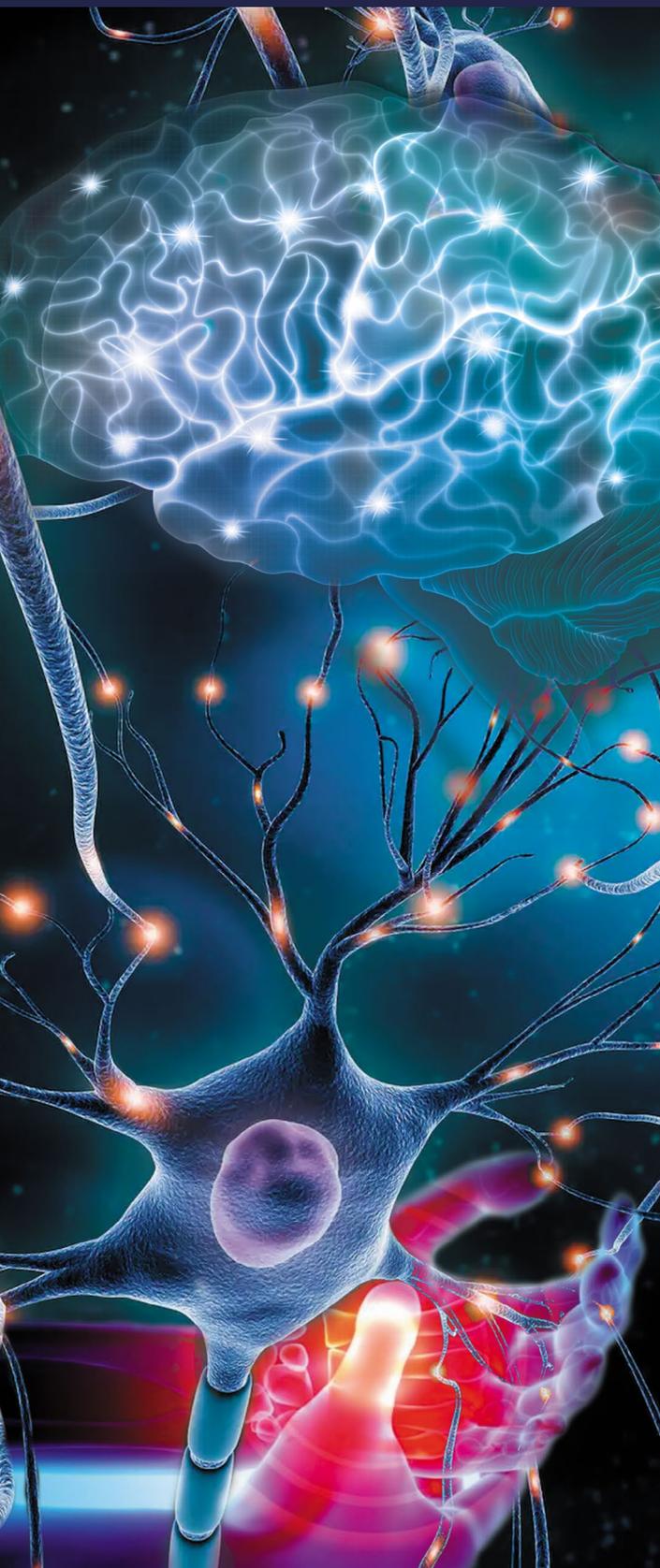


CONSILIUM MEDICUM

Том 24, №11, 2022

VOL. 24, No. 11, 2022

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Снижение госпитальной летальности при ишемическом инсульте



Витамины группы В и заболевания нервной системы



Личностно-психопатологический профиль пациентов и ботулинотерапия блефароспазма



Типичная врачебная практика ведения пациентов с фибромиалгией



Рациональная фармакотерапия пациентов с болезнью Паркинсона



Эпилептический статус у взрослых



Персистирующее постуральное перцептивное головокружение и вестибулярная мигрень



Влияние сна на структурно-функциональное состояние предстательной железы



Клинические характеристики персистирующих головных болей после впервые возникшего ишемического инсульта

CONSILIUM MEDICUM

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

ТОМ 24, №11, 2022

consilium.orscience.ru

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

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

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

Главный редактор номера:

Парфенов Владимир Анатольевич,

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

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2022, том 24, №11

Гусев Евгений Иванович,

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

Крылов Владимир Викторович,

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

Яхно Николай Николаевич,

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

Насонов Евгений Львович,

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

Федин Анатолий Иванович,

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

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 33 800 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: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Наталья Лазарева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

n.lazareva@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва,

Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

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

VOL. 24, NO. 11, 2022

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

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

Editor-in-Chief of the issue:

Vladimir A. Parfenov,

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

Editorial Board, Consilium Medicum, 2022, Volume 24, No. 11

Evgenii I. Gusev,

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

Vladimir V. Krylov,

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

Nikolai N. Iakhno,

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

Evgenii L. Nasonov,

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

Anatolii I. Fedin,

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

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

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 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: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Natalia Lazareva

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

n.lazareva@omnidocctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

Literary editor-proofreader:

Mariia Manziuk

Design and layout:

Sergey Sirotnin

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw,
Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDocctor.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

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Косьяков 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., академик 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., академик 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., чл.-кор. РАН, 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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигорова А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, 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., чл.-кор. РАН, 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., академик 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., чл.-кор. РАН, 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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, 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)
Секачева М.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

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

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, 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)
 Oksana 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. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Olga Iu. Olishova, 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)
 Sergey 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. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

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

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. Ognereubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)

Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina I. Sekacheva, 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. Vazel, 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. Dibirv, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

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

Содержание

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Снижение госпитальной летальности при ишемическом инсульте
(клинический опыт регионального сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» г. Москвы)**

Д.М. Муртазалиева, А.Р. Закарьяева, Т.Д. Сошина, Р.В. Широкий, З.С. Шогенов

773

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Фортелизин® в практике лечения ишемического инсульта. Клинический случай

С.Т. Убушиева, Д.Н. Казаков¹, А.Ю. Лебедева

777

ОБЗОР

Витамины группы В и заболевания нервной системы

П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, А.А. Кабанов

783

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Личностно-психопатологический профиль пациентов и ботулинотерапия блефароспазма

В.А. Толмачева, П.Г. Юзбашян, М.Д. Самсонова, Д.В. Романов

791

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Типичная врачебная практика ведения пациентов с фибромиалгией

Т.И. Насонова, В.А. Парфенов, А.Х. Мухаметзянова

796

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Применение препарата Л-Карнитин Ромфарм у пациентов с болезнью Паркинсона
в контексте рациональной фармакотерапии**

И.В. Юров

800

ОБЗОР

Эпидемиология, клиника и диагностика эпилептического статуса у взрослых

Г.Р. Гайнетдинова, Т.В. Данилова

805

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Персистирующее постуральное перцептивное головокружение и вестибулярная мигрень. Клинический случай

Е.Н. Застенская, Л.М. Антоненко

811

ОБЗОР

Влияние сна на структурно-функциональное состояние предстательной железы

А.В. Ершов, М.Н. Грошева, С.В. Степанянц, А.В. Яковлев

816

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Клинические характеристики персистирующих головных болей
после впервые возникшего ишемического инсульта (наблюдение 529 больных)**

Е.Р. Лебедева, А.В. Ушенин, Д.В. Гилев, Д. Олесен 

823

ОБЗОР

Остеоартропатия передней части грудной клетки

Н.В. Бунчук 

828

Contents

	ORIGINAL ARTICLE	
Analysis of in-hospital mortality among ischemic stroke patients in Veresaev City Clinical Hospital		
Dzhavgarat M. Murtazalieva, Aminat R. Zakariaeva, Tamara D. Soshina, Roman V. Shyrokii, Zaur S. Shogenov		773
	CASE REPORT	
Fortelyzin® in the treatment of ischemic stroke		
Sarbinaz T. Ubushieva, Dmitry N. Kazakov, Anastasiya Yu. Lebedeva		777
	REVIEW	
B vitamins and diseases of the nervous system		
Pavel R. Kamchatnov, Alexandr V. Chugunov, Alexey A. Kabanov		783
	ORIGINAL ARTICLE	
Personality and psychopathological profile of patients and botulinum therapy for blepharospasm		
Violetta A. Tolmacheva, Polina G. Iuzbashian, Maria D. Samsonova, Dmitry V. Romanov		791
	ORIGINAL ARTICLE	
Typical practice for managing patients with fibromyalgia		
Tatiana I. Nasonova, Vladimir A. Parfenov, Albina Kh. Mukhametzyanova		796
	ORIGINAL ARTICLE	
The use of the drug L-Carnitine Rompharm in patients with Parkinson's disease in the context of rational pharmacotherapy		
Igor V. Yurov		800
	REVIEW	
Epidemiology, clinic and diagnosis of status epilepticus in adults		
Guzel R. Gainetdinova, Tatiana V. Danilova		805
	CASE REPORT	
Persistent postural perceptual vertigo and vestibular migraine		
Ekaterina N. Zastenskaya, Ludmila M. Antonenko		811
	REVIEW	
The effect of sleep on the normal functioning of the prostate gland		
Anton V. Ershov, Mariia N. Grosheva, Sona V. Stepanyants, Andrei V. Yakovlev		816
	ORIGINAL ARTICLE	
Clinical characteristics of persistent headaches after the first-ever ischemic stroke (follow-up of 529 patients)		
Elena R. Lebedeva, Anton V. Ushenin, Denis V. Gilev, Jes Olesen 		823
	REVIEW	
Osteoarthropathy of the front thorax		
Nikolay V. Bunchuk 		828

Снижение госпитальной летальности при ишемическом инсульте (клинический опыт регионального сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» г. Москвы)

Д.М. Муртазалиева[✉], А.Р. Закарьяева, Т.Д. Сошина, Р.В. Широкий, З.С. Шогенов

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, России

Аннотация

Обоснование. Ишемический инсульт (ИИ) представляет одну из наиболее частых причин смертности населения, поэтому снижение смертности при ИИ – актуальная проблема современной медицины. Мало изучено влияние внедрения клинических рекомендаций (КР) по ведению пациентов с ИИ на госпитальную летальность от ИИ.

Цель. Сравнить госпитальную летальность от ИИ в 2019 г. до внедрения КР и в 2022 г. после их внедрения в региональном сосудистом центре ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» г. Москвы.

Материалы и методы. Проведено сравнение госпитальной летальности при ИИ, использования тромболитической терапии (ТЛТ), механической тромбэкстракции (МТЭ), перемежающейся пневмокомпрессии, мониторинга жизненно важных показателей, частоты развития пневмонии, геморрагической трансформации очага ишемии, тромбоза легочной артерии, ранней активизации пациентов в 2019 г. и в первые 10 мес 2022 г. в региональном сосудистом центре ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» г. Москвы. В 2019 г. наблюдались 1609 пациентов с ИИ, в первые 10 мес 2022 г. – 1429 пациентов с ИИ. Тяжесть инсульта оценивалась по шкале NIHSS, инвалидность – по шкале Рэнкина.

Результаты. Тяжесть инсульта при поступлении по шкале NIHSS составила 9,6 балла в 2019 г. и 8,0 балла в 2022 г. ($p>0,05$), при выписке по шкале NIHSS составила 7,8 в 2019 г. и 5,3 в 2022 г. Инвалидность при выписке по шкале Рэнкина – 1,95 балла в 2019 г. и 2,2 балла в 2022 г. ($p>0,05$). ТЛТ применялась у 8,6% больных в 2019 г. и у 14,1% больных в 2022 г. ($p<0,05$). МТЭ использовалась у 3,7% больных в 2019 г. и у 6,7% больных в 2022 г. ($p<0,05$). ТЛТ в расширенном терапевтическом окне не применялась ни в 2019, ни в 2022 г. МТЭ в 2019 г. в расширенном терапевтическом окне не применялась, в 2022 г. – в 14 случаях (15,5% от всех МТЭ). Перемежающаяся пневмокомпрессия не применялась в 2019 г. и использована у 18% пациентов в 2022 г. ($p<0,05$). Ранняя активизация применялась у 30% пациентов в 2019 г. и у 96% пациентов в 2022 г. ($p<0,05$). Частота тромбоза легочной артерии составила 26% в 2019 г. и 1% – в 2022 г. ($p<0,05$). Госпитальная летальность от ИИ составила 19,9% в 2019 г. и 5,7% в первые 10 мес 2022 г. ($p\leq 0,001$).

Заключение. Строгое соблюдение современных КР по ведению пациентов с ИИ может привести к существенному снижению госпитальной летальности от ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реперфузионная терапия, тромболитическая терапия, механическая тромбэктомия, летальность, перемежающаяся пневмокомпрессия, ранняя реабилитация

Для цитирования: Муртазалиева Д.М., Закарьяева А.Р., Сошина Т.Д., Широкий Р.В., Шогенов З.С. Снижение госпитальной летальности при ишемическом инсульте (клинический опыт регионального сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» г. Москвы). Consilium Medicum. 2022;24(11):773–776. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.201987

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Инсульт представляет собой наиболее частую причину инвалидности среди взрослого населения и 2-ю по частоте причину летальности среди сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Увеличение числа случаев инсульта прогнозируется в ближайшие 2 десятилетия вследствие увеличения населения и числа пожилых людей [1]. Ишемический инсульт (ИИ) составляет основную часть всех инсультов, поэтому снижение смертности при ИИ представляет актуальную проблему современной медицины [2]. В Российской Федерации в 2020 г. утверждены новые клинические рекомендации (КР) по лечению ИИ у взрослых [3].

Мало изучено влияние внедрения КР по ведению пациентов с ИИ на госпитальную летальность от ИИ.

Цель работы – сравнение госпитальной летальности от ИИ в 2019 г. до внедрения КР и в 2022 г. после их внедрения в региональном сосудистом центре (РСЦ) ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» г. Москвы.

