE (время эхо) = 2,41 мс, NEX (число усреднений) – 1.
- 2D (двухмерный) T2 TSE (turbo spin-echo) – импульсная последовательность в косой аксиальной плоскости с симметричным FoV 220 мм, матрицей 384×384 пикселя, толщиной среза 2 мм; TR=9470 мс, TE=100 мс, NEX – 2.
- 2D (двухмерный) T2 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) – импульсная последовательность в косой аксиальной плоскости с симметричным FoV 220 мм, матрицей 356×356 пикселей, толщиной среза 4 мм, расстоянием между срезов 1,3 мм; TR=9 тыс. мс, TE=81 мс, NEX – 2.

Перепелов Всеволод Андреевич – канд. мед. наук, каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vsevolod.perepelov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4741-1988

Перепелова Елена Михайловна – канд. мед. наук, каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: elena_perepelova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1951-930X

Бордовский Сергей Петрович – 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: sbordoch@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6928-2355

Преображенская Ирина Сергеевна – 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). E-mail: IrinaSP2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9097-898X

Соколова Анастасия Андреевна – 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: sokolovastasya2@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5938-8917

Напалков Дмитрий Александрович – 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). E-mail: dminap@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6241-2711

Воскресенская Ольга Николаевна – 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). E-mail: vos-olga@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7330-633X

Vsevolod A. Perepelov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vsevolod.perepelov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4741-1988

Elena M. Perepelova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: elena_perepelova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1951-930X

Sergey P. Bordovsky – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sbordoch@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6928-2355

Irina S. Preobrazhenskaya – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: IrinaSP2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9097-898X

Anastasiya A. Sokolova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sokolovastasya2@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5938-8917

Dmitry A. Napalkov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dminap@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6241-2711

Olga N. Voskresenskaya – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vos-olga@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7330-633X

Объем гиперинтенсивного белого вещества (ГИБВ) оценивался независимо двумя нейрорадиологами с использованием шкалы Фазекас [1]. Очаги ГИБВ в перивентрикулярном белом веществе оценивали по следующим критериям: 0 – отсутствуют; 1 – «шапочки» или тонкая очерченность; 2 – очаги с ровным краями; 3 – неравномерные очаги, продолжающиеся в глубокое белое вещество. Для разобщения очагов в перивентрикулярном пространстве и в глубоком белом веществе использовали «критерий 10 мм» [4, 5]. Очаги ГИБВ в глубоком белом веществе оценивали соответственно: 0 – отсутствуют; 1 – точечные очаги; 2 – начинающееся слияние; 3 – крупные сливные очаги.

Когнитивные функции и диагностика умеренного расстройства

Умеренное когнитивное расстройство (УКР) в определении DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition) [6] диагностировали с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [7]. Применяли тест свободное припоминание с выборочными подсказками (ТСПсВП) [8] для оценки домена памяти и регистрации гиппокампального паттерна нарушения памяти. По данным ТСПсВП был вычислен следующий показатель:

$$\text{Чувствительность к подсказкам} = (\text{Свободное воспроизведение} - \text{Общее воспроизведение}) / (\text{Общее припоминание} - 48) \times 100$$

Припоминание с подсказкой определяли как число слов (за 3 попытки), припомненных с помощью категориальной подсказки. Значения чувствительности к подсказкам меньше 71% указывают на гиппокампальный характер нарушения памяти. Припоминание с подсказкой служит мерой дисфункции управляющего домена. Для подробной характеристики управляющего домена использовали тест рисования пути (trailmaking test, TMT), части А и В [9], тест символично-цифрового кодирования [10] и задание на вычеркивание цифр, адаптированное из шкалы оценки болезни Альцгеймера ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale) [11, 12]. Ментальные коморбидности у пожилых людей оценивали с применением шкалы апатии Штаркштейна [13] и Гериатрической шкалы депрессии (вариант с 15 вопросами) [14].

Компьютерный анализ данных МРТ включал исследование маркеров БМС в белом и сером веществе.

Анализ маркеров БМС в белом веществе

После конвертации изображений из формата DICOM в NIFTI с помощью MRICroGL мы сегментировали очаги гиперинтенсивного сигнала при помощи пакета Lesion Segmentation Tool для Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12), работающего в среде MATLAB R2020b (MathWorks, США). Мы использовали Lesion prediction algorithm [15] внутри Lesion Segmentation Tool с изображениями FLAIR без референсного изображения. Этот алгоритм включает бинарный классификатор в виде логистической регрессии, полученный на данных 53 пациентов с большой нагрузкой очагов в белом веществе. В качестве ковариат для этой модели используется карта достоверности очагов (lesion belief map) и пространственная ковариата. Параметры этой модели применяют для сегментации очагов в новых изображениях посредством расчета вероятности того, что каждый из вокселей относится к гиперинтенсивному очагу. Полученные сегментации оценивали визуально на наличие значимых ошибок. На основании данных об объеме ГИБВ в мм³ была вычислена фракция ГИБВ – доля, которую занимают очаги во всем внутричерепном объеме. Этот показатель позволяет нормализовать данные объема среди пациентов с разным объемом паренхимы мозга.

Таблица 1. Демографические показатели, основные факторы риска и оценка по визуальной шкале Фазекас у пациентов в зависимости от наличия УКР

Показатель	Всего (n=31)	УКР (n=16)	Без УКР (n=15)	p
Возраст, лет (Me)	73 (68–78)	76 (72–82)	69 (68–74)	0,015
Женский пол	18	9 (56%)	9 (60%)	1,0
Пароксизмальная ФП	22	11 (69%)	11 (73%)	1,0
Артериальная гипертензия	31	16 (100%)	15 (100%)	1,0
Диабет	6	4 (25%)	2 (13%)	0,65
Фазекас, глубокое белое вещество				
0	3	2 (12%)	1 (7%)	1,00
1	19	9 (56%)	10 (67%)	
2	6	3 (19%)	3 (20%)	
3	3	2 (12%)	1 (7%)	
Фазекас, перивентрикулярные отделы				
0	1	0 (0%)	1 (7%)	0,77
1	19	11 (69%)	8 (53%)	
2	9	4 (25%)	5 (33%)	
3	2	1 (6%)	1 (7%)	

Анализ маркеров БМС в сером веществе

Серое вещество оценивали с помощью пакета Computational Anatomy Toolbox (CAT) r1742 [16–18] для SPM12. Среди доступных подходов к оценке состояния серого вещества был выбран алгоритм расчета толщины коры со стандартной последовательностью действий. CAT12 использует изображения высокого разрешения в режиме T1, которые классифицируются на ликвор, серое и белое вещество. На основе этих данных вычисляется дистанция (расстояние) до белого вещества. Затем значения локального максимума (равные толщине коры) проецируются на другие воксели серого вещества с использованием взаимноотношения, описанного дистанцией до белого вещества. Полученная толщина коры называется проекционной толщиной. Мы не применяли методику заполнения очагов (lesion filling) ГИБВ перед расчетом толщины коры. Это решение было принято после консультаций с авторами CAT12, поскольку очаги ГИБВ в описанной выборке не затрагивают юкстакортикальные отделы.

Для операций с данными по толщине коры мы применяли методы статистического анализа, встроенные в CAT12. Так, для описания корреляций с другими маркерами БМК или когнитивными тестами (КТ) мы использовали ROC-анализ с извлечением данных толщины коры согласно атласам Desikan–Killiany [19] и Human Connectome Project (HCP) Multi-Modal Parcellation [20]. Статистическая обработка внутри CAT12 произведена с поправкой на множественное сравнение (ожидаемая доля ложных отклонений, False discovery rate, либо поправка Бонферрони).

Статистический анализ

Данные обработаны в RStudio v. 1.4.1717 (RStudio, США) с применением непараметрических тестов. Описательная статистика представлена в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР) там, где это применимо. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) применен для наглядной демонстрации возможностей тех или иных методов верно классифицировать бинарную переменную. Эта же характеристика описана с помощью площади под ROC-кривой AUC (area under the curve).

Результаты

Участники исследования

В исследование включены 31 пациент, из них 18 (58%) женщин, средний возраст 73 года (ИКР 68,5–78). Подроб-

Таблица 2. Характеристика познавательных функций у больных с ФП

Показатель	УКР (n=15)	Без УКР (n=16)	Размерность	p
МоСА, Ме	27 (26–28)	23 (22–25)	Баллы	<0,0001
Чувствительность к подсказкам, Ме	92 (88–100)	96 (85–97)	%	0,56
Припоминание с подсказкой, Ме	17 (14–19)	20 (18–23)	Слова/минута	0,025
Литеральные ассоциации ¹ , Ме	11 (8–12)	8 (6–10)	Слова/минута	0,11
Тест вычеркивания цифр, абс. (%):				
0	7 (47)	5 (31)	Баллы	0,29
1	6 (40)	4 (25)		
2	2 (13)	4 (25)		
3	0 (0)	3 (19)		
Тест символьно-цифрового кодирования, Ме	36 (34–43)	29 (24–38)	Символы	0,034
TMT, часть В, Ме	127 (125–176)	192 (146–220)	Секунды	0,048
Шкала Штаркштайн, Ме	12 (10–14)	14 (9–16)	Баллы	0,87
Герiatricческая шкала депрессии, Ме	3 (2–5)	4 (2–6)	Баллы	0,73

¹Задание МоСА-теста.

Рис. 1. График линейной зависимости суммы баллов по шкале Фазекас от фракции ГИБВ.

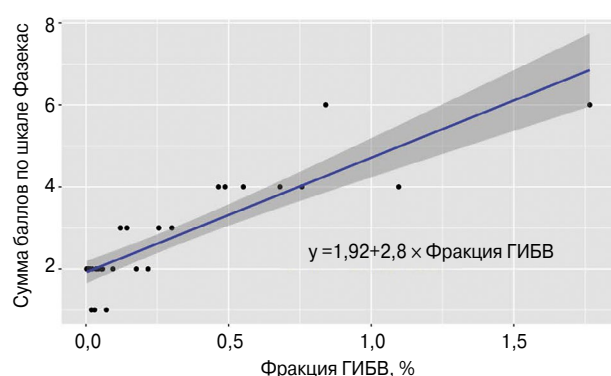
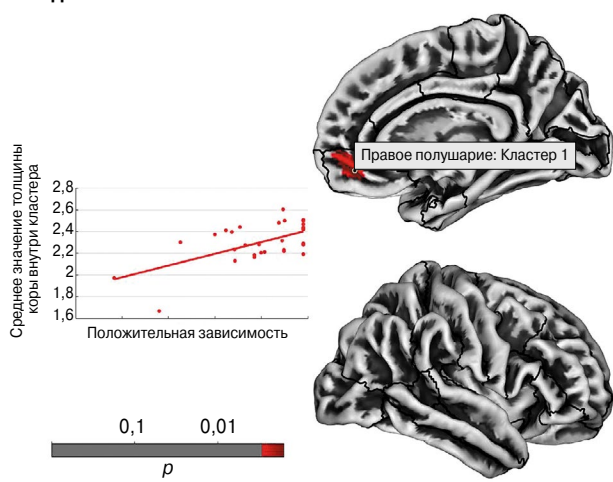


Рис. 2. График линейной зависимости среднего значения толщины коры внутри кластера медиальной орбитофронтальной извилины правого полушария от чувствительности к подсказкам.



ные демографические и нозологические характеристики обследованных представлены в табл. 1, в том числе в подгруппах в зависимости от наличия УКР.

Когнитивные функции и диагностика умеренного расстройства

У 16/31 (51,6%) пациента было диагностировано УКР сосудистого подтипа. Эти пациенты хуже справлялись с заданиями на управляющие функции в ряде тестов. Двое

пациентов имели смешанный тип УКР с гиппокамальным паттерном нарушения памяти по данным теста ТСПс-ВП. Подробная характеристика познавательных функций представлена в табл. 2.

Маркеры БМС в белом веществе

Согласно визуальной шкале Фазекас, медианное значение как по глубокому белому веществу, так и по перивентрикулярным отделам составило 2 балла (ИКР 2–3). Медианное значение фракции ГИБВ=0,07% (ИКР 0,026–0,38).

По данным линейной модели фракция ГИБВ описывает до 77% вариативности суммы баллов по шкале Фазекас (рис. 1).

Пуассоновская регрессия на счетную переменную общего балла по шкале Фазекас описывает эту же зависимость формулой $\log(y) = 2,1 + 2,12 \times \text{Фракция ГИБВ}$ ($p < 0,001$).

Фракция ГИБВ коррелировала с умеренной силой связи с производительностью в тестах управляющего домена: тестом символьно-цифрового кодирования (коэффициент корреляции, $r = -0,4$; $p = 0,027$), вычеркивания цифр ($r = -0,5$; $p = 0,003$), TMT, часть В ($r = 0,37$; $p = 0,04$).

Маркеры БМС в сером веществе

Средняя толщина префронтальной коры составила $2,5 \pm 0,1$, затылочной коры – $1,99 \pm 0,12$ мм. Мы не обнаружили зависимости толщины коры от фракции ГИБВ. Среди тестов когнитивных функций толщина медиальной орбитофронтальной коры правого полушария ассоциирована с чувствительностью к подсказкам теста ТСПсВП ($r = 0,42$; $p = 0,003$; рис. 2).

Производительность в тесте проведения пути, часть В, была связана с толщиной коры в двух кластерах: ростральной части средней лобной извилины левого полушария ($r = -0,53$; $p = 0,02$) и верхней височной извилины правого полушария ($r = -0,55$; $p = 0,001$; рис. 3).

МР-маркеры и КТ в диагностике УКР сосудистого типа

Наибольшей площадью под ROC-кривой обладала характеристика ТСПсВП-теста – припоминание с подсказкой (AUC 73,8%). Фракция ГИБВ имела AUC 54,6%, толщина коры в затылочных долях и префронтальном комплексе – AUC 70 и 64,6% соответственно (рис. 4).

Обсуждение

Пациенты в нашем исследовании имели преимущественно изолированную БМС головного мозга на фоне ФП и артериальной гипертензии. Данные стандартной оценки МРТ согласовывались с результатами компьютерного анализа снимков. У 1/2 пациентов диагностировано УКР с преимущественной дисфункцией в управляющем домене,

а результаты когнитивного тестирования коррелировали с расчетными маркерами БМС. Результаты когнитивного тестирования были характерны для сосудистого типа когнитивного расстройства, об этом свидетельствуют данные теста проведения пути (часть В) и теста символично-цифрового кодирования, в которых преимущественно требуется включение рабочей памяти, ингибирование и переключение наравне со зрительным контролем и графомоторной функцией [21].

Данные МР-исследования свидетельствовали о классических визуальных маркерах БМС в белом веществе. Показано, что расчетный показатель – фракция ГИБВ – согласуется с клинической интерпретацией изображений по шкале Фазекас и ожидаемо коррелирует с производительностью в тестах на управляющие функции. Мы не обнаружили взаимосвязи между фракцией ГИБВ и толщиной коры, что было ранее показано в ряде других исследований БМС [22, 23]. По всей видимости, на данном этапе обследования у пациентов не отмечалось признаков вторичной нейродегенерации коры головного мозга в связи с повреждением белого вещества. Этот тезис согласуется с представлением о механизмах сосудистого когнитивного расстройства, связанного с разобщением корковых отделов [24].

Производительность в отдельных КТ была связана с толщиной коры. Так, толщина коры в медиальной орбитофронтальной извилине коррелировала с чувствительностью к подсказкам – мерой гиппокампальной дисфункции. Медиальная префронтальная кора в действительности вовлечена в механизмы запоминания и вспоминания событий [25] и может служить ранним маркером болезни Альцгеймера [26, 27]. Аналогично описана взаимосвязь между толщиной коры ростральной части средней лобной извилины и управляющей дисфункцией [28]. Однако толщина коры зависит от множества как индивидуальных, так и системных факторов. Здесь важно принимать во внимание особенности метода, с помощью которого получены данные о толщине коры, зависимость толщины коры от возраста и уровня образования.

В описанной группе пациентов МР-маркеры БМС имели низкую ценность в регистрации УКР в сравнении с КТ. Отчасти это может быть связано с незначительным объемом поврежденного белого вещества у данной категории пациентов. Однако зависимость между нагрузкой ГИБВ и функциональным статусом прослеживается не всегда, а часть функциональных изменений обеспечивается нормально визуализируемым белым веществом [29].

Заключение

Мы продемонстрировали валидность применения компьютерного анализа данных МРТ на примере пациентов с БМС. Полученные показатели изменения белого вещества не только подтверждают общепринятые методы оценки в виде шкалы Фазекас, но и коррелируют с производительностью в КТ. Толщина коры как расчетный маркер для оценки состояния серого вещества помогла выявить ряд закономерностей в работе доменов памяти и управляющих функций. В совокупности оба радиологических маркера позволили установить степень патологии БМС в описанной выборке как сравнительно легкую.

В настоящее время все крупные профессиональные и академические сообщества, как правило, обладают возможностями компьютерного анализа данных МРТ, а значительная часть программного обеспечения доступна бесплатно. Широкое использование представленного анализа в клинической практике не только позволит объективизировать изменения при нейровизуализации на начальных стадиях заболевания и в динамике, но и будет способствовать стандартизации протоколов научных исследований в неврологии, что в настоящее время весьма актуально и востребованно.

Рис. 3. Линейная зависимость толщины коры в кластерах ростральной части средней лобной извилины левого полушария и верхней височной извилины правого полушария от производительности в тесте ТМТ, часть В.

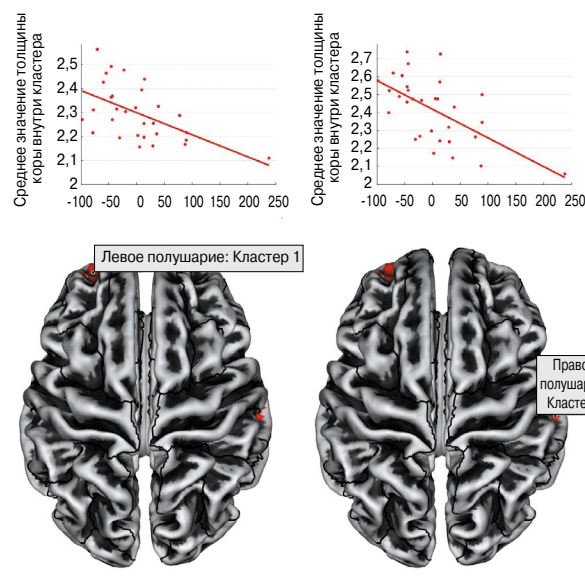
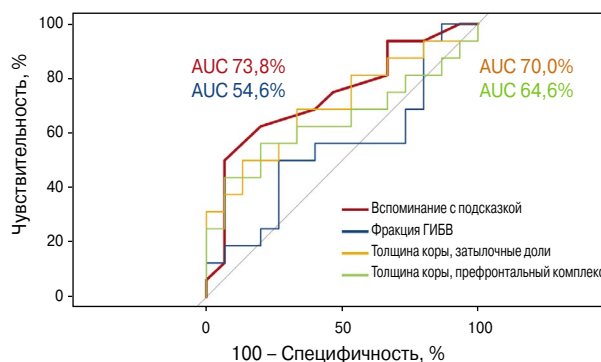


Рис. 4. ROC-кривая УКР в зависимости от когнитивных и МР-маркеров, применяемых для классификации пациентов в бинарные подгруппы «нормальные когнитивные функции» или «умеренное когнитивное расстройство».



Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00383.

Funding source. The reported study was funded by RFBR according to the research project № 19-015-00383.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол № 34-20 от 09.12.2020), каждый участник подписал информированное согласие об участии в исследовании. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University

(№ 34-20, 09.12.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351-6. DOI:10.2214/ajr.149.2.351
2. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32(6):1318-22. DOI:10.1161/01.STR.32.6.1318
3. Serag D, Ragab E. Bi-caudate ratio as a MRI marker of white matter atrophy in multiple sclerosis and ischemic leukoencephalopathy. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2019;50(1):99. DOI:10.1186/s43055-019-0104-x
4. DeCarli C, Fletcher E, Ramey V, et al. Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH): Exploring the relationships between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH burden. *Stroke*. 2005;36(1):50-5. DOI:10.1161/01.STR.0000150668.58689.f2
5. Griffanti L, Jenkinson M, Suri S, et al. Classification and characterization of periventricular and deep white matter hyperintensities on MRI: A study in older adults. *Neuroimage*. 2018;170:174-81. DOI:10.1016/j.neuroimage.2017.03.024
6. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11):634-42. DOI:10.1038/nrneurol.2014.181
7. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
8. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology*. 2007;69(19):1859-67. DOI:10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7
9. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation. Tucson, AZ: Neuropsychology Press, 1985.
10. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. Los Angeles, CA: Western Psychological Services, 1973.
11. Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, et al. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antedementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11 Suppl. 2:13-21.
12. Ferris SH. General measures of cognition. *Int Psychogeriatr*. 2003;15 Suppl. 1:215-7. DOI:10.1017/S1041610203009220
13. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4(2):134-9. DOI:10.1176/jnp.4.2.134
14. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(1):37-49. DOI:10.1016/0022-3956(82)90033-4
15. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage*. 2012;59(4):3774-83. DOI:10.1016/j.neuroimage.2011.11.032
16. Gaser C, Dahnke R. CAT-A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data. 2016. Available at: <http://www.neuro.uni-jena.de/hbm2016/GaserHBM2016.pdf>. Accessed: 22.04.2022.
17. Dahnke R, Yotter RA, Gaser C. Cortical thickness and central surface estimation. *Neuroimage*. 2013;65:336-48. DOI:10.1016/j.neuroimage.2012.09.050
18. Yotter RA, Dahnke R, Thompson PM, Gaser C. Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(7):1109-24. DOI:10.1002/hbm.21095
19. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968-80. DOI:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
20. Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*. 2016;536(7615):171-8. DOI:10.1038/nature18933
21. Llinas-Regla J, Vilalta-Franch J, Lopez-Pousa S, et al. The Trail Making Test: Association With Other Neuropsychological Measures and Normative Values for Adults Aged 55 Years and Older From a Spanish-Speaking Population-Based Sample. *Assessment*. 2017;24(2):183-96. DOI:10.1177/1073191115602552
22. Zhuang Y, Zeng X, Wang B, et al. Cortical surface thickness in the middle-aged brain with white matter hyperintense lesions. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:225. DOI:10.3389/fnagi.2017.00225
23. Wang Y, Yang Y, Wang T, et al. Correlation between White Matter Hyperintensities Related Gray Matter Volume and Cognition in Cerebral Small Vessel Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(12):105275. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105275
24. Azarpazhooh MR, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: A preventable component of dementia. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:377-91. DOI:10.1016/B978-0-12-804766-8.00020-0
25. Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL. The Role of Medial Prefrontal Cortex in Memory and Decision Making. *Neuron*. 2012;76(6):1057-70. DOI:10.1016/j.neuron.2012.12.002
26. Jagust W. Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(11):687-700. DOI:10.1038/s41583-018-0067-3
27. Roe JM, Vidal-Pineiro D, Sorensen O, et al. Asymmetric thinning of the cerebral cortex across the adult lifespan is accelerated in Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2021;12(1):721. DOI:10.1038/s41467-021-21057-y
28. Grambaite R, Selnes P, Reinvang I, et al. Executive Dysfunction in Mild Cognitive Impairment is Associated with Changes in Frontal and Cingulate White Matter Tracts. *J Alzheimer's Dis*. 2011;27(2):453-62. DOI:10.3233/JAD-2011-110290
29. Tuladhar AM, van Norden AGW, de Laat KF, et al. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition. *NeuroImage Clin*. 2015;7:518-24. DOI:10.1016/j.nicl.2015.02.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

COVID-ассоциированные когнитивные нарушения

И.С. Преображенская✉

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

Аннотация

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, началась в марте 2020 г. и продолжается по настоящее время. Вирус чаще всего поражает дыхательную систему; на сегодняшний день есть данные о возможном поражении сердца, кожи, почек, центральной нервной системы при этом заболевании. В связи с этим большой интерес представляет изучение неврологических особенностей COVID-19, в основном – развития когнитивных расстройств или усиления выраженности уже существующих когнитивных нарушений. В настоящем обзоре приводятся последние данные о взаимосвязи COVID-19 и когнитивных нарушений, предположительная этиология, патогенез и основные клинические проявления когнитивных расстройств, а также обсуждаются возможные стратегии лечения когнитивных нарушений после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, когнитивные нарушения, пожилые пациенты, MoCa, MMSE, управляющие функции, усталость, эмоциональные нарушения, депрессия, эндотелиальная дисфункция, сосудистые когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, умеренные когнитивные расстройства, лечение, ницерголин, сермион

Для цитирования: Преображенская И.С. COVID-ассоциированные когнитивные нарушения. Consilium Medicum. 2022;24(2):96–102.

DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201512

REVIEW

COVID-associated cognitive impairments: A review

Irina S. Preobrazhenskaya✉

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

Abstract

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, began in March 2020 and continues to the present. The virus most often affects the respiratory system; to date, there is evidence of possible damage to the heart, skin, kidneys, central nervous system in this disease. In this regard, it is of great interest to study the neurological features of COVID-19, in particular, the development of cognitive disorders or the increase in the severity of already existing cognitive impairments. This review provides the latest data on the relationship of COVID-19 and cognitive impairment, the proposed etiology, pathogenesis and main clinical manifestations of cognitive disorders, and also discusses possible strategies for the treatment of cognitive impairment after suffering COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cognitive impairment, elderly patients, MoCa, MMSE, executive functions, fatigue, emotional disturbances, depression, endothelial dysfunction, vascular cognitive impairment, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, treatment, nicergoline, sermion

For citation: Preobrazhenskaya IS. COVID-associated cognitive impairments: A review. Consilium Medicum. 2022;24(2):96–102.

DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201512

Введение

Первые случаи пневмонии необычного течения, вызванные вирусом SARS-CoV-2, были зарегистрированы в Китае в конце 2019 г. В течение короткого времени новое заболевание, получившее название COVID-19, распространилось по всему миру; 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения официально объявила пандемию коронавирусной инфекции [1].

Предположение, что новая инфекция является коронавирусной, было подтверждено 7 января 2020 г. при выделении возбудителя заболевания – «нового коронавируса» (тяжелого острого респираторного синдрома 2019 года) (2019 novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus), или 2019-nCoV/SARS-CoV-2.

Высокое сродство вируса SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE-2) объясняет большой объем поражения органов и систем человеческого тела при COVID-19. Так, несмотря на то что наиболее коротким путем для внедрения вируса являются альвеолы и самые частые клинические проявления заболевания – лихорадка и кашель, COVID-19 способен поразить эндотелий сосудов, клетки кожи, почек, миокарда [2]. Примерно в 20% случаев отмечается тяжелое течение

заболевания; у 1/3 пациентов отмечаются симптомы, свидетельствующие о возможной заинтересованности нервной системы: головная боль, снижение или отсутствие обоняния, извращение вкуса, обонятельные или вкусовые галлюцинации, апатия, усталость, нарушение сна, эмоциональные и когнитивные расстройства [3, 4].

COVID-19-ассоциированное повреждение нервной системы

С первых публикаций, свидетельствующих о том, что при COVID-19 могут отмечаться неврологические симптомы, исследователей интересовал вопрос, связаны ли данные клинические проявления с непосредственным поражением вещества головного мозга, или они являются реакцией организма на гипоксию, гиперкоагуляцию и цитокиновый шторм? В настоящее время, исходя из результатов патоморфологических исследований, можно с уверенностью говорить, что SARS-CoV-2 – нейротропный вирус, поражающий в том числе и головной мозг. Так, А. Раё и соавт. [5] в систематическом обзоре, посвященном нейрорепатологическим особенностям пациентов, умерших от COVID-19, показали, что в таких структурах мозга, как гиппокамп (область CA1), парагиппокампальная извилина, клетки Пуркинье мозжечка,

Информация об авторе / Information about the author

✉ Преображенская Ирина Сергеевна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: irinasp2@yandex.ru, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-9097-898X

✉ Irina S. Preobrazhenskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: irinasp2@yandex.ru, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-9097-898X

клетки неокортекса, нейроны ствола головного мозга, обонятельной луковицы, хиазмы, неостриатума, были выявлены ишемизированные красные, пикнотические и эозинотические нейроны. Авторы предположили, что, наиболее вероятно, эти изменения являются результатом перенесенных гипоксии и ишемии. О значимости гипоксии и острого респираторного дистресс-синдрома в развитии церебральных изменений также сообщали и другие исследователи [6, 7]. Однако I. Solomon и соавт. [8], проведя патоморфологические исследования мозга у пациентов, умерших от COVID-19, показали, что помимо острого гипоксически-ишемического поражения головного мозга у 5 из 6 пациентов в тканях мозга был выявлен вирус SARS-CoV-2. J. Matschke и соавт. [9] исследовали ткань мозга пациентов, умерших в период с 13 марта по 24 апреля 2020 г. в Гамбурге (Германия). Были проведены патоморфологическое исследование обонятельных луковиц, базальных ганглиев, ствола мозга и мозжечка, а также оценка наличия и локализации SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции и иммуногистохимии в различных областях мозга. В исследование были включены 43 пациента в возрасте от 51 года до 94 лет (средний возраст 76 лет). Проведенное исследование показало, что наиболее характерными изменениями были астроглиоз, микроглиальная активация и инфильтрация структур мозга цитотоксическими Т-лимфоцитами; наиболее выраженные изменения были найдены в стволе мозга, мозжечке, менингеальных оболочках. SARS-CoV-2 обнаружен в мозге 21 (53%) из 40 обследованных пациентов, при этом вирусные белки SARS-CoV-2 обнаружены в том числе в каудальных черепных нервах и изолированных клетках ствола мозга. Наличие SARS-CoV-2 в центральной нервной системе (ЦНС) не было связано с тяжестью невропатологических изменений. Похожие результаты приводят J. Gu и соавт. [10], которые сообщили о выделении антигенов SARS-CoV-2 из нейронов ствола, гиппокампа, гипоталамуса, коры лобных долей.

Пути проникновения возбудителя COVID-19 в головной мозг обсуждаются. Так, M. Bodro и соавт. [11] показали, что вирус SARS-CoV-2, проникая непосредственно через синоптическую передачу либо через кровоток, может поражать церебральные структуры, вызывая эндотелиальную дисфункцию, эндотелиит, васкулит, энцефалит и энцефаломиелит. Согласно данным J. Parra и соавт. [12], один из механизмов проникновения SARS-CoV-2 в головной мозг – через циркумвентрикулярные органы (*Organum vasculosum laminae terminalis*); в этом случае вследствие близости к точке входа первыми будут поражаться такие структуры, как обонятельные нервы, обонятельная кора, гиппокамп и гипоталамус. L. Jiao и соавт. [13], проведя исследование на экспериментальных моделях, показали, что SARS-CoV-2 обладает способностью проникать в ЦНС через обонятельные пути. Нельзя исключить также и изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера при COVID-19. В этой связи следует привести результаты исследования, выполненного J. Frontera и соавт. [14]. У 251 пациента с COVID-19, без деменции в анамнезе были оценены концентрации тау-белка (t-tau), фосфорилированного тау-181 (p-tau181), глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), белка легкой цепи нейрофиламента (NfL), убиквитинкарбоксиконцевой гидролазы L1 (UCHL1) и β -амилоида (A β 40,42). Уровни биомаркеров включенных в исследование пациентов сравнивали с таковыми у здоровых участников исследования без COVID-19 и когнитивных нарушений (КН), у пациентов с умеренными КН и пациентов с деменцией вследствие болезни Альцгеймера – БА (всего 161 пациент в контрольной группе). Проведенное исследование показало, что NfL, GFAP и UCHL1 были выше у пациентов с COVID-19, чем у контрольной группы без COVID с MCI или AD. Полученные данные могут свидетельствовать как о невровоспалении, так и о нарушении проницаемости ГЭБ при COVID-19. Некоторые авторы сообщают, что повышение уровня GFAP

и NfL чаще отмечается у пациентов, течение заболевания которых потребовало госпитализации и нахождения в интенсивной терапии [15, 16]. Есть также данные о том, что повышение уровня GFAP и NfL может отмечаться у пациентов без неврологических проявлений [17] и что повышение уровня нейроспецифических белков сочетается с повышением уровня интерлейкинов (ИЛ), в частности ИЛ-4 в плазме крови, и может быть свидетельством и результатом иммунного воспаления [18].