Материалы и методы

Проведено сравнение госпитальной летальности при ИИ, использования тромболитической терапии (ТЛТ), механической тромбэкстракции (МТЭ), перемежающейся пневмокомпрессии (ПК), мониторинга жизненно важных

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Муртазалиева Джавгарат Магомедовна** – зав. неврологическим отд-нием для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева». E-mail: djana.murt@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8162-2359

Закарьяева Аминат Руслановна – врач-невролог неврологического отд-ния для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева». ORCID: 0000-0002-5563-4890

Сошина Тамара Дмитриевна – врач-невролог неврологического отд-ния для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева». ORCID: 0000-0001-8791-0821

Широкий Роман Вячеславович – зав. отд-нием ранней реабилитации ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева»

Шогенов Заур Султанович – канд. мед. наук, врач-кардиолог, рук. регионального сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева». ORCID: 0000-0001-8277-2255

[✉] **Dzhavgarat M. Murtazalieva** – Head of the Neurological Department, Veresaev City Clinical Hospital. E-mail: djana.murt@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8162-2359

Aminat R. Zakariaeva – Neurologist, Veresaev City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-5563-4890

Tamara D. Soshina – Neurologist, Veresaev City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-8791-0821

Roman V. Shyrokii – Head of the Department of Early Rehabilitation, Veresaev City Clinical Hospital

Zaur S. Shogenov – Cand. Sci. (Med.), Veresaev City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-8277-2255

Analysis of in-hospital mortality among ischemic stroke patients in Veresaev City Clinical Hospital

Dzhavgarat M. Murtazaliev[✉], Aminat R. Zakariaeva, Tamara D. Soshina, Roman V. Shyrokiy, Zaur S. Shogenov

Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Background. Ischemic stroke (IS) is one of the most common cause of death in the world. The decline in stroke mortality is an important aim of medicine. The introduction of clinical guidelines for the management of patient with IS and transient ischemic attacks in adults in 2020 has made it possible to improve treatment for stroke patients in the Russian Federation. However, it is not completely understood whether the impact of introduction of clinical guidelines for decrease of stroke mortality.

Aim. To compare and discuss causes of differences between stroke mortality rates in 2019 and 2022 in Veresaev City Clinical Hospital.

Materials and methods. We compare the rates of in-hospital mortality among IS, frequency of thrombolytic therapy, mechanical thrombectomy, intermitted pneumatic compression, the incidence of pneumonia, hemorrhagic transformation, pulmonary thromboembolism and early activation in stroke between patients in 2019 and 2022 in Veresaev City Clinical Hospital. The study involved 1609 patients with IS in 2019, and 1429 patients with IS in 2022 in Veresaev City Clinical Hospital. We assessed NIHSS to objectively rate severity of stroke and the modified Rankin Scale for measuring the degree of disability.

Results. Initial stroke severity on NIHSS scale was 9.6 in 2019 and 8.0 in 2022 ($p>0.05$), stroke severity on NIHSS scale at discharge was 7.8 in 2019 and 5.3 in 2022. Modified Rankin Scale at discharge was 1.95 in 2019 and 2.2 in 2022 ($p>0.05$). Frequency of thrombolytic therapy was 8.6% in 2019 and 14.1% in 2022 ($p<0.05$); 3.7% of patients undergone of mechanical thrombectomy in 2019 and 6.7% patients in 2022 ($p<0.05$). In 2019 patients weren't undergone of mechanical thrombectomy from 6 to 24 hours after stroke; 14 patients in 24-hour therapeutic window undergone of mechanical thrombectomy in 2022 (15.5%). There are no intermitted pneumatic compression in 2019; 18% of patients undergone intermitted pneumatic compression in 2022 ($p<0.05$). Early activation used in 30% of patients in 2019 and 96% of patients in 2022 ($p<0.05$). Pulmonary thromboembolism frequency was 26% in 2019 and 1% ($p<0.05$). In-hospital mortality from IS was 19.9% in 2019 and 5.7% in 2022 ($p\leq 0.001$).

Conclusion. Accurate adherence to clinical guidelines demonstrated decline of in-hospital mortality rate from IS.

Keywords: ischemic stroke, reperfusion therapy, thrombolytic therapy, mechanical thrombectomy, mortality rate, intermitted pneumatic compression, early activation

For citation: Murtazaliev DM, Zakariaeva AR, Soshina TD, Shyrokiy RV, Shogenov ZS. Analysis of in-hospital mortality among ischemic stroke patients in Veresaev City Clinical Hospital. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):773–776. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.201987

показателей, частоты развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), ранней активизации пациентов в 2019 г. и в первые 10 мес 2022 г. в РСЦ ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» г. Москвы. В 2019 г. наблюдались 1609 пациентов с ИИ, в первые 10 мес 2022 г. – 1429 пациентов с ИИ. Тяжесть инсульта оценивалась по шкале NIHSS, инвалидность – по шкале Рэнкина.

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета программного обеспечения SPSS statistics 26.0 (IMB Corporation, США) и StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Значение вероятности $<0,05$ (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую достоверность.

Результаты

Основные исходные клинические характеристики пациентов с ИИ в 2019 г. и в первые 10 мес 2022 г. представлены в табл. 1.

Средний возраст пациентов, включенных в анализ, составил 69,7 года в 2019 г. и оказался несколько меньше – 67,7 года – в 2022 г. Большая часть пациентов (2019 г. – 53,7%, 2022 г. – 52,8%) представлена лицами женского пола. Тяжесть инсульта по шкале NIHSS составила 9,6 балла в 2019 г., 8,0 балла – в 2022 г.

Основные показатели ведения пациентов с ИИ в 2019 г. и в первые 10 мес 2022 г. представлены в табл. 2.

Согласно полученным данным частота ТЛТ увеличилась в 2022 г. и составила 14,3% от всех ИИ в сравнении с 2019 г. (8,6%). Также увеличилась частота МТЭ: 6,7% в 2022 г. по сравнению с 2019 г., где частота МТЭ составила 3,7%. Кроме того, в 2022 г. в 14 случаях проведена МТЭ в расширенном терапевтическом окне (0,9% среди всех случаев МТЭ).

Показатели, связанные с тактикой ведения пациентов с целью профилактики вторичных тромбоэмболических осложнений, также претерпели изменения: в 2019 г. ПК проводилась менее 1% пациентов, в 2022 г. ПК проводилась 18% пациентов. Ранней активизации подверглись в 2019 г. 30% пациентов, в 2022 г. – 96% пациентов. Мониторинг жизненно важных функций проводился с одинаковой частотой и в 2019, и в 2022 г., однако изменены целевые показатели артериального давления у пациентов, подвергшихся реперфузионной терапии (РПТ) в зависимости от метода и достигнутой реканализации.

Госпитальная летальность, ТЭЛА, тяжесть инсульта при выписке и инвалидность при выписке среди пациентов с ИИ в 2019 г. и в первые 10 мес 2022 г. представлены в табл. 3.

Показатель госпитальной летальности в 2022 г. составил 5,7%, в 2019 г. – 19,9%. При этом инвалидность по шкале Рэнкина в 2022 г. выше, чем в 2019 г., составила 2,2 и 1,95 балла соответственно. Количество ТЭЛА снизилось с 3% в 2019 г. до менее 1% в 2022 г. Увеличилась частота ранней активизации пациентов и применения ПК, значительное влияние оказало изменение тактики антикоагулянтной терапии как профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ИИ. Частота клинически явной геморрагической трансформации ИИ в 2022 г. составила 1,6% против 5,8% в 2019 г.

Обсуждение

РСЦ ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» г. Москвы входит в «Инсультную сеть» г. Москвы с 2017 г. и ежегодно оказывает помощь более 2000 пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. С момента его открытия отмечается последовательное увеличение объемов выполненных реперфузионных методик при ИИ. В 2018 г. выполнено 59 случаев ТЛТ, 42 случая МТЭ; в 2019 г. – 138 ТЛТ и 60 МТЭ; в 2020 г. – 122 ТЛТ, 92 МТЭ; в 2021 г. – 192 ТЛТ, 93 МТЭ; и за 10 мес 2022 г. выполнено 204 ТЛТ, 94 МТЭ. Наряду с возрастающей частотой реперфузионных методов

Таблица 1. Исходные клинические характеристики пациентов с ИИ в 2019 г. и в первые 10 мес 2022 г.

Клинические характеристики	2019 г.	2022 г.	p
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS, баллы	9,6 [min 1; max 37]	8,0 [min 1; max 37]	<0,05
Инвалидность по шкале Рэнкина, баллы	2,9 [min 0; max 5]	3,8 [min 0; max 5]	<0,05
Средний возраст, лет	69,7±11,7	67,7±12,8	<0,05
Женщины, % от общего числа пациентов	53,7	52,8	≥0,05

Таблица 2. Основные показатели ведения пациентов с ИИ в 2019 г. и в первые 10 мес 2022 г.

Основные показатели	2019 г.	2022 г.	p
Частота ТЛТ, %	8,6	14,3	<0,05
Частота ТЛТ в расширенном терапевтическом окне, %	0	0	-
Частота МТЭ, %	3,7	6,7	<0,05
Частота МТЭ в расширенном терапевтическом окне, %	0	0,9%	<0,05
Среднее время «от двери до иглы» при выполнении ТЛТ, мин	38 [min 19; max 64]	24,6 [min 11; max 42]	<0,05
ПК, %	Менее 1	18	<0,05
Ранняя активизация пациентов, %	30	96	<0,05
Мониторинг жизненно важных функций в первые сутки ИИ, %	100	100	<0,05

лечения отмечено снижение летальности от ИИ с 19,9% в 2019 г. до 5,7% за 10 мес 2022 г.

Показатели 2020 и 2021 г. не могут отразить полную картину тяжести ИИ, летальности и ассоциированных с ней состояний ввиду значительного вклада пандемии коронавируса в инфекции: поздняя обращаемость, перевод пациентов преимущественно с тяжелым течением инсульта в сочетании с новой коронавирусной инфекцией в специализированный инфекционный стационар. В выполненной работе представлено сравнение основных показателей ИИ до введения КР в 2019 г. и после введения КР в 2022 г. В РФ в 2020 г. утверждены новые КР по лечению ИИ у взрослых [3]. В этих рекомендациях указана тактика РПТ у пациентов, поступивших в 24-часовом терапевтическом окне, благодаря чему у большего числа пациентов стало возможно достижение благоприятного функционального исхода. Также КР 2020 г. охватывают важные аспекты базисной терапии ИИ, профилактики вторичных тромбоэмболических осложнений, мероприятий, рекомендуемых на этапе ранней реабилитации ИИ.

Проведенный анализ исходных клинических характеристик пациентов в 2019 и 2022 г. показал только незначительное снижение среднего возраста пациентов и уменьшение тяжести инсульта по шкале NIHSS в 2022 г., что не позволяет объяснить существенное снижение госпитальной летальности.

По результатам нашего исследования значительные изменения произошли во временных показателях, сопряженных с хорошим функциональным исходом, снижением тяжести ИИ при проведении ТЛТ [4, 5]. Минимизация временных потерь выделена важным пунктом в КР, где

Таблица 3. Госпитальная летальность, пневмония, ТЭЛА, тяжесть инсульта при выписке и инвалидность при выписке среди пациентов с ИИ в 2019 г. и в первые 10 мес 2022 г.

Основные показатели	2019 г.	2022 г.	p
Госпитальная летальность, %	19,9	5,7	<0,001
ТЭЛА, %	3,1	<1	<0,05
Клинически явная геморрагическая трансформация	5,8	1,6	<0,05
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS, баллы	7,8 [min 0; max 26]	5,3 [min 0; max 27]	<0,05
Инвалидность по шкале Рэнкина, баллы	1,95 [min 0; max 5]	2,2 [min 0; max 5]	<0,05

указана нецелесообразность задержки начала ТЛТ с целью ожидания результатов клинических анализов. Так, среднее время «от двери до иглы» при проведении ТЛТ в 2022 г. составило 24,6 мин в сравнении с 38 мин в 2019 г.

Частота МТЭ в расширенном терапевтическом окне также повысилась в 2022 г., чему в том числе способствовало введение КР, где отдельным пунктом указана тактика ведения пациентов в 6–16-часовом и 16–24-часовом терапевтическом окне [6–8]. Отдельно авторы исследования отмечают, что в группе пациентов, включенных в протокол МТЭ по критериям, указанным в КР, отмечена наименьшая летальность: 1 случай из 14.

Для пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом, приведшим к неподвижности, в дополнение к стандартной терапии мы назначали ПК, которая расценивается как наиболее эффективное направление профилактики ТЭЛА [9]. В 2022 г. она проводилась 18% пациентов с ИИ; ПК прекращалась при активизации пациента и не проводилась пациентам с открытыми ранами на ногах и уже имеющимся тромбозом. Проведение ПК напрямую связано со снижением числа ТЭЛА в 2022 г. Также в 2022 г. ранней активизации подвержена большая часть пациентов (96%), что существенно отличается от 2019 г., где этот показатель составляет 30%. По данным КР начало ранней реабилитации должно осуществляться не позднее 24 ч с момента поступления пациента в стационар, это напрямую коррелирует с хорошим клиническим и функциональным исходом.

В 2022 г. показатель инвалидности по шкале Рэнкина увеличился (составил 2,2 балла; в 2019 г. – 1,95), что, по всей видимости, связано с большей выживаемостью пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом.

Результаты проведенного исследования показали существенное снижение летальности от ИИ с 19,9% в 2019 г. до 5,7% в 2022 г. на фоне увеличения использования ТЛТ (с уменьшением времени «от двери до иглы»), МТЭ, ПК и ранней активизации пациентов. В 2022 г. снизилась частота ТЭЛА и отека головного мозга с дислокационным синдромом, что вносит существенный вклад в снижение летальности и согласуется с результатами других исследований [10, 11].