Таким образом, нейротропное действие вируса SARS-CoV-2 на сегодняшний день можно считать доказанным. Анализируя результаты патоморфологических исследований, убедительно свидетельствующих о том, что для COVID-19 типично поражение так называемых «стратегических» зон, т.е. зон, являющихся особенно важными для когнитивного функционирования. Очевидно, что КН будут характерны для данного заболевания. Следует отметить, что имеющиеся данные о КН после COVID-19 неоднородны из-за различий в критериях включения, времени и методологии оценки, а также из-за того, была ли включена контрольная группа [19]. Систематический обзор 33 исследований, анализирующих когнитивные и психические последствия COVID-19, позволил авторам сделать вывод, что нейропсихологическая оценка этих пациентов должна быть стандартизирована [20]. Более того, учитывая возможное развитие КН у молодых пациентов, в исследованиях невозможно использовать большую часть нейропсихологических шкал, поскольку нормы выполнения заданий этих шкал у молодых пациентов отсутствуют.

COVID-19-ассоциированные когнитивные нарушения

Наиболее часто КН при COVID-19 проявляются нарушением исполнительных функций. Одно из первых исследований, посвященных клиническим проявлениям и частоте встречаемости КН при COVID-19, принадлежит M. Almeria и соавт. [21]. Исследование было одноцентровым когортным, в него включили 35 пациентов с подтвержденным COVID-19 в возрасте от 20 до 60 лет. Критериями исключения из исследования были КН у пациентов до развития COVID-19, заболевания ЦНС или психические расстройства. Проведенное исследование показало, что КН чаще развивались у пациентов с гипоксией ($p=0,002$, $p=0,010$). Те пациенты, у которых отмечались головная боль, аносмия, дисгевзия, имели более выраженные нарушения памяти и управляющих функций, а также снижение уровня внимания. Пациенты с КН демонстрировали большую выраженность тревоги и депрессии ($p=0,047$, $p=0,008$). Похожие данные были получены J. Helms и соавт. [22], которые сообщили о преимущественном нарушении исполнительных функций у пациентов с COVID-19, а также H. Zhou и соавт. [23]. Несмотря на то что первые исследования показали взаимосвязь развития когнитивных расстройств и тяжести COVID-19, проведенный позже более детальный анализ дает основания предполагать, что КН при COVID-19 развиваются вне зависимости от тяжести заболевания и могут отмечаться у пациентов с легким течением болезни [24].

КН при COVID-19 длятся дольше, чем при других инфекционных заболеваниях. Проведенные исследования показывают, что когнитивные расстройства могут развиваться остро или подостро, сохраняться через 4 нед (подострое течение), 12 нед (хроническое течение), а у ряда пациентов – значительно дольше. При остром развитии КН на первый план выступают колебания уровня сознания и чаще всего КН являются следствием энцефалита либо ишемического инсульта. Так, N. Poyiadji и соавт. [25] в начале пандемии описали случай острой некротизирующей энцефалопатии у 58-летней пациентки с подтвержденным COVID-19. Пациентка обратилась за медицинской помощью через 3 дня лихорадки, кашля и измененного психического состояния. При поступлении она была вялой, дезориентированной. Пациентке

было проведено подробное исследование ликвора на вирус гриппа, герпеса, лихорадки Западного Нила, бактериальную инфекцию. Проведенные тесты оказались отрицательными, тест на COVID-19 – положительным. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография показали симметричный некроз таламусов и глубоких отделов височных долей. Позднее другие исследователи опубликовали похожие клинические наблюдения. Так, Т. Moriguchi и соавт. [26] описали случай менингоэнцефалита у 24-летнего пациента с подтвержденным COVID-19. Заболевание дебютировало с головной боли, лихорадки и астении. Состояние пациента прогрессивно ухудшалось, на 9-е сутки болезни он был найден лежащим на полу без сознания. Пациент был госпитализирован, в машине скорой помощи у него была впервые зафиксирована серия кратковременных генерализованных тонико-клонических судорог. По прибытии в стационар состояние пациента по шкале комы Глазго соответствовало 6 баллам, отмечались ригидность затылочных мышц и менингеальные знаки. КТ легких показала двухстороннюю пневмонию с изменениями по типу «матового стекла». Исследование ликвора подтвердило диагноз COVID-19. Магнитно-резонансная томография была выполнена через 20 ч после госпитализации, режим DWI показал зону повышенного сигнала вдоль стенки нижнего рога правого бокового желудочка. В режиме FLAIR были выявлены зоны повышенного сигнала в правой височной доле и гиппокампе в сочетании с некоторым уменьшением объема гиппокампа. Авторы предположили, что менингоэнцефалит у пациента развился вследствие непосредственного поражения вещества мозга вирусом SARS-CoV-2. Энцефалит и энцефалопатия – редкие осложнения COVID-19, которые могут быть связаны не только с непосредственным действием возбудителя COVID-19, но и с иммунным воспалением, цитокиновым штормом, эндотелиальной дисфункцией.

Большая часть ишемических инсультов при COVID-19 классифицируется как криптогенные или кардиоэмболические. Предполагается, что инсульты развиваются на фоне предрасположенности к тромбоэмболии или связаны с неизвестным источником эмболии [27]. Сравнительный анализ частоты криптогенных инсультов при COVID-19 и у пациентов без COVID-19 показал увеличение их частоты при COVID-19 более чем в 2 раза [28]. Было высказано предположение, что криптогенный инсульт, связанный с COVID-19, представляет собой уникальный механизм инсульта, связанный с более высокой вероятностью смерти. Ишемический инсульт в большей степени отмечается у мужчин среднего и старшего возраста, с имеющимися до развития COVID-19 сосудистыми факторами риска и сердечно-сосудистой патологией (наиболее часто – артериальная гипертензия и сахарный диабет). Возникающий в результате ишемического инсульта неврологический дефицит обычно тяжелый (средний показатель по шкале инсульта Национального института здоровья варьирует от 19 до 21), примерно у 1/4 пациентов имеются признаки системного тромбоза, включая венозный тромбоз, эмболию легких и селезенки. В случае развития ишемического инсульта у молодых пациентов ведущими факторами формирования острого нарушения мозгового кровообращения является сочетание васкулита и гиперкоагуляции [29, 30]. Так, F. Cavallieri и соавт. [31] опубликовали клиническое наблюдение молодого пациента с повышенным уровнем D-димера и фибриногена, лактатдегидрогеназы и легким тромбоцитозом. У пациента развились двусторонние ишемические поражения мозжечка вследствие окклюзии левой позвоночной артерии, задней нижней мозжечковой артерии и двусторонней передней нижней мозжечковой артерии, что было подтверждено при проведении КТ-ангиографии. Сходные проявления, включающие васкулит в сочетании с тромбозом, были опубликованы на примере 2 детей и 3 взрослых пациентов среднего возраста [29, 30]. Сосудистое поражение в рамках васкулита

при COVID-19 описывается как обширное, с поражением передней, средней мозговых артерий с двух сторон, а также позвоночных артерий с двух сторон и базилярной артерии.

Подострое и хроническое течение КН после перенесенного COVID-19 отмечается более чем у 1/2 пациентов. L. Crivelli и соавт. [32] провели метаанализ данных исследований, посвященных КН при COVID-19. Из 6202 статей были выбраны 27 исследований с участием 2049 пациентов (средний возраст – 56,05 года). КН анализировались с острой фазы заболевания и далее в течение 7 мес. Проведенный анализ показал, что снижение когнитивных функций типично для COVID-19, начинается на острой стадии заболевания и сохраняется в течение длительного времени. Наиболее выражены нарушения памяти, внимания и исполнительных функций. Дополнительный анализ включил 290 пациентов, у которых КН анализировались с помощью Монреальского теста оценки когнитивных функций (MoCA-тест). Проведенный анализ показал достоверные различия выраженности КН у пациентов после COVID-19 по сравнению с таковыми в контрольной группе, согласно общему баллу MoCA-теста (средняя разница -0,94, 95% доверительный интервал – ДИ -1,59–-0,29; $p=0,0049$).

В исследование J. Becker и соавт. [33] были включены 740 пациентов (средний возраст 49 лет, 63% – женщины), среднее время от установления диагноза COVID-19 до обследования составило 7,6 мес. Проведенное исследование показало, что наиболее значительный когнитивный дефицит отмечался в отношении скорости обработки информации (18%), качества исполнительных функций (16%), фонематической (15%) и категориальной (20%) беглости речи, а также памяти как при непосредственном (24%), так и при отсроченном воспроизведении (23%). Скорректированный анализ показал, что у госпитализированных пациентов были более выражены нарушения внимания (отношение шансов – ОШ 2,8, 95% ДИ 1,3–5,9), исполнительных функций (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,0–3,4), нейродинамические расстройства (ОШ 3, 95% ДИ 1,7–5,2) и мнестические нарушения, включая как запоминание (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,3–4,1), так и воспроизведение предъявляемого материала (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,3–3,8), по сравнению с таковыми в амбулаторной группе. Исследователи сделали вывод о том, что КН при COVID-19 имеют длительное течение и прямо связаны с тяжестью течения заболевания.

Впоследствии эти данные были отчасти подтверждены крупным исследованием A. Hampshire и соавт. [34]. Авторами был проведен анализ когнитивных показателей у 84 285 пациентов, участников Great British Intelligence Test, которые переболели COVID-19. Проведенное исследование показало, что у пациентов, полностью выздоровевших от COVID-19, тем не менее отмечалось достоверное снижение когнитивных функций, но оно не зависело от тяжести перенесенного заболевания и было характерно в том числе и для легких форм болезни. Авторы предполагают, что снижение когнитивных функций является следствием нейротропного действия SARS-CoV-2. Данные исследования A. Hampshire и соавт. частично поставили под сомнение S. Alonso-Lana и соавт. [35], которые провели анализ когнитивных функций и психического состояния 40 469 пациентов с подтвержденным COVID-19. Проведенное исследование показало высокую частоту депрессии, тревоги, астении, нарушений сна, а также посттравматического стрессового расстройства у исследуемых пациентов. Авторы задаются вопросом, являются ли КН органическими или они – результат психоэмоциональных расстройств и жизни пациентов в условиях высокого стресса (изоляция, снижение качества жизни, ожидание заболевания, снижение заработной платы, потеря работы и т.д.). В том же исследовании сообщается, что психические расстройства в анамнезе являются фактором риска для развития когнитивных расстройств при COVID-19 (в 1,65 раза больше, вне зависимости от пола и возраста).

Наиболее вероятно, при COVID-19 действительно будут сочетаться органическое и функциональное КН, однако нельзя исключить и того, что тревога и депрессия при данном заболевании могут быть следствием органического поражения мозга, в особенности – базальных ганглиев, передних отделов мозга и глубоких отделов височных долей. При этом развитие депрессии может быть самостоятельным негативным фактором, снижающим качество реабилитации после перенесенного COVID-19 и качество жизни пациентов в целом. Так, M. de Graaf и соавт. [36] показали, что развитие у пациентов депрессии, равно как и когнитивных расстройств, достоверно ухудшает функциональное состояние пациентов, в том числе и спустя длительное время после разрешения основных симптомов заболевания.

КН часто сочетаются с повышенной утомляемостью и могут сохраняться длительное время. F. Seban и соавт. [37] провели метаанализ, включивший 10 979 исследований, из которых 81 было отобрано для включения. Метаанализ усталости включал 68 исследований, метаанализ КН – 43, а 48 исследований были включены в описательный синтез. Проведенное исследование показало, что доля лиц, испытывающих усталость через 12 нед и более после постановки диагноза COVID-19, составила 0,32 (95% ДИ 0,27–0,37; $p < 0,001$; $n = 25\,268$; $I^2 = 99,1\%$). Доля лиц с КН составила 0,22 (95% ДИ 0,17–0,28; $p < 0,001$; $n = 13\,232$; $I^2 = 98,0$). Сходные данные приводят A. Stallmach и соавт. [38]. Исследователи провели проспективное когортное исследование 355 пациентов с когнитивными симптомами, сохраняющимися после выздоровления от COVID-19. Полученные данные сравнили с результатами тестирования когнитивных функций у пациентов, включенных в Среднегерманскую когорту сепсиса (исследования, посвященного долгосрочным проявлениям у пациентов, перенесших сепсис). Средний возраст пациентов с пост-COVID составил 51 год (от 17 до 86 лет), 60,0% были женщинами, 31,8% потребовалась госпитализация во время острого COVID-19. У пациентов после COVID (медиана наблюдения – 163 дня) и пациентов после сепсиса (180 дней) утомляемость была обнаружена у 93,2 и 67,8%, признаки депрессии – у 81,3 и 10,9% и когнитивная дисфункция – у 23,5 и 21,3% соответственно. Не было получено связи между усталостью или депрессией и тяжестью острого COVID-19. Напротив, когнитивная дисфункция была связана с госпитализацией (амбулаторная или стационарная) и чаще встречалась у пациентов после COVID, лечившихся в отделении интенсивной терапии, по сравнению с пациентами с MSC.

Интересно, что данные касательно КН после перенесенного COVID-19, которые приводятся во многих исследованиях, схожи с теми результатами, которые можно наблюдать у пациентов после химиотерапии. В этой связи неоднократно высказывалось предположение, что основой для длительно существующих КН после COVID-19 является сохраняющееся нейровоспаление. Таким образом, на самом деле мы не можем говорить о выздоровлении пациентов тогда, когда первые острые симптомы разрешились [39, 40]. Так, P. Serrano-Castro и соавт. [41] провели поперечное многоцентровое исследование пациентов, перенесших COVID-19, последовательно набранных между 90 и 120 днями после выписки из больницы. Всем пациентам были проведены количественное исследование когнитивных функций, а также определение в плазме крови провоспалительных, нейротрофических факторов и нейрофиламентов легких цепей. В исследование были включены 152 пациента. Результаты исследования показали, что типичным когнитивным проявлением, развивающимся у пациентов после COVID-19, является снижение эпизодической и рабочей памяти, исполнительных функций и внимания, сочетающееся с тревожно-депрессивными расстройствами. Концентрации нескольких провоспалительных цитокинов, равно как и нейроспецифических белков в плазме крови, были повышены на протяжении всего пе-

риода наблюдения по сравнению с когортой неврологических амбулаторных пациентов, не инфицированных SARS-CoV-2, и с контрольной здоровой популяцией в целом.

Несмотря на то что COVID-19 поражает людей всех возрастов, наиболее чувствительной к данной инфекции остается старшая возрастная группа. Частота тяжелых случаев, диктующих необходимость госпитализации, а также летальных исходов значительно увеличивается после 65 лет [42, 43]. Учитывая, что как сосудистые, так и нейродегенеративные нарушения чаще развиваются в пожилом возрасте, можно ожидать некую взаимосвязь уже имеющихся у пациентов КН и тяжести течения COVID-19. Связь деменции и тяжелого течения COVID-19 была показана в исследовании J. Atkins и соавт. [44]. В исследование были включены 269 070 Biobank Community Cohort старше 65 лет, переболевшие достоверным COVID-19. Были госпитализированы 507 (0,2%), 141 (27,8% госпитализированных) пациент умер. Распространенными сопутствующими заболеваниями у госпитализированных пациентов были артериальная гипертензия (59,6%), падения или переломы в анамнезе (29,4%), ишемическая болезнь сердца (21,5%), диабет 2-го типа (19,9%) и астма (17,6%). Математические модели, скорректированные с учетом сопутствующих заболеваний, возрастной группы, пола, этнической принадлежности и образования, ранее существовавших диагнозов деменции, диабета 2-го типа, хронической обструктивной болезни легких, пневмонии, депрессии, фибрилляции предсердий и гипертензии, показали, что деменция является сильным независимым риском развития тяжелого течения COVID-19.

Следует особо обсудить влияние COVID-19 на болезни, являющиеся основными причинами деменции, – болезнь малых сосудов и БА. Болезнь малых сосудов, согласно последним данным, представляет собой спектр различных патологических процессов, оказывающих негативное влияние на церебральную микроциркуляцию; в ряде случаев в рамках болезни малых сосудов у пациентов отмечаются нейровоспаление и нейродегенерация. Известно, что COVID-19 вследствие иммунного воспаления, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции приводит к развитию тромбозов микроциркуляторного русла, что в свою очередь будет ускорять прогрессию КН у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами [45]. Не исключен и дебют сосудистых КН на фоне COVID-19 (так, был описан случай лакунарного инсульта у молодого пациента 24 лет на фоне COVID-19, что рассечено как дебют генетически обусловленной, но ранее не проявлявшейся клинически болезни малых сосудов).

Микрососудистая ангиопатия развивается вследствие множества состояний, которые связаны в том числе с чрезмерной активацией иммунной защиты хозяина. Жертвами гипериммунных реакций могут стать пациенты, пострадавшие от сепсиса или септического шока в результате бактериальной или вирусной инфекции либо страдающие аутоиммунным заболеванием. Гипериммунный ответ приводит к активации макрофагов M1 и высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Эти провоспалительные медиаторы могут непосредственно воздействовать на эндотелий, приводя к острой клеточной дисфункции, потере функции эндотелиального барьера, а также к более высокому риску микроваскулярного тромбоза. Следствием указанных процессов являются полиорганная дисфункция, включая острый респираторный дистресс-синдром, миокардит, острую почечную недостаточность и кожные изменения, такие как петехии, гематомы и пурпура. Микрососудистая ангиопатия описана при многих вирусных и бактериальных заболеваниях – например при лихорадке Денге, болезни Лайма, пятнистой лихорадке Скалистых гор (RMSF) и т.д. Учитывая клинические проявления COVID-19, есть основания полагать, что микрососудистая ангиопатия является

типичным для данного заболевания состоянием [46]. В свою очередь, микрососудистая ангиопатия будет оказывать негативное воздействие не только на выраженность и скорость прогрессии сосудистых КН, но и на выраженность клинических проявлений и скорость прогрессии БА, поскольку поражение малых сосудов является независимым фактором патогенеза БА.

Проведенные исследования показывают, что пациенты с БА подвергаются особенно высокому риску развития тяжелой формы COVID-19. Смертность в этой группе пациентов значительно выше, что отчасти связано с более старшим возрастом пациентов, наличием сопутствующих заболеваний, непониманием необходимости социальной изоляции, сложностями нахождения в одиночестве, без родственников и ухаживающих лиц, в инфекционных больницах, частым развитием делирия, агрессии и бреда на фоне течения COVID-19. У выживших после COVID-19 пациентов с БА наблюдается когнитивное и функциональное ухудшение, степень тяжести которого определяется в том числе тяжестью перенесенной инфекции. Следует отметить, однако, что и сама жизнь в пандемии негативно сказывается на когнитивном статусе пациентов с БА. Так, В. Lara и соавт. [47] провели исследование, в котором показали, что более выраженная апатия, возбуждение, агрессия и аберрантное моторное поведение отмечались у пациентов с легкими КН и деменцией при БА в условиях пандемии COVID-19, вне зависимости от наличия или отсутствия инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Возможно, ухудшение когнитивных функций было результатом изоляции, тревоги, депрессии, а также невозможности посещать социальные центры, что, в свою очередь, лишало пациентов общения и когнитивной стимуляции. Сходные данные приводят и другие исследователи [48, 49].

Следует также учитывать, что церебральная гипоперфузия, типичная для COVID-19, может оказать негативное влияние на такие патологические процессы, как агрегация и отложение амилоидного белка, а также агрегация и консолидация других белков, таких как тау-протеин, TDP-43 и α -синуклеин [50, 51]. F. Wang и соавт. [52] высказали предположение, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать непосредственное функциональное угнетение ацетилхолиновых рецепторов и способствовать нарушению регуляции процесса возбуждения–торможения вследствие экспрессии ACE2 в глутаматергических и ГАМКергических нейронах. Эти же авторы предположили, что у пациентов, переболевших COVID-19, ретроградный или антероградный синаптический и аксональный транспорт SARS-CoV-2 может привести к медленному диффузному распространению по всей ЦНС через месяцы или даже годы после заражения. Данное предположение является лишь гипотетическим, как доказать, так и опровергнуть его в настоящее время не представляется возможным. Однако уже выявлена несомненная достоверная связь между БА и течением COVID-19 [53]. Так, исследование аполинпротеина Е генотипов 322 948 добровольцев показало, что пациенты с гомозиготным носительством аполинпротеина Е-4 достоверно тяжелее болеют COVID-19, вне зависимости от наличия или отсутствия у них БА. Проведенное исследование позволило предположить, что БА является независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19.

О возможной взаимосвязи риска развития БА и COVID-19 свидетельствуют результаты исследования G. Douaud и соавт. [54]. Данное исследование было выполнено с помощью британского биобанка мозга, который просканировал более 40 тыс. участников до начала пандемии COVID-19, что позволило снова пригласить в 2021 г. сотни участников с ранее полученными изображениями для второго визита. В исследование были включены 782 участника, которым повторная нейровизуализация была выполнена после того, как они переболели COVID-19. Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2 был выявлен у 394 участников. Было проведено структурное и функциональное сканирование мозга до и по-

сле заражения, чтобы сравнить продольные изменения мозга у этих 394 пациентов с COVID-19 и 388 контрольных пациентов, которые были сопоставлены по возрасту, полу, этнической принадлежности и интервалу между сканированиями.

В результате исследования выявлены значительные эффекты COVID-19 в мозге с потерей серого вещества в левой парагиппокампальной извилине, левой боковой орбито-фронтальной коре и левом островке. При осмотре всей корковой поверхности было отмечено, что эти результаты распространились на переднюю поясную кору, надмargинальную извилину и височный полюс. Сравнительный анализ госпитализированных ($n=15$) и негоспитализированных ($n=379$) пациентов показал результаты, сходные с таковыми при сравнении COVID-19 с контрольной группой: у госпитализированных пациентов была выявлена достоверно большая потеря серого вещества в коре поясной извилины, центральном ядре миндалины и роговом слое гиппокампа (все $Z>3$). Таким образом, проведенное исследование показало достоверное уменьшение объема серого вещества в лимбических областях коры головного мозга, напрямую связанных с первичной обонятельной и вкусовой системой. Таким образом, несмотря на неполную ясность взаимосвязи БА и COVID-19, очевидно, что пациентов, перенесших COVID-19, следует длительно наблюдать, и наблюдение должно включать количественное нейропсихологическое тестирование, равно как и анализ мультимодальных биомаркеров, которые помогут определить, увеличивает ли инфекция риск развития нейродегенеративных заболеваний.

Лечение COVID-19-ассоциированных когнитивных нарушений

Общепринятые, имеющие высокий уровень доказательности рекомендации по лечению COVID-19-ассоциированных КН, на момент подготовки статьи отсутствуют по причине небольшой длительности пандемии (2 года), а также, наиболее вероятно, их мультимодального патогенеза. Однако информация, представленная в ряде литературных источников [55–65], свидетельствует об эффективности некоторых зарегистрированных в настоящий момент на рынке лекарственных препаратов. Одним из них является ницерголин (Сермион®) – препарат, показанный для симптоматической терапии КН, в том числе и деменции, при хронических цереброваскулярных и органических поражениях головного мозга, сопровождающихся снижением памяти, концентрации внимания, мышления, активности, повышенной утомляемостью, эмоциональными расстройствами [55]. Перед началом лечения ницерголином необходимо удостовериться, что данные симптомы не являются проявлением другого заболевания (например, внутренних болезней, психиатрических или неврологических заболеваний) и не требуют специфической терапии [55].

Сермион® – препарат с мультимодальным действием [55]. Улучшение нарушенных когнитивных функций обусловлено влиянием препарата на нейротрансмиттерные системы, а именно увеличением активности ацетилхолинергической, норадренергической и дофаминергической церебральных систем [55]. Расширение как крупных, так и мелких сосудов головного мозга и снижение агрегации тромбоцитов вследствие блокады α -адренорецепторов способствуют улучшению реологии и гемодинамики крови, а также метаболических процессов в головном мозге, доставке питательных веществ и кислорода к нейронам для их функционирования (в том числе синтеза нейромедиаторов) [55].

Эффективность и безопасность применения Сермиона в клинической практике подтверждены результатами более 50 рандомизированных клинических исследований с участием более 4 тыс. пациентов [56]. Следует также отдельно упомянуть результаты Кокрановского систематического обзора 11 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, посвящен-

ных оценке эффективности данного лекарственного препарата, в которых участвовали более 1500 пациентов. В данных исследованиях была подтверждена эффективность Сермиона в лечении КН [57].

Сермион® обладает хорошим профилем безопасности. Так, согласно данным метаанализа 29 клинических исследований, проведенных М. Fioravanti и соавт. [58], профиль безопасности ницерголина (Сермион®) сопоставим с плацебо, при этом авторы также подтверждают достоверную эффективность применения Сермиона у пациентов с КН в дозах 30–60 мг/сут при длительности приема препарата не менее 6 мес.

Эти данные согласуются с результатами анализа применения Сермиона в реальной клинической практике с участием 10 488 пациентов в возрасте 55+ лет с когнитивными расстройствами и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, опубликованные Р. Boulu [59]. Проведенное исследование подтвердило эффективность Сермиона для лечения КН у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [59].

Возможность использования Сермиона у пациентов с COVID-19 и когнитивными расстройствами была показана в *in silico*-анализе, компьютерном моделировании, а также данных и наблюдениях реальной клинической практики. Р. Sibilio и соавт. [60] предприняли попытку сетевого анализа в отношении того, какие препараты из уже существующих могут быть перепрофилированы в препараты для терапии COVID-19. Перепрофилирование лекарств имеет несколько преимуществ по сравнению с созданием новых препаратов: это значительно быстрее и дешевле, учитывая, что препараты, использующиеся уже сейчас для лечения той или иной патологии, прошли все необходимые клинические исследования. Проведенный авторами анализ SAveRUNNER показал, что потенциально применение лекарственных средств – антагонистов α -адренорецепторов (в том числе ницерголина) может быть целесообразно у пациентов с COVID-19. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что активация α 1-адренорецепторов может индуцировать секрецию провоспалительных цитокинов и, в свою очередь, блокирование адренергических рецепторов α 1 может уменьшать выраженность цитокинового шторма [61–63]. Косвенно эти данные были подтверждены исследованием L. Rose и соавт. [61], которое показало, что пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-19, получавшие лечение антагонистами α 1-адренорецепторов до госпитализации, имели меньшую внутрибольничную смертность (ОШ -36%) по сравнению с теми, кто не принимал антагонисты α 1-адренорецепторов. Угнетение α -адренергической передачи может быть эффективным, особенно на ранней стадии инфекции [62].

Исследование, выполненное Navan Chauhan [63] показало, что ницерголин (Сермион®) обладает способностью связываться с некоторыми белками SARS-CoV-2: так, было показано, что у данного лекарственного препарата есть дополнительная способность связываться с белком 6Y84, который является основной протеазой с лиганд-независимым активным центром 019-nCoV [63].

К. Rejda и соавт. [64], основываясь на гипотезе, что в патогенезе COVID-19-ассоциированных КН лежит в том числе иммунное воспаление, оценили эффективность применения ницерголина (Сермион®) в терапии пациентов с COVID-19-ассоциированными когнитивными расстройствами. По мнению авторов, применение ницерголина способствует уменьшению выраженности как КН, так и усталости, которая также была типична для этих пациентов, что дает основание рекомендовать ницерголин к использованию в терапии постковидных когнитивных расстройств [64].

И наконец следует обсудить возможное влияние ницерголина (Сермион®) на развитие и выраженность COVID-19-ассоциированных сосудистых КН. Эффективность Сермиона в терапии пациентов с сосудистыми когнитивными рас-

стройствами давно и убедительно доказана, что позволяет обсуждать применение этого лекарственного препарата у пациентов с КН, развивающимися на фоне тромбообразования и эндотелиальной дисфункции в микроциркуляторном русле, которые могут возникать у пациентов с SARS-CoV-2. Так, К. Ikemoto [65] описывает клинический случай молодого пациента 30 лет, активного курильщика, в течение многих лет выкуривающего ежедневно большое количество сигарет, который заболел COVID-19. Во время заболевания пациент не принимал антикоагулянты, что, возможно, в сочетании с длительным курением, стало основанием для образования множественных протяженных тромбозов микроциркуляторного русла. Клиническими проявлениями изменений, выявленных при нейровизуализации, были эмоциональные расстройства (депрессия с попыткой суицида), анозогнозия и социальная дезадаптация. Пациенту было назначено лечение миртазапином 15 мг, затем в схему терапии был добавлен ницерголин 15 мг, что привело к значительному улучшению состояния пациента. Таким образом, данное клиническое наблюдение позволяет предположить, что Сермион® может быть эффективным в терапии сосудистых COVID-19-ассоциированных когнитивных расстройств. Безусловно, это предположение нуждается в доказательствах, соответствующих современным стандартам оценки эффективности лекарственных препаратов.