Заключение

Выполненное исследование установило, что внедрение КР в рутинную практику и строгое соблюдение КР ассоциировано со снижением летальности от ИИ и повышением частоты РПТ, в том числе РПТ в расширенном терапевтическом окне.

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

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820.
2. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol.* 2022;85(5):349–66. DOI:10.1159/000525822
3. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации. М., 2020. Режим доступа: <https://nrcpn.ru/doc/2020/rf-kr-insult.pdf>. Ссылка активна на 23.10.2022 [Ishemicheskii insult i tranzitornaia ishemicheskaia ataka. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2020. Available at: <https://nrcpn.ru/doc/2020/rf-kr-insult.pdf>. Accessed: 23.10.2022 (in Russian)].
4. Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke.* 2014;45(4):1053–8. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.002910
5. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA.* 2014;311(16):1632–40. DOI:10.1001/jama.2014.3203
6. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med.* 2018;378:11–21. DOI:10.1056/NEJMoa1706442
7. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med.* 2018;378:708–18. DOI:10.1056/NEJMoa1713973
8. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372:1009–18. DOI:10.1056/NEJMoa1414792
9. Zhang D, Li F, Li X, Du G. Effect of Intermittent Pneumatic Compression on Preventing Deep Vein Thrombosis Among Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2018;15(3):189–96. DOI:10.1111/wvn.12288
10. Godoy D, Pinero G, Cruz-Flores S, et al. Malignant hemispheric infarction of the middle cerebral artery. Diagnostic considerations and treatment options. *Neurologia.* 2016;31(5):332–43. DOI:10.1016/j.nrl.2013.02.009
11. Zweckberger K, Juettler E, Bosel J, Unterberg WA. Surgical aspects of decompression craniectomy in malignant stroke: review. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(5):313–23. DOI:10.1159/000365864

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Фортелизин® в практике лечения ишемического инсульта. Клинический случай

С.Т. Убушиева¹, Д.Н. Казаков¹, А.Ю. Лебедева^{✉1,2}

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр “Коммунарка”» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

Аннотация

Учитывая масштабы встречаемости и тяжести лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения, в современном мире большое внимание уделяется развитию методик и технологий терапии и, соответственно, лекарственным средствам и препаратам, используемым в лечении. Доля пациентов, подвергающихся различным методикам реперфузии, растет, и также растет потребность медицинского сообщества в современных и эффективных средствах, обладающих высокой эффективностью и низкой частотой осложнений.

Ключевые слова: ишемический инсульт, Фортелизин, реперфузия

Для цитирования: Убушиева С.Т., Казаков Д.Н., Лебедева А.Ю. Фортелизин® в практике лечения ишемического инсульта. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(11):777–782. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202025

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Fortelyzin® in the treatment of ischemic stroke. Case report

Sarbinaz T. Ubushieva¹, Dmitry N. Kazakov¹, Anastasiya Yu. Lebedeva^{✉1,2}

¹Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Given the current high incidence of cerebral circulatory disorders and the challenging treatment of such patients, developing therapies and medications for these conditions is urgent. The proportion of patients undergoing various reperfusion techniques is increasing, and so is the medical community's need for novel agents with high efficacy and low complication rate.

Keywords: ischemic stroke, Fortelyzin, reperfusion

For citation: Ubushieva ST, Kazakov DN, Lebedeva AYU. Fortelyzin® in the treatment of ischemic stroke. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(11):777–782. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202025

Введение

Ишемический инсульт – одна из ведущих причин смерти и инвалидности во всем мире. В 2004 г. Всемирная организация здравоохранения объявила инсульт глобальной эпидемией. Ежегодная смертность от инсульта в России – одна из наиболее высоких в мире (175 на 100 тыс. населения). Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирают примерно 1/2 заболевших. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения. По данным Национального регистра инсульта, 31% перенесших инсульт больных нуждаются в посторонней помощи, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% выживших больных могут вернуться к прежней работе. Инсульт накладывает особые обязательства на членов

семьи больного, значительно снижая их трудовой потенциал [1]. Международный опыт показывает, что снижение смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний достигается в результате реализации координированного комплекса мер, основными из которых являются повышение информированности населения о факторах риска сосудистых заболеваний и их профилактике, внедрение эффективных профилактических программ и совершенствование системы медицинской помощи при инсульте (рекомендации). Новые подходы к лечению ишемического инсульта включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания, направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде, что позволяет

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лебедева Анастасия Юрьевна** – д-р мед. наук, рук. регионального сосудистого центра ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», проф. каф. госпитальной терапии им. П.Е. Лукомского лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: alebedeva-md@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4060-0786

Убушиева Сарбиназ Талаповна – врач-невролог отделения реанимации и интенсивной терапии №2 (для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения) ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка». ORCID: 0000-0001-8529-3903

Казаков Дмитрий Николаевич – зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии №2 (для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения) ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка». ORCID: 0000-0003-0263-6670

✉ **Anastasiya Yu. Lebedeva** – D. Sci. (Med.), Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: alebedeva-md@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4060-0786

Sarbinaz T. Ubushieva – neurologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”. ORCID: 0000-0001-8529-3903

Dmitry N. Kazakov – Head of the Resuscitation and Intensive Care Unit, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”. ORCID: 0000-0003-0263-6670

предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем, т.е. минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита.

Системная тромболитическая терапия (СТЛТ) – наиболее эффективный и безопасный метод реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в первые 4,5 ч от начала развития симптоматики.

В 1933 г. W. Tillet – профессор медицины в Школе медицины Нью-Йоркского университета впервые обнаружил свойство бета-гемолитического стрептококка продуцировать некую «фибринолитическую» субстанцию и лизировать кровяной сгусток (стрептококковый фибринолизин). В ходе дальнейших исследований из культуры гемолитических стрептококков получен фермент стрептокиназа. С 1955 г. ученые изучали влияние стрептокиназы на систему гемостаза при внутривенном введении*.

В настоящее время выделяют следующие группы тромболитических препаратов:

- I. Препараты, оказывающие прямое протеолитическое действие на фибрин: активированный человеческий плазмин (фибринолизин) и его модифицированные формы: миниплазмин, микроплазмин, дельта-плазмин и др. [2].
- II. Препараты, активирующие образование плазмينا из плазминогена: внутренние и внешние активаторы плазминогена.
- III. Препараты, включающие комбинации плазмينا с активаторами плазминогена [3].

Алтеплаза – это препарат, относящийся к семейству сериновых протеаз (тканевый активатор фибриногена), являющийся фибринолитиком непрямого механизма действия II поколения. Алтеплаза стимулирует переход связанного с фибрином плазминогена в активный плазмин, действует непосредственно на фибриновый сгусток и способствует его растворению. Препарат доказал свою эффективность при незначительном риске развития осложнений. Безопасность и эффективность системного тромболизиса при ишемическом инсульте с помощью rt-PA (алтеплаза) доказаны в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (NINDS, ECASS I, II, III, ATLANTIS), а также регистров SITS-MOST и SITS-ISTR.

В настоящее время проведение тромболитической терапии при ишемическом инсульте является методом дифференцированного лечения в стационаре, имеющем в своей структуре блок интенсивной терапии и реанимации для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), при условии обязательного наличия служб нейровизуализации (компьютерной томографии – КТ или высокопольной магнитно-резонансной томографии) и лабораторной диагностики, функционирующих ежедневно круглосуточно (24/7/365). Тромболизис может проводиться лишь после исключения геморрагического характера поражения мозга. Кроме этого, необходимо наличие возможности проведения неотложной консультации врача-нейрохирурга (рекомендации). Задачи нейровизуализации перед проведением тромболизиса: определить объем, характер и остроту ишемических изменений: признаки обширного инфаркта мозга (гиподенсивный очаг – или гиперинтенсивный при магнитно-резонансной томографии в DWI-режиме – $\geq 1/3$ бассейна средней мозговой артерии), выявить противопоказания к проведению системного тромболизиса (внутричерепное кровоизлияние в подбололочные, межбололочные пространства, в паренхиме мозга и в желудочковую систему головного мозга).

Перед проведением СТЛТ не требуется наличие доказанной ишемии методом КТ, так как идентификация области поражения может быть затруднена при выполнении КТ в сроки до 24–72 ч. Некоторые клинические признаки имеют приоритет над данными КТ – менингеальные симптомы при отсутствии данных о субарахноидальном кровоизлиянии по результатам КТ служат основанием к отказу от проведения СТЛТ. При выявлении признаков ишемического повреждения для оценки объема ишемического очага по результатам КТ в рутинной практике рекомендуется использование шкалы ASPECTS [3].

В ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» за период с 30.05.2022 по 25.11.2022 (менее 6 мес) проведено 111 процедур тромболитической терапии, что в процентном соотношении соответствует 19,3%. По итогам 2021 г. в Российской Федерации процент тромболизиса при ишемическом инсульте составлял 5,2%. Таким образом, мы имеем достаточный опыт в использовании тромболитиков и пришли к выводу, что препарат, используемый для ЛТТ, должен быть не только эффективным, безопасным, но и простым в применении. Подходы к лечению ишемического инсульта включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые минуты и часы заболевания, направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде, что позволяет предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем, т.е. минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита. Увеличение времени «дверь–игла» (“door-to-drug”) напрямую связано с увеличением летальности. Болюсный способ введения препарата имеет несколько потенциальных преимуществ. Простота введения препарата ведет к более быстрому началу лечения, что улучшает выживаемость пациентов. Время, отведенное на принятие решения и начало ЛТТ, может быть уменьшено, если имеется в наличии болюсный фибринолитический препарат, применение которого возможно в кабинете КТ.

В 1976 г. академик Е.И. Чазов продемонстрировал возможность растворения тромба при остром инфаркте миокарда при внутрикоронарном введении фибринолизина, что ознаменовало начало нового периода в лечении данного заболевания. Позже в мире активно продолжались исследования тромболитических свойств полученных ферментов и поиск эффективных методов лечения нарушения мозгового кровообращения. Российскими учеными создан препарат Фортелизин® – рекомбинантный белок, полученный с помощью генно-инженерной технологии из *Escherichia coli* и содержащий аминокислотную последовательность (138 аминокислот) неиммуногенной стафилокиназы [4].

Механизм фибринолитического действия препарата Фортелизин® обусловлен первоначальным связыванием с плазмином, находящимся на фибриновом сгустке с последующей активацией плазминогена. Фортелизин® – это единственный тромболитик, образующий тройной комплекс: плазмин-плазминоген-активатор плазминогена, по сравнению с классическим активатором плазминогена Актилизе. Второй механизм фибринселективности препарата Фортелизин® обусловлен различием скоростей ингибирования комплекса плазмин-Фортелизин® в кровотоке и на поверхности фибрина, т.е. на тромбе. Этот комплекс нейтрализуется 2-антиплазмином в плазме крови в 100 раз быстрее, чем на поверхности фибрина.

Фибринселективность препарата Фортелизин® повышает терапевтическую эффективность, не допуская активации циркулирующего плазминогена, и может повысить

*1999-01-10. Институт молекулярной генетики РАН. Способ лечения ишемического инсульта. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2670203C1/ru>. Ссылка активна на 10.11.2022.

безопасность ТЛТ путем минимального воздействия на циркулирующий фибриноген крови. После внутривенного введения препарата Фортелизин® отмечается незначительное снижение фибриногена крови менее чем на 10% в течение первых суток после его введения. Фортелизин® обладает коротким периодом полувыведения. Основной орган, обеспечивающий выведение препарата Фортелизин®, – печень, при прохождении через которую удаляется 75% препарата. За 6 мин из кровотока выводится около 90% циркулирующего препарата, а оставшиеся 10% выводятся в течение 30 мин.

На сегодняшний день Фортелизин® имеет достаточную доказательную базу эффективности и безопасности у пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом [5–8]. Как отмечает в своем докладе заведующая неврологическим отделением для больных с ОНМК ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», главный внештатный невролог Комитета по здравоохранению Ленинградской области кандидат медицинских наук Наталья Владимировна Жуковская: «Фортелизин® демонстрирует высокую эффективность и безопасность у больных с ишемическим инсультом. Как показывает опыт, применение препарата у пациентов 18 лет и старше, с верифицированным диагнозом ишемического инсульта с давностью развития симптоматики не более 4,5 ч до начала тромболитической терапии, ассоциируется с отсутствием серьезных нежелательных эффектов при его болюсном введении, геморрагической трансформации ишемического инсульта, а также с уменьшением частоты летальности. Удобство применения и уникальные свойства препарата Фортелизин® открывают большие возможности для его широкого применения в условиях клинической практики» [9].

Опыт работы с препаратом Фортелизин® в ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ограничен (на настоящий момент) использованием у 10 пациентов с ишемическим инсультом, поступивших в терапевтическом окне для СТЛТ (4,5 ч от начала заболевания). Препарат вводился в соответствии с инструкцией – 10 мг болюсно в течение 10 с, вне зависимости от массы тела. Указанный способ лечения применим у больных от 18 лет и старше без максимального ограничения возраста.

Первичная конечная точка эффективности – хорошее функциональное восстановление на 90-й день после развития ОНМК (оценка по шкале Рэнкин 0–1 балл). Вторичная комбинированная конечная точка эффективности на 90-й день кроме оценки по шкале Рэнкина 0–1 балл включала индекс по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS).