Заключение

Накопленные к сегодняшнему дню данные убедительно свидетельствуют о том, что COVID-19 проявляется когнитивными расстройствами, в том числе длительно существующими после окончания острой фазы заболевания. Наиболее вероятно, КН COVID-19 являются результатом эндотелиальной дисфункции в сочетании с непосредственным нейротропным действием вируса и опосредованным им иммунным воспалением. Для лечения COVID-19-ассоциированных КН может быть назначен Сермион® – препарат с мультимодальным действием, который способствует увеличению активности ацетилхолинергической, норадренергической и дофаминергической церебральной систем, улучшению реологии и гемодинамики крови, а также метаболических процессов в головном мозге.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

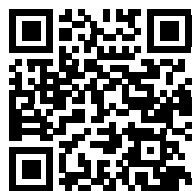
Литература/References

1. Tarantola D, Dasgupta N. COVID-19 Surveillance Data: A Primer for Epidemiology and Data Science. *Am J Public Health.* 2021;111(4):614-9. DOI:10.2105/AJPH.2020.306088
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323:1239-42. DOI:10.1001/jama.2020.2648
3. Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The neurologic manifestations of Coronavirus disease 2019 pandemic: a systematic review. *Front Neurol.* 2020;11:498. DOI:10.3389/fneur.2020.00498
4. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, et al. Neurologic characteristics in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2020;11:565. DOI:10.3389/fneur.2020.00565
5. Pajo AT, Espiritu AI, Apor ADAO, Jamora RDG. Neuropathologic findings of patients with COVID-19: a systematic review. *Neurol Sci.* 2021;42(4):1255-66. DOI:10.1007/s10072-021-05068-7
6. Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol.* 2020;30(6):1012-6. DOI:10.1111/bpa.12889

7. Fabbri VP, Foschini MP, Lazzarotto T, et al. Brain ischemic injury in COVID-19-infected patients: a series of 10 post-mortem cases. *Brain Pathol.* 2021;31(1):205-10. DOI:10.1111/bpa.12901
8. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological Features of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(10):989. DOI:10.1056/NEJMc2019373
9. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919-29. DOI:10.1016/S1474-4422(20)30308-2
10. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005;202(3):415-24. DOI:10.1084/jem.20050828
11. Bodro M, Compta Y, Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(1):e923. DOI:10.1212/NXI.0000000000000923
12. Parra JED, Montoya DD, Peláez JFC. COVID-19 also Affects the Nervous System by One of its Gates: The Vascular Organ of Lamina Terminalis and the Olfactory Nerve. Neurological Alert, Dysosmia or Anosmia Test Can Help to A Quick Diagnosis. *Int J Odontostomat.* 2020;14(3):285-7. DOI:10.4067/S0718-381X20000300285
13. Jiao L, Yang Y, Yu W, et al. The olfactory route is a potential way for SARS-CoV-2 to invade the central nervous system of rhesus monkeys. *Sig Transduct Target Ther.* 2021;6:169. DOI:10.1038/s41392-021-00591-7
14. Frontera JA, Boutajangout A, Masurkar AV, et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Dement.* 2022;89(3):610-6. DOI:10.1002/alz.12556
15. Sutter R, Hert L, De Marchis GM, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels in the Intensive Care Unit: Comparison between Severely Ill Patients with and without Coronavirus Disease 2019. *Ann Neurol.* 2021;89(3):610-6. DOI:10.1002/ana.26004
16. Aamodt AH, Högstøl EA, Popperud TH, et al. Blood neurofilament light concentration at admittance: a potential prognostic marker in COVID-19. *J Neurol.* 2021;268(10):3574-83. DOI:10.1007/s00415-021-10517-6
17. Prudencio M, Erben Y, Marquez CP, et al. Serum neurofilament light protein correlates with unfavorable clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2021;13. DOI:10.1126/scitranslmed.abi7643
18. Sun B, Tang N, Peluso MJ, et al. Characterization and Biomarker Analyses of Post-COVID-19 Complications and Neurological Manifestations. *Cells.* 2021;10(2):386. DOI:10.3390/cells10020386
19. Altuna M, Sánchez-Saudinós MD, Lleó A. Cognitive symptoms after COVID-19. *Neurology perspectives.* 2021;1:16-24. DOI:10.1016/j.neurop.2021.10.005
20. Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IV, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2021;34:420-33. DOI:10.1097/YCO.0000000000000713
21. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health.* 2020;9:100163. DOI:10.1016/j.bbih.2020.100163
22. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268-70. DOI:10.1056/NEJMc2008597
23. Zhou H, Lu S, Chen J, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020;129:98-102. DOI:10.1016/j.jpsychires.2020.06.022
24. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020;15:e0240784. DOI:10.1371/journal.pone.0240784
25. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology.* 2020;296(2):E119-20. DOI:10.1148/radiol.20201187
26. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-8. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.062
27. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382:e60. DOI:10.1056/NEJMc2009787
28. Lyden P. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020;51(6):1910-2. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.030023
29. Ntaios G, Pearce LA, Veltkamp R, et al. Potential Embolic Sources and Outcomes in Embolic Stroke of Undetermined Source in the NAVIGATE-ESUS Trial. *Stroke.* 2020;51(6):1797-804. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.028669
30. Ahmadi Karvigh S, Vahabizad F, Banihashemi G, et al. Ischemic Stroke in Patients with COVID-19 Disease: A Report of 10 Cases from Iran. *Cerebrovasc Dis.* 2021;50(2):239-44. DOI:10.1159/000513279
31. Cavallieri F, Marti A, Fasano A, et al. Prothrombotic state induced by COVID-19 infection as trigger for stroke in young patients: A dangerous association. *eNeurologicalSci.* 2020;20:100247. DOI:10.1016/j.ensci.2020.100247
32. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement.* 2022;4(10):e2130645. DOI:10.1002/alz.12644
33. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2130645. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.30645
34. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *E Clinical Medicine.* 2021;39:101044. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101044
35. Alonso-Lana S, Marquié M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals with Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:588872. DOI:10.3389/fnagi.2020.588872
36. de Graaf MA, Antoni ML, Ter Kuile MM, et al. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: a multidisciplinary approach. *E Clinical Medicine.* 2021;32:100731. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.100731
37. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135. DOI:10.1016/j.bbi.2021.12.020
38. Stallmach A, Kesselmeier M, Bauer M, et al. Comparison of fatigue, cognitive dysfunction and psychological disorders in post-COVID patients and patients after sepsis: is there a specific constellation? *Infection.* 2022;46:39-48. DOI:10.1007/s15010-021-01733-3
39. Miskowiak K, Johnsen S, Sattler S, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;46:39-48. DOI:10.1016/j.euroneuro.2021.03.019
40. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet.* 2021;397:220-32. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
41. Serrano-Castro PJ, Garzón-Maldonado FJ, Casado-Naranjo I, et al. The cognitive and psychiatric subacute impairment in severe Covid-19. *Sci Rep.* 2022;12:3563. DOI:10.1038/s41598-022-07559-9
42. Undurraga EA, Chowell G, Mizumoto K. COVID-19 case fatality risk by age and gender in a high testing setting in Latin America: Chile, March–August 2020. *Infect Dis Poverty.* 2021;10:11. DOI:10.1186/s40249-020-00785-1
43. Goujon A, Natale F, Ghio D, et al. Age, gender, and territory of COVID-19 infections and fatalities. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2020. DOI:10.2760/838390
44. Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, et al. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *The Journals of Gerontology.* 2020;75(11):2224-30. DOI:10.1093/gerona/glaa183
45. Owolabi LF, Raafat A, Enwere OO, et al. Hemorrhagic infarctive stroke in COVID-19 patients: report of two cases and review of the literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021;11(3):322-6. DOI:10.1080/20009666.2021.1883814
46. Nalugo M, Schulte LJ, Masood MF, Zayed MA. Microvascular Angiopathic Consequences of COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:26. DOI:10.3389/fcvm.2021.636843
47. Lara B, Carnes A, Dakterzada F, et al. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer's disease during the COVID-19 lockdown. *Eur J Neurol.* 2020;27:1744-7. DOI:10.1111/ene.14339
48. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(5):25. DOI:10.1007/s11920-021-01237-9
49. Iodice F, Cassano V, Rossini PM. Direct and indirect neurological, cognitive, and behavioral effects of COVID-19 on the healthy elderly, mild-cognitive-impairment, and Alzheimer's disease populations. *Neural Sci.* 2021;42(2):455-65. DOI:10.1007/s10072-020-04902-8
50. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):170. DOI:10.1186/s13195-020-00744-w
51. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimer's Dis.* 2020;76:3-19. DOI:10.3233/JAD-200581
52. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26(7):4016-26. DOI:10.12659/MSM.928996
53. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE ε4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *The Journals of Gerontology.* 2020;75(11):2231-2. DOI:10.1093/gerona/glaa131
54. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2021;06(11). DOI:10.1101/2021.06.11.21258690
55. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 25.03.2022. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv Minzdrava Rossii. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 25.03.2022 (in Russian)].
56. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В. Потенциал нигерголина в условиях полиморбидности и когнитивных нарушений (клинический пример). *Медицинский алфавит.* 2020;1(19):11-8 [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV. Potential of nigergoline in polymorbidity and cognitive impairment (clinical case). *Medical alphabet.* 2020;1(19):11-8 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2020-19-11-18
57. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4. DOI:10.1002/14651858.CD003159
58. Fioravanti M, Nakashima T, Xu J, Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open.* 2014;4(7):e005090. DOI:10.1136/bmjopen-2014-005090
59. Boulu P. Effects du Sermion® sur les troubles mn.esiques et les fonctions de la vie de relation. *Tempo medical.* 1990;397:24-7.
60. Sibilio P, Bini S, Fisco G, et al. In silico drug repurposing in COVID-19: A network-based analysis. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:111954. DOI:10.1016/j.biopha.2021.111954
61. Rose L, Graham L, Koenecke A, et al. The Association Between Alpha-1 Adrenergic Receptor Antagonists and In-Hospital Mortality From COVID-19. *Front Med.* 2021;8. DOI:10.3389/fmed.2021.637647
62. Luo P, Liu D, Li J. Epinephrine use in COVID-19: friend or foe? *Eur J Hosp Pharm.* 2021;28(1):e1. DOI:10.1136/ejpharm-2020-002295
63. Navan C. Possible Drug Candidates for COVID-19. *chemRxiv.* 2020. Available at: https://chemrxiv.org/articles/Possible_Drug_Candidates_for_COVID-19/11985231. Accessed: 25.03.2022.
64. Rejdak K, Karbowiczek A, Bialecka M, et al. Treatment in post-COVID syndrome – nicergoline as the therapeutic potential in reduction symptoms of COVID brain fog. *Medycyna Faktów.* 2021;14:294-302. DOI:10.24292/01.MF.0321.12
65. Ikemoto K. Multi-Particulate High Intensity of Brain MRI in 30's Male Heavy Smoker Suicidal Attempt Case following Mild COVID-19 Pneumonia. *Adv Case Stud.* 2021;3(2):e1. DOI:10.31031/AICS.2021.03.000558

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Предикторы эффективности применения эренумаба при хронической мигрени

Н.В. Ващенко✉

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

Аннотация

Диагноз хронической мигрени (ХМ) ставится при наличии 15 и более дней с головной болью в месяц у пациента с мигренью. Примерно у 2,5% пациентов с эпизодической мигренью развивается хроническая мигрень, которая сложнее поддается лечению и часто приводит к лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). Такие пациенты редко включаются в клинические исследования.

Цель. Проанализировать в клинической практике эффективность CGRP-моноклонального антитела эренумаб после 6 мес терапии у пациентов с ХМ с ЛИГБ и без нее, а также оценить возможные предикторы эффективности профилактической терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 47 пациентов с ХМ, принимающих эренумаб в дозировке 70 мг ежемесячно минимум в течение 3 мес. Пациенты заполняли дневник головной боли во время всего исследования. Для оценки наличия аллодинии использовалась шкала аллодинии 12-item Allodynia Symptom Checklist (ACS-12). Через 6 мес терапии оценивались эффективность и безопасность лечения, наличие ЛИГБ и возможные предикторы эффективности.

Результаты. После 6 мес терапии 22 (78,6%) пациента больше не соответствовали критериям ЛИГБ. Факторами, которые положительно влияли на результат терапии, стали отсутствие аллодинии ($p < 0,05$), наличие фото- и фонофобии и односторонность боли ($p > 0,05$). Возраст и количество дней с головной болью у пациентов с ХМ до начала лечения не оказывали статистически значимого влияния на эффект терапии. Наличие ЛИГБ статистически значимо не влияло на результат терапии.

Заключение. Применение CGRP-моноклональных антител целесообразно у пациентов с ЛИГБ. Наличие ЛИГБ не влияет на эффективность профилактической терапии эренумабом, наличие аллодинии может быть предиктором неэффективности, а односторонность боли и раздражительность от света и звука – указывать на вероятную эффективность. Исследования в реальной клинической практике на большой когорте пациентов и с большей длительностью терапии требуются для подтверждения данных результатов.

Ключевые слова: хроническая мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль, CGRP-моноклональные антитела, эренумаб

Для цитирования: Ващенко Н.В. Предикторы эффективности применения эренумаба при хронической мигрени. Consilium Medicum. 2022;24(2):104–107. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201548

ORIGINAL ARTICLE

Erenumab efficacy predictors for chronic migraine

Nina V. Vashchenko✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
University Headache Clinic, Moscow, Russia

Abstract

The diagnosis of chronic migraine (CM) is made when there are 15 or more days of headache per month in a patient with migraine. Approximately 2.5% of patients with episodic migraine develop chronic migraine, which is more difficult to treat and often leads to drug-induced headache (LIH). Such patients are rarely included in clinical trials.

Aim. To analyze in clinical practice the effectiveness of the CGRP monoclonal antibody erenumab after 6 months of therapy in patients with CM with and without LIHD, and to evaluate possible predictors of the effectiveness of prophylactic therapy.

Materials and methods. The study included 47 patients with CM taking erenumab at a dose of 70 mg monthly for at least 3 months. Patients completed a headache diary throughout the study. The 12-item Allodynia Symptom Checklist (ACS-12) was used to assess the presence of allodynia. After 6 months of therapy, the efficacy and safety of treatment, the presence of LAH and possible predictors of efficacy were evaluated.

Results. After 6 months of therapy, 22 (78.6%) patients no longer met the criteria for LIHD. The factors that positively influenced the outcome of therapy were the absence of allodynia ($p < 0.05$), the presence of photo- and phonophobia, and the one-sidedness of pain ($p > 0.05$). The age and number of days with headache in patients with HM before treatment did not have a statistically significant effect on the effect of therapy. The presence of LIHD did not statistically significantly affect the outcome of therapy.

Conclusion. CGRP monoclonal antibodies are reasonable in patients with LIHD. The presence of LIHD does not affect the efficacy of erenumab prophylactic therapy, the presence of allodynia may be a predictor of failure, and the unilaterality of pain and irritability to light and sound indicate likely efficacy. Real-world studies with a large cohort of patients and longer durations of therapy are required to confirm these results.

Keywords: chronic migraine, drug-induced headache, CGRP monoclonal antibodies, erenumab

For citation: Vashchenko NV. Erenumab efficacy predictors for chronic migraine. Consilium Medicum. 2022;24(2):104–107.

DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201548

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Ващенко Нина Владимировна** – аспирант каф. неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), невролог Университетской клиники головной боли. E-mail: nina.vashch@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7811-0416

✉ **Nina V. Vashchenko** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), University Headache Clinic. E-mail: nina.vashch@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7811-0416

Введение

Хронической мигренью (ХМ) страдают от 1 до 2% населения, и примерно у 2,5% пациентов с эпизодической мигренью в дальнейшем развивается ХМ [1]. ХМ диагностируется при наличии у пациента на протяжении минимум 3 мес 15 или более дней с головной болью в месяц, 8 из которых соответствуют мигренозным характеристикам [2]. При такой частоте головных болей пациентам приходится принимать большое количество препаратов для купирования приступа, что приводит к возникновению дополнительного типа головной боли, которая называется лекарственно-индуцированной.

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) определяется как прием лекарств для купирования приступа более 10 или 15 дней в месяц в зависимости от типа используемого препарата. Такая вторичная головная боль наблюдается более чем у 1/2 пациентов с ХМ [3]. В настоящее время отмена часто используемых лекарств с одновременным началом профилактической терапии является наилучшей рекомендуемой стратегией для лечения ЛИГБ [4]. В такой ситуации новый класс профилактической терапии мигрени – препараты моноклональных антител (MAT) к кальцитонин-ген родственному пептиду (CGRP) или его рецептору [5] – представляет собой многообещающий способ перевести пациента из ХМ в эпизодическую мигрень, а также облегчить лечение ЛИГБ. Эффективность и безопасность CGRP-MAT доказана как в клинических испытаниях [6, 7], так и в исследованиях в реальной клинической практике [8–12]. Однако, как и любая другая профилактическая терапия мигрени, MAT не имеют абсолютной эффективности и могут не давать положительного эффекта приблизительно у 10% пациентов. Клинические испытания CGRP-MAT в основном проводились на пациентах с эпизодической мигренью и включали лишь небольшую часть пациентов с ХМ и ЛИГБ. Тем не менее последующий анализ подгрупп из клинических исследований показал эффективность в снижении частоты головной боли и уменьшении приема препаратов для купирования головной боли у тех, кто злоупотреблял ими.

Цель исследования – проанализировать в клинической практике эффективность CGRP-MAT эренумаба после 6 мес терапии у пациентов с ХМ с ЛИГБ и без нее, а также оценить возможные предикторы эффективности профилактической терапии.

Материалы и методы

Мы провели проспективное исследование в третичном центре головной боли. В исследование последовательно включались пациенты, которые в течение 6 мес получали лечение CGRP-MAT эренумаб в соответствии с российскими клиническими рекомендациями и руководством Европейской федерации головной боли по использованию CGRP-MAT [13]. При первичном посещении диагноз ХМ и наличие ЛИГБ устанавливались с помощью критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра [2]. Пациенты во время исследования заполняли дневник головной боли для мониторинга частоты и интенсивности головной боли, дополнительных симптомов (таких как тошнота, фото- и фонофобия), а также для отслеживания количества принимаемых лекарств для купирования приступов и их эффективности. Для оценки наличия аллодинии использовалась шкала аллодинии 12-item Allodynia Symptom Checklist (ACS-12).

Эренумаб в дозировке 70 мг применялся подкожно ежемесячно согласно инструкции. Пациентам не проводилась резкая отмена препарата, которым они злоупотребляли, и также не назначались дополнительные препараты помимо MAT для профилактики мигрени. Других препаратов для профилактики головной боли пациенты на момент первого визита не принимали.

Рис. 1. Число пациентов со снижением дней с головной болью более 50% на фоне терапии эренумабом.

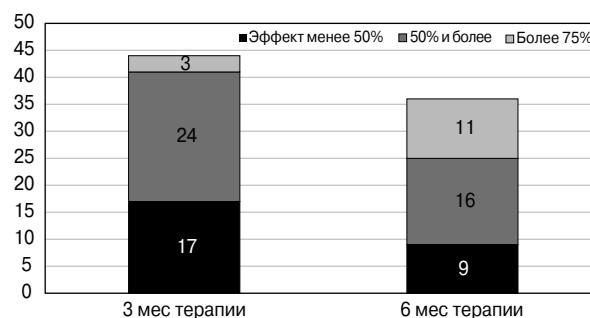
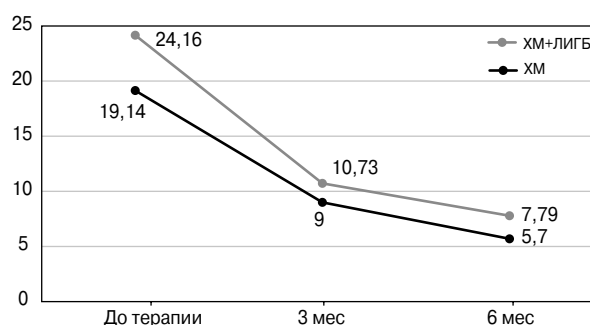


Рис. 2. Среднее количество дней с головной болью у пациентов с ЛИГБ и без нее до и после 3 и 6 мес терапии эренумабом.



В исследование включены 47 пациентов с ХМ, принимающих эренумаб в дозировке 70 мг минимум в течение 3 мес.

Оценка эффективности эренумаба проводилась через месяц после 3-й инъекции, после чего принималось решение о продолжении терапии или смене тактики. Профилактическая терапия считалась эффективной при снижении количества дней с головной болью более чем на 50%. Через 6 мес терапии мы диагностировали отсутствие ЛИГБ, если пациенты применяли простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты менее 15 дней в месяц и триптаны менее 10 дней в месяц.

Количественные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – это среднее значение признака, σ – стандартное отклонение. Многомерный регрессионный анализ проведен для оценки связи между различными симптомами, факторами и результатом лечения (количеством дней с головной болью после 6 мес терапии). Значимость коэффициентов регрессии оценивалась при помощи критерия Стьюдента и доверительных интервалов. Значимость уравнения в целом оценивалась при помощи критерия Фишера. Имеющиеся различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 10.

Результаты

Из 47 пациентов 11 отменили прием препарата через 3 мес (3 – из-за нежелательных явлений, 8 – из-за недостаточной эффективности), 3 пациента из этой группы перешли на дозировку эренумаба 140 мг.

Через 3 мес терапии положительного эффекта (более чем 50% снижение количества дней с головной болью) достигли 27 (61,36%) из 44 пациентов, принимающих эренумаб в дозе 70 мг (рис. 1).

О легких нежелательных явлениях, в основном о запорах, сообщили 5 пациентов.

Из 36 пациентов с ХМ, которые получили минимум 6 инъекций препарата, 32 (88,9%) – женщины, 4 – мужчины. Сред-

ний возраст составил 42,6±12,2 года, у 28 (77,8%) пациентов отмечена ЛИГБ, у 6 (16,7%) пациентов – аура в анамнезе.

Односторонняя боль отмечена у 23 (63,9%) пациентов, пульсирующая боль – у 17 (47,3%), фото- и фонофобия – у 29 (80,6%), тошнота – у 30 (83,4%) пациентов. Аллодиния, по данным опросника ACS-12, – у 11 (30,5%) пациентов.

После 6 мес терапии 22 (78,6%) пациента больше не соответствовали критериям ЛИГБ, в то время как 6 (21,4%) из 28 с ЛИГБ продолжили злоупотреблять препаратами для купирования приступа.

После регрессионного анализа факторами, которые положительно влияли на результат терапии, стали отсутствие аллодинии ($p<0,05$), наличие фото- и фонофобии и односторонность боли ($p>0,05$). Такие факторы, как возраст, количество дней с головной болью у пациентов с ХМ до начала лечения, не оказывали статистически значимого влияния на эффект терапии.

Наличие ЛИГБ статистически значимо не влияло на результат терапии, однако изначальное количество дней с головной болью, так же как и после терапии, в среднем выше, чем у пациентов без ЛИГБ (рис. 2).

На фоне приема эренумаба в течение 6 мес 17 пациентов с ХМ отметили, что эффект от препаратов для купирования приступов улучшился по сравнению с эффектом до лечения. Все пациенты без ЛИГБ отметили улучшение эффекта abortивной терапии, и лишь 9 (32,1%) из 28 пациентов с ЛИГБ отметили такой же эффект.

Обсуждение

В нашей когорте пациентов с ХМ из клинической практики демографические данные и исходные характеристики головной боли схожи с клиническими исследованиями [14, 15], за исключением большего процента пациентов с ЛИГБ и большей рефрактерности мигрени к профилактическим препаратам, которые назначались ранее, что соответствует другим исследованиям из реальной клинической практики [8, 12, 16].

Эффективность применения эренумаба через 3 мес в нашем исследовании немногим ниже в связи с тем, что в большинстве предыдущих исследований пациентам с ХМ с начала лечения назначалась дозировка 140 мг. В нашем исследовании мы начинали с 70 мг эренумаба из-за экономических соображений. Несмотря на это, эффективность препарата через 6 мес соответствовала данным других исследований, что подтверждает данные о том, что эффект продолжает нарастать и после 3 мес применения эренумаба.

В данном проспективном исследовании после 6 мес лечения эренумабом мы наблюдали, что снижение частоты головной боли на 50% и более оказалось одинаковым, независимо от наличия ЛИГБ у пациентов на начальном этапе. Наши результаты согласуются с другими многоцентровыми когортами пациентов с ХМ из клинической практики, которые применяли эренумаб (через 3 и 6 мес терапии) [8, 17], и все результаты из клинической практики выше, чем ответ, наблюдаемый в клинических исследованиях [15, 18].

Помимо этого у большей части пациентов с ЛИГБ через 6 мес терапии эренумабом наблюдается уменьшение частоты головной боли и снижение количества принимаемых лекарств, несмотря на то что резкой отмены злоупотребляемого препарата не проводилось. Это указывает на то, что CGRP-MAT могут быть эффективным профилактическим средством для пациентов с ХМ и ЛИГБ. Согласно нашим результатам, они также безопасны и хорошо переносятся.

Более того, 78,6% пациентов достигли ремиссии ЛИГБ. Этот показатель сопоставим с показателем, отмеченным в других исследованиях для эренумаба (71,9%) [8]. Эти результаты выше, чем в клинических исследованиях, и они оправдывают использование в повседневной практике CGRP-MAT для облегчения снижения количества таблеток для купирования приступа благодаря их профилактическому эффекту.

Наши данные также показали, что наличие кожной аллодинии у пациентов с ХМ может быть предиктором меньшей эффективности эренумаба в дозировке 70 мг. Длительность заболевания и частота приступов мигрени в месяц значительно связаны с аллодинией, что также коррелирует с данными международных исследований [8, 19–21].

Полученные данные и возможные предикторы эффективности CGRP-MAT должны быть дополнительно оценены в долгосрочных исследованиях в реальной клинической практике и в более крупных когортах пациентов, получавших CGRP-MAT, для подтверждения результатов.

Заключение

Таким образом, наше исследование в реальной клинической практике поддерживает использование CGRP-MAT у пациентов с ХМ и ЛИГБ с аналогичными результатами по сравнению с теми, кто не имеет ЛИГБ. Более того, профилактическое действие CGRP-MAT облегчает отмену препаратов для купирования приступа и достигает снижения частоты головной боли и количества дней приема препаратов для купирования, независимо от того, прекратили ли пациенты резко чрезмерное употребление этих препаратов. Исследования в реальной клинической практике на большой когорте пациентов и с большей длительностью терапии требуются для подтверждения полученных нами данных.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

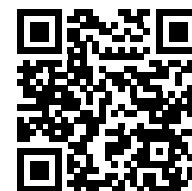
Литература/References

1. 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
2. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. DOI:10.1177/0333102417738202
3. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(2):87-99. DOI:10.1177/2042098614522683
4. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1069-78. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.1179
5. Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(8):27. DOI:10.1007/s11940-017-0463-4
6. Goadsby P, Reuter U, Lanteri-Minet M, et al. Long-term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. *Neurology.* 2021;96(22):e2724-35. DOI:10.1212/WNL.00000000000012029
7. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine. *Neurology.* 2017;89(12):1237-43. DOI:10.1212/WNL.0000000000004391
8. Ornello R, Casale A, Frattale I, et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain.* 2020;21(1):32. DOI:10.1186/s10194-020-01102-9
9. Ващенко Н.В., Коробкова Д.З., Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э. Клиническая эффективность и безопасность анти-CGRP(r) моноклональных антител в реальной клинической практике после трех месяцев терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):62-6 [Vashchenko VN, Korobkova DZ, Skorobogatikh KV, Azimova YuE. Efficacy and safety of anti-CGRP(r) monoclonal antibodies in real clinical practice: preliminary analysis after three months of therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13:62-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-6-62-66

10. Ващенко Н.В., Ужахов А.М., Богородская М.В., и др. Полугодовое применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике: промежуточный анализ эффективности и безопасности. *Медицинский Совет*. 2021;21(1):64-70 [Vashchenko NV, Uzhakhov AM, Bogorodskaya MV, et al. Six-month therapy of CGRP monoclonal antibodies in real-world clinical practice: an interim analysis of efficacy and safety data. *Medical Council*. 2021;21(1):64-70 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-21-1-64-70
11. Бердникова А.В., Кадимова Н.Б., Латышева Н.В., и др. Эффективность и безопасность эренумаба в реальной практике: проспективное исследование 80 пациентов в специализированном центре лечения головной боли. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):43-50 [Berdnikova AV, Kadymova NV, Latysheva NV, et al. Real-world efficacy and safety of Erenumab: a prospective study of 80 patients in a specialized headache center. *Russian neurological journal*. 2022;27(1):43-50 (in Russian)]. DOI:10.30629/2658-7947-2022-27-1-43-50
12. Scheffler A, Messel O, Wurthmann S, et al. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: First German real-world evidence. *J Headache Pain*. 2020;21(1):84. DOI:10.1186/s10194-020-01151-0
13. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):6. DOI:10.1186/s10194-018-0955-y
14. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New Eng J Med*. 2017;377:2123-32. DOI:10.1056/NEJMoa1705848
15. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):e2309-20. DOI:10.1212/WNL.0000000000007497
16. Hirata K, Sakai F, Takeshima T, et al. Efficacy and safety of erenumab in Japanese migraine patients with prior preventive treatment failure or concomitant preventive treatment: subgroup analyses of a phase 3, randomized trial. *J Headache Pain*. 2021;22(1):110. DOI:10.1186/s10194-021-01313-8
17. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al. Erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: Erenumab in Real Life in Italy (EARLY), the first Italian multicenter, prospective real-life study. *Headache*. 2021;61(2):363-72. DOI:10.1111/head.14032
18. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1611-21. DOI:10.1177/0333102418788347
19. Benatto MT, Florencio LL, Carvalho GF, et al. Cutaneous allodynia is more frequent in chronic migraine, and its presence and severity seems to be more associated with the duration of the disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(3):153-9. DOI:10.1590/0004-282X20170015
20. Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WPJ, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013;136(Pt.11):3489-96. DOI:10.1093/brain/awt251
21. Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. *Neurology*. 2019;92(19):e2250-60. DOI:10.1212/WNL.0000000000007452

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Экспертное мнение о влиянии нутритивной поддержки на функциональное восстановление и прогноз пациентов с инсультом и его осложнениями

Обзор результатов симпозиума при поддержке компании «Нутриция» на XVIII Ежегодной междисциплинарной конференции «Вейновские чтения – 2022»

Аннотация

Клиническое питание (нутритивная, нутриционная поддержка) с использованием пищевой продукции диетического лечебного и профилактического питания в настоящее время рассматривается как неотъемлемая часть терапии пациентов, у которых отсутствует возможность обеспечения потребностей организма в пищевых веществах и энергии обычным способом. Оценке влияния нутритивной поддержки на функциональное восстановление и прогноз пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и результатам исследований 2020–2021 гг. по применению специализированных продуктов лечебного питания был посвящен симпозиум компании «Нутриция» «Лечебное питание – одно из важнейших звеньев терапии инсульта и его осложнений», который проводился в рамках XVIII Ежегодной междисциплинарной конференции «Вейновские чтения – 2022» при участии ведущих экспертов в области нутрициологии, неврологии и паллиативной помощи. По данным представленных исследований, среди основных эффектов применения специализированных продуктов лечебного питания было отмечено улучшение показателей функционального восстановления, повышение реабилитационного потенциала, улучшение качества жизни пациентов, а также снижение выраженности инфекционных осложнений и экономическая целесообразность для системы здравоохранения.

Ключевые слова: «Вейновские чтения», острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, COVID-19, реабилитация, пролежни, нутритивная поддержка, сипинг, готовые смеси для лечебного и профилактического питания

Для цитирования: Экспертное мнение о влиянии нутритивной поддержки на функциональное восстановление и прогноз пациентов с инсультом и его осложнениями. Consilium Medicum. 2022;24(2):108–109. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201499

EVENTS

Expert opinion on the impact of nutritional support on functional recovery and prognosis in patients with stroke and its complications

Review of the results of the Nutricia Symposium at the XVIII Annual Interdisciplinary Conference "Wein Readings – 2022"

Abstract

Clinical nutrition (nutritive, nutritional support) using food products of dietary therapeutic and dietary preventive nutrition is currently considered as an integral part of the treatment of patients who are unable to meet the body's needs for nutrients and energy in the usual way. The evaluation of the impact of nutritional support on the functional recovery and prognosis of patients with acute cerebrovascular accident and the results of studies in 2020–2021 on the use of specialized therapeutic food products was devoted to the symposium of the Nutricia company "Therapeutic nutrition is one of the most important links in the treatment of stroke and its complications", which was held within the framework of the XVIII annual interdisciplinary conference "Wein Readings – 2022" with the participation of leading experts in the field of nutrition, neurology and palliative care. According to current research, among the main effects of the use of specialized therapeutic food products, there was an improvement in functional recovery, an increase in rehabilitation potential, an improvement in the quality of life of patients, as well as a decrease in the severity of infectious complications and economic feasibility for the healthcare system.

Keywords: Wein Readings, acute cerebrovascular accident, stroke, COVID-19, rehabilitation, bedsores, nutritional support, sips, ready-made mixtures for therapeutic and preventive nutrition

For citation: Expert opinion on the impact of nutritional support on functional recovery and prognosis in patients with stroke and its complications. Consilium Medicum. 2022;24(2):108–109. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201499

XVIII Ежегодная междисциплинарная конференция «Вейновские чтения – 2022» на протяжении ряда лет объединяет широкий круг специалистов с целью интеграции научных знаний различных областей медицины и внедрения комплексного подхода к терапии неврологического пациента.

Одним из форматов внедрения междисциплинарного подхода является симпозиум, организованный при поддержке компании «Нутриция», «Лечебное питание – одно из важнейших звеньев терапии инсульта и не только», который состоялся в рамках конференции 12 февраля 2022 г.

Председателем и модератором симпозиума выступил Алексей Борисович Данилов – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), исполнительный директор Ассоциации междисциплинарной медицины.

Сопредседателем мероприятия выступил Наиль Мансорович Егофаров – директор отдела по научно-медицинской работе и доступу на рынок продуктов компании «Нутриция СНГ», Москва. В обсуждении подходов к применению нутритивной поддержки (НП) у пациентов с инсультом и его последствиями приняли участие ведущие специалисты Николай Анатольевич Шамалов – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ

им. Н.И. Пирогова», главный внештатный невролог Департамента здравоохранения г. Москвы, а также Диана Владимировна Невзорова – кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист Минздрава России по паллиативной помощи, директор Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи.

Открывая заседание круглого стола, проф. Ал.Б. Данилов отметил, что еще 5 лет назад на встрече международных экспертов обсуждалась важная роль нутритивных аспектов в процессе лечения и реабилитации пациентов. В настоящее время НП с применением специализированных продуктов представлена в российских клинических рекомендациях и стандартах лечения и реабилитации пациентов после инсульта, в том числе у больных новой коронавирусной инфекцией и другой тяжелой патологией, что позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов и увеличить реабилитационный потенциал.

В выступлении главного невролога Департамента здравоохранения г. Москвы профессора Н.А. Шамалова особое внимание уделялось необходимости своевременной диагностики причин возникновения нутритивной недостаточности, методам ее оценки и коррекции.

Недостаточность питания при инсульте – патологическое состояние, обусловленное несоответствием между поступлением и расходом питательных веществ, является независимым

предиктором тяжелых исходов заболевания и развития осложнений, снижения эффективности реабилитационных мероприятий и увеличения продолжительности госпитализации, поэтому ее диагностика и коррекция является важной задачей мультидисциплинарной бригады (реаниматолог, невролог, логопед, реабилитолог) на всех этапах ведения пациента.

По мнению эксперта, наряду с инструментальными и лабораторными методами оценки состояния больного и оценкой жизненно важных функций у больного с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в блоке интенсивной терапии оценка дисфагии путем скринингового теста трех глотков должна проводиться в первые 3 ч после поступления, а индивидуальная НП пациентов с ишемическим инсультом – не позднее 24 ч от момента поступления в стационар с последующей ежедневной коррекцией с целью профилактики питательной недостаточности. Таковы требования клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской реабилитации при ишемическом инсульте и транзиторной ишемической атаке, вступивших в силу с 1 января 2022 г.

НП (зондовое питание, сипинг) проводится с использованием специализированных продуктов лечебного питания на различных этапах реабилитации пациента.

Основные требования к применению специализированных продуктов лечебного питания у больных с ОНМК и его осложнениями основываются на данных эффективности и безопасности, оцениваемых в исследованиях, подтверждающих заявленные лечебные и/или профилактические свойства продуктов, и данных физиологических потребностей организма человека в необходимых пищевых веществах и энергии с учетом факторов риска и патогенеза заболевания.

Основываясь на принципах доказательной медицины, эффективность применения специализированной НП продемонстрировали данные текущих российских исследований 2020–2021 гг.

Наиль Мансорович Егофаров, директор отдела по научно-медицинской работе и доступу на рынок продуктов компании «Нутриция СНГ», отметил, что проведение своевременной НП не только оказывает положительное влияние на здоровье пациентов, но также улучшает фармакоэкономические показатели учреждения, увеличивая его рентабельность. В качестве примера спикер привел данные фармакоэкономических эффектов применения НП с использованием продукта специализированного лечебного питания Нутридринк¹ в качестве дополнительного источника питания в дозировке 2 бутылки в день у пациентов с COVID-19, нутритивная поддержка проводилась на основании результатов исследования, проведенного Российской ассоциацией клинического питания и метаболизма в 2020 г.²

Фармакоэкономический анализ, проведенный на базе Волгоградского медицинского университета, показал, что с учетом результатов по снижению сроков госпитализации у пациентов с COVID-19, применявших в ходе исследования² дополнительное питание (Нутридринк 200), и исходя из показателя расходов системы Обязательного медицинского страхования на 1 пациента со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, которые в среднем составляют 150 165 руб.,

больница в течение года может увеличить оборачиваемость койки на 25,1% и получить дополнительный доход в размере 664 896 руб. только с одной койки! Таким образом, учитывая стоимость продукта и число пациентов той или иной группы в больнице, можно рассчитать экономический эффект, который способно получить медицинское учреждение за год за счет применения НП.

В своем докладе кандидат медицинских наук Диана Владимировна Невзорова, главный внештатный специалист Минздрава России по паллиативной помощи, директор Федерального НПЦ паллиативной медицинской помощи, представила результаты применения специализированного продукта для зондового питания Нутризон Эдванст Кубизон³ в комплексной терапии пролежней у больных с ОНМК.

Известно, что одним из осложнений, которые встречаются у пациентов с длительной иммобилизацией и недостаточным уходом, является развитие пролежней. В большинстве случаев основной подход к лечению пролежней консервативный с использованием мер по защите раны от инфекции и активная профилактика прогрессирования некротического изменения тканей. Длительный процесс заживления пролежней обусловлен рядом факторов: особенностями ухода, степенью повреждения кожи и подлежащих тканей, которые подвергаются повышенному давлению, наличием местной ишемии тканей, снижением иммунного ответа, наличием белково-энергетической недостаточности и дефицитом макро- и микроэлементов, необходимых для закрытия дефекта. Изучение методов улучшения заживления пролежней является важной задачей.

Спикер и главный исследователь рассказала, что в ходе недавно проведенного многоцентрового исследования⁴ у тяжелых больных с ишемическим инсультом и черепно-мозговой травмой получен ряд положительных выводов о применении продукта специализированного питания Нутризон Эдванст Кубизон в комплексной терапии пролежней. Продукт содержит повышенное содержание макро- и микронутриентов, необходимых для улучшения заживления ран: в нем повышено содержание белка, достаточно много аргинина (0,85 мг), отвечающего за синтез белков, присутствуют витамины А, С, Е, цинк и селен, также содействующие синтезу белка, росту и пролиферации клеток, – все это способствовало положительным эффектам. Так, со статистической достоверностью ($p < 0,05$) было показано, что применение Нутризон Эдванст Кубизон способствует полному заживлению пролежней у большинства (62,07%) пациентов в течение 28 дней против 34,62% в группе стандартных смесей зондового питания, а также сокращению сроков полного заживления пролежней, снижению площади пролежней за период наблюдения. «Люди, работающие с пролежнями, понимают, что это очень хорошие цифры», – подчеркнула докладчик.

Завершая заседание круглого стола, председатель и модератор симпозиума профессор Ал.Б. Данилов подчеркнул необходимость консолидирования усилий специалистов здравоохранения в использовании комплексного мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с инсультом с включением методов НП, которая позволяет говорить об эффективности организации и системы здравоохранения в целом.

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022

¹Специализированный продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания – жидкая высокобелковая, высококалорийная смесь «Нутридринк» со вкусами банана, или клубники, или шоколада. RU.77.99.19.004.E.002238.02.15

²Свиридов С.В., Крылов К.Ю., Веденина И.В., Рубанес М. Влияние специализированного лечебного питания на улучшение качества жизни и восстановление пациентов с COVID-19: проспективное открытое мультицентровое сравнительное в двух группах наблюдательное исследование. *Клиническое питание и метаболизм*. 2020;1(4):165-77 [Sviridov SV, Krylov KY, Vedenina IV, Rubanes M. The Effects of Oral Nutritional Support on the Ability of the COVID-19 Patients to Recover: A Prospective, Open, Multicenter, Comparative in Two Groups, Observational Study. *Clinical nutrition and metabolism*. 2020;1(4):165-77 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinutr65103

³Специализированный продукт диетического лечебного питания, жидкая смесь для энтерального питания Нутризон эдванст Кубизон RU.77.99.32.004.R.001267.05.20 от 22.05.2020

⁴<https://about.enrollme.ru/2022/02/16/news>



OMNIDOCTOR.RU

Послеоперационная реабилитация нейрохирургических пациентов, перенесших операцию на спинном мозге

Д. Фанталис✉, С.П. Бордовский, И.С. Преображенская

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

Аннотация

Цель. Оценить, в какой степени когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов, которым предстоит операция на спинном мозге, оказывают влияние на качество реабилитации, и определить эффективность когнитивно-моторного тренинга.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов (30 мужчин и 30 женщин), которые имели показание для операции на спинном мозге. Всем пациентам выполнены оценка соматического и неврологического статуса, а также количественное нейропсихологическое тестирование. Оценивалось влияние когнитивных и эмоциональных расстройств до и после операции на выраженность болевого синдрома и двигательных нарушений. При включении в исследование пациенты рандомизированы в основную (30 человек) и контрольную (30 человек) группы. Пациенты основной группы проходили когнитивно-моторный тренинг, который выполнялся с помощью оригинального методического пособия. Когнитивные, эмоциональные, двигательные нарушения, выраженность болевого синдрома, а также качество жизни и приверженность пациентов когнитивно-моторному тренингу оценивались через 3 и 6 мес после выполненного оперативного вмешательства. Выраженность когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов основной и контрольной групп до операции не различалась.

Результаты. После операции выраженность когнитивных нарушений достоверно больше у пациентов контрольной группы ($p=0,03$). Пациенты контрольной группы достоверно хуже, чем пациенты основной группы, выполняли задания на память ($p=0,00$), у них также достоверно ниже скорость психических процессов ($p=0,00$). Указанные различия сохранялись через 3 мес после операции ($p=0,00$). Через неделю после выполненного оперативного вмешательства выраженность тревоги и депрессии достоверно выше у пациентов контрольной группы ($p=0,01$). Положительный эффект операции в виде уменьшения боли достигнут у всех пациентов, но в контрольной группе отмечено нарастание выраженности болевого синдрома через 6 мес наблюдения по сравнению с таковым через 3 мес. Нарастание выраженности болевого синдрома взаимосвязано с увеличением депрессии, тревоги и когнитивных расстройств. Пациенты основной группы с высокой приверженностью когнитивному тренингу показали достоверно большую положительную динамику как в отношении когнитивных функций, так и в отношении тревоги и депрессии ($p<0,05$). Опрос пациентов после включения в исследование с предоставлением им предполагаемых рекомендаций оказания клинической помощи показал следующее: 58 (96,7%) пациентов отметили, что предлагаемые рекомендации клинической помощи, с их точки зрения, существенно улучшили бы их послеоперационные прогнозы. Важные моменты, которые должны быть отражены в клинических рекомендациях по ведению пациентов с операциями на спинном мозге, с точки зрения пациентов: обсуждение с врачом картины своей болезни, длительности госпитализации, предполагаемого исхода, прогноза (60 пациентов, 100%), обучение медицинского персонала навыкам реабилитации (51 пациент, 85% пациентов), общение с пациентами, которые уже перенесли подобную операцию ранее в этом хирургическом отделении (49 пациентов, 81,7%), обеспечение преемственности и обсуждение всего маршрута реабилитации до операции (60 пациентов, 100%).

Заключение. Когнитивные и эмоционально-эффективные нарушения определяют качество жизни и реабилитации пациентов, перенесших оперативное вмешательство на спинном мозге. Целесообразно включение когнитивно-моторного тренинга в программу реабилитации пациентов после спинальных нейрохирургических операций.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, когнитивные нарушения, эмоциональные расстройства, когнитивно-моторный тренинг, лечение, реабилитация, послеоперационный болевой синдром, двигательные нарушения, спинальная операция

Для цитирования: Фанталис Д., Бордовский С.П., Преображенская И.С. Послеоперационная реабилитация нейрохирургических пациентов, перенесших операцию на спинном мозге. Consilium Medicum. 2022;24(2):110–117. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201409

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД), тревога, депрессия, болевой синдром – частые следствия нейрохирургического вмешательства на спинном мозге. Риск развития ПОКД у пациентов в пожилом возрасте варьирует от исследования к исследованию и составляет от 25 до 40% [1]. Так, в международном исследовании ПОКД (ISPOCD) [2] частота ПОКД у гериатрической популяции (>60 лет) составляла примерно 25,8% в течение 7 дней после операции и 10% в течение 3 мес после операции [3]. В другом исследовании частота ПОКД через 3 мес и 1 год после операции составила 29 и 33,6% соответственно, при этом частота развития ПОКД сопоставима у пациентов при выполнении кардиохирургических и внесердечных операций [4].

Тяжесть и длительность ПОКД, согласно результатам выполненных исследований, чрезвычайно вариабельна: когнитивные нарушения могут несколько дней, месяцев

или лет спонтанно регрессировать, либо их выраженность может увеличиться с течением времени [5]. ПОКД может оказать отрицательное влияние не только на качество жизни, но и на выживаемость пациентов: в частности, проведенные исследования показали достоверное влияние наличия и выраженности ПОКД через 3 мес после внесердечного хирургического вмешательства на риск смерти пациентов, равно как и на снижение времени трудоспособности (потеря работы, досрочный выход на пенсию) [6].

Факторы, тесно связанные с ПОКД, включают предоперационные, такие как возраст [7] и физическое состояние; периоперационные, такие как время операции, метод анестезии и интраоперационная гипотензия; и послеоперационные, такие как инфекция [8, 9]. Среди этих факторов возраст является единственным фактором риска долгосрочного ПОКД (>3 мес после операции) [3, 8, 9].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фанталис Давид** – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: doctor.fant@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9193-1219

Бордовский Сергей Петрович – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: sbordoche@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6928-2355

Преображенская Ирина Сергеевна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: irinasp2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9097-898X

✉ **David Fantalis** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doctor.fant@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9193-1219

Sergey P. Bordovsky – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sbordoche@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6928-2355

Irina S. Preobrazhenskaya – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: irinasp2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9097-898X

Postoperative rehabilitation of neurosurgical patients after spinal cord surgery – results of our own study

David Fantalis[✉], Sergey P. Bordovsky, Irina S. Preobrazhenskaya

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

Abstract

Aim. To assess the extent to which cognitive and emotional disorders in patients undergoing spinal cord surgery affect the quality of rehabilitation and, based on the data obtained, to suggest optimization of rehabilitation measures.

Materials and methods. The study included 60 patients (30 men and 30 women) whose condition required spinal cord surgery. All patients underwent assessment of somatic and neurological status, as well as quantitative neuropsychological testing. The influence of cognitive and emotional disorders before and after surgery on the severity of pain syndrome and movement disorders was assessed. When included in the study, patients were randomized into the main (30 people) and control (30 people) group. The patients of the main group received cognitive-motor training, which was carried out using the methodological manual "Cognitive Training for Patients with Moderate Cognitive Impairment", developed by the staff of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Cognitive, emotional, motor disorders, severity of pain syndrome, as well as the quality of life and adherence of patients to cognitive-motor training were assessed 3 and 6 months after the surgical intervention. The severity of cognitive and emotional disorders in patients of the main and control groups did not differ before the operation.

Results. After the operation, the severity of cognitive impairments was significantly higher in patients of the control group ($p=0.03$). Patients in the control group were significantly worse than patients in the main group in performing memory tasks ($p=0.00$), they also had a significantly lower rate of mental processes ($p=0.00$). These differences persisted 3 months after surgery ($p=0.00$). A week after the surgical intervention, the severity of anxiety and depression was significantly higher in patients in the control group ($p=0.01$). The positive effect of the operation in the form of pain reduction was achieved in all patients, but in the control group there was an increase in the severity of the pain syndrome after six months of observation compared with that after three months. An increase in the severity of the pain syndrome was associated with an increase in depression, anxiety, and cognitive impairment. The analysis showed that patients of the main group with high adherence to cognitive training showed significantly greater positive dynamics both in terms of cognitive functions and in terms of anxiety and depression ($p<0.05$). A survey of patients after inclusion in the study with the provision of prospective recommendations for clinical care showed the following: 58 patients (96.7% of patients) noted that the proposed recommendations for clinical care, from their point of view, would significantly improve their postoperative prognosis. Important points that should be reflected in the clinical guidelines for the management of patients with spinal cord surgery, from the point of view of patients, were: discussion with the doctor of the picture of their illness, duration of hospitalization, expected outcome, prognosis (60 patients, 100%), medical education rehabilitation skills (51 patients, 85% of patients), communicating with patients who have already undergone a similar operation earlier in this surgical department (49 patients, 81.7%), ensuring continuity and discussing the entire rehabilitation route before surgery (60 patients, 100%).

Conclusion. Cognitive and emotional disorders determine the quality of life and rehabilitation of patients who have undergone surgery on the spinal cord. Our results allow us to recommend the inclusion of cognitive-motor training in the rehabilitation program for patients after spinal neurosurgical operations.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, cognitive impairment, emotional disorders, cognitive-motor training, treatment, rehabilitation, postoperative pain syndrome, movement disorders, spinal surgery

For citation: Fantalis D, Bordovsky SP, Preobrazhenskaya IS. Postoperative rehabilitation of neurosurgical patients after spinal cord surgery – results of our own study. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):110–117. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201409

Предоперационная тревога – частая находка у пациентов, которым запланировано хирургическое вмешательство [10–12]. Подсчитано, что среди пациентов, поступивших на операцию, от 25 до 80% испытывают предоперационную тревогу [11]. Предоперационный период считается этапом, на котором человек становится более уязвимым для своих нужд, особенно психологических, более уязвимым к эмоциональному дисбалансу, тревоге, страху, часто переходящему в беспокойство и депрессию [13, 14]. Предоперационный период представляет собой не только возможность излечения, но и возможность худшего исхода операции. Незнание вместе с возможностью неудачи операции усугубляют страдания, которые испытывают пациенты, и, как следствие, у них повышается уровень тревоги и депрессии [13, 15]. Степень тревожности у разных пациентов сильно различается и обычно связана со следующими факторами: социально-демографическими – такими, как пол, возраст и уровень образования; психосоциальными – как, например, исходный уровень тревожности или сопутствующие психические заболевания, личностные черты и социальная поддержка; факторами, касающимися конкретной патологии, при которой требуется хирургическое вмешательство, возможных осложнений операции, метода анестезии и предоперационной информации [16].

Предоперационная тревога начинается, как только планируется процедура, и достигает пика в день операции [17]; это дополнительно подтверждается соответствующими физическими изменениями [18, 19], такими как повышение уровня гормонов и высвобождение белка в острой фазе, эпизоды тахикардии, гипертония, повышение температуры тела, дисбаланс жидкости и электролитов,

снижение иммунных реакций и более длительное заживление ран, что может повлиять на исход операции, послеоперационное восстановление [20] и привести к увеличению дозировки анестетиков и седативных средств, вводимых в день операции [11, 21], с последующим повышенным риском побочных эффектов и взаимодействий. Пациенты с тревогой, как правило, дольше остаются в больнице, меньше получают послеоперационное удовлетворение и менее склонны к реабилитации и трудотерапии [22].

Наличие тревоги или депрессии у пациентов указывает на повышенную и устойчивую вероятность снижения когнитивных функций, и, наоборот, когнитивные [23] нарушения до операции повышают риск развития депрессивных симптомов. Проведенные исследования показывают, что депрессия превалирует у пациентов до серьезного хирургического вмешательства. Без облегчения она может прогнозировать повышение заболеваемости и смертности после операции. При депрессии отмечена большая частота таких осложнений, как послеоперационная боль, послеоперационные инфекции, прогрессирование злокачественных опухолей, и в целом – худшее качество жизни, связанное со здоровьем. Точное прогнозирование периоперационного риска позволяет пациентам обсудить и подписать информированное согласие перед операцией, понять необходимые моменты лечения и согласиться с ними и затем оценивать их результат вместе с врачом [24]. Для оценки наличия и выраженности депрессии создано значительное количество шкал, но, к сожалению, в большинстве случаев оценка наличия и выраженности депрессии не входит в дооперационный протокол исследования пациентов.

Стоит отдельно обсудить взаимосвязь депрессии и боли. Боль рассматривается как многомерное переживание с сенсорными, мотивационными и аффективными компонентами [25]. Восприятие боли включает оценку местоположения, качества и интенсивности вредного стимула, а также эмоциональную оценку, согласно которой мы распознаем аффективную значимость или неприятность стимула. Когда боль и депрессия возникают вместе, они приводят к ухудшению обоих состояний [26].

В силу своей природы, предполагающей обширное расщепление мышц, связок и костей, операции на позвоночнике производят высокую степень тяжести послеоперационной боли. Ярко выраженный воспалительный ответ на повреждение тканей является основным механизмом образования боли после операции на позвоночнике. Дополнительно пациенты, подвергшиеся спинномозговой хирургии, возможно, перенесли высокую степень ранее существовавшей хронической боли, принимали значительные дозы анальгетиков и требуют таких же доз в послеоперационном периоде. Более высокий базовый уровень потребности в опиоидах, высокий уровень тревожности осложняют как лечение боли после операции на позвоночнике, так и подбор анестезии анестезиологами. Часто таким пациентам требуется мультимодальная анальгезия. Характер дооперационной боли у пациентов, готовящихся к операции на позвоночнике, чаще всего нейропатический: механорецепторы, ноцицепторы и свободные нервные окончания, присутствующие в различных тканях (позвонки, диски, связки и нервные корешки), сигнализируют другим нейронам в центральной нервной системе, которая связана с оценкой болевого ощущения. Болевые ощущения переносятся задними ветвями спинномозговых корешков и, в свою очередь, связаны с симпатическими, парасимпатическими, моторными и соматическими нервами [27]. Это увеличивает возможность формирования отраженной боли, которая превосходит местную и диффузную боль после операции [28]. Следует отметить, что, как правило, локализация хирургического вмешательства (шейная, грудная или поясничная) не имеет никакого отношения к выраженности послеоперационной боли [29], в то время как психологический профиль, социальный профиль и тяжесть боли до операции непосредственно влияют на ее выраженность. Степень боли может быть связана с уменьшением удовлетворенности пациентов, задержкой послеоперационного передвижения, увеличением частоты легочных и сердечных осложнений, а также повышением заболеваемости и смертности [30, 31].

Относительно немного исследований посвящено взаимосвязи между острой послеоперационной болью и психическим здоровьем. Обнаружено, что депрессия до операции в значительной степени коррелировала с измерениями послеоперационной боли и потребностями в анальгетиках [32]. Также обнаружено, что пациенты с предоперационной тревогой и депрессией имели более высокую интенсивность боли после операции и больше потребляли анальгетики [33].

Существуют значительные различия в использовании, типах и интенсивности реабилитации после операций на позвоночнике [34]. Такие различия, скорее всего, являются следствием небольшой доказательной базы, следствием чего являются отсутствие клинических рекомендаций и неуверенность врачей. Например, до сих пор остается неясным (хотя и выполнено несколько клинических исследований, посвященных этой теме), какие именно компоненты должна включать программа послеоперационной реабилитации [35]. Несомненно, исследования должны быть продолжены, поскольку определение конкретной программы послеоперационной реабилитации позволит повысить как качество жизни пациентов, так и экономическую эффективность реабилитации.

Материалы и методы

Включение пациентов в исследование проходило с сентября 2018 по декабрь 2020 г. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 30 до 74 лет, находившихся на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в связи с планируемой спинальной операцией, включающей использование общей анестезии.

В исследование включались пациенты без выраженных когнитивных нарушений и признаков поражения головного мозга до операции. Критериями исключения стали тяжелые, нестабильные или декомпенсированные соматические заболевания, неврологические расстройства, проявляющиеся снижением познавательных функций, выраженные некомпенсированные психические расстройства, наличие алкогольной, наркотической, лекарственной зависимости на время включения в исследование или в анамнезе. В исследование не включались пациенты, у которых терапия эмоциональных и тревожных расстройств менялась в течение 3 мес, предшествующих включению в исследование.

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $54,98 \pm 7,2$ года, средний уровень образования – $9,2 \pm 4,1$ года. Мужчины и женщины достоверно не различались по возрасту и уровню образования (женщины: средний возраст – $51,6 \pm 10,5$ года, средний уровень образования – $12,1 \pm 5,2$ года; мужчины: средний возраст – $53,2 \pm 7,3$ года, средний уровень образования – $10,7 \pm 5,3$ года).

Включенным в исследование пациентам проводились соматическое и неврологическое обследование, а также количественное нейропсихологическое тестирование. Исследования выполнялись по единому протоколу до операции, через 1 нед, 3 и 6 мес после выполненной операции. Количественное нейропсихологическое тестирование включало краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), тест рисования часов, методику «12 слов», тест слезения (Trail making test, parts A, B – TMT-A, TMT-B), тест Digit Span, батарею для оценки тестов лобной дисфункции (Frontal Lobe Assessment, FAB), Монреальский когнитивный тест (MoCA-тест). Исследование эмоционального состояния пациентов проводилось с помощью госпитальной шкалы тревожности и депрессии (HADS), шкалы реактивной (ситуативной) и личностной тревожности, визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ), оценки качества жизни (при помощи опросника SF-36).

При включении в исследование пациенты рандомизированы в основную и контрольную группы. Основную группу составили 30 пациентов (14 мужчин и 16 женщин), средний возраст – $54,1 \pm 7,8$ года, средний уровень образования – $11,9 \pm 8,7$ года. Контрольную группу составили 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин), средний возраст – $55,3 \pm 6,7$ года, средний уровень образования – $11,4 \pm 6,9$ года. Проведенный статистический анализ показал, что пациенты основной и контрольной групп достоверно не различались по полу, возрасту и уровню образования.

Пациенты основной группы помимо лекарственной терапии проходили когнитивно-моторный тренинг, разработанный для пациентов с умеренными когнитивными нарушениями на базе кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) [36].

Когнитивный тренинг состоял из периода обучения (1 нед), когда пациенты выполняли задания вместе с исследователем, и самостоятельной работы пациента (20 блоков, каждый блок рассчитан на 2 дня, общая продолжительность курса – 40 дней). Обучение проводилось в клинике и состояло из 2 занятий по 1 ч каждое. В ходе обучения исследователь обсуждал с пациентом, как часто, в течение какого времени следует выполнять когнитивный тренинг

Таблица 1. Динамика когнитивных функций по КШОПС (баллы, $M \pm$ среднее квадратичное отклонение, длительность наблюдения – 6 мес)

Показатели	1-я группа	2-я группа	U эмп.	p-value
До операции	28,70 $\pm$ 1,93	28,87 $\pm$ 1,48	424	0,69
Через 1 нед	28,47 $\pm$ 1,94	28,83 $\pm$ 1,15*	312	0,03
Через 3 мес	29,20 $\pm$ 1,75	28,80 $\pm$ 1,16*	197	0,00
Через 6 мес	29,43 $\pm$ 1,70	28,50 $\pm$ 1,20	372	0,25

Здесь и далее в табл. 2: * $p \leq 0,05$, сравнение 1 и 2-й групп.

и как заносить в личный дневник результаты наблюдения. Личный дневник вместе с методическими рекомендациями выдавался пациенту. После каждого законченного блока пациенту предлагали отметить, какие из заданий было выполнять легче, какие оказались тяжелее и с какими пациент не смог справиться. Каждый блок включал задания на скорость психических процессов, внимание, навигацию (лабиринт), память, зрительно-пространственные функции.

Вместе с методическими рекомендациями по когнитивному тренингу пациенту выдавались примеры упражнений на тонкую моторику рук, которые следовало выполнять 1 раз в день, и рекомендации по поддержанию физической активности, выполнению аэробной физической нагрузки. Рекомендации включали соблюдение режима сна и отдыха: ложиться и вставать в одно и то же время, исключить дневной сон, не принимать напитков, содержащих кофеин (кофе, чай) во 2-й половине дня, не ложиться спать с чувством голода или переедания, ограничивать физическую и умственную активность за 1 ч до сна, записывать продолжительность сна; прогулки на свежем воздухе не менее получаса в день (6 тыс. шагов в день с ежедневной отметкой о пройденных шагах).

Оценка приверженности когнитивному тренингу проводилась исходя из соотношения общего количества заданий к количеству заданий, которые пациент выполнил. При выполнении более 75% всех заданий приверженность когнитивному тренингу считалась высокой; при выполнении 50–75% всех заданий – умеренной, при выполнении 25–50% – низкой, при выполнении менее 25% – крайне низкой.

Статистический анализ

Исследование проводилось как проспективное в параллельных группах [37]. Результаты исследования заносились в индивидуальную регистрационную карту больного и затем в базу данных Microsoft Excel 2016. Распределение данных на нормальность для непрерывных переменных изучали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова [38] с поправкой значимости Лиллиефорса и критерия Шапиро–Уилка [39]. Учитывая отличие распределения данных от нормального, применялись непараметрические методы сравнения выборок. Описательную статистику приводили в виде медианы (Me) и 25 и 75% квартилей или межквартильного размаха. В случае сравнения независимых групп для порядковых и непрерывных данных использовали U-критерий Манна–Уитни (U) [40], критерий ранговых сумм Уилкоксона [41] или критерий Краскела–Уоллиса [42]. Для сравнения частот (номинальных данных) использовали критерий χ^2 [43] с поправкой на непрерывность, учитывая небольшое число объектов в группе (до 30–40), при малой частоте объектов в ячейке (менее 5) – точный критерий Фишера [44]. Для определения различий у пациентов при оценке по ВАШ использовался однофакторный дисперсионный анализ. Парный t-критерий использовался для определения улучшения каждого балла по ВАШ после операции. Боль оценивалась в трех положениях – стоя, в движении и сидя. За уровень статистической значимости принимался показатель $p < 0,05$ (двусторонний критерий). Обработку и графическое представление данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 27, а также с помощью программы Microsoft Excel 2016.

Таблица 2. Динамика эмоционального состояния (оценка по HADS – баллы, $M \pm$ среднее квадратичное отклонение, длительность наблюдения – 6 мес)

Показатели	1-я группа	2-я группа	U эмп.	p-value
До операции	5,90 $\pm$ 3,04	5,93 $\pm$ 3,26	284	0,01
Через 1 нед	7,87 $\pm$ 1,81	6,67 $\pm$ 1,79	263	0,01
Через 3 мес	5,10 $\pm$ 2,84	7,00 $\pm$ 2,21*	99	0,00
Через 6 мес	3,30 $\pm$ 2,77	7,67 $\pm$ 2,14*	351	0,14

Результаты

На момент включения в исследование пациенты не имели выраженных когнитивных нарушений. Пациенты основной и контрольной групп достоверно не различались по результатам нейропсихологического тестирования, в том числе по суммарному значению количественных нейропсихологических шкал (КШОПС, МоСА).