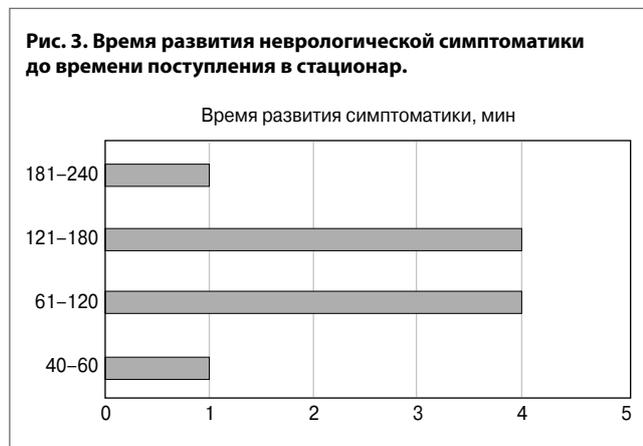
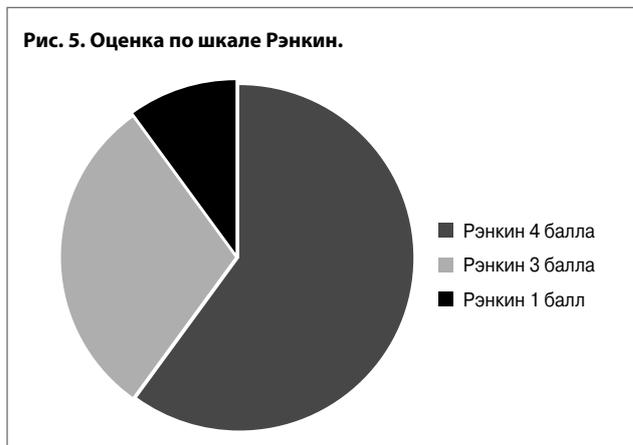
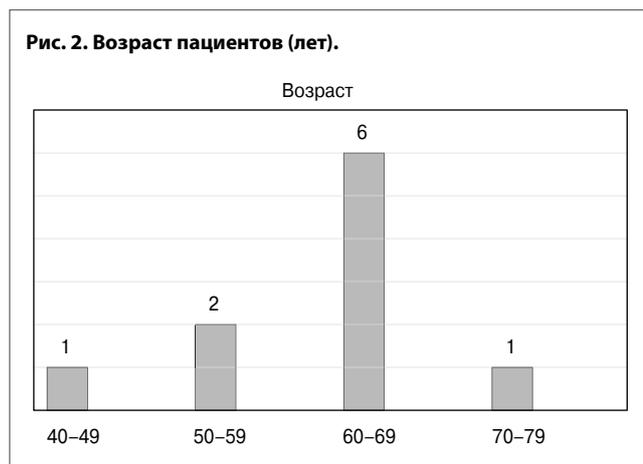
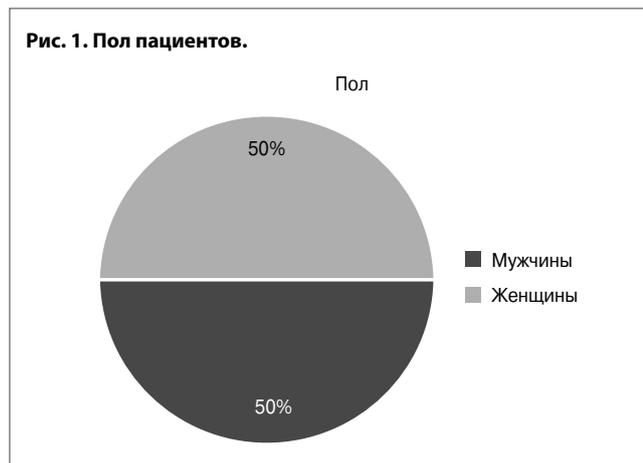
Лечение проведено 5 женщинам и 5 мужчинам (рис. 1). Возраст пациентов варьировал от 46 до 74 лет (рис. 2). Средний возраст у женщин 63,2 года, у мужчин – 58,2 года. Время развития неврологической симптоматики до времени поступления в стационар максимально составило 3 ч 35 мин, минимум 40 мин (рис. 3). Минимальное время, потребовавшееся после поступления пациента в стационар для введения препарата Фортелизин®, составило 10 мин, максимум 40 мин (в среднем – 20,2 мин). Исходно по шкале NIHSS регресс неврологической симптоматики до 0 баллов у 3 пациентов; NIHSS 1 балл – у 4 пациентов; NIHSS 2 балла – у 2 пациентов (рис. 4). Восстановление по шкале Рэнкин: до 1-й степени – у 4 пациентов; 0-й степени – у 1 пациента; 2-й степени – у 3 пациентов (рис. 5).

При поступлении оценка по шкале NIHSS варьировала в пределах от 4 до 23 баллов.

К концу первых суток среднее значение по шкале NIHSS – 2,3 балла.

Шкала Рэнкин

Оценка по шкале Рэнкин в день поступления: 6 пациентов – Рэнкин 4 балла; 3 пациента – Рэнкин 3 балла;



1 пациент – Рэнкин 2 балла; «средняя» оценка Рэнкин при поступлении – 3,5 балла; «средняя» оценка Рэнкин в исходе – 1,5 балла (см. рис. 5).

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 60 лет, доставлена в стационар по экстренным показаниям через 65 мин от начала заболевания. Настоящее ухудшение состояния проявлялось в виде угнетения сознания, перекоса лица. В неврологическом статусе оценка по шкалам: NIHSS (баллы): 9; шкала комы Глазго (ШКГ): 14; FOUR 15; Индекс активности Ривермид (баллы): 1; Шкала Рэнкин: 4; частота дыхательных движений: 17 в минуту; FIO₂: 21 %; SPO₂: 97%; артериальное давление (АД) 155/90 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений: 108 уд/мин; ритм синусовый.

КТ: данных в пользу острых очаговых изменений в головном мозге не получено. Данные лабораторного контроля в границах референсных значений (рис. 6).

Через 20 мин от поступления проведен консилиум и принято решение о назначении СТЛТ препаратом Фортелизин® в соответствии с инструкцией (10 мг, растворенные в 10 мл физраствора, внутривенно струйно в течение 10 с).

При оценке состояния через 60 мин – состояние с положительной динамикой.

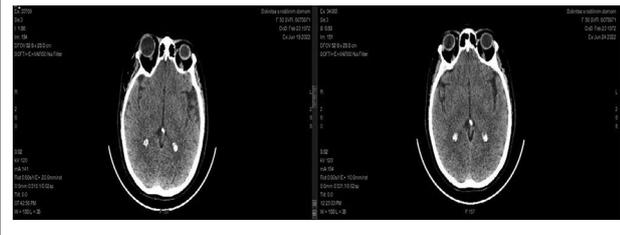
Сознание: ясное. Гемодинамика стабильная. Без дыхательных нарушений.

В неврологическом статусе оценка по шкалам: NIHSS (баллы): 1; ШКГ: 15; FOUR 16; Индекс активности Ривермид (баллы): 3; Шкала Рэнкин: 3 балла. При КТ-контроле через сутки данных в пользу острых очаговых изменений, объемных образований и геморрагического содержимого в головном мозге не получено.

При выписке оценка неврологического статуса по шкалам: NIHSS (баллы): 0; Индекс активности Ривермид (баллы): 12; Шкала Рэнкин: 1 балл.

Пациентка П., 50 лет, доставлена в стационар через 3 ч 35 мин от начала заболевания. Развитие заболевания начи-

Рис. 7. КТ головного мозга пациентки П.



налось с появления слабости в левых конечностях, нарушения речи, асимметрии лица на фоне повышения АД до 180/90. Из хронических заболеваний у больной отмечалось наличие мочекаменной болезни с нефролитиазом левой почки и правого мочеточника. Острый обструктивный пиелонефрит справа. Чрескожная пункционная нефростомия справа под контролем ультразвукового исследования от 02.05.2022; хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести; гипертоническая болезнь II стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Ревматоидный артрит. Ожирение 1-й степени (индекс массы тела 33,66). Инфаркт головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии от 1998 г. Постоянно принимает: гидроксихлорохин, клопидогрел, пропранолол, лозартан.

Уровень сознания: ясное. NIHSS (баллы): 7; ШКТ: 15; Индекс активности Ривермид (баллы): 7; Шкала Рэнкин: 3 балла; частота дыхательных движений: 20 в минуту; SpO_2 : 97%; АД 145/80 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений: 60 уд/мин; лабораторные показатели в границах референсных значений.

По данным КТ головного мозга: КТ-картина очагов лейкоареоза сосудистого генеза в белом веществе головного мозга. Церебральный атеросклероз. Заместительная наружная гидроцефалия. Неполная аномалия Киммерли слева. Через 20 мин от поступления проведен консилиум и принято решение о назначении СТЛТ препаратом Фортелизин® в соответствии с инструкцией (10 мг, растворенные в 10 мл физраствора, внутривенно струйно в течение 10 с). При оценке через час отмечается регресс неврологического дефицита с 7 баллов до 3 баллов по шкале NIHSS.

При КТ-контроле головного мозга через сутки в веществе мозга не отмечается появление новых патологических очагов/участков гипо- и гиперденсивных. Срединные структуры не смещены. Дифференцировка вещества мозга сохранена. КТ-картина без отрицательной динамики (рис. 7).

При выписке оценка неврологического статуса по шкалам: NIHSS (баллы): 1; Индекс активности Ривермид (баллы): 8; Шкала Рэнкин: 2 балла.

Заключение

Единственным патогенетическим методом лечения ишемического инсульта, доказавшим свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях, является восстановление кровотока в церебральной артерии (внутривенный тромболитизис и тромбоэкстракция). Наиболее важным предиктором успеха методов реканализации является время от развития инсульта до начала лечения. Таким образом, данные не только клинических исследований, но и реальной практики демонстрируют действенность использования препарата Фортелизин® и преимущества быстрого введения препаратов с фиксированной дозой при ишемическом инсульте у пациентов с любой массой тела. Отмечается высокая эффективность и безопасность препарата Фортелизин® для лечения больных с ишемическим инсультом в реальной практике. Полученный опыт свидетельствует об отсутствии серьезных нежелательных эффектов (геморрагической трансформации ишемического инсульта) и удобстве применения препарата.

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. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Литература/References

1. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Занин С.А., и др. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Современное состояние проблемы. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;4. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24926>. Ссылка активна на 10.11.2022 [Kadomtsev DV, Pasechnikova EA, Zanin SA, et al. Thrombolytic therapy in ischemic stroke. The current state of the problem. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;4. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24926>. Accessed: 10.11.2022 (in Russian)].
2. Хорьяков Г.И. Фибринолизин в комплексном лечении мозгового ишемического инсульта в условиях специализированной скорой помощи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 1971 [Khor'akov GI. Fibrinolizin v kompleksnom lechenii mozgovogo ishemicheskogo insul'ta v usloviakh spetsializirovannoi skoroi pomoshchi: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm', 1971 (in Russian)].
3. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» от 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2. Ссылка активна на 10.11.2022 [Clinical guidelines "Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults" from 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2. Accessed: 10.11.2022 (in Russian)].
4. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А., и др. Клиническое исследование отечественного фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® (III фаза). *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2012;1:105-10 [Markin SS, Semenov AM, Markov VA, et al. Klinicheskoe issledovanie otechestvennogo fibrinselektivnogo tromboliticheskogo preparata Fortelizin® (III faza). *Vestnik Rossiiskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina*. 2012;1:105-10 (in Russian)].
5. Gusev EI, Martynov MY, Nikonov AA, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4.5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(9):721-8. DOI:10.1016/S1474-4422(21)00210-6
6. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А., и др. Неиммуногенная стафилокиназа – новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):56-65 [Gusev EI, Martynov MY, Shamalov NA, et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. SS Korsakova*. 2022;122(7):56-65 (in Russian)].
7. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., и др. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):5178 [Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Advanced results of Fortelizin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5178 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5178

8. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., и др. Тромболитическая терапия ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;12(2):3-14. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2018/12/downloads/ru/1199772982018122004>. Ссылка активна на 10.11.2022 [Gusev EI, Martynov MYu, Yasamanova AN, et al. Thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. SS Korsakova*. 2018;12(2):3-14. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2018/12/downloads/ru/1199772982018122004>. Accessed: 10.11.2022 (in Russian)].
9. Использование болюсного тромболитика в терапии ишемического инсульта. Результаты исследования ФРИДА и опыт Ленинградской области. Межрегиональная научно-практическая конференция неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/ispolzovanie_bolyusnogo_trombolitika_v_terapii_ishemicheskogo_insulta_rezultaty_issledovaniya_frida_.html. Ссылка активна на 10.11.2022 [The use of bolus thrombolytics in the treatment of ischemic stroke. The results of the FRID research and the experience of the Leningrad region. Interregional Scientific and Practical Conference of Neurologists of St. Petersburg and the North-Western Federal District of the Russian Federation. Available at: https://umedp.ru/articles/ispolzovanie_bolyusnogo_trombolitika_v_terapii_ishemicheskogo_insulta_rezultaty_issledovaniya_frida_.html. Accessed: 10.11.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Витамины группы В и заболевания нервной системы

П.Р. Камчатнов✉, А.В. Чугунов, А.А. Кабанов

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

Аннотация

Витамины группы В (нейротропные витамины) участвуют в многочисленных реакциях в нервной ткани. Их дефицит ассоциирован с разнообразными неврологическими расстройствами. В статье рассматриваются вопросы эффективности и безопасности применения нейротропных витаминов при наиболее распространенных заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Анализируются результаты клинических исследований препарата Нейромультивит.

Ключевые слова: тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, полинейропатия, скелетно-мышечная боль, гипергомоцистеинемия, лечение, Нейромультивит

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Кабанов А.А. Витамины группы В и заболевания нервной системы. Consilium Medicum. 2022;24(11):783–790. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202017

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

B vitamins and diseases of the nervous system: A review

Pavel R. Kamchatnov✉, Alexandr V. Chugunov, Alexey A. Kabanov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

B vitamins (neurotropic vitamins) are involved in numerous reactions in the nervous tissue. Their deficiency is associated with a variety of neurological disorders. The article discusses the effectiveness and safety of the use of neurotropic vitamins in the most common diseases of the central and peripheral nervous system. The results of clinical studies of the drug Neuromultivit are analyzed.

Keywords: thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, polyneuropathy, musculoskeletal pain, hyperhomocysteinemia, treatment, Neuromultivit

For citation: Kamchatnov PR, Chugunov AV, Kabanov AA. B vitamins and diseases of the nervous system: A review. Consilium Medicum. 2022;24(11):783–790. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202017

Витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) принимают непосредственное участие в многочисленных метаболических процессах в нервной ткани, вследствие чего они рассматриваются как нейротропные витамины. Витамин В₁ (тиамин) в качестве кофермента пируватдегидрогеназы, транскетолазы и некоторых других ферментных комплексов принимает участие в реакциях цикла Кребса. Его недостаточность приводит к снижению утилизации глюкозы клетками нервной системы и снижению энергопродукции, повышению внутриклеточной концентрации глутамата с развитием нейротоксического эффекта. В нейронах тиамин вовлечен в процессы фосфорилирования белка рапсина, связанного с рецепторами ацетилхолина, тем самым участвуя в регуляции деятельности холинергических синапсов. Витамин В₆ (пиридоксин) также является кофактором многочисленных реакций, участвует в процессах синтеза гема, утилизации аминокислот и пр. Дефицит нейротропных витаминов может быть одной из причин гипергомоцистеинемии, нарушения функционирования как нейронов, так и клеток глии (астроциты, шван-

новские клетки), нарушения формирования миелиновой оболочки аксонов нейронов. Установлено, что применение витаминов группы В обеспечивает процессы вызревания и дифференцировки шванновских клеток, ускоряет образование миелиновой оболочки, приводя к регенерации миелинизированных нервных волокон [1]. На основании полученных результатов авторы высказали предположение о том, что влияния, оказываемые витаминами группы В, играют важную роль и в вызревании и прорастании аксонов в процессе развития организма. Вероятно, такого рода эффекты реализуются вследствие увеличения в тканях концентрации ростовых факторов непосредственно вследствие применения указанных витаминов [2].

Поражения периферической нервной системы

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований позволили установить, что различные синдромы поражения периферической нервной системы (ПНС) так или иначе связаны с дефицитом витаминов группы В, в частности цианокобаламина. Наиболее часто

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Камчатнов Павел Рудольфович** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

Чугунов Александр Владимирович – канд. мед. наук, проф., каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7700-884X

Кабанов Алексей Алексеевич – канд. мед. наук, доц., каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8684-8058

✉ **Pavel R. Kamchatnov** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

Alexandr V. Chugunov – Cand. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7700-884X

Alexey A. Kabanov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-8684-8058

это наблюдается у пациентов с сахарным диабетом, а также при избыточном потреблении алкоголя – основных причинах развития полинейропатий. Причины, приводящие к недостатку витаминов группы В, включают как нарушение его поступления в организм, так и повышенную потребность в нем для нормального протекания биохимических процессов в нормальных условиях, а также при патологии. Ограниченное поступление в организм витаминов может быть обусловлено особенностями пищевого поведения (например, отказ от приема продуктов животного мяса у веганов или с целью коррекции метаболических нарушений при подагре, соблюдение поста из религиозных соображений способны вести к недостатку витамина В₁₂). Возможно нарушение всасывания витамина В₁₂ в кишечнике как следствие недостаточного образования фактора Касла, при патологии/дисфункции энтероцитов, некоторых других патологических процессах. Недостаток витаминов в организме, в частности В₁₂, возможен при злокачественных новообразованиях желудка и некоторых онкологических заболеваниях другой локализации, перенесенных кровотечениях. Ускоренный катаболизм витамина В₁₂ наблюдается при различных экзогенных интоксикациях, включая систематический прием ряда лекарственных препаратов (противотуберкулезные средства, метформин, ингибиторы протонной помпы, ингибиторы гистаминовых рецепторов 2-го типа), при поступлении в организм избыточного количества закиси азота, некоторых других [3, 4]. В последние годы появился ряд сообщений о развитии полинейропатии (у ряда больных – полинейромиелопатии) вследствие вдыхания закиси азота с рекреационной целью [5]. Вероятность развития поражения ПНС при дефиците витаминов выше у пожилых больных, у пациентов, страдающих одновременно рядом заболеваний, а также имеющих комплекс факторов риска развития поражения нервной системы. Например, дефицит витамина В₁₂, обусловленный его недостаточным поступлением в организм с пищей и нарушением всасывания в кишечнике, наблюдается не менее чем у 15% лиц старше 60 лет, при этом частота таких нарушений увеличивается с возрастом [6]. Несомненную роль играет генетическая предрасположенность к поражению нервной системы [7]. Например, некоторые мутации в гене *Transcobalamin-II* обуславливают раннее начало и более тяжелое прогрессирующее течение различных полинейропатий, обусловленных экзо- и генными интоксикациями. В этих условиях дефицит в организме витаминов группы В далеко не всегда является ведущим фактором поражения нервной системы, однако его наличие способно сделать течение полинейропатии более тяжелым, а неврологический дефицит – более стойким.

Проведенные в последующем исследования направлены на установление конкретных механизмов, которые могли бы объяснить эффективность витаминов группы В у пациентов с поражением ПНС. Установлено, что репаративный эффект, оказываемый, в частности, цианокобаламином, у пациентов с поражением периферических нервов, вызванным токсическим, травматическим, воспалительным или иным воздействием, обусловлен улучшением нейротрофического обеспечения нервной ткани. Также отмечено, что витамин В₁₂ реализует свое положительное действие не только в отношении нейронов, но и шванновских клеток, образующих миелиновую оболочку нервного ствола. Данное предположение получило подтверждение при проведении эксперимента с травматическим поражением седалищного нерва крысы [2]. Введение цианокобаламина экспериментальным животным приводило к статистически значимому увеличению темпа восстановления миелиновой оболочки за счет активации пролиферации шванновских клеток. Основной причиной ускоренных пролиферации и вызревания шванновских клеток, а также формирования из них миелиновой оболочки, представляющих собой основу восстановительного процесса, явля-

лось повышение синтеза фактора роста нервов. Вероятно, определенную роль в синтезе трофических факторов могут играть процессы метилирования ДНК, в которых принимает участие цианокобаламин [8].

Результаты экспериментальных исследований, проведенных в том числе с использованием модели аллоксанового сахарного диабета, позволили установить не только выраженный терапевтический эффект введения витаминов группы В, в частности цианокобаламина, но и его дозозависимый характер [9]. Сопоставимые результаты получены и в ходе других экспериментальных исследований, проведенных с использованием различных моделей острого и хронического поражения периферических нервов (перерезка, тупая травма нервного ствола) [10, 11]. Значительное клиническое улучшение (нарастание силы и объема движений, восстановление чувствительности) подтверждалось результатами электрофизиологического обследования, восстановление функций пораженных нервов (нарастание скорости распространения импульса) наблюдалось при введении метилкобаламина в дозе не менее 500 мкг/кг на протяжении длительного периода времени, т.е. эффект также имел дозозависимый характер. Анализ результатов исследования электрофизиологических параметров (увеличение скорости проведения импульса) и морфологических показателей нервных стволов позволил сделать вывод о том, что клиническое улучшение явилось следствием процесса ремиелинизации [12]. Также установлено, что применение витамина В₁₂ у животных с моделью диабетической полинейропатии приводит к восстановлению активности протеинкиназы Са, снижению в тканях концентрации полиолов – характерных маркеров заболевания и ингибирования процессов свободнорадикального окисления и уменьшения содержания его продуктов [13].

Результаты экспериментальных исследований явились основанием для применения витаминов группы В в клинической практике. В настоящее время такие препараты широко применяются в составе комплексной терапии лечения пациентов с заболеваниями ПНС, в частности с диабетической, алкогольной и другими токсическими, воспалительными, травматическими и иными поли- и мононейропатиями.

Так, продемонстрирован мощный положительный эффект применения комплекса витаминов группы В (Нейромультивит) в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным диабетической полинейропатией [14]. На фоне проведенной терапии, включающей базовое лечение по поводу сахарного диабета и сопутствующих заболеваний, назначение препарата Нейромультивит, практически в 4 раза уменьшалась интенсивность болевого синдрома как в покое (во время ночного сна), так при нагрузке. Одновременно в значительной степени уменьшалась выраженность таких неприятных ощущений, значительно негативно сказывающихся на повседневной активности пациентов, снижающих качество их жизни, как ночные судороги, парестезии, ощущение слабости в ногах.

Значительный интерес представляют результаты исследования, посвященного оценке эффективности применения препарата Нейромультивит у пациентов пожилого возраста (65–75 лет) с диабетической полинейропатией [15]. Авторы исследования смогли установить, что внутримышечное введение препарата Нейромультивит 1 раз в сутки 10 дней, затем по 3 раза в неделю сопровождалось выраженным клиническим эффектом в виде статистически значимого уменьшения интенсивности болевого синдрома, который носил нейропатический характер. В результате проведенного лечения имело место не только купирование болевого синдрома, но и уменьшение выраженности эмоциональных нарушений. Результаты, зарегистрированные после окончания курса лечения, статистически значимо отличались от исходного уровня, а также от показателей,

зарегистрированных в группе сравнения (получали только базовую терапию по поводу сахарного диабета). Также авторы отметили хорошую переносимость лечения и отсутствие нежелательных явлений в процессе терапии.

Таким образом, результаты многочисленных исследований показали высокую эффективность применения витаминов группы В, в частности препарата Нейромультивит, у пациентов с полинейропатиями различного генеза. Клиническое улучшение заключалось в уменьшении выраженности болевого синдрома, регрессе чувствительных нарушений (парестезии, гипестезии), уменьшении выраженности двигательных расстройств, что подтверждалось улучшением показателей проводимости импульса по периферическим нервам [12, 16]. Применение препаратов витаминов группы В как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами сопровождалось купированием субъективных проявлений полинейропатического синдрома, характеризовалось хорошей переносимостью. Указанные наблюдения позволяют рассматривать их не только в качестве препаратов, способных усилить эффективность противоболевой терапии, но и как средство патогенетической терапии, способствующей восстановлению структуры и функций периферических нервов.

Полученные результаты дают основание рассматривать витамины группы В, в частности цианокобаламин, в качестве препаратов для патогенетической терапии пациентов с осложнениями сахарного диабета, в том числе с диабетической полинейропатией [17, 18]. Учитывая многостороннее действие витаминов на различные аспекты нарушений метаболизма у пациентов с сахарным диабетом, можно предполагать, что положительные эффекты их применения не ограничиваются нервной системой, но могут принести значительную пользу и у больных с вовлечением в патологический процесс и других органов и систем организма.

Скелетно-мышечные болевые синдромы

Скелетно-мышечные болевые синдромы исключительно широко распространены в популяции, в настоящее время оптимальным направлением ведения таких пациентов является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Несмотря на различия некоторых механизмов действия этих препаратов, особенностей фармакологических свойств, профиля безопасности, применение НПВП ассоциировано с риском развития осложнений со стороны различных органов. Вероятность их развития увеличивается с возрастом, она выше при наличии коморбидной патологии, необходимости одновременного приема нескольких лекарственных препаратов [19]. Осложнения, обусловленные приемом НПВП, могут носить тяжелый характер, являясь причиной госпитализации, необходимости дополнительного лечения, в том числе оперативного, приводя к увеличению стоимости лечения [20].

С целью снижения риска развития побочных эффектов, обусловленных назначением НПВП, разрабатываются терапевтические подходы, позволяющие снизить лекарственную нагрузку на организм за счет сокращения сроков лечения, а также достижения более стойкого эффекта проводимой терапии. Одним из перспективных направлений является применение витаминов группы В в комбинации с НПВП. На сегодняшний день опубликованы результаты ряда клинических исследований, итоги которых продемонстрировали значительное усиление противоболевого эффекта НПВП при их назначении в комбинации с витаминами [21]. Положительный эффект такого рода терапии заключался в сокращении сроков терапии, при этом у пациентов, получавших комбинированное лечение, статистически значимо чаще наступало раннее купирование болевого синдрома, что позволяло прекратить прием НПВП раньше, чем в группе пациентов, получавших

только НПВП [22–24]. Как показали результаты многочисленных исследований, эффективность проводимого лечения существенно не зависела от конкретного типа использованного НПВП (следует отметить, что наиболее часто в исследованиях назначался диклофенак). Также на эффективность и сроки противоболевой и противовоспалительной терапии не оказывали влияния клинические характеристики пациентов, включенных в исследования, в том числе возраст и характер болевого синдрома (исходная интенсивность боли, длительность обострения, наличие корешкового синдрома). Авторами всех исследований отмечена хорошая переносимость комбинированного лечения, в частности отсутствие значимых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (следует отметить, что и в группах сравнения, в которые вошли пациенты, получавшие только тот или иной НПВП, не наблюдалось серьезных нежелательных явлений, хотя у включенных в исследования пациентов имели место нечастые легкие желудочно-кишечные расстройства в виде ощущения дискомфорта в области живота и диспепсических нарушений).