Через 1 нед после операции когнитивные нарушения оказались достоверно более выражены у пациентов контрольной группы (общий балл КШОПС, $p=0,03$). Указанные различия сохранялись через 3 мес после операции ($p=0,00$). Через полгода уровень когнитивных функций у пациентов основной и контрольной групп достоверно не различался (табл. 1).

Анализ отдельных когнитивных функций показал, что после операции пациенты контрольной группы достоверно хуже, чем пациенты основной группы, выполняли задания на память, при этом трудности отмечались как при непосредственном, так и при отсроченном восприятии. Различия показателей между основной и контрольной группами достигали статистической достоверности ($p=0,00$). Повторное исследование через 3 мес, а также исследование, выполненное через 6 мес, показали, что пациенты основной группы достоверно лучше, чем пациенты контрольной группы, справлялись с заданиями на память ($p=0,00$). Пациенты основной группы называли достоверно большее число слов как при непосредственном ($p=0,00$), так и при отсроченном ($p=0,00$) воспроизведении. Количество подсказок, повторов, случайных вpletений через 3 и 6 мес достоверно не различалось у пациентов основной и контрольной групп.

Анализ скорости психических процессов, уровня внимания и качества исполнительных функций согласно результатам выполнения тестов ТМТ-А, ТМТ-В показал, что у пациентов основной группы после операции достоверно выше уровень нарушений внимания и контроля выполняемых операций (тест ТМТ-В, $p=0,00$). Однако через 3 и 6 мес после операции пациенты основной группы достоверно ($p=0,00$) быстрее справлялись с тестом, чем в контрольной группе. Ни в одной из групп не зафиксировано превышение порога дефицита теста.

Анализ эмоционального состояния у включенных в исследование пациентов показал, что наиболее частыми эмоциональными нарушениями у исследуемых пациентов оказались повышенная тревожность и депрессия.

Динамика показателей депрессии согласно данным HADS у пациентов исследуемых групп представлена в табл. 2.

По данным HADS, выраженная тревога и депрессия не характерны для включенных в исследование пациентов. У большинства пациентов снижение настроения являлось субклиническим (27% пациентов основной группы, 27% контрольной группы), клинически выраженные тревога и депрессия отмечались у 3% основной и у 6% пациентов контрольной группы.

Сравнительная оценка динамики показателей тревоги и депрессии показала, что пациенты основной и контрольной групп сопоставимы по выраженности и представленности эмоциональных нарушений в дооперационном периоде, однако уже через 1 нед после выполненного оперативного вмешательства выраженность тревоги и депрессии была достоверно выше у пациентов контрольной группы ($p=0,01$).

Указанные различия сохранялись через 3 мес после операции ($p=0,00$) и сглаживались через 6 мес после выполненного оперативного вмешательства. Выраженной тревоги или депрессии не отмечено ни у одного пациента как основной, так и контрольной группы на протяжении всего периода наблюдения.

Результаты анализа чувствительной сферы и болевых ощущений у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 3. Значения p предназначены для теста χ^2 связи между чувствительностью обнаружения и особенностями, умноженные на 100.

Результаты исследования боли по ВАШ у включенных в исследование пациентов показали, что боль максимально выражена в положении стоя и минимально выражена в положении сидя (средние показатели по ВАШ в движении – $51,5 \pm 32,4$ балла, стоя – $63,0 \pm 30,1$ балла, сидя – $37,8 \pm 31,8$; различия носили характер достоверности; $p < 0,01$). После операции отмечено достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома в положении стоя, равно как и уменьшение болевых ощущений при движении ($p < 0,05$), в то время как достоверной положительной динамики боли в положении сидя не достигнуто. Фактически уровень боли достоверно снизился и стал примерно одинаков при стоянии, ходьбе и сидении. Достоверное облегчение боли сохранялось у пациентов в течение всего периода наблюдения.

Анализ болевых ощущений у пациентов исследуемых групп показал, что, несмотря на то что положительный эффект в виде уменьшения выраженности боли достигнут как в основной, так и в контрольной группе, у пациентов контрольной группы отмечено нарастание выраженности болевого синдрома через 6 мес наблюдения по сравнению с таковым через 3 мес. Данное ухудшение взаимосвязано с нарастанием выраженности депрессии, тревоги и когнитивных нарушений, притом что периоперационные характеристики, выраженность депрессии и тревоги до операции, а также выраженность и частота нейрохирургических и неврологических осложнений не различались у пациентов основной и контрольной групп.

Анализ качества жизни у пациентов исследуемых групп показал, что нейрохирургическое вмешательство достоверно ухудшило качество жизни пациентов. В контрольной группе пациентов отмечалась взаимосвязь когнитивных нарушений и качества жизни: так, выявлена сильная достоверная взаимосвязь между уровнем внимания, динамического праксиса и исполнительных функций с качеством жизни пациентов. Согласно полученным данным выраженность снижения качества жизни у включенных в исследование пациентов статистически достоверно взаимосвязана с выраженностью эмоциональных расстройств – так, у пациентов с депрессией отмечено снижение показателей всех субшкал опросника SF-36.

Оценка приверженности когнитивно-моторному тренингу у включенных в исследование пациентов показала, что пациенты основной группы в среднем демонстрировали высокую приверженность занятиям – в общей сложности пациенты выполнили 91% всех занятий, что можно расценить как высокую приверженность.

Проведенный анализ показал, что пациенты основной группы с высокой приверженностью когнитивному тренингу показали достоверно большую положительную динамику как в отношении когнитивных функций, так и в отношении тревоги и депрессии ($p < 0,05$ для показателей HADS, теста «12 слов» в зависимости от приверженности терапии).

Опрос пациентов после включения в исследование с предоставлением им предполагаемых рекомендаций оказания клинической помощи показал следующее: 58 (96,7%) пациентов отметили, что предлагаемые рекомендации клинической помощи, с их точки зрения, существенно улучшили бы их послеоперационные прогнозы. Важными моментами, которые должны быть отражены в клинических реко-

Таблица 3. Динамика показателей чувствительной сферы и болевых ощущений (баллы)

Переменные	Чувствительность	Специфичность	Отношение правдоподобия	Уровень значимости – p
Анамнез				
Боль под ягодицами	88	34	1,3	<0,017
Боль ниже колен	56	63	1,5	0,116
Сильная боль в нижних конечностях	65	67	2,0	0,014
Нет боли в сидачем положении	46	93	6,6	0,001
Симптомы улучшаются сидя	52	83	3,1	0,002
Хуже при ходьбе	71	33	1,0	0,90
Онемение	63	59	1,5	0,074
Плохой баланс	70	53	1,5	0,045
Физические находки				
Широкая походка	43	97	14,3	<0,001
Аномальный результат Ромберга	39	91	4,3	0,004
Без боли при сгибании	79	44	1,4	0,034
Боль при сгибании в бедре с углом более 30 градусов в сочетании с разгибанием в пояснице	51	69	1,6	0,085
Дефицит точечного укола	47	81	2,5	0,012
Слабость	47	78	2,1	0,028
Дефицит вибрации	53	81	2,8	0,002
Отсутствие ахиллова рефлекса	46	78	2,1	0,028

мендациях по ведению пациентов с операциями на спинном мозге, с точки зрения пациентов, стали обсуждение с врачом картины своей болезни, длительности госпитализации, предполагаемого исхода, прогноза (60 пациентов, 100%), обучение медицинского персонала навыкам реабилитации (51 пациент, 85% пациентов), общение с пациентами, которые уже перенесли подобную операцию ранее в этом хирургическом отделении (49 пациентов, 81,7%), обеспечение преемственности и обсуждение всего маршрута реабилитации до операции (60 пациентов, 100%).

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что пациенты, ожидающие плановой операции на позвоночнике, оценивают важность бесед с лечащим врачом, ясность в моментах лечения и в дальнейшей реабилитации, равно как и непосредственно саму реабилитацию, как крайне высокую.

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что степень когнитивной дисфункции, выраженность пред- и послеоперационной тревоги и депрессии, равно как и низкая осведомленность о том, как будет проходить операция, какие возможные плюсы и минусы следует ожидать, как будет выстроена реабилитация и так далее, оказывают непосредственное влияние на послеоперационный прогноз. В целом полученные нами данные согласуются с результатами исследований, посвященных концепции быстрого восстановления после операции [10, 15, 30, 34].

Концепция улучшенного восстановления после операции (ERAS), также называемая ускоренным, или быстрым, восстановлением, впервые предложенная Хенриком Кехлемом [45]. Он представил доказательный подход к лечению,

разработанный для подготовки пациентов к хирургическому вмешательству и включающий уменьшение его последствий. Обнаружено, что у пациентов, перенесших колоректальную операцию, дисфункция органов вследствие хирургического стресса, проявляющаяся такими симптомами, как боль, тошнота, рвота, кишечная непроходимость, иммобилизация, когнитивная дисфункция, усталость, потребность в дренаже, – все это способствовало замедлению послеоперационного восстановления [46, 47]. Исследователи пришли к выводу, что, хотя ни один метод или схема приема лекарств не сможет устранить эти послеоперационные осложнения, лучшее выздоровление может быть достигнуто с помощью мультимодального подхода, направленного на регулирование реакции организма на хирургический стресс. Это привело к внедрению улучшенных программ восстановления после колоректальной хирургии с помощью качественного стандартизированного подхода к реабилитации таких пациентов [48].

Протокол ERAS для ортопедических пациентов подразумевает, что пациент еще до выполнения операции должен быть максимально готов к выполнению хирургического вмешательства, а сотрудники первичной медико-санитарной помощи должны быть хорошо осведомлены о методах лечения боли и других особенностях послеоперационного периода после выписки пациента из больницы. Дооперационное обучение как пациентов, так и участвующего в реабилитации медицинского персонала считается в настоящее время неотъемлемой частью клинической практики [49]. В этот протокол в обязательном порядке должно быть включено информирование пациентов о том, как долго они могут находиться в больнице, как будет проходить операция, какие исходы следует ждать и что нужно предпринять для максимально благоприятного результата, согласование критериев выписки, дооперационное и послеоперационное ведение и снижение тревожности пациентов [50].

Одна из основополагающих концепций ускоренного восстановления заключается в том, что пациенты могут быстрее восстанавливаться за счет минимизации стрессовой реакции на операцию и таким образом иметь более короткую продолжительность пребывания в больнице [51].

Нам представляется, что есть веские теоретические аргументы в пользу внедрения принципов ERAS в спинальную хирургию. Количество операций на позвоночнике растет, и существуют большие различия в продолжительности пребывания, частоте осложнений, послеоперационной боли и функциональном восстановлении пациентов. Также следует отметить, что спинальные процедуры часто связаны с особенно высоким уровнем боли в первые послеоперационные сутки, что неизбежно будет оказывать влияние на дальнейшее послеоперационное восстановление [52].

Проведенное нами исследование также продемонстрировало, что в концепцию ERAS при спинальной хирургии следует включать и когнитивно-моторный тренинг. ПОКД, возможная после таких операций, в сочетании с тревогой и депрессией оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов, а также на скорость их восстановления. При этом степень, скорость и стойкость регресса болевого синдрома также зависят от выраженности когнитивных и эмоциональных расстройств.

Когнитивно-моторный тренинг, включенный в программу реабилитации спинальных пациентов, достоверно уменьшал выраженность когнитивных нарушений, тревоги и депрессии, повышал качество жизни пациентов и приводил к наилучшим послеоперационным результатам. О возможной взаимосвязи когнитивных нарушений, в частности ПОКД и качества послеоперационной реабилитации, свидетельствуют и другие исследователи [53–55]. Так, L. Rasmussen и соавт. [56] высказывали предположение, что нейropsychологическое тестирование должно быть включено в рутинное дооперационное обследование паци-

ентов, которым предстоят операции под общей анестезией, однако затруднились в выборе конкретных методик, равно как и в том, какие именно результаты стоит считать клинически значимыми. Впоследствии Н. O'Brien и соавт. [57] предложили считать отправной точкой развития ПОКД снижение когнитивных показателей более чем на одно стандартное отклонение от показателей в дооперационном периоде. Этими же исследователями предложено выполнять пациентам когнитивный тренинг в дооперационном периоде, что, возможно, и дает определенные результаты, но довольно неудобно в плане увеличения срока ожидания операции пациентом.

Наиболее вероятно, что снижение тревоги и депрессии у пациентов, которым проводился когнитивно-моторный тренинг, стало результатом детально расписанной на длительное время программы реабилитации, которая создала пациентам необходимую занятость и вовлечение в процесс лечения. О том, что депрессия создает множество негативных предпосылок для снижения качества послеоперационной реабилитации пациентов, свидетельствуют многие исследователи. Так, M. Ghoneim и соавт. [58] в обзоре данных о представленности послеоперационной депрессии на основании значительного числа публикаций свидетельствуют, что депрессия является самостоятельным фактором, оказывающим негативное влияние как на качество реабилитации пациентов, так и на их выживаемость.

Положительная динамика когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов основной группы прямо взаимосвязана с их приверженностью когнитивному тренингу, что является дополнительным доказательством несомненной эффективности этого метода у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на позвоночнике. Напротив, дополнительное нарастание выраженности тревоги и депрессии у пациентов контрольной группы, по нашему мнению, может быть основанием для нарастания выраженности у пациентов этой группы когнитивных и болевых расстройств.

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет рекомендовать когнитивно-моторный тренинг, разработанный на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, для использования в послеоперационном и восстановительном периодах у пациентов после нейрохирургических спинальных операций. Полученные нами данные позволили успешно внедрить когнитивно-моторный тренинг в рамках данной методической программы в работу нейрохирургического отделения Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) на постоянной основе.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Wei P, Yang F, Zheng Q, et al. The potential role of the NLRP3 Inflammasome activation as a link between mitochondria ROS generation and Neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:73.
- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998;351(9117):1742.
- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction *Lancet*. 1998;351:857-61.
- VanDijk D, Jansen E.W, Hijman R, et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA*. 2002;287:1405-12.
- Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, Mandal PK. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia*. 2010;65:388-95.
- Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009;110:548-55.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: методическое руководство для врачей. М. 2005 [Zakharov VV, Iakhno NN. Kognitivnye rasstroistva v pozhilom i starcheskom vozraste: metodicheskoe rukovodstvo dlia vrachei. Moscow. 2005 (in Russian)].
- Le Y, Liu S, Peng M, et al. Aging differentially affects the loss of neuronal dendritic spine, neuroinflammation and memory impairment at rats after surgery. *PLoS One*. 2014;9:e106837.
- Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108:18-30.
- Ayyadiah Alanazi A. Reducing anxiety in preoperative patients: a systematic review. *Br J Nurs*. 2014;23(7):387-93.
- Stamenkovic DM, Rancic NK, Latas MB, et al. Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: what can we do to change our history. *Minerva Anestesiol*. 2018;84:1307-17.
- Wilson CJ, Mitchelson AJ, Tzeng TH, et al. Caring for the surgically anxious patient: a review of the interventions and a guide to optimizing surgical outcomes. *Am J Surg*. 2016;212:151-9.
- Gomes ET, Melo RL, Vasconcelos EMR, Alencar EN. Use of nursing diagnoses anxiety and fear in the medical and surgical clinics of a university hospital. *Revista de Pesquisa : Cuidado é Fundamental Online*. 2012;4(2):2419-26.
- Costa VASF, Silva SCR, Lima VCP. The pre-surgery anxiety of the patient: the alliance between the nurse and psychologist. *Rev SBPH*. 2010;13(2):282-98.
- Camponogara S, Soares SGA, Silveira M, et al. Percepção de pacientes sobre o período pré-operatório de cirurgia cardíaca. *Rev Min Enferm*. 2012;16(3):382-90.
- Berth H, Petrowski K, Balck F. The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) – the first trial of a German version. *Psychosoc Med*. 2007;4:Doc01.
- McCleane GJ, Cooper R. The nature of pre-operative anxiety. *Anaesthesia*. 1990;45:153-5.
- Christian LM, Graham JE, Padgett DA, et al. Stress and wound healing. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5-6):337-46.
- Pritchard MJ. Identifying and assessing anxiety in pre-operative patients. *Nurs Stand*. 2009;23:35-40.
- Pritchard MJ. Managing anxiety in the elective surgical patient. *Br J Nurs*. 2009;18(7):416-9.
- Perks A, Chakravarti S, Manninen P. Preoperative anxiety in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009;21:127-30.
- Scott A. Managing anxiety in ICU patients: the role of pre-operative information provision. *Nurs Crit Care*. 2004;9(2):72-9.
- Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства – клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*. 2007;12(5):45-51 [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive impairment – clinical manifestations, diagnostic approaches and treatment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;12(5):45-51 (in Russian)].
- Pearse RM, Holt PJ, Brocote MPW. Managing perioperative risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *BMJ*. 2011;343:d5759.
- Melzack R. Psychological aspects of pain. Implications for neural blockade. In: Eds MJ Cousins, PO Bridenbaugh. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
- Gureje O. Treating chronic pain in the context of comorbid depression. *Pain*. 2008;134(1-2):3-4.
- Ortiz-Cardona J, Bendo A. Perioperative Pain Management in the Neurosurgical Patient. *Anesthesiology Clin*. 2007;25:655-74.
- Klimek M, Ubben J, Ammann J, et al. Pain in neurosurgically treated patients: a prospective observational study. *J Neurosurg*. 2006;104:350-9.
- Jaffe RA, Samuels SI. *Anesthesiologist's manual of surgical procedures*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2004.
- Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijk AJ, et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118:934-44.
- Joshi GP, Kehlet H. Procedure-specific pain management. The road to improve postsurgical pain management? (editorial). *Anesthesiology*. 2013;118:780-2.
- Taenzer P, Melzack R, Jeans ME. Influence of psychological factors on postoperative pain, mood and analgesic requirements. *Pain*. 1986;24:331-42.
- De Cosmo G, Congedo E, Lai C, et al. Preoperative psychologic and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain*. 2008;24:399-405.
- McGregor AH, Dicken B, Jamrozik K. National audit of post-operative management in spinal surgery. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2006;7:47.
- Ostelo RW, Costa LO, Maher CG, et al. Rehabilitation after lumbar disc surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;8(4):CD003007.
- Преображенская И.С., Фанталис Д., Абдышова С.А., Киндарова А.А. Нелекарственные методы терапии когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):68-77 [Preobrazhenskaya IS, Fantalis D, Abdysheva SA, Kindarova AA. Non-drug therapies for cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(35):68-77 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-35-68-77
- La Morte W. Prospective and Retrospective Cohort Studies. Boston University College of Public Health, 2013.
- Daniel WW. Kolmogorov-Smirnov one-sample test. *Applied Nonparametric Statistics* (2nd ed.). Boston: PWS-Kent, 1990; p. 319-30.
- Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality. *Biometrika*. 1965;52(3):591-611.
- Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics*. 1947;18:50-60.
- Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics*. 1945;1:80-3.
- Kruskal WH, Wallis WA. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association*. 1952;47(260):583-621.
- Nikulin MS. Chi-squared test for normality. Proceedings of the International Vilnius Conference on Probability Theory and Mathematical Statistics. 1947;18:50-60.
- Fisher RA. On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P. *Journal of the Royal Statistical Society*. 1922;85(1):87-94.
- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997;78:606-17.
- Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. *Lancet*. 2008;371:791-3.
- Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg*. 2008;248:189-98.
- Adamina M, Kehlet H, Tomlinson GA, et al. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery. *Surgery*. 2011;149:830-40.
- McDonald S, Page MJ, et al. Preoperative education for hip and knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD003526.
- Husted H. Fast-track hip and knee arthroplasty: clinical and organizational aspects. *Acta Orthop Suppl*. 2012;83(346):1-39.
- Fearon KCH. Overview: Key elements and the impact of enhanced recovery care. Eds. K Francis, RH Kennedy, O Ljungqvist, MG Mythen. *Manual of fast-track recovery for colorectal surgery*. Springer, 2012; p. 1-13.
- Devin CJ, McGirt MJ. Best evidence in multimodal pain management in spine surgery and means of assessing postoperative pain and functional outcomes. *J Clin Neurosci*. 2015;22:930-8.
- Urits I, Orhurhu V, Jones M, et al. Current Perspectives on Postoperative Cognitive Dysfunction in the Ageing Population. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2019;47(6):439-47. DOI:10.5152/TJAR.2019.75299
- Tang Y, Wang X, Zhang S, et al. Pre-existing weakness is critical for the occurrence of postoperative cognitive dysfunction in mice of the same age. *PLoS One*. 2017;12:1-17. DOI:10.1371/journal.pone.0182471
- Evered L, Silbert B, Scott DA. Pre-existing cognitive impairment and post-operative cognitive dysfunction: Should we be talking the same language? *Int Psychogeriatrics*. 2016; 28:1053-5. DOI:10.1017/S1041610216000661
- Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(3):275-89.
- O'Brien H, Mohan H, Hare CO, et al. Mind Over Matter? The Hidden Epidemic of Cognitive Dysfunction in the Older Surgical Patient. *Ann Surg*. 2017;265(4):677-91.
- Ghoneim MM, O'Hara MW. Depression and postoperative complications: an overview. *BMC Surg*. 2016;16:5. DOI:10.1186/s12893-016-0120-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Особенности пациентов с депрессией на ранних стадиях болезни Паркинсона: поперечное наблюдательное исследование

М.Р. Нодель[✉], Г.Ж. Махмудова, И.Н.В. Нийноя, Д.В. Романов

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

Аннотация

Обоснование. Депрессия является одним из наиболее дезадаптирующих проявлений болезни Паркинсона (БП). Вопросы взаимосвязи депрессии с двигательными, когнитивными, другими аффективными нарушениями на ранних этапах БП остаются дискуссионными.

Цель. Оценить частоту и тяжесть депрессии, уточнить особенности двигательных, аффективных нарушений, когнитивных функций у пациентов с депрессией на ранних стадиях БП.

Материалы и методы. Обследован 61 пациент с диагнозом БП на I–II стадиях по шкале Хен–Яра. Средний возраст – 62,2±9,6 года, средняя длительность БП – 2,5±1,6 года. Для анализа данных применяли унифицированную шкалу оценки БП, опросник депрессии Бека, шкалу апатии, опросник тревоги Спилбергера, шкалу оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-KoG, SCOPA-COG), тест замены цифрового символа (тест «символы–цифры»), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), тест соединения цифр и букв, тест Струпа.

Результаты. Симптомы депрессии выявлены у 48 (79%) пациентов с БП; у 20 (33%) больных обнаружена субдепрессия, у 24 (39%) – депрессия умеренной и выраженной степени тяжести, у 4 (7%) – депрессия тяжелой степени. У пациентов на I стадии БП по Хен–Яру частота депрессии умеренной степени составила 28%, на II стадии (умеренной и выраженной степени) – 45%, тяжелой степени – 10%. Пациенты с депрессией отличались большей тяжестью двигательных симптомов, нарушений повседневной активности, тревоги, апатии, а также снижением управляющих когнитивных функций. Отмечена обратная корреляционная связь между длительностью симптомов депрессии и ухудшением выполнения тестов на оценку внимания и управляющих когнитивных функций.

Заключение. Депрессия является характерным признаком ранних стадий БП. Ее частота и степень тяжести нарастают от I ко II стадии БП. Депрессия может рассматриваться как показатель более тяжелого течения заболевания, прогрессирования нарушений управляющих когнитивных функций. Возможность оценки прогноза особенностей течения заболевания дополнительно обосновывает необходимость диагностики депрессии у пациентов с БП на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: аффективные нарушения, депрессия, когнитивные нарушения, болезнь Паркинсона

Для цитирования: Нодель М.Р., Махмудова Г.Ж., Нийноя И.Н.В., Романов Д.В. Особенности пациентов с депрессией на ранних стадиях болезни Паркинсона: поперечное наблюдательное исследование. Consilium Medicum. 2022;24(2):118–122. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201507

Введение

Диагноз болезни Паркинсона (БП) устанавливают клинически на основании диагностики синдрома паркинсонизма, наличия типичных и отсутствия атипичных для заболевания симптомов или данных анамнеза [1]. Клиническая картина БП включает помимо паркинсонизма широкий спектр не двигательных (в том числе нейропсихиатрических) симптомов. Аффективные, когнитивные, поведенческие и психотические нарушения рассматривают в качестве характерных признаков БП [2]. Одним из наиболее дезадаптирующих проявлений БП считается депрессия. С этим аффективным расстройством связано снижение качества жизни и более высокие показатели смертности пациентов, повышенная психоэмоциональная нагрузка у лиц, осуществляющих уход за ними [3–7].

Наряду с этим, в клинической практике депрессия нередко не диагностируется, а в случае диагностики адекватная терапия не осуществляется [8].

Диагностику депрессии отчасти затрудняет «перекрываемость» ее симптомов с самостоятельными проявлениями БП: повышенной утомляемостью, когнитивной дисфункцией, нарушениями сна, аппетита, изменением массы тела. Для диагностики депрессии рекомендуется дифференцировать ангедонию (снижение способности получать удовольствие) от апатии (нарушение мотивации к получению удовольствия), которая при БП может являться независимым от депрессии симптомом. Постановке диагноза способствует дополнительная информация об эмоциональном состоянии пациента от родственников или ухаживающего персонала [9].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Нодель Марина Романовна** – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nodell_m@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-2511-5560

Махмудова Гюльнара Жамидиновна – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного фак-та ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: makhmudovagzh@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9766-7084

Нийноя Ильмар Николас Веллович – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного фак-та ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: niinoja.inv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3088-4321

Романов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dm.v.romanov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1822-8973

[✉]**Marina R. Nodel'** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: nodell_m@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-2511-5560

Gyulnara Zh. Mahmudova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: makhmudovagzh@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9766-7084

Ilmar Nikolas V. Niinoja – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: niinoja.inv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3088-4321

Dmitry V. Romanov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dm.v.romanov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1822-8973

Patients with depression in the early stages of Parkinson's disease: A cross-sectional observational study

Marina R. Nodel[✉], Gyl'nara Zh. Mahmudova, Ilmar Nikolas V. Niinoja, Dmitry V. Romanov

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

Abstract

Background. Depression is one of the most maladaptive manifestations of Parkinson's disease (PD). The relationship between depression and motor, cognitive, and other affective disorders in the early stages of PD remains debatable.

Aim. To assess the frequency and severity of depression, to clarify the features of motor, affective disorders, and cognitive functions in patients with depression in the early stages of PD.

Materials and methods. We observed 61 patients diagnosed with PD at stages I–II according to the Hoehn–Yahr scale. The average age was 62.2±9.6 years, the average duration of PD was 2.5±1.6 years. Data were analyzed using the Unified PD Scale, the Beck Depression Inventory, the Apathy Scale, the Spielberger Anxiety Inventory, the PD Cognitive Assessment Scale (SCOPA-COG), the digital character substitution test (the «symbols–numbers» test), the Montreal the Cognitive Function Assessment Scale (MoCA), the number-to-letter combination test, the Stroop test.

Results. Symptoms of depression were detected in 48 (79%) patients with PD; 20 (33%) patients had subdepression, 24 (39%) had moderate and severe depression, and 4 (7%) had severe depression. In patients at stage I PD according to Hoehn–Yahr, the frequency of moderate depression was 28%, at stage II (moderate and severe) – 45%, and severe – 10%. Patients with depression were characterized by a greater severity of motor symptoms, disturbances in daily activities, anxiety, apathy, as well as a decrease in executive cognitive functions. An inverse correlation was noted between the duration of depressive symptoms and deterioration in performance on tests to assess attention and control cognitive functions.

Conclusion. Depression is a characteristic feature of the early stages of PD. Its frequency and severity increase from stage I to stage II of PD. Depression can be considered as an indicator of a more severe course of the disease, the progression of impairments in controlling cognitive functions. The possibility of assessing the prognosis of the course of the disease additionally substantiates the need to diagnose depression in patients with PD in the early stages of the disease.

Keywords: affective disorders, depression, cognitive impairment, Parkinson's disease

For citation: Nodel' MR, Mahmudova GZh, Niinoja INV, Romanov DV. Patients with depression in the early stages of Parkinson's disease: A cross-sectional observational study. Consilium Medicum. 2022;24(2):118–122. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201507

Депрессия встречается в среднем у 40–50% пациентов с БП, что в 2–3 раза превышает частоту данного расстройства в возрастной популяции. Частота депрессии, как и других нейropsychиатрических нарушений в целом, возрастает по мере увеличения степени тяжести и длительности заболевания [10]. Исследования с оценкой частоты депрессии на начальных стадиях БП относительно немногочисленны. Вопросы взаимосвязи депрессии с двигательными, когнитивными, другими аффективными нарушениями на ранних этапах БП остаются дискуссионными.

Цель исследования – оценить частоту и тяжесть депрессии, уточнить особенности двигательных, аффективных нарушений, когнитивных функций у пациентов с депрессией на ранних стадиях БП.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено поперечное наблюдательное исследование.

Критерии включения

- возраст 45–80 лет;
- соответствие диагноза БП;
- I–II стадии паркинсонизма по шкале Хен–Яра;
- отсутствие тяжелых когнитивных нарушений;
- отсутствие или прием дофаминергической терапии в стабильной дозе как минимум в течение 30 дней перед включением в исследование;
- отсутствие приема препаратов с антидепрессивным, седативным действием;
- отсутствие сопутствующей соматической патологии, которая может негативно влиять на двигательные и психические функции;
- желание и способность пациентов выполнять нейропсихологические тесты и следовать рекомендуемой тактике терапии.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования одобрен межвузовским Комитетом по этике научных исследований (протокол №06-19 от 15.05.2019). Все пациенты ознакомились с формой инфор-

мированного согласия на участие в исследовании и подписали ее. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Методы исследования

При анализе данных применяли:

- унифицированную шкалу оценки БП (УШОБП) [11];
- критерии диагноза депрессии согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра [12];
- опросник депрессии Бека [13];
- шкалу апатии [14];
- опросник тревоги Спилбергера [15];
- шкалу оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Ког, SCOPA-COG) [16];
- тест замены цифрового символа (тест «символы–цифры») [17];
- Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA-тест) [18];
- тест соединения цифр и букв [19];
- тест Струпа [20].

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью языка программирования R. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка, равенство дисперсий – при помощи теста Левена. Для оценки различий средних значений независимых переменных в группах применяли дисперсионный анализ, для оценки различий медиан категориальных переменных – критерий Манна–Уитни–Уилкоксона. Для сравнения частоты распределения признаков в группе использовали точный тест Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа применяли коэффициент корреляции Спирмена r .

Результаты

Участники исследования

Обследован 61 пациент с диагнозом БП. Средний возраст больных составил 62,2±9,6 года, средняя длительность БП – 2,5±1,6 года.

Основные результаты исследования

Симптомы депрессии установлены у 48 (79%) пациентов с БП. У 20 (33%) больных депрессивные нарушения по опроснику Бека соответствовали критериям легкой степени тяжести, у 19 (31%) – умеренной и выраженной степени тяжести, у 4 (7%) – тяжелой степени (табл. 1).