Интерес вызывает возможность более быстрого купирования болевого корешкового синдрома, которая отмечена при наблюдении за группой пациентов, получавших Нейромультивит [25]. Авторы отметили наступление значимого положительного эффекта уже на 7-е сутки лечения (уменьшение значений по Визуальной аналоговой и рейтинговой шкалам и опроснику Мак-Гилла). В последующем при наблюдении на протяжении последующих 3 недель имело место дальнейшее снижение интенсивности боли, при этом к окончанию периода исследования показатели в основной группе оказались статистически значимо ниже как по сравнению с исходным уровнем и результатами, зарегистрированными на 7-е сутки, так и при сопоставлении с группой сравнения. Комбинированная терапия позволяет не только купировать болевые ощущения, но и способствует восстановлению нарушенных функций нервных волокон, обусловленных компрессией спинального корешка, в частности явлений периферического пареза и нарушений чувствительности. Важным эффектом, установленным в ходе данного исследования, оказалось достоверное снижение потребности в дополнительном приеме противоболевых препаратов (НПВП, Ацетаминофен) у пациентов, получавших комбинированное лечение, которое имело место начиная со 2-й недели терапии. Кроме того, больным, получавшим в составе комбинированной терапии витамины группы В, в меньшей степени требовалось назначение препаратов для купирования нейропатического болевого синдрома.

Сопоставимые результаты получены и при обследовании другой когорты пациентов с дорсалгией, в которую вошли больные с преимущественно локальным болевым синдромом, который у части из них сопровождался корешковым синдромом [26]. Включенные в исследование пациенты получали сопоставимую базовую терапию (НПВП, физиотерапия, лечебная гимнастика, рефлексотерапия и пр.). По окончании курса терапии значительно более выраженный эффект отмечен у пациентов на комбинированной терапии. Оказалось, что полное купирование болевого синдрома (оценивался по Визуальной аналоговой шкале боли Хаскиссона) или уменьшение боли до приемлемого уровня имело место у 95,3% пациентов, получавших комбинированное лечение, и лишь у 74,1% – в группе сравнения ($p < 0,01$). Также важно, что при оценке интенсивности боли и определении ее характера при помощи многомерного вербально-цветового теста боли (позволяет исключить наличие дисфункционального и эмоционального компонентов болевого скелетно-мышечного синдрома) имело место статистически значимое купирование скелетно-мышечной боли, притом что эмоциональный компонент выражен в минимальной степени. В соответствии с опросником многомерного вербально-цветового теста боли полное или максимально

возможное купирование болевого синдрома имело место у 97,6% пациентов, получавших комбинированное лечение, и лишь у 82,6% больных группы сравнения ($p < 0,01$). Также авторы исследования отметили, что комбинированная терапия сопровождалась не только купированием болевого синдрома, но и восстановлением нарушенных функций пораженных корешков. У больных наблюдалось восстановление болевой чувствительности в соответствующих зонах иннервации, а также купирование признаков вялого пареза. Добавление к базовой терапии препарата Нейромультивит позволило добиться достаточного восстановления нарушенных функций почти у всех пациентов.

В целом, как свидетельствуют результаты ряда оригинальных исследований и систематизированных обзоров клинических исследований, опубликованных в нашей стране и за ее пределами, одновременное применение НПВП и витаминов группы В достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома, сокращает сроки купирования обострения, способствует восстановлению нарушенных функций пораженных нервов, а также, по некоторым данным, позволяет увеличить длительность ремиссии [27–29]. Имеются отдельные сообщения о достаточной мощной собственной противоболевой эффективности цианокобаламина у пациентов со скелетно-мышечной болью, который назначался в качестве базовой терапии [30]. По мнению авторов, данный терапевтический подход может рассматриваться в качестве эффективного способа лечения тех пациентов, у которых применение НПВП может быть связано с высоким риском соматических осложнений. Следует, однако, отметить, что противоболевой эффект применения витамина B_{12} установлен не всеми исследователями, в связи с чем возможность применения препарата для купирования боли в качестве монотерапии требует дальнейшего изучения.

Несмотря на то, что основная часть оригинальных клинических исследований изучения эффективности комбинированной терапии проведена в 1990–2000 гг., внимание исследователей к данной проблеме не снижается. Так, в 2020 г. опубликованы результаты метаанализа и систематизированного обзора результатов серии рандомизированных клинических исследований [31]. Исследование посвящено оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии пациентов с различными формами дорсалгии, получавших диклофенак (75–150 мг/сут) и препараты витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин). Авторами проведен анализ результатов пяти оригинальных рандомизированных клинических исследований (всего 1207 пациентов), которые рандомизированы в две сопоставимые по исходным клинико-демографическим параметрам группы. Пациенты основной группы получали комбинацию НПВП и витаминов группы В, а группы сравнения – только монотерапию диклофенаком. Оказалось, что в основной группе наблюдались статистически значимое сокращение сроков лечения, а также значительное снижение интенсивности боли (или ее уменьшение на 50%); отношение шансов составило 2,23; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,59–3,13 ($p < 0,00001$). Число больных основной группы, которых нужно было пролечить, чтобы добиться значимого противоболевого эффекта, составило 9 (ДИ 6–16; $p = 0,003$). Результаты метаанализа позволили установить, что комбинированное лечение продемонстрировало низкую частоту побочных эффектов и хорошую переносимость. Установлено, что количество нежелательных явлений статистически значимо не различалось в обеих группах (относительный риск 0,90; 95% ДИ 0,37–2,17; $p = 0,81$). Надежным критерием эффективности проводимой терапии оказалась частота случаев досрочного прекращения терапии вследствие достижения положительного эффекта (полное устранение боли или ее снижение до приемлемого уровня). Данный факт представляется исключительно важным, так как свидетель-

ствует о реальной возможности снижения лекарственной нагрузки, позволяющей контролировать риск развития осложнений лечения. Целесообразность применения витаминов группы В в составе комплексной терапии пациентов со скелетно-мышечной болью нашла свое отражение в отечественных клинических рекомендациях [32, 33].

Нарушения функций центральной нервной системы

Дефицит витаминов группы В, в частности цианокобаламина, может вести к поражению центральной нервной системы (ЦНС), проявляясь целым рядом неврологических синдромов. Следствием недостаточности в организме цианокобаламина может явиться разрушение оболочки хорошо миелинизированных нервных волокон, реже наблюдается поражение тел нейронов. Повреждающее действие дефицита витамина B_{12} может быть обусловлено не только нарушением целостности миелиновой оболочки, но и развитием оксидантного стресса, накоплением в цитозоле и митохондриях нейронов Ca^{++} , которое способно угнетать процессы энергетического метаболизма, активировать ряд ферментов, оказывающих повреждающее действие, инициировать механизмы апоптоза нейронов [34].

Недостаток в организме пиридоксина, цианокобаламина и фолиевой кислоты может сопровождаться гипергомоцистеинемией, вероятность развития которой резко повышается в условиях генетической предрасположенности. Важными следствиями гипергомоцистеинемии являются формирование эндотелиальной дисфункции, нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, нарушение проходимости мелких артерий, доставляющих кровь к основной массе белого вещества больших полушарий, мозжечку, стволу мозга [35]. При неблагоприятном развитии событий следствиями перечисленных процессов могут явиться развитие множественных лакунарных инфарктов головного мозга, в том числе асимптомных, поражение глубинного и перивентрикулярного белого вещества больших полушарий [36].

Кроме того, установлено, что сама гипергомоцистеинемия способна приводить к накоплению в ткани головного мозга β -амилоида, а также к угнетению активности протеинфосфатазы 2А, обеспечивающей дефосфорилирование тау-белка – основного компонента нейрофибрилярных клубочков (ключевой маркер болезни Альцгеймера) [37]. Также имеются данные о связи гипергомоцистеинемии с нарушением метилирования ДНК и нарушением экспрессии ряда генов, связанных с метаболизмом амилоида. Одним из потенциально вредоносных следствий гипергомоцистеинемии является нарушение функции гематоэнцефалического барьера и поступление в ткань мозга различных потенциально вредоносных веществ из сосудистого русла [38]. Одновременное вовлечение в патологический процесс сосудистой системы головного мозга и накопление в нем амилоида, вероятно, способно делать течение нейродегенеративного процесса более тяжелым, однако данный вопрос требует своего всестороннего изучения [39]. Дефицит витамина B_{12} сопровождается увеличением концентрации в крови метилмалоновой кислоты, которое наряду с гипергомоцистеинемией не только отражает нарушение метаболизма витаминов, но и представляет собой непосредственную причину повреждения миелиновой оболочки проводящих путей в ЦНС [40]. Сочетание перечисленных факторов свидетельствует о существовании связи дефицита витаминов группы В, в первую очередь цианокобаламина и гомоцистеина, с развитием и прогрессированием когнитивных нарушений (КН), а также позволяет рассматривать дефицит витамина B_{12} в качестве потенциально корректируемого фактора риска развития некоторых нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера [41].

Клиническая картина поражения ЦНС, обусловленного дефицитом цианокобаламина, включает различные мозжечковые и экстрапирамидные нарушения, поражение задних столбов спинного мозга, при этом наиболее распространёнными и хорошо изученными являются КН. Последние представляют собой важный фактор, ограничивающий повседневное функционирование пациента, его нарастающую зависимость от посторонней помощи, значительное снижение качества жизни. Опубликованы результаты серии клинических исследований, свидетельствующие о повышении риска развития КН при дефиците витаминов группы В [39, 42]. Не вызывает сомнения тот факт, что недостаточная обеспеченность витаминами организма пациента представляет собой лишь один из факторов риска их развития. Значимость его может увеличиваться при наличии и других факторов, способных привести к когнитивному снижению, при этом конкретная роль того или иного фактора в патогенезе заболевания, как и механизмы, вследствие которых он реализуется, могут быть различными.

Имеющиеся сведения о роли дефицита витаминов группы В в формировании КН обуславливают обоснованный интерес к возможности применения препаратов этих витаминов с целью предупреждения или замедления прогрессирования КН. Так, уже имеются результаты клинических исследований, продемонстрировавших достаточную эффективность витамина В₁₂, назначавшегося как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими витаминами группы В и/или другими классами лекарственных препаратов с целью замедления прогрессирования КН и предупреждения перехода легких или умеренных КН в развернутую деменцию. В частности, несомненный интерес представляют результаты наблюдения за группой из 340 пациентов, у которых на момент включения в исследование установлен диагноз вероятной болезни Альцгеймера [43]. Ежедневный прием витамина В₁₂ (1000 мкг/сут) в сочетании с другими витаминами группы В на протяжении 18 мес сопровождался статистически значимым уменьшением концентрации гомоцистеина в плазме крови в среднем на 26%. Одновременно регистрировалось улучшение состояния когнитивных функций, которое нарастало со временем и приобретало статистически значимый характер по сравнению с исходным уровнем. Наиболее значимый эффект установлен у пациентов с менее выраженными КН на момент включения в исследование, о чем свидетельствовал достоверный прирост качества выполнения тестов стандартного опросника по Краткой шкале оценки психических функций. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о необходимости максимально раннего назначения витаминов группы В с целью предупреждения нарастания КН.

Еще более убедительными оказались результаты рандомизированного клинического исследования VITACOG (Homocysteine and B Vitamins in Cognitive Impairment), задачей которого стала оценка темпа прогрессирования атрофии мозгового вещества и динамики КН в группе пациентов с умеренными КН на фоне назначения витаминов группы В, в том числе цианокобаламина (500 мкг/сут) [42]. Полный курс лечения и наблюдения составил 24 мес, помимо изучения клинического состояния пациентов и нейропсихологического тестирования оценивалась динамика нейровизуализационных показателей. Результаты исследования показали, что наиболее выраженное замедление темпов прогрессирования церебральной атрофии (на 53%) имело место у больных с наиболее высоким уровнем гомоцистеина в крови (более 13,0 ммоль/л). На фоне проведенного лечения отмечено существенное замедление прогрессирования КН (более сохранными оказались показатели эпизодической и семантической памяти, суммарное состояние когнитивных функций, которое оценивалось на основании тестирования по опроснику Краткой шкалы оценки психических функ-

ций), причем отличия от группы плацебо носили статистически значимый характер. Следует отметить, что у больных, получавших плацебо и изначально имевших низкий уровень гомоцистеина в крови, скорость нарастания КН носила замедленный характер.

В последующем положительный эффект длительного применения витаминов группы В в отношении замедления нейродегенеративного процесса и нарастания КН подтвержден в ходе перспективного исследования, больные в котором одновременно получали витамины и полиненасыщенные жирные кислоты [44]. Замедление когнитивного снижения, установленное авторами, по их мнению, связано с воздействием и витаминов группы В, и омега-ненасыщенных жирных кислот на различные звенья сердечно-сосудистой патологии и церебральной атрофии. Авторами высказываются предположения о том, что положительный эффект комбинированной терапии может быть обусловлен изменением активности фермента параоксоназы.

С другой стороны, результаты ряда клинических исследований, посвященных изучению возможности и эффективности применения витаминов группы В (в режиме монотерапии, в комбинации, при одновременном назначении других лекарственных препаратов) с целью замедления прогрессирования КН у пожилых пациентов, не смогли продемонстрировать столь же убедительного клинического эффекта. Возможной причиной недостаточной эффективности в отношении коррекции КН, устранения дефицита витаминов группы В и нормализации уровня гомоцистеина является позднее начало терапии на фоне уже сформировавшегося когнитивного дефицита. В частности, установлено, что в том случае, если связанные с недостатком цианокобаламина КН наблюдаются на протяжении 12 мес и более, даже адекватная коррекция биохимических показателей (содержание в крови витаминов и гомоцистеина) не приводит у нормализации когнитивного статуса [45]. Важной методологической проблемой подобных исследований является трудность установления конкретной причины КН у пожилых пациентов, у больных с коморбидными состояниями, когда в их развитии принимают участие многочисленные факторы: метаболические, сосудистые, нейродегенеративные, среди многообразия которых дефицит витамина В₁₂ не всегда является наиболее значимым.

Значительные трудности ведения пациентов пожилого возраста с умеренными КН и гипергомоцистеинемией продемонстрированы в исследовании, проведенном в когорте из 279 больных, концентрация гомоцистеина в сыворотке которых составила более 10,0 ммоль/л [46]. Использование в качестве инструмента контроля недостаточно чувствительного метода оценки когнитивных функций (Рейтинговая шкала деменции) значительно осложнило оценку результатов лечения и сделало ее недостаточно эффективной. Вместе с тем авторы смогли отметить статистически значимое улучшение исполнительных функций ($p=0,004$), а также снижение уровня депрессии ($p=0,012$) по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с группой плацебо на фоне применения метилкобаламина (500 мг/сут) и фолиевой кислоты (400 мг/сут).

Не так давно опубликованные результаты систематизированного обзора и метаанализа итогов 21 исследования (включены 15 104 пациента) продемонстрировали, что, несмотря на достоверное значительное снижение концентрации в крови гомоцистеина на фоне проводимой терапии, положительная динамика со стороны КН, а также снижение темпа их имели место далеко не у всех включенных в исследование [47]. Вместе с тем, по мнению авторов данного анализа, полученные результаты никак не исключают целесообразности устранения дефицита витаминов группы В. Разнородность включенных в исследования пациентов, различный дизайн исследований, в частности отличающиеся критерии включения и невключения в исследования и

прочие, не позволяют провести корректный метаанализ. Авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении с целью определения тех групп пациентов, назначение витаминов группы В которым позволит достичь максимальной эффективности в отношении сохранности когнитивных функций.

Результаты законченных на сегодняшний день клинических исследований позволили сформулировать Международный консенсус по проблеме связи гипергомоцистеинемии и деменции, в частности констатировать существование прямой тесной связи между повышением концентрации гомоцистеина в сыворотке крови и риском развития КН, также переходом КН в деменцию и в целом развитием деменции различного типа у пожилых [48]. В соответствии с рекомендациями Консенсуса предложено рассматривать гипергомоцистеинемии как независимый модифицируемый фактор риска развития КН, с целью устранения которого показано назначение витамина В₁₂, а также других витаминов группы В. При этом указанное положение ни в коей мере не исключает необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на изучение связи нарушений обмена гомоцистеина и витаминов группы В с риском развития КН, а также выбора целевых групп больных, применение витаминов группы В у которых может оказаться максимально полезным.

Вопросы безопасности применения витаминов группы В

Результаты многочисленных клинических исследований, значительный многолетний клинический опыт применения данных препаратов свидетельствуют о хорошей переносимости и отсутствии серьезных нежелательных явлений на фоне проводимой терапии. Редко развивающиеся локальные болезненность, гиперемия, дискомфорт в месте инъекции, как правило, не требуют дополнительных лечебных мероприятий, назначения других лекарственных препаратов или отмены лечения. Применение витаминов группы В не требует ограничений или коррекции дозировки у пожилых больных, а также у пациентов с коморбидными состояниями. Назначение препаратов данной группы характеризуется крайне низким риском лекарственных взаимодействий.

На протяжении нескольких десятилетий обсуждается вопрос о потенциальных рисках онкогенеза при применении витаминов группы В, в частности витамина В₁₂. Детальный анализ данной проблемы представлен в недавнем опубликованном обзоре Н.А. Супоной и соавт. [49]. На сегодняшний день в литературе имеются отдельные сообщения о возможной связи приема высоких доз витамина В₁₂ (в том числе в комбинации с метионином, фолиевой кислотой) с возникновением рака легкого и колоректального рака [50, 51]. Выявленная корреляционная связь, хоть и являлась слабой, однако носила статистически значимый характер. Следует отметить, что большое количество потенциальных факторов риска развития злокачественных новообразований, сложность взаимодействий средовых факторов и генетической предрасположенности, возможность ассоциированного действия комбинаций факторов риска диктуют необходимость крайне аккуратного отношения к положению о потенциальных рисках, связанных с применением витаминов группы В. Убедительных свидетельств стимуляции процессов онкогенеза при их применении на сегодняшний день не получено. Напротив, имеются многочисленные свидетельства того, что применение указанных витаминов может уменьшать риск развития рака молочной железы, желудка [52]. Более того, имеются данные о целесообразности и безопасности применения витаминов группы В, в том числе витамина В₁₂, у пациентов, нуждающихся в коррекции их дефицита после резекции желудка, проведенной химиотерапии, некоторых других состояниях, связанных с онкологическими заболеваниями.

Таким образом, витамины группы В являются абсолютно необходимыми веществами для нормального функционирования как ПНС, так и ЦНС. Их дефицит ассоциирован с многочисленными неврологическими расстройствами, притом что коррекция недостатка витаминов в организме способна оказать выраженное положительное действие. Нейромультивит может рассматриваться в качестве препарата выбора при лечении таких пациентов.

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

1. Lopatina T, Kalinina N, Karagayur M, et al. Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo. *PLoS One*. 2011;6:e17899.
2. Sun H, Yang T, Li Q, et al. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci*. 2012;8:924-30.
3. Sun Y, Lai M, Lu C. Effectiveness of vitamin B₁₂ on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwanica*. 2005;14(2):48-54.
4. Hendrawati YD, Andrajati R, Supardi S, et al. The risk of cobalamin deficiency symptoms related to long-term metformin use in T2DM patients. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018;14(1):49-54. DOI:10.4183/aeb.2018.49
5. Супоная Н.А., Гришина Д.А., Лергостаева Л.А., Мочалова Е.Г. Хроническая интоксикация «веселящим газом» (закисью азота) – причина В₁₂-дефицитной миелополинеуропатии у лиц молодого возраста. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(4):37-45 [Suponeva NA, Grishina DA, Legostaeva LA, Mochalova EG. Chronic intoxication with "laughing gas" (nitrous oxide) as a cause of B₁₂ deficiency myelopolyneuropathy in young adults. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(4):37-45 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-8721-2016-6-4-37-45
6. Andrés E, Affenberger S, Vinzio S, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med*. 2005;118(10):1154-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.02.026
7. Lam J, Schneider J, Zhao W, Corley D. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435-42. DOI:10.1001/jama.2013.280490
8. Mahajan A, Sapelia D, Thakur S, et al. Effect of imbalance in folate and vitamin B₁₂ in maternal/parental diet on global methylation and regulatory miRNAs. *Sci Rep*. 2019;26:9(1)17602. DOI:10.1038/s41598-019-54070-9
9. Sonobe M, Yasuda H, Hatanaka I, et al. Methylcobalamin Improves Nerve Conduction in Streptozotocin-Diabetic Rats Without Affecting Sorbitol and Myo-Inositol Contents of Sciatic Nerve. *Horm Metab Res*. 1988;20(11):717-8. DOI:10.1055/s-2007-1010925
10. Watanabe T, Kaji R, Oka N, et al. Ultrahigh dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci*. 1994;122(2):140-3. DOI:10.1016/0022-510x(94)90290-9
11. Jacobs A, Cheng D. Management of diabetic small fiber neuropathy with combination L-methylfolate, methylcobalamin, and pyridoxal 5'-phosphate. *Rev Neurol Dis*. 2011;8(1-2):39-47.
12. Okada K, Tanaka H, Temporin K, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Exp Neurol*. 2010;222(2):191-203. DOI:10.1016/j.expneurol.2009.12.017
13. Mizukami H, Ogasawara S, Yamagishi S, et al. Methylcobalamin Effects on Diabetic Neuropathy and Nerve Protein Kinase C in Rats. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(4):442-50. DOI:10.1111/j.1365-2362.2010.02430.x
14. Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Возможности использования Нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2001;2(7):33-6

- [Tokmakova AYU, Antsiferov MB. Possibilities of using Neuromultivit in the complex therapy of polyneuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 2001;2(7):33-6 (in Russian)].
15. Чухлова М.Л., Чухловин А.А. Особенности диагностики и лечения диабетической полинейропатии у пациентов старших возрастных групп. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(6):42-6 [Chukhlova ML, Chukhlovin AA. Features of diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy in patients of older age groups. *Journal of Neurology and Psychiatry SS Korsakov*. 2019;119(6):42-6 (in Russian)].
 16. Farvid MS, Homayouni F, Amiri Z, Adelmanesh F. Improving neuropathy scores in type 2 diabetic patients using micronutrients supplementation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:86-94. DOI:10.1016/j.diabres.2011.03.016
 17. Верткин А.Л., Данилов А.Б., Мкртумян А.М. Консенсус по ведению больных с диабетической нейропатией в общей врачебной практике. М., 2017 [Vertkin AL, Danilov AB, Mkrtyunyan AM. Konsensus po vedeniiu bol'nykh s diabeticheskoi neyropatiyei v obshchei vrachebnoi praktike. Moscow, 2017 (in Russian)].
 18. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;58(4):5-41 [Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical recommendations for diagnosis and treatment from The Russian Society for the Study of Pain. *Russian Journal of Pain*. 2018;58(4):5-41 (in Russian)].
 19. Abdu N, Mosazghi A, Tewelmedehin S, et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Usage and co-prescription with other potentially interacting drugs in elderly: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0238868. DOI:10.1371/journal.pone.0238868
 20. Swart F, Bianchi G, Lenzi J, et al. Risk of hospitalization from drug-drug interactions in the Elderly: real-world evidence in a large administrative database. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(19):19711-39. DOI:10.18632/aging.104018
 21. Mibielli M, Geller M, Cohen J, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: The DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589-99. DOI:10.3111/13696990903246911
 22. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(10):30-5 [Levin OS, Moseikin IA. Vitamin B complex (Milgamma) for the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2009;109(10):30-5 (in Russian)].
 23. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Камчатнов П.Р., и др. Нейродикловит: возможность применения у пациентов с болью в спине. *Фарматека*. 2010;7(201):63-9 [Boiko AN, Batsysheva TT, Kamchatnov PR, et al. Neirodiklovit: vozmozhnost' primeneniia u pacientov s bol'iu v spine. *Farmateka*. 2010;7(201):63-9 (in Russian)].
 24. Батышева Т.Т., Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., и др. Результаты изучения эффективности применения комбинации препаратов артрозан и комбилипен у пациентов с острой болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;108(8):67-71 [Batsysheva TT, Boyko AN, Kamchatnov PR, et al. Results of the study of the effectiveness of the combination of drugs arthrozan and combilipen in patients with acute lower back pain. *Journal of Neurology and Psychiatry SS Korsakov*. 2011;108(8):67-71 (in Russian)].
 25. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Эффективность и безопасность Нейромультивита при вертеброгенных радикулопатиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):38-43 [Khabirov FA, Khaybullin TI, Granatov EV. Efficacy and safety of Neuromultivitis in vertebrogenic radiculopathies. *Journal of Neurology and Psychiatry SS Korsakov*. 2017;117(10):38-43 (in Russian)].
 26. Ковальчук В.В. Комбинированные препараты: возможность повышения эффективности и безопасности традиционной терапии боли в спине. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;19:80-8 [Kovalchuk VV. Combined diseases: the likelihood of occurrence and safety of treatment for back pain. *Effective Pharmacotherapy*. 2017;19:80-8 (in Russian)].
 27. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? *РМЖ*. 2008;16:35-9 [Danilov AB. The use of B vitamins for back pain: new analgesics? *RMZh*. 2008;16:35-9 (in Russian)].
 28. Bruggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of double-blind study of diclofenac + vitamin B₁, B₆, B₁₂ versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr*. 1990;19:116-20.
 29. Данилов А.Б. Витамины группы «В» в лечении боли. *Manage Pain*. 2016;4:31-4 [Danilov AB. Vitamins of group "B" in the treatment of pain. *Manage Pain*. 2016;4:31-4 (in Russian)].
 30. Geller M. Comparison of the action of diclofenac alone versus diclofenac plus B vitamins on mobility in patients with low back pain. *Journal of Drug Assessment*. 2016;5(1):1-3.
 31. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. Effect of combined Diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Medicine*. 2020;21(4):766-81.
 32. Камчатнов П.Р. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):28-33 [Kamchatnov PR. Improving the effectiveness and safety of treatment of patients with lumbar pain. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2016;116(10):28-33 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201611610128-33 15
 33. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Спецвып. 2):7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (ROIB). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11 (Special Issue 2):7-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-25-7-16
 34. Wang L, Niu H, Zhang J. Homocysteine induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress in myocardial ischemia/reperfusion injury through stimulating ROS production and the ERK1/2 signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2020;20(2):938-44. DOI:10.3892/etm.2020.8735
 35. Lai W, Kan M. Homocysteine induced endothelial dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67:1-12. DOI:10.1159/000437098
 36. Жетишев Р.Р., Петренко Н.В., Михайлова Н.А. Патоморфологические особенности и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга по данным секционного госпитального исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;3(2):18-23 [Zhetishev RR, Petrenko NV, Mikhailova NA. Pathomorphological features and risk factors of asymptomatic cerebral infarction according to sectional hospital study. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2016;3(2):18-23 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20161163218-22
 37. Pacheco-Quinto J, Rodriguez de Turco E, Derosa S, et al. Hyperhomocysteinemic Alzheimer's mouse model of amyloidosis shows increased brain amyloid beta peptide levels. *Neurobiol Dis*. 2006;22:651-6. DOI:10.1016/j.nbd.2006.01.005
 38. Tawfik A, Samra Y, Elsherbiny N, Al-Shabrawey M. Implication of Hyperhomocysteinemia in Blood Retinal Barrier (BRB) Dysfunction. *Biomolecules*. 2020;10(8):119-26. DOI:10.3390/biom1008119
 39. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Increased total homocysteine levels predict the risk of incident dementia independent of cerebral small-vessel diseases and vascular risk factors. *J Alzheimers Dis*. 2015;49:503-13. DOI:10.3233/JAD-150458
 40. Jatoi S, Hafeez A, Riaz S. Low Vitamin B12 Levels: An Underestimated Cause Of Minimal Cognitive Impairment And Dementia. *Cureus*. 2020;12(2):e6976. DOI:10.7759/cureus.6976
 41. Smith D, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins and Cognitive Impairment. *Annu Rev Nutr*. 2016;36:211-39. DOI:10.1146/annurev-nutr-071715-050947
 42. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(9):e12244. DOI:10.1371/journal.pone.0012244
 43. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al. High Dose B Vitamin Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;300(15):1774-83. DOI:10.1001/jama.300.15.1774
 44. Perla-Kaján J, Wluczowska O, Ziola-Frankowska A, et al. Paraoxonase 1, B Vitamins Supplementation, and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(3):1211-29. DOI:10.3233/JAD-210137
 45. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. Clinical Neurology. Fifth edition. Chapter 1: Disorders of Consciousness. New York etc.: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2002; p. 1-70.
 46. Kwok T, Wu Y, Lee J, et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clin Nutr*. 2020;39(8):2399-405. DOI:10.1016/j.clnu.2019.11.005
 47. Ford AH, Almeida O. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(5):419-34. DOI:10.1007/s40266-019-00649-w
 48. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(2):561-70. DOI:10.3233/JAD-171042
 49. Супонева Н.А., Гришина Д.А. Применение витамина В₁₂ у онкологических больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(4):1-5 [Suponeva NA, Grishina DA. The use of vitamin B₁₂ in cancer patients. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2022;122(4):1-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20221220411
 50. Khairan P, Sobue T, Eshak ES, et al. Association of dietary intakes of vitamin B₁₂, vitamin B₉, folate, and methionine with the risk of esophageal cancer: the Japan Public Health Center-based (JPHC) prospective study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):982. DOI:10.1186/s12885-021-08721-8
 51. Luu HN, Wang R, Jin A, et al. The association between dietary vitamin B₁₂ and lung cancer risk: findings from a prospective cohort study. *Eur J Cancer Prev*. 2021;30(3):275-81. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000660
 52. Bironzo P, Scagliotti GV. Pemetrexed, Vitamin B₁₂, and Thoracic Tumors: The Times, They Are A-Changin'. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(6):461-3. DOI:10.1016/j.clcc.2018.07.007