Распределение пациентов по степени тяжести депрессии значимо различалось между пациентами с I и II стадиями БП ($p=0,0103$). Среди пациентов с I стадией БП симптомы депрессии отмечены у 12 (57%) больных, частота депрессии умеренной степени составила 6 (28%). Среди пациентов со II стадией БП симптомы депрессии выявлены у 36 (90%) больных, депрессия умеренной и выраженной степени диагностирована в 18 (45%) случаях, тяжелой степени – у 4 (10%) пациентов. Медиана баллов, полученных по опроснику Бека, у пациентов на I стадии БП составила 12 (что соответствует легкой степени тяжести), на II – 17,5 (что соответствует умеренной тяжести депрессии); различия были статистически значимы ($p=0,01806$; табл. 1).

Пациенты с симптомами депрессии отличались от больных без депрессии большей степенью нарушения повседневной активности и тяжестью нарушений двигательных функций по УШОБП, разделы 2 и 3 (табл. 2). Связь депрессии с двигательными нарушениями подтверждена статистически значимой корреляционной связью средней силы между оценкой по Беку и УШОБП (разделы 2 и 3; $r=0,40$; $p<0,05$).

В группе пациентов с депрессией у большинства обследуемых отмечен высокий уровень личностной (ЛТ) и реактивной тревоги (РТ): 70 и 77% больных соответственно. У большинства больных без депрессии зарегистрирован средний уровень ЛТ (54%) и РТ (69%). Медианные баллы показателей тревоги статистически значимо отличались между группами и соответствовали высокому уровню в группе депрессии и среднему уровню тяжести в группе без депрессии (табл. 2).

Клинически значимая апатия диагностирована у 52% пациентов с депрессией и у 38% больных без нее. Получены статистически значимые отличия медианного балла по шкале апатии: в группе депрессии он составил 14, что соответствует клинически значимой апатии, в группе без депрессии – 8 (соответствие критериям сохранной мотивации в повседневной жизни; табл. 2).

Пациенты с депрессией отличались от больных без симптомов депрессии большей степенью снижения когнитивных функций по суммарным баллам шкал оценки когнитивных функций – МоСА и специализированной шкалы для пациентов с БП SCOPA-COG. Значимыми у пациентов с депрессией по оценкам когнитивных функций были большая степень снижения показателей управляющих когнитивных функций, оцененных по соответствующему разделу шкалы SCOPA-COG и тесту Струпа (табл. 2). Отмечена статистически значимая слабая обратная связь между тяжестью депрессии по Беку и суммарной оценкой когнитивных функций по МоСа-тесту ($r=-0,29$; $p<0,05$). Длительность депрессии статистически значимо положительно коррелировала с оценкой внимания ($r=0,7$; $p<0,05$) по шкале SCOPA-COG и отрицательно – со временем выполнения второй части теста соединения букв и цифр ($r=-0,38$; $p<0,05$) и второй части теста Струпа ($r=-0,33$; $p<0,05$). Таким образом, при большей длительности симптомов депрессии отмечалась меньшая степень ухудшения внимания и управляющих когнитивных функций.

Обсуждение**Резюме основных результатов исследования**

В результате нашего исследования установлена высокая частота депрессивного расстройства у пациентов на I–II стадиях БП с преобладающим депрессией легкой и средней степени тяжести. Депрессивные расстройства, соответствующие тяжелой степени, отмечались в 7% случаев, что

Таблица 1. Наличие и степень тяжести депрессии у пациентов на I и II стадиях БП

Степень тяжести депрессивных симптомов	Всего (n=61)	Стадия I (n=21)	Стадия II (n=40)	Значимость различий между стадиями
Отсутствует, абс. (%)	13 (21)	9 (43)	4 (10)	$p=0,0103^1$
Легкая, абс. (%)	20 (33)	6 (28,5)	14 (35)	
Умеренная, абс. (%)	5 (8)	6 (28,5)	5 (12,5)	
Выраженная, абс. (%)	19 (31)	–	13 (32,5)	
Тяжелая, абс. (%)	4 (7)	–	4 (10)	
Балл, медиана [Q1; Q3]	14 [10; 23]	12 [0; 21]	17,5 [11,8; 23]	$W=264$, $p=0,01806^2$

Примечание. ¹По результатам точного теста Фишера, ²по результатам теста Манна–Уитни–Уилкоксона, Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль.

соответствует данным литературы и наших предыдущих работ [21, 22]. Диагностика депрессии с учетом осмотра психиатра и диагностических критериев депрессивного эпизода – наличия снижения настроения (продолжительностью не менее 2 нед) и/или наличия ангедонии – уменьшает вероятность ее возможной гипердиагностики [12].

Обсуждение основных результатов исследования

Вопрос о частоте клинически значимой депрессии при БП является одним из дискуссионных. Частота депрессии умеренной и тяжелой степени у обследованных нами пациентов соответствует среднестатистическим показателям по данным литературы – 38%. В частности, по данным D. Aarsland и соавт. [23], она составляет 30–40%. Обращают на себя внимание высокая частота легкой степени тяжести (у 33% больных) и, соответственно, высокая общая частота депрессии с ее учетом. Целесообразность диагностики субсиндромальной депрессии обоснована ранее, в ходе специализированного сравнительного исследования влияния субпороговой депрессии (10–15 баллов по опроснику Бека): продемонстрировано ее значимое негативное воздействие на самооценку качества жизни больных с БП [24]. Согласно рекомендациям международной группы по изучению депрессии при БП целесообразно учитывать субпороговую (субсиндромальную депрессию), определяемую по наличию двух симптомов депрессии ежедневно в течение как минимум 2 нед [9]. Таким образом, уточнено, что депрессия является частым и характерным проявлением I–II стадий БП. Тяжесть и частота депрессии нарастают по мере увеличения тяжести БП – от I ко II стадии.

Пациенты с депрессией отличались большей тяжестью двигательных нарушений, нарушений повседневной активности по УШОБП. По данным ряда исследователей, выраженность депрессии не соответствует тяжести двигательных нарушений в целом, равно как и тяжести отдельных двигательных симптомов при БП [25]. Однако в ходе отдельных исследований были обнаружены статистически значимые корреляции между тяжестью депрессии и гипокинезией. Согласно нашим предыдущим данным, полученным на основании обследования больных на разных стадиях БП, пациенты с депрессией не отличались по степени тяжести двигательных нарушений от больных без депрессивного расстройства [21]. Полагаем, что на ранних стадиях БП тяжесть двигательных нарушений вносит несомненный вклад в развитие реактивных (нозогенных) депрессий [26]. С другой стороны, корреляционная связь средней силы между оценкой депрессии и двигательных функций, вероятно, косвенно отражает значимость и других помимо симптомов паркинсонизма (биологических, социальных, прочих) факторов развития аффективного расстройства.

У пациентов с депрессией отмечен высокий уровень ЛТ и РТ, апатии, что подтверждает высокую коморбидность

Таблица 2. Клинические особенности пациентов с БП с депрессией и без таковой

Параметры	Всего (n=61)	Пациенты с симптомами депрессии (n=48)	Пациенты без депрессии (n=13)	Значимость различий между группами
Возраст, лет	62,2±9,6	63,7±8,7	56,8±11,1	p=0,0203
Медиана [Q1; Q3]	63 [57; 69]	63,5 [58,8; 70]	59 [46; 63]	
Длительность БП, лет	2,5±1,6	2,68±1,73	1,7±1,114	p=0,0579
Медиана [Q1; Q3]	2 [1; 3]	2,5 [1; 3,25]	1,7 [1; 2]	
Стадия I, абс. (%)	21 (34)	12 (25)	9 (69)	p=0,006498
Стадия II, абс. (%)	40 (66)	36 (75)	4 (31)	
УШОБП 2 (ПА), медиана [Q1; Q3]	7 [3; 11]	9 [4; 13]	3 [2; 8]	W=203,5; p=0,05638
УШОБП 3 (ДФ), медиана [Q1; Q3]	29 [16; 38]	30 [19,5; 41,25]	16 [12; 21]	W=157; p=0,0065
Апатия				
Отсутствует, абс. (%)	33 (54)	23 (48)	10 (62)	p=0,1148 ¹
Клинически значимая, абс. (%)	28 (45)	25 (52)	3 (38)	
Медиана [Q1; Q3]	13 [8; 17]	14 [9; 17]	8 [4; 13]	W=188,5; p=0,03005 ²
ЛТ				
Низкий уровень, абс. (%)	5 (8)	1 (2)	4 (31)	p<0,0001 ¹
Средний уровень, абс. (%)	16 (26)	9 (19)	7 (54)	
Высокий уровень, абс. (%)	40 (66)	38 (79)	2 (15)	
Балл ЛТ, медиана [Q1; Q3]	50 [42; 57]	52 [46,75; 57,75]	38 [30; 41]	W=82,5; p<0,0001 ²
РТ				
Низкий уровень, абс. (%)	–	–	–	p=0,002912 ¹
Средний уровень, абс. (%)	20 (33)	11 (23)	9 (69)	
Высокий уровень, абс. (%)	41 (67)	37 (77)	4 (31)	
Балл РТ, медиана [Q1; Q3]	51 [43; 59]	54,5 [46; 60,25]	42 [37; 48]	W=146,5; p=0,003635 ²
Медиана МоСА [Q1; Q3]	25 [23; 28]	24,5 [23; 26]	28 [24; 29]	W=429,5; p=0,0381 ²
SCOPA-COG, общий балл	28 [24; 30]	27 [23; 29]	32 [30; 35]	W=514,5; p=0,0003597 ¹
Память и воспроизведение, балл	10 [8; 11]	10 [8; 11]	11 [10; 12]	W=424,5; p=0,04564 ¹
Управляющие функции, балл	9 [8; 11]	9 [8; 10]	11 [10; 12]	W=463; p=0,007147 ¹
Память (отсроченное воспроизведение), балл	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1 [0; 1]	W=456; p=0,0008025 ¹
Струп 1, балл	17,7±7,1	18,6±7,7	14,4±2,2	df2=59, F(df2,1)=3,761; p=0,0573 ¹
Струп 2, балл	22,3±8,2	23,5±8,7	18,0±3,8	df2=59, F(df2,1)=4,929; p=0,0303 ¹
Струп 3, балл	33,8±11,6	35,8±12,1	26,5±3,9	df2=59, F(df2,1)=7,445; p=0,00837 ¹

Примечание. УШОБП 2 (ПА) – повседневная активность по унифицированной шкале оценки БП, УШОБП 3 (ДФ) – двигательные функции по унифицированной шкале оценки БП, W – значение критерия Манна-Уитни-Уилкоксона, df2 – число степеней свободы, F(df2,1) – значение F-критерия Фишера при данном числе степеней свободы; ¹по результатам точного теста Фишера, ²по результатам теста Манна-Уитни-Уилкоксона.

этих нарушений у пациентов с БП [27, 28]. Экспериментальные, нейрпатологические и нейровизуализационные исследования свидетельствуют о наличии общих механизмов – значимой роли моноамин-, ГАМК-, ацетилхолинергической дисфункции в стриатуме, структурах лимбической системы, таламусе – в патофизиологии аффективных и мотивационных нарушений при БП [29]. Наряду с этим мы подтвердили возможность развития апатии без депрессии у ряда пациентов (у 1/3 больных без депрессии) уже на начальных стадиях БП, что подтверждает феноменологическую независимость апатии от депрессии, обсуждавшуюся нами ранее [30].

В работе показана большая степень снижения управляющих когнитивных функций у пациентов с депрессией. При этом значимых подтверждений влияния тяжести депрессии на снижение когнитивных функций у пациентов с БП получено не было. Полагаем, что депрессия преимущественно легкой и умеренной степени тяжести не оказывает существенного влияния на проявления когнитивных нарушений у пациентов с БП. В основе сочетания депрессии и снижения управляющих лобных функций целесообразно обсуждать общие механизмы, прежде всего субкортикально-кортикальную дисфункцию. Дисфункцию префронтальной коры головного мозга связывают с нарушением функционирования нейронных сетей базальных

ганглиев, структуры лимбической системы, латеральной и медииорбитальной префронтальной коры [31, 32].

Представляют интерес новые данные об обратной связи между длительностью симптомов депрессии и тяжестью нарушений управляющих функций. Возможно, в основе депрессии у больных с меньшей ее продолжительностью, проявившейся на фоне прогрессирования нейродегенерации, лежат более значимые функциональные изменения в системе двусторонних нейронных подкорково-фронтальных связей, чем у пациентов с более длительным анамнезом аффективных нарушений.

Не исключаем, что большая тяжесть двигательных и нейропсихиатрических нарушений у обследованных нами пациентов отчасти может быть обусловлена большей частотой депрессии на II стадии БП по Хен-Яру.

Заключение

Депрессия является характерным признаком ранних стадий БП. Она может рассматриваться как показатель более тяжелого течения заболевания, прогрессирования нарушений управляющих функций. Необходимость диагностики депрессии у пациентов с БП определяется не только негативным влиянием на качество их жизни, но и возможностью оценки прогноза особенностей течения заболевания.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен межвузовским Комитетом по этике научных исследований (протокол №06-19 от 15.05.2019). Все пациенты ознакомились с формой информированного согласия пациента на участие в исследовании и подписали ее. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

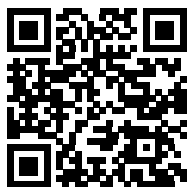
Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee (protocol №06-19 of 15.05.2019). All patients read and signed the patient's informed consent form to participate in the study. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-9. DOI:10.1002/mds.26424
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2009;1(2):3-8 [Nodel' MR, Yakhno NN. Nervous and mental disorders of Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2009;1(2):3-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2009-30
- Нодель М.Р. Болезнь Паркинсона: фокус на нейропсихиатрические нарушения. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;3:205-11 [Nodel' MR. Parkinson's disease: focus on neuropsychiatric disorders. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;3:205-11 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-3-2020-205-211
- Alzahrani H, Antonini A, Venneri A. Apathy in mild Parkinson's disease: Neuropsychological and neuroimaging evidence. *J Parkinsons Dis.* 2016;6(4):821-32. DOI:10.3233/JPD-160809
- Scaravilli T, Gasparoli E, Rinaldi F, et al. Health-related quality of life and sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2003;24(3):209-10. DOI:10.1007/s10072-003-0134-y
- McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(1):37-42. DOI:10.1016/j.parkreldis.2007.05.009
- Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015;1:20-5 [Nodel' MR. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskii Zhurnal (Neurological Journal).* 2015;1:20-5 (in Russian)]. DOI:10.18821/1560-9545-2015-20-1-20-27
- Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, Spokes EG. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand.* 2004;110(2):118-23. DOI:10.1111/j.1600-0404.2004.00292.x
- Marsh L, McDonald WM, Cummings J, et al. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord.* 2006;21(2):148-58. DOI:10.1002/mds.20723
- Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: a cross-sectional observational study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(10):1084-8. DOI:10.1016/j.parkreldis.2012.06.007
- Skorvanek M, Martinez-Martin P, Kovacs N. Relationship between the MDS-UPDRS and quality of life: A large multicenter study of 3206 patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;52:83-9. DOI:10.1016/j.parkreldis.2018.03.027
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра, 2019. Режим доступа: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4211>. Ссылка активна на 26.04.2022 [МКБ-10 – Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei 10-go peresmotra, 2019. Available at: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4211>. Accessed: 26.04.2022 (in Russian)].
- Beck AT. Thinking and depression. I. Idiosyncratic content and cognitive distortions. *Arch Gen Psychiatry.* 1963;9:324-33. DOI:10.1001/archpsyc.1963.01720160014002
- Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992;4(2):134-9. DOI:10.1176/jnp.4.2.134
- Spielberger CD. Manual for the State-Trait-Anxiety Inventory: STAI (form Y). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
- Marinus J, Visser M, Martinez-Martin P, et al. A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: the SCOPA-PS. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(1):61-7. DOI:10.1016/s0895-4356(02)00569-3
- Strauss E, Sherman E, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- Nasreddine Z, Phillips NA, Bedirian V, et al. MoCa – Cognitive Assessment. 2004. Available at: <https://mocatest.org>. Accessed: 26.04.2022.
- Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1983.
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 1935;18(6):643-62. DOI:10.1037/h0054651
- Яхно Н.Н., Нодель М.Р. Особенности депрессии при болезни Паркинсона. *Доктор.Ру.* 2013;5(83):50-4 [Yakhno NN, Nodel' MR. Depression in Parkinson's disease: Specific features. *Doktor.Ru.* 2013;5(83):50-4 (in Russian)].
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. К вопросу о гетерогенности депрессии при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):46-52 [Nodel' MR, Yakhno NN. On the heterogeneity of depression in Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):46-52 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-5-46-52
- Aarsland D, Londo E, Ballard C. Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: different aspects of one entity. *Int Psychogeriatr.* 2009;21(2):216-9. DOI:10.1017/S1041610208008612
- Reiff J, Schmidt N, Riebe B, et al. Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(9):1741-4. DOI:10.1002/mds.23699
- Huang C, Ravdin L, Nirenberg M, et al. Neuroimaging markers of motor and nonmotor features of Parkinson's disease: an 18F fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;35(3-4):183-96. DOI:10.1159/000345987
- Нийноя И.В., Романов Д.В., Махмудова Г.Ж., Нодель М.Р. Депрессия при болезни Паркинсона: аспекты психопатологической структуры и нозологической квалификации. *Психиатрия.* 2019;17(4):38-48 [Niinoja IV, Romanov DV, Makhmudova GZ, Nodel MR. Depression in Parkinson's disease: Aspects of the psychopathological structure and nosological qualification. *Psikhiatriya.* 2019;17(4):38-48 (in Russian)]. DOI:10.30629/2618-6667-2019-17-4-38-48
- Dissanayaka NNW, White E, O'Sullivan JD, et al. The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(8):967-75. DOI:10.1002/mds.25937
- Нодель М.Р. Тревога при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2018;23(4):176-83 [Nodel MR. Anxiety in Parkinson's disease. *Neurologicheskii Zhurnal (Neurological Journal).* 2018;23(4):176-83 (in Russian)]. DOI:10.18821/1560-9545-2018-23-4-176-183
- Thobois S, Prange S, Sgambato-Faure V, et al. Imaging the etiology of apathy, anxiety and depression in Parkinson's disease: Implication for treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(10):76. DOI:10.1007/s11910-017-0788-0
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Апатия при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2014;1:9-15 [Nodel' MR, Yakhno NN. Apathy in Parkinson's disease. *Neurologicheskii Zhurnal (Neurological Journal).* 2014;1:9-15 (in Russian)].
- Deng X, Tang CY, Zhang J, et al. The cortical thickness correlates of clinical manifestations in the mid-stage sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2016;633:279-89. DOI:10.1016/j.neulet.2016.09.042
- Alzahrani H, Venneri A. Cognitive and neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2015;356(1-2):32-44. DOI:10.1016/j.jns.2015.06.037

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022



OMNIDOCOR.RU

Эффективность ипидакрина в комплексной терапии диабетической полиневропатии

О.Е. Зиновьева, П.Д. Егоров✉, А.И. Пенкина, С.С. Гусейнов

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

Аннотация

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – частое неврологическое осложнение сахарного диабета. Наиболее распространенной клинической формой ДПН является дистальная симметричная, преимущественно сенсорная, полиневропатия (ДСПН), нередко сопровождающаяся болевым синдромом. Цель работы – оценить эффективность применения ипидакрина (Ипигрикса) в рамках комплексной терапии ДСПН. Динамика клинических и нейрофизиологических проявлений ДПН в виде появления ранее отсутствовавших сухожильных рефлексов, уменьшения зоны и выраженности сенсорных нарушений, интенсивности невропатической боли, увеличения амплитуды моторных и сенсорных ответов в ответ на стимуляцию периферических нервов свидетельствует об активации процессов реиннервации на фоне терапии с использованием ипидакрина. Оценивая положительный эффект в отношении восстановления структуры и функции периферических нервов, хорошую переносимость и безопасность ипидакрина (Ипигрикса), возможно рекомендовать применение препарата у пациентов с ДСПН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, диагностика, лечение, ипидакрин, реиннервация

Для цитирования: Зиновьева О.Е., Егоров П.Д., Пенкина А.И., Гусейнов С.С. Эффективность ипидакрина в комплексной терапии диабетической полиневропатии. Consilium Medicum. 2022;24(2):123–127. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201554

REVIEW

Ipidacrine efficacy in diabetic polyneuropathy complex treatment: A review

Olga E. Zinovyeva, Pavel D. Egorov✉, Anna I. Penkina, Samir S. Guseinov

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

Abstract

Diabetic polyneuropathy (DPN) is a common neurological complication of diabetes mellitus. The most common DPN type is distal symmetric, predominantly sensory, polyneuropathy (DSPN), often accompanied by pain syndrome. This article is aimed to evaluate of ipidacrine (Ipigrix) efficacy in complex DSPN therapy. The dynamics of clinical and neurophysiological manifestations of DPN in the form of the appearance of previously absent tendon reflexes, a decrease in the area and severity of sensory disturbances, the intensity of neuropathic pain, an increase in the amplitude of motor and sensory responses in response to stimulation of peripheral nerves indicates the activation of reinnervation processes against the background of therapy using ipidacrine. Assessing the positive effect on the restoration of the structure and function of peripheral nerves, good tolerability and safety of ipidacrine (Ipigrix), it is possible to recommend the drug in patients with DSPN.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, diagnostics, treatment, ipidacrine, reinnervation

For citation: Zinovyeva OE, Egorov PD, Penkina AI, Guseinov SS. Ipidacrine efficacy in diabetic polyneuropathy complex treatment: A review. Consilium Medicum. 2022;24(2):123–127. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201554

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) в настоящее время достигает 6–7% в популяции [1]. Темпы роста заболеваемости СД уже давно приобрели масштаб эпидемии. Так, за последние 20 лет число взрослых пациентов с СД увеличилось втрое [2]. Предположительно, к 2024 г. данный показатель достигнет отметки в 10% [1]. Более 90% всех случаев приходится на СД 2-го типа. В настоящее время установлено, что симптомы поражения пери-

ферической, соматической и автономной нервной систем отмечаются уже на стадии предиабета [3]. Патогенез СД связан с нарушением углеводного обмена, микро- и макрососудистыми изменениями. Поражения микрососудистого русла приводят к таким осложнениям СД, как нефропатия, ретинопатия и невропатия. Диабетическая полиневропатия (ДПН) относится к частым осложнениям, а по некоторым данным – проявлениям СД [4, 5]. Выделяют следующие формы ДПН: дистальная симметричная сенсорно-моторная

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Егоров Павел Дмитриевич** – клин. ординатор каф. неврологии и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: egorovpd@vk.com; ORCID: 0000-0003-0238-1604

Зиновьева Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: zinovyevaolga@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5937-9463

Пенкина Анна Игоревна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: solt0206@mail.ru

Гусейнов Самир Салман оглы – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: samir.guseinov@inbox.ru

✉ **Pavel D. Egorov** – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: egorovpd@vk.com; ORCID: 0000-0003-0238-1604

Olga E. Zinovyeva – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: zinovyevaolga@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5937-9463

Anna I. Penkina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: solt0206@mail.ru

Samir S. Guseinov – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: samir.guseinov@inbox.ru

полиневропатия; автономные невропатии – кардиоваскулярная, гастроинтестинальная, урогенитальная; судомоторная дисфункция; мононевропатии черепных или периферических нервов; радикуло- и полирадикулопатии [4]. Наиболее частой и хорошо изученной формой ДПН является дистальная симметричная, преимущественно сенсорная, полиневропатия (ДСПН), нередко сопровождающаяся невропатическим болевым синдромом [6, 7]. Считается, что вероятность развития данной клинической формы диабетической невропатии напрямую зависит от длительности СД и уровня гликемии, однако в последнее время установлено, что примерно у 30% пациентов с предиабетом уже обнаруживаются признаки ДСПН, что делает особенно актуальными вопросы ранней диагностики как нарушений углеводного обмена, так и их осложнений [8–10].

Клинические проявления

Основные проявления ДПН представлены негативными симптомами (обусловленными утратой и структурными повреждениями нервных волокон в составе периферических нервов), такими как снижение поверхностной и глубокой чувствительности, и позитивными (обусловленными нарушением функции сохранных нервных волокон), такими как парестезии и невропатическая боль. В большинстве случаев на ранних стадиях ДСПН чувствительные расстройства ограничены зоной «носков», при прогрессировании заболевания сенсорные нарушения распространяются на область голени и бедра, в патологический процесс вовлекаются дистальные отделы рук (зона «перчаток»). Поражение сенсорных волокон может быть выявлено при использовании нейрофизиологических методов (электромиография, количественное сенсорное тестирование) уже на субклинической, потенциально обратимой стадии ДПН [9, 10]. Дальнейшее прогрессирование ДСПН приводит к трофическим изменениям кожи ног, развитию двигательного дефекта в виде слабости сгибателей и разгибателей стоп и, как следствие, к инвалидизации пациентов [11].

Скрининг

Прогноз в отношении развития и прогрессирования ДПН зависит от сроков постановки диагноза, в связи с чем целесообразно проводить скрининг среди групп риска, в первую очередь среди пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и нарушенной гликемией натощак. Согласно рекомендациям Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association – ADA) скрининг ДПН должен проводиться у всех пациентов с СД 1-го типа спустя 5 лет от дебюта заболевания, а при СД 2-го типа – с момента установления диагноза, так как известно, что дебют заболевания может на несколько лет предшествовать его диагностике. Повторное клиническое и нейрофизиологическое обследования должны проводиться ежегодно. Скрининг также целесообразно проводить среди пациентов с предиабетом [9, 10]. Обследование пациентов с предполагаемой ДПН должно включать тщательный сбор анамнеза, оценку чувствительности всех модальностей, а также двигательных функций. Разработаны и рекомендованы к использованию в клинической практике следующие скрининговые тесты:

- Neuropathy Symptom Score (NSS). Результат 3–4 балла – незначительно выраженные симптомы ДПН; 5–6 баллов – умеренно выраженные симптомы ДПН; 7–9 баллов – тяжелая ДПН;
- The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). Сумма баллов >2 позволяет подозревать наличие невропатии;
- Utah Early Neuropathy Scale (UENS) позволяет количественно оценить сенсорный дефицит.

Для оценки наличия и выраженности невропатической боли и ее влияния на качество жизни пациентов с ДПН используются шкалы:

- TSS (шкала общих симптомов);
- Визуальная аналоговая шкала (ВАШ);
- шкала DN-4 (опросник по невропатической боли);
- вербальная шкала боли;
- комплексный болевой опросник (качество жизни).

Данные тесты рекомендованы ADA к применению врачом любого профиля, позволяя оценить исходную выраженность и динамику симптомов ДПН на фоне проводимой терапии [12, 13].

Инструментальная диагностика

Основной инструментальный метод обследования пациентов с предполагаемой ДПН – электронейромиография (ЭНМГ), позволяющая объективизировать поражение периферических нервов, в том числе на субклинической стадии, оценить ведущий патогенетический механизм повреждения. Характерной для ДСПН ЭНМГ-картиной будут признаки поражения нервных волокон преимущественно по типу аксонопатии в виде снижения амплитуды моторных и сенсорных ответов нервов конечностей при близких к норме показателях проводимости. Однако в случаях невропатии с преимущественным повреждением тонких волокон ЭНМГ может не выявить значимых отклонений. Для оценки тяжести данной формы ДПН рекомендовано проведение количественного сенсорного и вегетативного тестирования, а при возможности следует выполнить конфокальную микроскопию нервов роговицы, оценку плотности интраэпидермальных нервных волокон в биоптате кожи [14]. Инструментальные методы помогают проводить дифференциальную диагностику ДПН как с невропатиями иной этиологии, так и с другими клиническими формами диабетической невропатии.

Диагностические критерии ДПН [8, 15]:

1. Возможная ДПН. Наличие позитивной (колющие, режущие боли, парестезии, жжение в стопах и голенях) или негативной невропатической симптоматики (дистальное симметричное снижение чувствительности или снижение/отсутствие сухожильных рефлексов).
2. Вероятная ДПН. Наличие симптомов и признаков невропатии (2 и более признака).
3. Подтвержденная ДПН. Наличие симптомов и/или признаков полиневропатии (как описано выше) в сочетании с характерными изменениями ЭНМГ.
4. Субклиническая ДПН. Клинических симптомов и признаков полиневропатии нет, но при нейрофизиологическом обследовании (ЭНМГ, количественное сенсорное тестирование) регистрируются признаки поражения периферических нервов.

Выделяют 5 стадий развития ДСПН:

- NO. Отсутствие невропатии.
- N1a. Субклиническая стадия – при отсутствии жалоб и клинических проявлений ДСПН.
- N2a. Наличие признаков невропатии. Сенсорные, моторные или автономные симптомы. Возможна ходьба на пятках.
- N2b. То же, что и N2a, но ходьба на пятках невозможна.
- N3. Стадия инвалидизации.

Патогенез

Основа патогенеза ДСПН – первичное расстройство углеводного обмена, проявляющееся стойкой гипергликемией, с последующим нарушением липидного, белкового, энергетического и других видов обмена, приводящее к поражению различных органов и тканей. Со стороны периферической нервной системы преимущественно повреждаются дистальные участки сенсорных волокон нервов конечностей, что приводит к формированию характерной картины ДПН. В настоящее время установлено, что развитие ДПН обусловлено множеством факторов, как то: тяжесть и длительность гипергликемии, дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, высокий рост, токсические

факторы. Основными же биохимическими механизмами ДСПН, вероятно, являются оксидативный стресс, активация полиолового пути утилизации глюкозы и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) в тканях.

Оксидативный стресс

Повышенное образование свободных радикалов при СД обусловлено несколькими механизмами, в частности увеличением содержания глюкозы и липидов, являющихся субстратами окисления, а также снижением активности эндогенных антиоксидантных систем [16].

Полиоловый путь

Вследствие гипергликемии происходит перенасыщение пентозофосфатного пути утилизации глюкозы, и избыток глюкозы утилизируется через полиоловый путь до сорбитола и фруктозы. Накопление последних приводит к подавлению активности Na^+/K^+ -АТФазы, нарушению аксонального транспорта, в результате чего происходит нарушение нервной проводимости и возбудимости [17, 18].

Накопление КПГ

Хроническая гипергликемия приводит к гликированию тканевых и плазменных белков, образованию и накоплению в тканях, в том числе в периферических нервах и в стенках сосудов, участвующих в кровоснабжении нервных волокон (*vasa nervorum*) КПГ. Данный процесс является необратимым. КПГ связываются с мембранными рецепторами, нарушают межклеточное взаимодействие в периферической нервной системе [19, 20].

Ишемия

У пациентов с СД развивается дисфункция эндотелия сосудов, в том числе *vasa nervorum*, которая проявляется нарушением вазодилатации и повышенной вазоконстрикцией и, как следствие, ишемизацией нервной ткани.

Нарушение регенерации

СД приводит к нарушению синтеза или снижению функциональной активности нейропептидов, регулирующих процессы нейрорегенерации. К таким пептидам относятся фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга, нейротрофин-3, инсулиноподобный фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов [21]. Экспериментальные данные показывают, что недостаток данных медиаторов может приводить к нарушению регенерации волокон периферических нервов [22, 23].

Таким образом, патогенез ДПН представляет многофакторный процесс, включающий все перечисленные механизмы. В качестве иницирующего фактора следует рассматривать хроническую гипергликемию, которая запускает каскад патологических реакций, приводящий к развитию клинических симптомов и прогрессированию ДПН.

Лечение

Лечение ДПН включает контроль и коррекцию уровня гликемии, модификацию факторов риска, включая нормализацию массы тела, артериального давления, отказ от курения и алкоголя. Необходимо также проведение курсов патогенетической терапии, направленной на подавление оксидативного стресса, восполнение дефицита нейротропных витаминов и активацию фермента транскетолазы, стимуляцию процессов реиннервации. К симптоматическим методам лечения относится купирование невропатической боли с помощью адъювантных анальгетиков (антиконвульсанты, антидепрессанты).

Клиническое наблюдение

Приводим собственное клиническое наблюдение пациентки с СД 2-го типа. Пациентка О. 65 лет обратилась в

Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с жалобами на ощущение онемения и «ползания мурашек» в стопах, жгучие боли в области стоп, усиливающиеся в ночное время, достигающие 5–6 баллов по ВАШ.

Из анамнеза известно, что диагноз СД 2-го типа установлен 5 лет назад, когда во время диспансерного обследования впервые выявлена гипергликемия до 11,6 ммоль/л. Пациентка отмечала, что в предшествовавшие 2 года беспокоили жажда, сухость во рту, однако к врачам не обращалась. В настоящее время соблюдает диету, принимает метформин в дозе 1 тыс. мг/сут. Около 8 лет отмечает периодическое повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., принимает гипотензивные препараты. В течение года появились и нарастают жалобы на ощущение онемения, парестезии и боли в стопах.

При осмотре – пациентка повышенного питания (индекс массы тела 26 кг/м²). Кожные покровы чистые, отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. Частота сердечных сокращений – 76 уд/мин, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный, нижний край печени – у края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус. Сознание ясное. Черепные нервы – без патологии. Сила в исследованных группах мышц – 5 баллов, возможна ходьба на носках, на пятках, вставание из положения сидя без помощи рук. Сухожильные рефлексы с рук живые, симметричные. Коленные – снижены, ахилловы – не вызываются. Болевая гипестезия с уровня средних третей голени, гиперпатия в стопах. Мышечно-суставное чувство в пальцах кистей и стоп не нарушено. Вибрационная чувствительность снижена в стопах до 4–5 баллов. В пробе Ромберга устойчива. Динамические координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Гиперкератоз, сухость кожи стоп, ломкость ногтей. По шкале NSS – 6 баллов, по шкале MNSI – 8 баллов, что указывает на наличие клинически выраженной полиневропатии. При лабораторном обследовании отмечалось повышение уровня глюкозы в плазме крови до 9–11 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина – 7,5%. При ЭНМГ-исследовании двигательных и чувствительных волокон нервов нижних конечностей выявлено снижение амплитуды М-ответов до 2,0 мВ при стимуляции малоберцовых нервов при нормальных показателях проводимости (СРВ – 44 м/с); отсутствие сенсорного ответа при стимуляции икроножного нерва. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и дополнительного обследования установлен диагноз «СД 2-го типа, диабетическая дистальная симметричная, преимущественно сенсорная, полиневропатия».

Лечение включало диету, направленную на снижение массы тела; метформин – 1 тыс. мг/сут, препараты α -липоевой кислоты – 600 мг/сут, нейротропные витамины группы В (B_1 , B_6 , B_{12}), габапентин – 900 мг/сут, а также ипидакрин (Ипигрикс) 60 мг/сут.

На фоне проводимой терапии показатели гликемии снизились до 7,5–8 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина составил 6,8%, что приближается к целевому значению 6,5%. Субъективно пациентка отметила снижение интенсивности боли до 3 баллов по ВАШ. При осмотре отмечалось появление ахилловых рефлексов, уменьшилась зона чувствительных расстройств. Показатели по шкале NSS – 3 балла, по шкале MNSI – 5 баллов, что соответствует умеренной выраженности симптомов ДПН. ЭНМГ-исследование в динамике выявило увеличение амплитуды М-ответов при стимуляции малоберцового нерва, появление сенсорных ответов икроножных нервов.

Обсуждение

На примере собственного наблюдения обсуждаются вопросы диагностики и лечения дистальной симметричной

ДПН. Эффективность терапии во многом зависит от длительности СД и стадии ДПН. В настоящее время особое внимание уделяется нейрофизиологическому обследованию пациентов с целью выявления субклинической ДПН (N1a), так как именно на этой стадии возможно структурное восстановление периферических нервов конечностей, а не только замедление прогрессирования заболевания. У наблюдаемой пациентки с СД 2-го типа и клиническими проявлениями дистальной симметричной сенсорной полиневропатии диагностирована N2a стадия ДПН. С целью адекватного анализа симптомов ДПН в динамике использованы шкалы NSS и MNSI, позволившие дать количественную оценку субъективным и объективным клиническим проявлениям ДПН исходно и на фоне лечения. У пациентов с СД 2-го типа этиотропная терапия, направленная на компенсацию углеводного обмена, не предотвращает развитие ДПН, а скорее имеет профилактическое значение, что делает необходимым назначение патогенетической терапии [24, 25]. В настоящее время не вызывает сомнений эффективность препаратов α -липоевой кислоты, направленных на компенсацию оксидативного стресса, нейротропных витаминов группы В, восполняющих их дефицит и активирующих один из ключевых ферментов метаболизма глюкозы – транскетолазу [25, 26].

Активно обсуждается целесообразность использования антихолинэстеразного препарата ипидакрина (Ипигрикс – «Гриндекс», Латвия) при заболеваниях периферических нервов, и в частности при ДПН. Эффективность применения данного лекарственного средства наиболее полно изучена при моно- и полиневропатиях различной этиологии [27]. В клинических исследованиях установлено, что ипидакрин способствует улучшению проводимости всех структурных составляющих нервно-мышечной передачи: пресинаптической терминали аксона, синаптической щели, постсинаптической мембраны [28]. Данный эффект связан с обратимым ингибированием фермента ацетилхолинэстеразы и, вероятно, – избирательной блокадой калиевых каналов мембран аксонов и мышечного волокна. Последнее, в свою очередь, может способствовать высвобождению большего количества квантов ацетилхолина в синаптическую щель, усиливать сократимость скелетной и гладкой (висцеральной) мускулатуры и создавать условия для регенерации поврежденных нервных волокон [29].

По данным клинических исследований, у пациентов с ДПН, получавших ипидакрин, при последующих ЭНМГ-исследованиях регистрировалось увеличение амплитуды моторных и сенсорных ответов при стимуляции нервов конечностей, указывающее на активацию процессов реиннервации [30, 31]. Аналогичная динамика ЭНМГ-показателей отмечалась у наблюдаемой пациентки.

В последнее время широко изучается эффективность ипидакрина в отношении болевого синдрома при различных полиневропатиях. Согласно результатам исследования НИРВАНА, применение ипидакрина при болевой форме ДПН достоверно снижало интенсивность боли [32]. При исследовании действия ипидакрина на животной модели установлено, что препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и его анальгетическое действие, вероятно, обусловлено холинергической модуляцией эндогенной антиноцицептивной системы [27]. Следует отметить, что до настоящего времени механизм влияния ипидакрина на выраженность невропатического болевого синдрома остается не до конца ясным и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Своевременное выявление и начало этиотропной и патогенетической терапии дистальной симметричной диабетической невропатии позволяет замедлить прогрессирование заболевания в виде присоединения двигательного дефекта, развития диабетической стопы и последующей тяжелой ин-

валидации пациентов. Использование препаратов ипидакрина (Ипигрикс), направленное на активацию процессов регенерации нервных волокон и уменьшение выраженности болевого синдрома, наиболее эффективно на ранних стадиях поражения периферических нервов при СД и на этапе предиабета. Целесообразно проводить курсы «ступенчатой» терапии, включающей последовательное парентеральное и пероральное введение ипидакрина (Ипигрикса).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

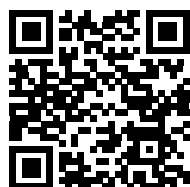
Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en>. Accessed: 13.02.2022.
2. Neeland IJ, Patel KV. Diabetes: Key Markers of Injury and Prognosis. In: Biomarkers in Cardiovascular Disease. Ed. V Nambi. Netherlands: Elsevier, 2019; p. 41-51. DOI:10.1016/B978-0-323-54835-9.00004-1
3. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diabetes Rep*. 2019;19(10):86. DOI:10.1007/s11892-019-1212-8
4. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44 (Suppl. 1):S15-33. DOI:10.2337/dc21-S002
5. Маслова О.В., Суңцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. *Сахарный диабет*. 2011;3:6-11 [Maslova OV, Sutsnov Yul. Epidemiology of diabetes mellitus and microvascular complications. *Diabetes mellitus*. 2011;3:6-11 (in Russian)].
6. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93. DOI:10.2337/dc10-1303
7. Gordon SA, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18(1):60-84. DOI:10.1212/01.CON.0000411568.34085.3e
8. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817-24. DOI:10.1212/wnl.43.4.817
9. Зиновьева О.Е., Остроумова Т.М., Коняшова М.В., Горбачев Н.А. Диагностика и лечение поражений периферической нервной системы у пациентов с предиабетом. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2021;13(5):116-22 [Zinovyeva OE, Ostroumova TM, Koniasheva MV, Gorbachev NA. Evaluation and treatment of peripheral nervous system dysfunction in patients with prediabetes. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):116-22 (in Russian)].
10. Singleton JR, Smith AG, Russell J, Feldman EL. Polyneuropathy with Impaired Glucose Tolerance: Implications for Diagnosis and Therapy. *Curr Treat Options Neurol*. 2005;7(1):33-42. DOI:10.1007/s11940-005-0004-4
11. Ndip A, Ebah L, Mbako A. Neuropathic diabetic foot ulcers - evidence-to-practice. *Int J Gen Med*. 2012;5:129-34. DOI:10.2147/IJGM.S10328
12. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1281-9. DOI:10.2337/diacare.17.11.1281
13. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012;29(7):937-44. DOI:10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x

14. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(7):2454-63. DOI:10.2337/db13-1819
15. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):629-38. DOI:10.1002/dmrr.1225
16. Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman EL. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(4):301-14. DOI:10.1007/s11154-008-9104-2
17. Yan LJ. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med*. 2018;1(1):7-13. DOI:10.1002/ame2.12001
18. Park S, Kang HJ, Jeon JH, et al. Recent advances in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Arch Pharm Res*. 2019;42(3):252-62. DOI:10.1007/s12272-019-01130-3
19. Nowotny K, Jung T, Höhn A, et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2015;5(1):194-222. DOI:10.3390/biom5010194
20. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des*. 2008;14(10):953-61. DOI:10.2174/138161208784139774
21. Kennedy JM, Zochodne DW. Impaired peripheral nerve regeneration in diabetes mellitus. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(2):144-57. DOI:10.1111/j.1085-9489.2005.0010205.x
22. Sango K, Mizukami H, Horie H, Yagihashi S. Impaired Axonal Regeneration in Diabetes. Perspective on the Underlying Mechanism from In Vivo and In Vitro Experimental Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:12. DOI:10.3389/fendo.2017.00012
23. Leininger GM, Vincent AM, Feldman EL. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2004;9(1):26-53. DOI:10.1111/j.1085-9489.2004.09105.x
24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):561-8. DOI:10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00001
25. Аметов А.С., Солянова Т.Н. Преимущества бенфотиамина в лечении диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии*. 2008;1:1-4 [Ametov AS, Solianova TN. Preimushchestva benfotiamina v lechenii diabeticheskoi polineiropatii. *Effektivnaia farmakoterapiia v endokrinologii*. 2008;1:1-4 (in Russian)].
26. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365-70. DOI:10.2337/dc06-1216
27. Кукушкин М.Л., Карпова М.Н., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю. Обезболивающее действие ипидакрина. *Российский журнал боли*. 2019;17(3):29-33 [Kukushkin ML, Karpova MN, Kuznetsova LV, Klishina NYu. Analgesic effect ipidacrine. *Russian journal of pain*. 2019;17(3):29-33 (in Russian)]. DOI:10.25731/RASP.2019.03.29
28. Строков И.А., Зиновьева О.Е., Баринов А.Н., Ахмеджанова Л.Т. Нейромидин в лечении диабетической полиневропатии. *Неврологический журнал*. 2007;12(6):52-5 [Strokov IA, Zinov'eva OE, Barinov AN, Akhmedzhanova LT. Neiroimidin v lechenii diabeticheskoi polinevropatii. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;12(6):52-5 (in Russian)].
29. Магомедова А.М., Меркулов Ю.А., Биглова А.Н., и др. Пациент с онемением в руках на амбулаторном приеме невролога: старые предрассудки, новые стратегии дифференциальной диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):16-23 [Magomedova AM, Merkulov YA, Biglova AN, et al. An outpatient with hand numbness: old prejudices, new strategies of differential diagnosis and treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. SS Korsakova*. 2019;119(3):16-23 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201911903116
30. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(4):78-85 [Zhivolupov SA, Samartsev IN. Neuroplasticity: pathophysiological patterns and perspectives of therapeutic modulation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Im. SS Korsakova*. 2009;109(4):78-85 (in Russian)].
31. Катунина Е.А., Аванесова О.В., Пестовская О.Р., и др. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы. *Фарматека*. 2009;15:51-7 [Katunina EA, Avanesova OV, Pestovskaia OR, et al. Primenenie ingibitorov atsetilkholinesterazy pri lechenii zabolevanii perifericheskoi nervnoi sistemy. *Farmateka*. 2009;15:51-7 (in Russian)].
32. Рачин А.П., Шаров М.Н., Рачин С.А., Прокофьева Ю.С. Наблюдательное исследование по оценке эффективности применения препарата Ипигрикс при диабетической полиневропатии (исследование НИРВАНА). *Нервные болезни*. 2018;2:26-30 [Rachin AP, Sharov MN, Rachin SA, Prokof'eva IuS. Nabliudatel'noe issledovanie po otsenke effektivnosti primeneniia preparata Ipirigriks pri diabeticheskoi polinevropatii (issledovanie NIRVANA). *Nervnye bolezni*. 2018;2:26-30 (in Russian)]. DOI:10.24411/2226-0757-2018-12019

Статья поступила в редакцию /
The article received: 20.02.2022
Статья принята к печати /
The article approved
for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Прогрессирование нейросифилиса у пациента с ВИЧ-инфекцией. Клинический случай

Д.В. Кузнецов¹, Л.Е. Кудрявцева¹, И.М. Корсунская^{✉2}

¹ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия

Аннотация

В последние годы заболеваемость сифилисом, в том числе и нейросифилисом, во всем мире возрастает. В своей практике мы отмечаем увеличение числа пациентов, которые не были своевременно обследованы на наличие специфических патологий, связанных с сифилисом. Учитывая разнообразие клинических проявлений сифилиса и изменение течения заболевания на фоне ВИЧ-инфекции, мы сочли целесообразным привести описание наблюдения за пациентом с быстро прогрессирующим (вплоть до развития гуммозной формы) нейросифилисом. Описанный случай призван привлечь внимание врачей на необходимость информирования пациентов о возможных последствиях их заболевания и важность тщательной его диагностики смежными специалистами.

Ключевые слова: нейросифилис, ВИЧ-инфекция, гуммозная форма нейросифилиса

Для цитирования: Кузнецов Д.В., Кудрявцева Л.Е., Корсунская И.М. Прогрессирование нейросифилиса у пациента с ВИЧ-инфекцией. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(2):128–131. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201521

CASE REPORT

Progression of neurosyphilis in a patient with HIV-infection. Case report

Denis V. Kuznetsov¹, Lyudmila E. Kudryavtseva¹, Irina M. Korsunskaya^{✉2}

¹Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

²Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, Moscow, Russia

Abstract

In recent years, the incidence of syphilis, including neurosyphilis, has been increasing worldwide. In our practice, we have noticed an increase in the number of patients who were not examined for the specific pathologies associated with syphilis in timely manner. Given the variety of clinical manifestations of syphilis and the change in the course of the disease associated with HIV-infection, we described the observation of a patient with rapidly progressing (up to the development of a gummosis form) neurosyphilis. The clinical case is intended to draw the attention of specialists to the necessity to inform patients about the possible consequences of their disease and importance of thorough diagnosis by related specialists.

Keywords: neurosyphilis, HIV-infection, gummosis form of neurosyphilis

For citation: Kuznetsov DV, Kudryavtseva LE, Korsunskaya IM. Progression of neurosyphilis in a patient with HIV-infection. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(2):128–131. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201521

Введение

После Второй мировой войны сифилис стал преимущественно концентрироваться среди мужчин, имевших половые контакты с мужчинами; позднее заболеваемость резко возросла во время эпидемии ВИЧ/СПИДа в 1980-х годах. В настоящее время рост заболеваемости сифилисом наблюдается во всем мире. Повышение показателей фиксируют как среди женщин и лиц, сообщающих о гетеросексуальных половых контактах, так у мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами [1, 2]. По канадским данным, регистрация случаев сифилиса значимо выросла в период с 2009 по 2018 г. (с 1584 до 6311 случаев или с 4,7 до 17,0 на 100 тыс. населения) [2].

За последнее время в Московский городской референс-центр по диагностике сифилиса (МГРЦДС) обра-

тилось значительное число пациентов, в прошлом получавших специфическое лечение по поводу скрытых форм сифилиса в амбулаторных условиях и не консультированных на этапах постановки диагноза или снятия с учета смежными специалистами с целью исключения специфической патологии. Такие пациенты длительное время находятся вне поля зрения смежных специалистов (терапевта, невролога, офтальмолога, оториноларинголога) и попадают на консультацию в МГРЦДС в связи с выявлением у них положительных результатов реакции микропреципитации (РМП) разной степени позитивности. В результате дополнительного обследования у них обнаруживают специфическую патологию со стороны нервной системы, системы кровообращения, а также офтальмологические нарушения.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Корсунская Ирина Марковна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Кузнецов Денис Владимирович – врач-невролог ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: doktor.nevrolog@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8201-2376

Кудрявцева Людмила Евгеньевна – врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: liudmila.kudriavtseva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1158-2486

✉**Irina M. Korsunskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Denis V. Kuznetsov – neurologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology. E-mail: doktor.nevrolog@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8201-2376

Lyudmila E. Kudryavtseva – dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology. E-mail: liudmila.kudriavtseva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1158-2486

Развитие нейросифилиса

Treponema pallidum обнаруживается в кровотоке в пределах 48 ч и в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в течение 2 нед после заражения [3–5]. Она способна длительное время выживать внутри инфицированного организма и проникать в ткани, разделенные барьером с кровью – центральную нервную систему (ЦНС), глаз, плаценту. По неясной причине *T. pallidum* снова начинает воспроизводиться с более высокой скоростью в определенных анатомических условиях, приводя к симптоматическим проявлениям позднего сифилиса. У пациентов с нейросифилисом может наблюдаться снижение регуляции иммунного ответа, что способствует прогрессированию заболевания в сторону неврологического повреждения. И наоборот: повреждение ЦНС происходит из-за неконтролируемого локального иммунного ответа [6]. Проникнув в ЦНС, трепонема может вызвать повреждение мозговых оболочек, мозговых сосудов и вещества мозга [7]. Из-за обширной инвазивности *T. pallidum* клинические проявления нейросифилиса разнообразны, течение нередко бессимптомное [8]. Несмотря на это, механизмы, способствующие прогрессированию от бессимптомного нейросифилиса к симптоматическому, неизвестны. Однако иммуносупрессия у ВИЧ-инфицированных пациентов уже давно считается фактором риска [3–5]. При подавленном иммунитете, а также вследствие мембранного лизиса глиальных клеток увеличивается вероятность проникновения *T. Pallidum* в ЦНС [9], в результате чего у ВИЧ-инфицированных пациентов доля нейросифилиса достигает 22%, а болезнь часто протекает стремительно и плохо поддается лечению [10]. В некоторых исследованиях показано, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией сифилис прогрессирует в нейросифилис в первые 2 года после инфицирования даже после проведения соответствующей терапии [11]. В связи с этим исследование ЦСЖ у пациентов с сифилисом и ВИЧ-инфекцией особенно важно.

Клиническая картина

Как отмечено выше, клиническая картина поражения ЦНС при сифилисе весьма разнообразна и неспецифична. Так, сифилитический менингит может вызывать артериит и инсульт, поражающие головной или, реже, спинной мозг. Эта форма нейросифилиса называется менингovasкулярной. Различные эксперты сходятся во мнении, что данная клиническая форма заболевания характеризуется такими продромами, как головная боль, головокружение и личностные изменения [3, 12]. Психические проявления варьируют от депрессии до бреда (галлюцинаций), мании и психоза. Однако большинство пациентов имеют ухудшение памяти и суждения, которые прогрессируют в откровенное слабоумие. Общие неврологические признаки включают в себя зрачковые аномалии (в том числе зрачки Аргайлла Робертсона), дизартрию и тремор лицевых мышц, мышц языка, рук.

Очаговые зоны сифилитического поражения могут привести к образованию гуммы: это поражение обычно возникает из мягкой мозговой оболочки и имитирует опухоль. Гуммы ЦНС встречались редко даже в допенициллиновую эру, когда до 10% взрослых в городских районах были заражены сифилисом. Проявления типичны для занимаемого пространства. Гуммы могут локализоваться в любом месте головного или спинного мозга [3, 13].

Особенности сочетания сифилиса и ВИЧ-инфекции

Сочетание сифилиса и ВИЧ-инфекции оказывает на пациента особенно пагубное влияние. Сифилис на фоне ВИЧ-инфекции отличается стремительным течением, быстрой сменой периодов заболевания, а также ранним поражением нервной системы, поскольку выраженное снижение функции иммунитета приводит к более легкому заражению и злокачественному течению сифилиса [14].

Что касается клинических проявлений нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных, то помимо типичных вариантов менингovasкулита и острого менингита встречаются и другие формы, представленные, например, необычными гуммоподобными поражениями.

Учитывая разнообразие клинических проявлений нейросифилиса, приводим необычный случай из собственной практики – наблюдение за ВИЧ-инфицированным пациентом, получавшим лечение от скрытого раннего сифилиса в 2017 г.

Клиническое наблюдение

Пациент И., 1991 г.р., 06.07.17 предъявлял жалобы на высыпания на коже туловища. В апреле 2017 г. отмечал высыпания на половом члене. Пациент склонен к промискуитету, бисексуал, указывает на половые связи на протяжении года (до мая 2017 г.) с женщиной, больной сифилисом (с его слов, она получала специфическое лечение в другом медицинском учреждении).

При обследовании от 06.07.2017: РМП – 4+1:64 (в норме отрицательна); реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) – 4+ (в норме отрицательна); иммуноферментный анализ (ИФА) – суммарные антитела обнаружены (в норме не обнаруживаются); коэффициент позитивности (КП) равен 11,2 (в норме отсутствует); реакция иммунофлуоресценции (РИФ) – 4+/4+ (в норме отрицательная), реакция иммобилизации бледных трепонем – 80% (референсные значения: 0–20% – отрицательно, 21–29% – сомнительно, 30–49% слабopоложительно, 50–100% – положительно). Установлен диагноз: «сифилис вторичный кожи и слизистых оболочек А 51.3 (розеолезная сыпь туловища, папулы подошв)». Пациент направлен на консультацию 22.08.2017 в МГРЦДС.

На консультации в МГРЦДС 05.09.2017:

- невролог – неврологического дефицита нет;
- офтальмолог – миопия слабой степени (оба глаза);
- терапевт – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- оториноларинголог – искривление носовой перегородки без нарушения носового дыхания;
- рекомендована диагностическая люмбальная пункция.

С 08.09.2017 по 09.09.2017 находился на обследовании в стационаре филиала «Клиника им. В.Г. Короленко»; 08.09.17 проведена люмбальная пункция с последующим исследованием ЦСЖ: цвет – бесцветный; прозрачность – прозрачная; pH=8; относительная плотность – 1,005; цитоз – $9,3 \times 10^6/\text{л}$ (лимфоциты – 71,5%, сегментоядерные лейкоциты – 28,5%); белок – 0,32 г/л; РМП – отрицательно; Venereal Disease Research Laboratory – отрицательно (в норме отрицательно); РПГА – 4+1:640; ИФА (суммарные антитела) – обнаружены, КП=12,3; ИФА (IgM) – не обнаружены; ИФА (IgG) – обнаружены, КП=4,5; РИФ с цельным ликвором (РИФ-ц) – 4+; реакция иммобилизации бледных трепонем – 52%.

Серологическое обследование от 09.09.2017: РМП – 4+1:32; РПГА – 4+1:2560; ИФА (IgM) – обнаружены, КП=4,3; ИФА (IgG) – обнаружены, КП>9,9.

Дополнительные методы обследования от 09.09.2017: ИФА на антитела к ВИЧ, антитела к вирусу гепатита С, поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) – не обнаружены.

Установлен диагноз «сифилис вторичный, другие формы А 51.4 (розеолезная сыпь туловища; эрозивные папулы слизистой оболочки полости рта; папулы языка, подошв; бессимптомный менингит G 01)», с которым пациент с 25.10.2017 по 14.11.2017 находился на лечении в стационаре филиала «Клиника им. В.Г. Короленко».

В стационаре:

- при темнопольной микроскопии в соскобе с папул периферической области от 25.10.2017: *T. pallidum* обнаружена;

Таблица 1. Данные КСК в филиале «Люблинский» ГБУЗ МНПЦДК

Тест/дата	05.09.18	09.09.20	22.11.21	Референсные значения
РМП	4+1:4	4+1:4	4+1:4	В норме отрицательна
РПГА	Данных нет	Данных нет	4+1:1280	В норме отрицательна
ИФА (суммарные)	Данных нет	Данных нет	14,7	В норме не обнаружены
ИФА (IgM)	Данных нет	Данных нет	Отр.	В норме не обнаружены
РИФ	Отр. /3+	Данных нет	Отр. /3+	В норме отрицательно/отрицательна

- серологическое обследование от 31.10.2017: РМП – 4+1:32; РПГА – 4+1:2560; ИФА (суммарные антитела) – обнаружены, КП>15;
- проведено специфическое лечение: Sol. Ceftriaxoni 2,0 внутривенно капельно на 250,0, NaCl 0,9% 1 раз в сутки в течение 20 дней;
- при выписке рекомендовано: клиничко-серологический контроль (КСК) в филиале «Люблинский» ГБУЗ МНПЦДК (табл. 1), контрольное исследование ЦСЖ через 6 мес.

С 2018 г. пациент не направлялся на консультацию и контрольную люмбальную пункцию в МГРЦДС. Контрольное обследование и лечение отсутствуют. Наблюдение смежными специалистами отсутствует. Больной направлен на консультацию в МГРЦДС 07.12.2021.

По данным анамнеза: ВИЧ-инфекция с 2018 г., находится на антиретровирусной терапии. Anamnesis sexualis: указывал на случайные половые связи в течение 1 года. Половые контакты с 2018 г. отрицает.

При обследовании в МГРЦДС: объективно наружных проявлений сифилиса нет.

Пациент осмотрен смежными специалистами 09.12.21:

- невролог – нейросифилис, астенический синдром;
- офтальмолог – специфической офтальмопатологии не выявлено (оба глаза);
- оториноларинголог – искривление носовой перегородки без нарушения носового дыхания;
- терапевт – ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия с 2018 г., гипотиреоз;
- эхокардиография от 10.12.21 – патологии не выявлено.

Пациент явился на повторный прием 15.12.21 с результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (рис. 1, 2). Заключение: «МР-картина объемного образования левой гемисферы мозжечка. Учитывая наличие сифилиса (со слов пациента) в анамнезе, МР-картина может соответствовать гуммозной форме нейросифилиса. МР-картина дислокационного синдрома продолговатого мозга, начальные признаки окклюзионной гидроцефалии. Единичные гиперинтенсивные очаги в белом веществе головного мозга, вероятно, как проявление микроангиопатии».

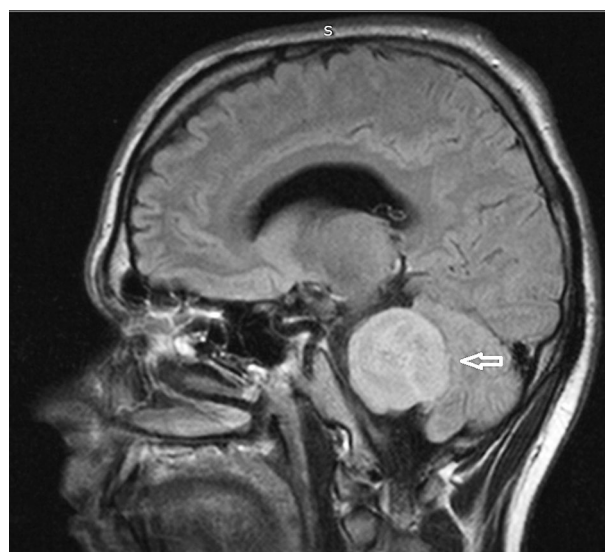
Пациент повторно проконсультирован неврологом. Диагноз: «нейросифилис с симптомами. Гуммозная? форма. Дислокационный синдром. Астенический синдром. Вестибуло-атактический синдром». С учетом изменений, обнаруженных на МРТ головного мозга от 11.12.21, пациенту необходима экстренная госпитализация в нейрохирургический стационар. От предложенной госпитализации по каналу скорой медицинской помощи пациент отказался, оформлен отказ от госпитализации в присутствии лечащего врача и заведующего МГРЦДС. Дано направление на госпитализацию. Пациенту разъяснены результаты дообследования и возможные осложнения.

Учитывая кратность КСК, в 2018 г. необходимо было выполнить контрольную люмбальную пункцию, а до 2020 г. следовало провести дополнительное лечение вне зависимости от согласия пациента на исследование ЦСЖ. Поскольку в 2018 г. у пациента диагностирована ВИЧ-инфекция, а также с учетом имевшихся у него случайных половых связей после проведенного специфического лечения, нельзя исключить возможность реинфекции, которую установить невозможно ввиду недостаточной кратности КСК и отсутствия данных о половых контактах.

Рис. 1. Результаты МРТ головного мозга пациента И. (стрелкой отмечено объемное образование левой гемисферы мозжечка).



Рис. 2. Результаты МРТ головного мозга пациента И. (стрелкой отмечено объемное образование левой гемисферы мозжечка).



Таким образом, можно предположить, что отсутствие должного лечения и наличие у пациента ВИЧ-инфекции значительно ускорили переход нейросифилиса в гуммозную форму.

Заключение

Представленная история болезни показывает, что вне зависимости от объема специфического лечения возможно развитие неврологических нарушений специфического

генеза у больных со скрытыми формами сифилиса, в связи с чем крайне необходимо проводить контрольное обследование и наблюдение за пациентами.