Статья поступила в редакцию /

The article received:

01.11.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

12.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Личностно-психопатологический профиль пациентов и ботулинотерапия блефароспазма

В.А. Толмачева^{✉1}, П.Г. Юзбашян¹, М.Д. Самсонова¹, Д.В. Романов^{1,2}

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

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

Аннотация

Обоснование. В структуре блефароспазма (БС) существует немоторная симптоматика, которая проявляется психопатологическими расстройствами. Вопросы влияния этих расстройств на качество жизни пациентов и терапию моторных симптомов при помощи ботулотоксина мало изучены.

Цель. Проанализировать корреляцию различных типов характерологических аномалий личности (ХАЛ) с тяжестью течения БС и с ответом на ботулинотерапию (БТ).

Материалы и методы. Обследованы 46 пациентов с БС (29 женщин, 17 мужчин) в возрасте от 30 до 85 лет ($61 \pm 11,5$) с БС. Контрольную группу составили 46 здоровых лиц (39 женщин и 7 мужчин, средний возраст $56,4 \pm 9,67$). Пациенты обследовались до и после БТ (через 12 мес) по шкале тяжести БС (BSDI), шкалам оценки качества жизни EQ-5D (EQ-5D-3L), тревоги GAD-7, страха негативной оценки BFNE-S, структурированного опросника личности SCID-II-PD.

Результаты. В группе пациентов с БС безработные и несемейные встречались чаще ($p < 0,05$), чем среди здоровых лиц. В группе пациентов с БС отмечено повышение тревоги ($15,52 \pm 5,6$ против $4,28 \pm 3,5$ контрольной группы по шкале GAD-7) и страха негативной оценки ($42,44 \pm 9,2$ в основной группе против $21,34 \pm 7,3$ в контрольной). Качество жизни пациентов с БС ниже ($65,43$, медиана 62 против $88,2$, медиана 92, $p < 0,05$). Выявлено преобладание ХАЛ кластера С (тревожные расстройства) у пациентов с БС и, в частности, обсессивно-компульсивного расстройства. У пациентов с различным личностным профилем не отмечалось различий в тяжести БС до проведения БТ. Эффективность БТ оказалась выше среди пациентов с ХАЛ кластера С.

Заключение. Среди пациентов с БС часто отмечается тревожный тип ХАЛ, при котором БТ более эффективна, чем при других ХАЛ.

Ключевые слова: фокальная дистония, блефароспазм, немоторные симптомы, психические расстройства, тревога, расстройства личности, страх негативной оценки, ботулинотерапия

Для цитирования: Толмачева В.А., Юзбашян П.Г., Самсонова М.Д., Романов Д.В. Личностно-психопатологический профиль пациентов и ботулинотерапия блефароспазма. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):791–795. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.201976

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Personality and psychopathological profile of patients and botulinum therapy for blepharospasm

Violetta A. Tolmacheva^{✉1}, Polina G. Iuzbashian¹, Maria D. Samsonova¹, Dmitry V. Romanov^{1,2}

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

²Mental Health Science Center, Moscow, Russia

Abstract

Background. Blepharospasm (BS) includes non-motor symptoms manifested by psychopathological disorders. The impact of these disorders on patients' quality of life and therapy of motor symptoms with botulinum toxin is poorly understood.

Aim. To analyze the correlation of different characterological personality abnormalities (CPA) with the BS severity and the response to botulinum toxin therapy (BT).

Materials and methods. Forty-six BS patients (29 females, 17 males) aged 30 to 85 years (61 ± 11.5) with BS were examined. The control group included 46 healthy individuals (39 females and 7 males, with a mean age of 56.4 ± 9.67). Patients were examined before and after BT (after 12 months) using the BS severity scale (BSDI), EQ-5D (EQ-5D-3L) quality of life assessment scales, General Anxiety Disorder (GAD-7) scale, Brief Fear of Negative Evaluation Scale (BFNE-S), and SCID-II-PD structured personality questionnaire.

Results. In the BS group of patients, unemployed and non-married were more common ($p < 0.05$) than in healthy individuals. In the BS patient group, there was an increase in anxiety (15.52 ± 5.6 vs 4.28 ± 3.5 control group by GAD-7 scale) and fear of negative evaluation (42.44 ± 9.2 in the main group vs 21.34 ± 7.3 in the control group). Quality of life was lower in BS patients (65.43 , median 62 vs 88.2 , median 92, $p < 0.05$). The prevalence of cluster C CPA (anxiety disorders) in patients with BS and, in particular, the obsessive-compulsive disorder was revealed. Patients with different personality profiles showed no differences in the BS severity before BT. The BT efficacy was higher in patients with cluster C CPA.

Conclusion. BS patients often have anxious type CPA; in these patients, BT is more effective than in other CPAs.

Keywords: focal dystonia, blepharospasm, non-motor symptoms, psychiatric disorders, anxiety, personality disorders, fear of negative evaluation, botulinum therapy

For citation: Tolmacheva VA, Iuzbashian PG, Samsonova MD, Romanov DV. Personality and psychopathological profile of patients and botulinum therapy for blepharospasm. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):791–795. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.201976

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Введение

Мышечная дистония – это неврологическое расстройство, которое характеризуется мышечными сокращениями, вызывающими аномальные, часто повторяющиеся произвольные движения с формированием патологических поз. Дистонию можно классифицировать в соответствии с ее локализацией: фокальная (затрагивающая одну область тела), сегментарная (распространенная на смежные части тела), мультифокальная (распространенная на две или более несмежных частей тела), генерализованная и генерализованная [1]. Блефароспазм (БС) – форма фокальной дистонии, проявляющаяся непроизвольным, билатеральным, стереотипным сокращением круговой мышцы глаза, которое нельзя прекратить усилием воли. Моторные симптомы БС могут провоцировать зрительную усталость, болезненность и ощущение напряжения в области верхней части лица, опускание век и в тяжелых случаях приводить к функциональной слепоте.

Помимо непосредственно моторных симптомов БС в клинической картине заболевания присутствует также и немоторная симптоматика, в том числе различные психопатологические образования [2]. Так, согласно данным литературы, среди больных с БС сопутствующие психические нарушения выявлялись у 71% [3]. Среди больных с БС обнаружена более высокая, чем в популяции, частота депрессий и генерализованного тревожного расстройства, циклотимии и расстройств адаптации (нозогенные реакции). Пациенты с БС имеют больший суицидальный риск, чем здоровые испытуемые, причем он коррелирует не с тяжестью собственно моторных симптомов, а с выраженностью сопутствующих психических расстройств [4]. Качество жизни и восприимчивость к ботулинотерапии (БТ) при дистонии может определяться не только моторными симптомами, но и немоторной симптоматикой, т.е. депрессией, тревогой, социальной фобией, низкой самооценкой и болевыми синдромами [5].

Несмотря на обилие исследований, описывающих немоторные психиатрические симптомы БС, существует крайне мало данных о результатах комбинированного нейротропного и психотропного лечения. К тому же существует ограниченное количество исследований, посвященных распространенности расстройств личности (РЛ) среди пациентов с БС, в одном из которых выявлено лишь преобладание истерического РЛ [4]. Гипотеза настоящего исследования состоит в том, что БС тесно связан с личностным профилем пациентов, и, более того, преморбидные особенности личности влияют на результаты нейротропного лечения моторных симптомов БС.

Цель исследования – изучение характерологических аномалий личности (ХАЛ) при БС и влияние РЛ на эффективность БТ.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). В исследование включались пациенты с БС, установленным на основании международных критериев и Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению дистоний [6, 7].

Тяжесть БС оценивалась по функциональной шкале Blepharospasm Disability Index (BSDI) [8]. Группа контроля набиралась из добровольцев сопоставимого пола и возраста.

В исследование включены 46 больных с клинически верифицированным диагнозом БС (29 женщин, 17 мужчин) в возрасте от 30 до 85 лет (средний возраст $61 \pm 11,5$) и 46 испытуемых контрольной группы (31 женщина и 15 мужчин) в возрасте от 31 до 75 лет (средний возраст $56,4 \pm 9,6$). Наибольшее число (50%) пациентов находилось в возрастном диапазоне от 54 до 69 лет. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 25 лет (среднее значение $6,7 \pm 4,7$ года). Эффективность БТ в динамике оценена в рамках 2 плановых визитов в течение 1 года.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 85 лет;
- диагноз БС на основании международных критериев и Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению дистоний [6, 7];
- отсутствие в анамнезе БТ;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- дистония, имеющая вторичный характер происхождения;
- мультифокальная или генерализованная мышечная дистония;
- тяжесть соматического состояния, не позволяющая проводить обследование и лечение;
- наличие психотических состояний, болезней зависимости и тяжелых степеней деменции.

Дизайн исследования. Проведено сплошное проспективное исследование пациентов с БС на фоне проводимой БТ. Оценка тяжести расстройства и эффективности терапии с помощью функциональной шкалы BSDI происходила в 2 этапа – первичный осмотр (до начала БТ) и повторный плановый визит на 12-й месяц. Все пациенты с дистонией получали лечение ботулинотоксинами в стандартной дозе 50 ЕД (Incobotulinumtoxin A – BoNTA-INC) с периодичностью 1 раз в 4 мес.

Верификация психического статуса и имеющих РЛ проводилась на первичном осмотре.

Клиническое обследование дополнялось следующими психометрическими методиками:

- Шкала оценки качества жизни EQ-5D (EQ-5D-3L) [9];
- Опросник генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder 7 – GAD-7) [10];
- Шкала страха негативной оценки, краткая версия (Brief Version of the Fear of Negative Evaluation Scale – BFNE-S) [11];
- Структурированный опросник личности SCID-II Personality Disorder Traits (SCID-II-PD) [12], который

Юзбашян Полина Георгиевна – ассистент каф. психиатрии и психосоматики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: astartes@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7441-5546

Самсонова Мария Дмитриевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: samsonovamd99@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2558-2732

Романов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. отд. по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ. E-mail: newt777@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1822-8973

Polina G. Iuzbashian – Assistant of Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: astartes@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7441-5546

Maria D. Samsonova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: samsonovamd99@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2558-2732

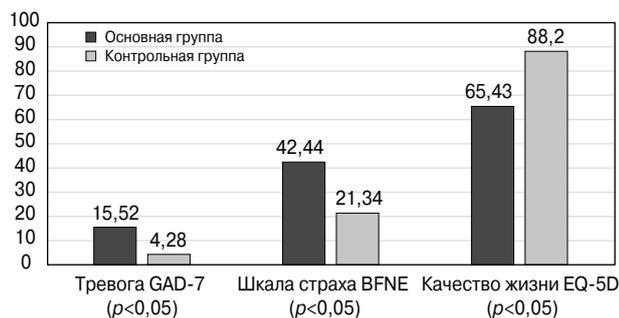
Dmitry V. Romanov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Mental Health Science Center. E-mail: newt777@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1822-8973

Таблица 1. Исходные клинические характеристики пациентов с БС и здоровых лиц

	Клиническая выборка	Группа контроля	Значимость различий
Возраст	61±11,5	56,4±9,6	NS
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)	17 (37)/29 (63)	15 (33)/31 (67)	NS
Высшее образование, абс. (%)	22 (48)	24 (52)	NS
Инвалидность, абс. (%)	16 (35)	1 (2)	$p<0,05$
Работают, абс. (%)	12 (26)	30 (65)	$p<0,05$
Семейный статус (в браке/не состояли в браке), абс. (%)	12 (26)/17 (37)	34 (74)/2 (4)	$p<0,05$
EQ-5D	65,43 (медиана 62)	88,2 (медиана 92)	$p<0,05$
GAD-7	15,52±5,6	4,28±