Обнаружение специфической патологии нервной системы и внутренних органов доказывает важность обязательного обследования и лечения у смежных специалистов (невролога, терапевта, оториноларинголога, офтальмолога) пациентов со скрытыми формами сифилиса на этапе установления диагноза, после проведенного лечения и снятия с учета. При своевременном направлении на консультацию к смежным специалистам (в особенности ВИЧ-инфицированных пациентов) обнаружение специфической симптоматики (а в случае необходимости – дообследование) способствует ранней постановке диагноза и проведению своевременного адекватного комплекса лечебных мероприятий.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Hobbs E, Vera JH, Marks M, et al. Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol*. 2018;18(3):211-8. DOI:10.1136/practneurol-2017-001754
- Peermohamed S, Kogilwaimath S, Sanche S. Neurosyphilis. *CMAJ*. 2020;192(29):844. DOI:10.1503/cmaj.200189
- Ghanem KG. REVIEW: Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(5):157-68. DOI:10.1111/j.1755-5949.2010.00183.x
- Gonzalez H, Koralnik IJ, Marra CM. Neurosyphilis. *Semin Neurol*. 2019;39(4):448-55. DOI:10.1055/s-0039-1688942
- Smibert OC, Jenney AWJ, Spelman DW. Management of neurosyphilis: time for a new approach? *Intern Med J*. 2018;48(2):204-6. DOI:10.1111/imj.13703
- Skalnaya A, Fominykh V, Ivashchenko R, et al. Neurosyphilis in the modern era: Literature review and case series. *J Clin Neurosci*. 2019;69:67-73. DOI:10.1016/j.jocn.2019.08.033
- Balsa R. The Eleventh Hour: Neurosyphilis, Still Fashionable but a Controversial Diagnosis. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2017;3(2):53-4. DOI:10.1515/jccm-2017-0015
- Macia F, Ardagna Y. Historical reflections on neurosyphilis based on the 1826 treatise on general paralysis in demented patients by Louis Florentin Calmeil (1798-1895). *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(4):247-54. DOI:10.1016/j.neuro.2017.06.012
- Зайцев И.А., Мирошниченко В.А. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции и СПИДе. *Новости медицины и фармации*. 2011;9(364). Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/17379. Ссылка активна на 25.04.2022 [Zaitsev IA, Miroshnichenko VA. Porazhenie nervnoi sistemy pri VICH-infektsii i SPiDe. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2011;9(364). Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/17379. Accessed: 25.04.2022 (in Russian)].
- Marra CM, Maxwell CL, Tantalos L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis*. 2004;38(7):1001-6. DOI:10.1086/382532
- Walter T, Lebouche B, Mialhes P, et al. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2006;43(6):787-90. DOI:10.1086/507099
- Galindo J, Mier JF, Miranda CA, Rivas JC. Neurosifilis: un problema antiguo que no pierde actualidad. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017;46(Suppl. 1):69-76 [Galindo J, Mier JF, Miranda CA, Rivas JC. Neurosyphilis: an Age-old Problem that is Still Relevant Today. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017;46(Suppl. 1):69-76 (in Spanish)]. DOI:10.1016/j.jrcp.2017.05.002
- Yang C, Li G, Fang J, et al. Spinal Intramedullary Syphilitic Gummata: An Unusual Presentation of Neurosyphilis. *World Neurosurg*. 2016;95:17-23. DOI:10.1016/j.wneu.2016.07.049
- Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med*. 1996;72(3):176-81. DOI:10.1136/sti.72.3.176

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Оптикомиелит, ассоциированный с наличием антител к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов. Клинический случай

А.К. Калашникова^{✉1}, Н.Л. Шеремет², Н.А. Андреева², Н.В. Жоржоладзе², И.А. Ронзина², А.А. Калошина²

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

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

Аннотация

Антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (анти-MOG-IgG) – это специфический биомаркер, который обнаружен в периферической крови у детей с острым рассеянным энцефаломиелитом, а также у взрослых с аквапорином-4 (AQP4), ассоциированным с серонегативным заболеванием спектра оптиконеуромиелита, энцефалитом ствола мозга, продольно распространенным поперечным миелитом и невритом зрительного нерва. Большинство экспертов в настоящее время считают MOG-IgG – ассоциированное расстройство (MOG-AP) самостоятельным заболеванием, иммунопатогенетически отличным от классического рассеянного склероза (РС) и AQP4-IgG-положительного оптикомиелита. Изолированный, двусторонний, реже односторонний оптический неврит с одновременным или последовательным вовлечением глаз является наиболее частым клиническим проявлением MOG-AP. Из-за существенного совпадения клинико-радиологической картины MOG-AP часто ошибочно диагностируется как РС. Своевременно установленный диагноз имеет решающее значение для обеспечения надлежащего лечения. В статье описан клинический случай анти-MOG-IgG-энцефаломиелита с поздним присоединением оптического неврита, изначально диагностированный как РС.

Ключевые слова: расстройство, ассоциированное с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, заболевания спектра оптиконеуромиелита, рассеянный склероз, оптический неврит

Для цитирования: Калашникова А.К., Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Жоржоладзе Н.В., Ронзина И.А., Калошина А.А. Оптикомиелит, ассоциированный с наличием антител к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(2):132–136. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201391

CASE REPORT

Optomyelitis associated with the presence of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein. Case report

Anastasiia K. Kalashnikova^{✉1}, Nataliia L. Sheremet², Natalia A. Andreeva², Nino V. Zhorzholadze², Irina A. Ronzina², Anna A. Kaloshina²

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

²Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Abstract

Antibodies to myelin-oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG-IgG) is a specific biomarker that has been detected in peripheral blood from children with acute multiple encephalomyelitis (ADEM) as well as in adults with aquaporin-4 (AQP4), associated with seronegative opticoneuromyelitis spectrum disease (NMOSD), brainstem encephalitis, longitudinally disseminated transverse myelitis, and optic neuritis. Most experts now consider MOG-IgG-associated disorder (MOG-AD) an independent disease immunopathogenetically distinct from classical multiple sclerosis (MS) and aquaporin-4 (AQP4)-IgG-positive optomyelitis. Isolated, bilateral, and less frequently unilateral ON, with simultaneous or sequential involvement of the eyes, is the most frequent clinical manifestation of MOG-AD. Because of the significant overlap in the clinical and radiological picture, MOG-AD is often misdiagnosed as MS. Timely diagnosis is critical to ensure appropriate treatment. This article describes a clinical case of anti-MOG-IgG encephalomyelitis with late-onset ON initially diagnosed as MS.

Keywords: myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, neuromyelitis optica spectrum disorders, multiple sclerosis, optic neuritis

For citation: Kalashnikova AK, Sheremet NL, Andreeva NA, Zhorzholadze NV, Ronzina IA, Kaloshina AA. Optomyelitis associated with the presence of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(2):132–136. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201391

Информация об авторах / Information about the authors

✉Калашникова Анастасия Константиновна – 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: kalashnic94@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2229-384X

Шеремет Наталия Леонидовна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБНУ НИИГБ. ORCID: 0000-0003-4597-4987

Андреева Наталия Алексеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБНУ НИИГБ. ORCID: 0000-0001-7329-5725

Жоржоладзе Нино Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБНУ НИИГБ. ORCID: 0000-0003-1771-300X

✉Anastasiia K. Kalashnikova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kalashnic94@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2229-384X

Nataliia L. Sheremet – D. Sci. (Med.), Research Institute of Eye Diseases. ORCID: 0000-0003-4597-4987

Natalia A. Andreeva – Cand. Sci. (Med.), Research Institute of Eye Diseases. ORCID: 0000-0001-7329-5725

Nino V. Zhorzholadze – Cand. Sci. (Med.), Research Institute of Eye Diseases. ORCID: 0000-0003-1771-300X

Введение

Под невритом зрительного нерва, или оптическим невритом (ОН), следует понимать поражение зрительного нерва, в основе которого лежит воспалительный процесс любой этиологии – инфекционной или неинфекционной. Однако чаще всего этот термин используется для обозначения иммуноопосредованного демиелинизирующего процесса. Аутоиммунный ОН может оставаться изолированным заболеванием или ассоциироваться с более распространенным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) [1].

Большинство случаев ОН связано с рассеянным склерозом (РС), ОН является одним из наиболее часто встречающихся клинически изолированных синдромов, возникающих в дебюте РС [2].

В последнее время признано, что некоторые подгруппы демиелинизирующих ОН представляют собой совершенно отдельные клинические формы с отличными от РС особенностями течения, исходами и стратегиями лечения [3].

Возможность классифицировать ОН появилась, в частности, благодаря последним достижениям в области серологического тестирования сыворотки крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Наиболее значительный прогресс произошел в 2004 г. с открытием сывороточных антител, ассоциированных с оптическим нейромиелиитом (ОНМ) – иммуноглобулин (Ig)G к аквапорины-4 (AQP4) – белку водного канала, локализованному на отростках астроцитов ЦНС и клетках Мюллера сетчатки. Также за последние несколько лет все чаще стали появляться сообщения о выявлении в сыворотке крови антител к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов (анти-MOG-IgG) преимущественно у детей с демиелинизирующими заболеваниями [4].

Первоначально предполагалось, что антитела к MOG участвуют в развитии РС, однако более поздние исследования показали, что наличие данных антител ассоциировано с возникновением отдельной патологии ЦНС – MOG-IgG-ассоциированного расстройства (MOG-AP). Таким образом, в настоящий момент поставлен вопрос о выделении отдельной нозологической формы – MOG-AP [5].

В России врачи недостаточно информированы об этом заболевании, оно редко диагностируется, пациенты не получают адекватного лечения. Представляем собственное клиническое наблюдение, демонстрирующее трудности дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний.

Клинический случай

Пациентка Н. 1988 года рождения в феврале 2018 г. (через 8 мес после рождения ребенка) впервые отметила снижение чувствительности в левой ягодичной области, промежности и в левой ноге, а также слабость в правой стопе. Госпитализирована в неврологическое отделение одной из больниц г. Москвы. По результатам проведенной люмбальной пункции выявлен 3-й тип синтеза IgG в ЦСЖ. При исследовании 29.03.2018: показатели зрительных и слуховых вызванных потенциалов в норме, исследование соматосенсорных вызванных потенциалов показало поражение быстропроводящих волокон таламокортикальных путей с левой руки и правой ноги по типу снижения объема афферентации, вероятно, на церебральном уровне.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением от 03.04.2018: очаговое поражение головного мозга с признаками активности процесса; концентрический очаг в области треугольника задне-

го бокового желудочка с признаками ремиелинизации (по типу концентрического склероза Бало 11×13 мм); единичные мелкие очаги семиовальных центров и субкортикальных отделов левого островка, а также диффузные изменения белого вещества головного мозга в области задних рогов боковых желудочков; очаги демиелинизации в умеренном количестве в коре головного мозга; патологические очаги накопления контрастного вещества в области концентрического очага. МРТ шейного и грудного отделов позвоночника от 03.04.2018: единичный очаг на уровне C_{VI} и в грудном отделе на уровне дистального утолщения. Диагностирован РС, ремиттирующее течение. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1 тыс. мг/сут в течение 8 дней. На фоне лечения отмечен практически полный регресс симптомов (сохранялось мозаичное нарушение чувствительности в левой ноге).

При повторной МРТ головного мозга от 21.06.2018: картина очаговых изменений в белом веществе, без отрицательной динамики (у заднего рога бокового желудочка очаг 9×12 мм, слева в области островка до 3 мм, в семиовальном центре слева до 4 мм и в валике мозолистого тела до 5 мм); частичное накопление контрастного вещества в очаге у левого заднего рога бокового желудочка. МРТ шейного отдела позвоночника от 22.06.2018: ранее выявленный очаг на уровне C_{VI} не визуализируется. МРТ грудного отдела позвоночника от 22.06.2018: единичный очаг демиелинизации.

Лабораторные исследования от 19.07.2018: не найдено антител к кардиолипину IgM, IgG, волчаночному антикоагулянту, двуспиральной ДНК, нуклеосомам, β₂-гликопротеину.

Консультирована ревматологом 07.09.2018: данных в пользу ревматологической патологии нет.

В январе 2019 г. отмечено появление симптомов Лермитта, в марте 2019 г. появились частые мочеиспускания. В мае 2019 г. – повторная госпитализация в больницу с диагнозом «РС, ремиттирующее течение, обострение». В неврологическом статусе отмечались снижение болевой чувствительности в ногах по полиневропатическому типу, нарушение функции тазовых органов – гиперактивный нейрогенный мочевой пузырь. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5 г. Пациентка выписана с рекомендациями наблюдения в центре РС с целью решения вопроса о назначении препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС).

МРТ шейного отдела позвоночника от 13.08.2019: без патологии спинного мозга. МРТ грудного отдела позвоночника от 19.09.2019: в конусе спинного мозга определяется очаг справа размером 0,4 см. МРТ шейного и грудного отделов позвоночника в динамике от 03.09.2020 с контрастным усилением: патологии спинного мозга на уровне шейного отдела не выявлено, картина очага демиелинизации в области дистального утолщения (на уровне Th_{XII} позвонка) размерами 1,4×0,6 см, без признаков отека и накопления контрастного вещества.

С ноября 2018 по октябрь 2020 г. получала терапию. На фоне терапии отмечала сниженный аппетит, диарею, снижение массы тела, общую слабость, бессонницу, выпадение волос, в связи с чем пациентка самостоятельно прекратила лечение. С ноября 2020 по июль 2021 г. терапия ПИТРС не проводилась. На консультации в межрегиональном отделении РС 13.01.2021 принято решение о смене терафлуномида на глатирамера ацетат. К 6 августа 2021 г. выполнено 6 инъекций Копаксона 40 мг, однако на фоне терапии развилась аллергическая реакция в виде

Ронзина Ирина Адольфовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБНУ НИИГБ. ORCID: 0000-0002-0298-2250

Калошина Анна Алексеевна – аспирант отделения патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБНУ НИИГБ. ORCID: 0000-0002-4385-2866

Irina A. Ronzina – Cand. Sci. (Med.), Research Institute of Eye Diseases. ORCID: 0000-0002-0298-2250

Anna A. Kaloshina – Graduate Student, Research Institute of Eye Diseases. ORCID: 0000-0002-4385-2866

дерматита, потребовавшая внутримышечного введения дексаметазона и глюконата кальция.

МРТ головного мозга от 23.07.2021: картина очаговых изменений вещества головного мозга, по сравнению с исследованием от 2018 г. отмечается увеличение в размерах описанных очаговых изменений. МРТ шейного отдела позвоночника от 23.07.2021: без очаговых изменений. МРТ грудного отдела позвоночника от 23.07.2021: очаг демиелинизации в толще дистального утолщения спинного мозга (на уровне Th₁₂ позвонка) размерами 1,2×0,5 см.

Пациентка 06.09.2021 отметила появление болезненности при движении левым глазом и снижение остроты зрения на левый глаз. Госпитализирована в неврологическое отделение одной из больниц г. Москвы, где с учетом анамнеза, клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов обследования принято решение о проведении анализа сыворотки крови на MOG-IgG с клеточной презентацией антигена. Результат от 06.09.2021 положительный. Таким образом, установлен следующий диагноз. Основное заболевание: MOG-ассоциированное заболевание, обострение; OS – ретробульбарный неврит. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1 тыс. мг/сут в течение 5 дней. На фоне терапии наблюдалось практически полное восстановление остроты зрения.

Пациентка консультирована офтальмологом 19.10.2021. Через 1 мес от начала ОН левого глаза острота зрения Vis OD=1,0, Vis OS=0,5 с коррекцией, показатели статической периметрии правого глаза — без отклонений от нормы, левого глаза — центральная относительная скотома в пределах 15°, расширение слепого пятна. По данным спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) отмечено истончение комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) на левом глазу, незначительное снижение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в нижнем секторе при нормальных показателях средней толщины СНВС. На невовлеченном правом глазу обнаружено незначительное снижение толщины СНВС в нижнем и верхнем секторах, а также средней толщины перипапиллярного СНВС, что, вероятно, связано с близорукостью высокой степени на обоих глазах. Цветовое зрение OD — норма, OS — не читает 1 из 27 полихроматических таблиц для исследования цветоощущения Е.Б. Рабкина. При офтальмоскопии: диск зрительного нерва (ДЗН) справа бледно-розовый, границы четкие; слева – височная деколорация ДЗН. При исследовании паттерн-зрительных вызванных потенциалов – ЗВП (паттерны 1,0° и 0,3°) увеличение латентности пика P100 выявлено на обоих глазах: выраженное – на левом глазу с клиническими проявлениями ОН, значительное – на парном правом глазу, на котором не выявлено зрительных нарушений. Такие двусторонние изменения паттерн-ЗВП могут отражать наличие распространенного демиелинизирующего процесса, в том числе и при отсутствии его клинических проявлений, и свидетельствуют о высокой чувствительности этого метода при данной патологии. По заключению офтальмолога: на момент осмотра отмечено хорошее функциональное восстановление после перенесенного неврита зрительного нерва левого глаза.

Планово консультирована неврологом повторно 21.12.2021, в неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Черепные нервы: зрачки D=S, скотома в центре OS. Глазодвигательных нарушений нет. Чувствительность на лице не изменена. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна. Лицо симметричное. Мимические пробы выполняет удовлетворительно. Глотание и фонация сохранены. Легкая девиация языка вправо. Брюшные рефлексы – abs. Объем движений полный. Мышечный тонус не изменен. Мышечная сила – 5 баллов во всех группах мышц. Сухожильные и периостальные рефлексы в руках живые, в ногах живые D<S. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполня-

ет удовлетворительно. Проба Ромберга отрицательная. Походка не изменена. Чувствительных нарушений нет. Нарушения функции тазовых органов нет. Инвалидность по шкале EDSS – 2.0. Гипергидроз ладоней.

Заключительный диагноз: основное заболевание – MOG-ассоциированное заболевание; OS – ретробульбарный неврит от 06.09.2021. Сопутствующее заболевание: OU-миопия высокой степени, сложный миопический астигматизм. Рекомендовано повторное МРТ-исследование головного мозга и шейного отдела позвоночника через 3 мес, избегать длительных инсоляций, переохлаждений, повторная консультация через 3 мес.

Обсуждение

Двусторонний ОН, изолированный или ассоциированный с миелитом, является основным клиническим проявлением MOG-AP [6–8]. Согласно международным рекомендациям, опубликованным в 2018 г. [9, 10], для данного заболевания характерны следующие признаки: значительное снижение остроты зрения/слепота в одном или обоих глазах во время или после острого ОН, частые обострения заболевания после окончания внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном или возобновление симптомов после снижения дозы оральных стероидов; выраженный двусторонний отек ДЗН по данным фундоскопии; продольно обширное поражение спинного мозга ≥3 смежных вертебральных сегментов, поражение конуса спинного мозга, продольное обширное поражение зрительного нерва (>1/2 длины предхиазмальной части) по данным МРТ позвоночника; перипапиллярное усиление магнитно-резонансного сигнала в режиме с введением контрастного препарата у пациентов с острым ОН по результатам МРТ головного мозга; отсутствие интратекального синтеза олигоклональных IgG в ЦСЖ.

В большой когорте из Великобритании, включающей 252 пациента с MOG-AP, наиболее распространенным проявлением, обнаруженным более чем у 1/2 пациентов, стал неврит зрительного нерва, в то время как поперечный миелит и острый диссеминированный энцефаломиелит – второй и третий по частоте проявления [11]. Особенностью представленного клинического случая является дебют заболевания с синдрома чувствительных и двигательных нарушений, к которым позже присоединились нарушения функции тазовых органов. ОН у пациентки Н. развился только спустя 2 года после дебюта, что явилось причиной ошибочно установленного диагноза и применения неверных схем профилактического лечения. MOG-AP и РС в ряде клинических случаев демонстрируют значительную клиническую и радиологическую схожесть, что затрудняет дифференциальную диагностику [12–14]. Результаты МРТ головного мозга и позвоночника пациентки Н. от апреля 2018 г. соответствовали диагностическим критериям McDonald 2017 г.:

- 1) имелось «распространение в пространстве», которое продемонстрировано рентгенологически – несколькими очагами гиперинтенсивными в T2-режиме по крайней мере в двух из четырех областей ЦНС (перивентрикулярной и в спинном мозге);
- 2) имелось «распространение во времени», показанное рентгенологически – одновременное наличие очагов, накапливающих и не накапливающих контрастное вещество. Тем не менее выявленный по результатам люмбальной пункции 3-й тип синтеза IgG в ЦСЖ, клиническая картина рецидивирующего миелита с вовлечением дистального утолщения по данным МРТ грудного отдела позвоночника, а также обострения заболевания после окончания внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном могли служить поводом к проведению дифференциальной диагностики с MOG-AP. Коротко-сегментарный миелит, выявленный при МРТ в представленном клиническом случае, является начальным

Таблица 1. Сравнение клинических характеристик ОН различного генеза (адаптировано [21])

Характеристика	РС	ЗСОНМ	МОГ-АР
Средний возраст дебюта, лет	20	40	Дети, взрослые с широким возрастным диапазоном
Пол (соотношение женщины/мужчины)	3:1	9:1	1:1
Этническая принадлежность	Преимущественно европейцы	Пациенты азиатского или африканского происхождения	Нет данных
Течение заболевания	Рецидивирующее, первично-прогрессирующее, вторично-прогрессирующее	Рецидивирующее, с accumulating тяжелым резидуальным дефектом	Монофазное для ОРЭМ, поперечного миелита, стволового синдрома. Высокая частота рецидивирования для ОН
Анализ ЦСЖ	Олигоклональный синтез IgG	Олигоклональный синтез IgG встречается в меньшем количестве случаев	Олигоклональный синтез IgG встречается в меньшем количестве случаев
Ретроорбитальный болевой синдром	+++	++	+++
Двустороннее вовлечение зрительных нервов	+	++	+++
Значительное снижение остроты зрения в дебюте	++	+++	+++
Риск рецидива ОН	++	+++	+++
Стероидная зависимость	Редко	Редко	+++
Размер очагового поражения зрительных нервов при МРТ	Короткий	Протяженный	Протяженный
Локализация очагового поражения зрительных нервов	Вариабельно	Хиазма, задний сегмент	Ретроорбитальный, передний сегмент
Периневральное накопление контрастного вещества	Редко	Редко	++

Примечание. ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит; «редко» – менее чем в 5% случаев; «+» – нечасто; «++» – часто; «+++» – очень часто.

проявлением более чем в 1/2 случаев РС [14], однако, по данным литературы, встречается также в 53% МОГ-АР [15–17] и 15% заболеваний спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ) [18]. Кроме того, до 33% пациентов с МОГ-АР могут соответствовать диагностическим критериям McDonald, а от 6 до 17% пациентов имеют 2-й тип синтеза IgG в ЦСЖ [12, 19].

Сравнение клинических характеристик ОН, ассоциированного с РС, МОГ-АР и ЗСОНМ, представлено в табл. 1 [20].

Помимо МРТ в диагностике пациентов с ОН широко применяется ОКТ, результаты которой могут быть использованы для проведения дифференциального диагноза демиелинизирующих заболеваний ЦНС, а также для исключения генетической природы зрительных нарушений [21]. Результаты ОКТ у пациентов с МОГ-ОН демонстрируют истончение перипапиллярного СНВС и слоя комплекса ГКС в области макулы, в том числе и в невовлеченных клинически глазах [22–25].

Одно из наиболее крупных исследований, проведенное S. Jarius и соавт., по изучению афферентного поражения зрительной системы после ОН у МОГ-IgG-серопозитивных пациентов, опубликованное в 2016 г., показало, что у МОГ-IgG-положительных пациентов большее количество эпизодов ОН связано с более тяжелой потерей СНВС и комплекса ганглиозных клеток [26]. Авторы продемонстрировали, что у значительной части МОГ-IgG-серопозитивных пациентов с ОН развивается повреждение аксонов зрительного нерва; нарушения зрения и структурные повреждения нарастают с увеличением количества приступов ОН и, следовательно, с длительностью заболевания [27]. У пациентки Н. по результатам спектральной ОКТ на момент 1 мес от начала ОН обнаружено истончение комплекса ГКС на вовлеченном глазу при нормальных показателях средней толщины перипапиллярного СНВС. На невовлеченном глазу обнаружено пограничное истончение СНВС, что, вероятно, связано с ее близорукостью высокой степени. Таким образом, учитывая невыраженное повреждение внутренних слоев сетчатки после единичного эпизода ОН, выявленное у нашей пациентки, своевременная диагностика и начало иммуносупрессивной терапии в случае рецидива, назначенные профилактического лечения и тщательный мониторинг эффективности терапии являются первостепенными для

предотвращения развития частичной атрофии зрительного нерва и нарушения зрительных функций.

Кортикостероиды являются основным методом лечения в остром периоде МОГ-АР [20, 27, 28]. При отсутствии реакции на стероиды обычно используется плазмаферез, но некоторые исследования доказывают необходимость его использования в качестве 1-й линии [20, 29]. Поскольку многими авторами показана высокая частота рецидивирования ОН на фоне отмены стероидов, снижение дозировки должно осуществляться медленно в течение 1–6 мес [17, 25, 27, 28], что не осуществлено в представленном клиническом случае. Имеются данные о повышении риска рецидивирования ОН в 2 раза у пациентов, прекративших прием стероидов менее чем через 3 мес после эпизода неврита зрительного нерва, особенно если они остаются серопозитивными по анти-МОГ-IgG [27]. Кроме того, опубликованы результаты, показывающие, что до 45% пациентов с МОГ-ОН могут потерять зрение при отсутствии своевременно назначенной терапии, особенно при рецидиве ОН [20]. В настоящее время отсутствуют утвержденные рекомендации по ведению пациентов с МОГ-АР вне обострений. Протоколы лечения в основном заимствованы из долгосрочной иммунотерапии при АQP4-серопозитивном ЗСОНМ и включают назначение ритуксимаба, микофенолата мофетила и азатиоприна [18, 21, 27], имеются данные об эффективности тоцилизумаба [30]. Однако на основании данных, полученных при наблюдении за больными с МОГ-АР, показано, что около 40% пациентов, получающих поддерживающую терапию ритуксимабом, имели обострения заболевания [10]. Применение ПИТРС (натализумаб, глатирамера ацетат) у больных с МОГ-АР неэффективно, а терапия интерфероном β повышала активность заболевания [10, 21]. Случай пациентки Н. является примером применения неверных схем профилактического лечения (глатирамера ацетат, терифлуномид), которые у пациентов с МОГ-АР могут приводить к ухудшению течения заболевания [21].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложность своевременной дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний, что стало причиной

того, что пациентка в течение 2 лет наблюдалась с неверно установленным диагнозом.

Учитывая, что у пациентов с МОГ-ОН степень нарушения остроты зрения и структурные повреждения аксонов зрительного нерва нарастают с увеличением количества эпизодов ОН, тактика ведения пациентки Н. в настоящий момент в первую очередь должна основываться на предупреждении рецидивов заболевания. Таким образом, необходим контроль серологического статуса пациентки и при неблагоприятном прогнозе заболевания – назначение пероральных иммуносупрессантов, внутривенного Ig или моноклональных антител.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Voss E, Raab P, Trebst C, Stangel M. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(2):123-34. DOI:10.1177/1756285611398702
- Petzold A, Plant GT. Diagnosis and classification of autoimmune optic neuropathy. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):539-45. DOI:10.1016/j.autrev.2014.01.009
- Weerasinghe D, Lueck C. Mimics and chameleons of optic neuritis. *Pract Neurol*. 2016;16(2):96-110. DOI:10.1136/practneurol-2015-001254
- Chen JJ, Pittock SJ, Flanagan EP, et al. Optic neuritis in the era of biomarkers. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(1):12-7. DOI:10.1016/j.survophthal.2019.08.001
- Di Pauli F, Berger T. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorders: Toward a New Spectrum of Inflammatory Demyelinating CNS Disorders? *Front Immunol*. 2018;9:2753. DOI:10.3389/fimmu.2018.02753
- Nakajima H, Motomura M, Tanaka K, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in idiopathic optic neuritis. *BMJ Open*. 2015;5(4):e007766. DOI:10.1136/bmjopen-2015-007766
- Sepúlveda M, Armangue T, Martínez-Hernández E, et al. Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes. *J Neurol*. 2016;263(7):1349-60. DOI:10.1007/s00415-016-8147-7

- Akaishi T, Sato DK, Takahashi T, Nakashima I. Clinical spectrum of inflammatory central nervous system demyelinating disorders associated with antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Neurochem Int*. 2019;130:104319. DOI:10.1016/j.neuint.2018.10.016
- Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):134. DOI:10.1186/s12974-018-1144-2
- Елисеєва Д.Д., Васильев А.В., Шабалина А.А., и др. Энцефаломиелиты, ассоциированные с антителами к миелинолигодендроцитному гликопротеину. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7-2):13-23 [Eliseeva DD, Vasiliev AV, Shabalina AA, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G-associated encephalomyelitis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7-2):13-23 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202012007213
- Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017;140(12):3128-38. DOI:10.1093/brain/awx276
- Щенарева М.Е., Кочергин И.А., Толпеева О.А., и др. Диагностическое значение антител к миелинолигодендроцитному гликопротеину при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2-2):18-23 [Shchepareva ME, Kochergin IA, Tolpeeva OA, et al. Diagnostic value of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in demyelinating diseases of the central nervous system. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(2-2):18-23 (in Russian)].
- Zheng Y, Cai MT, Li EC, et al. Case Report: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorder Masquerading as Multiple Sclerosis: An Under-Recognized Entity? *Front Immunol*. 2021;12:671425. DOI:10.3389/fimmu.2021.671425
- Bonnar M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(4):346-51. DOI:10.1136/jnnp-2017-316286
- Jurynczyk M, Tackley G, Kong Y, et al. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMO and MOG-antibody disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):132-6. DOI:10.1136/jnnp-2016-314005
- Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, et al. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. *JAMA Neurol*. 2019;76(3):301. DOI:10.1001/jamaneurol.2018.4053
- Ciron J, Cobo-Calvo A, Audoin B, et al. Frequency and characteristics of short versus longitudinally extensive myelitis in adults with MOG antibodies: A retrospective multicentric study. *Mult Scler*. 2020;26(8):936-44. DOI:10.1177/1352458519849511
- Ramanathan S, Mohammad S, Tantis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):127-37. DOI:10.1136/jnnp-2017-316880
- Fang W, Zheng Y, Yang F, et al. Short segment myelitis as the initial and only manifestation of aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:175628641989859. DOI:10.1177/1756286419898594
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. Mog-IgG in NMO and Related Disorders: A Multicenter Study of 50 Patients. Part 1: Frequency, Syndrome Specificity, Influence of Disease Activity, Long-Term Course, Association With AQP4-IgG, and Origin. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):279. DOI:10.1186/s12974-016-0717-1
- Brayo P, Shah S. MOG-IgG Associated Disease (MOG-AD) in Adults. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23(6):17. DOI:10.1007/s11940-021-00672-6
- Narayan RN, McCreary M, Conger D, et al. Unique characteristics of optical coherence tomography (OCT) results and visual acuity testing in myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody positive pediatric patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:86-90. DOI:10.1016/j.msard.2018.11.026
- Outteryck O, Majed B, Defoort-Dhellemmes S, et al. A comparative optical coherence tomography study in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(14):1781-93. DOI:10.1177/1352458515578888
- Havla J, Pakeerathan T, Schwake C, et al. Age-dependent favorable visual recovery despite significant retinal atrophy in pediatric MOGAD: how much retina do you really need to see well? *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):121. DOI:10.1186/s12974-021-02160-9
- Filippatou AG, Mukharesh L, Saidha S, et al. AQP4-IgG and MOG-IgG Related Optic Neuritis-Prevalence, Optical Coherence Tomography Findings, and Visual Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:540156. DOI:10.3389/fneur.2020.540156
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):280. DOI:10.1186/s12974-016-0718-0
- Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(4):e572. DOI:10.1212/NXI.0000000000000572
- Peschl P, Bradl M, Höftberger R, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:529. DOI:10.3389/fimmu.2017.00529
- Chen JJ, Flanagan EP, Jitrapakulsan J, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:8-15. DOI:10.1016/j.ajo.2018.07.020
- Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, et al. Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(1):e1100. DOI:10.1212/NXI.0000000000001100

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU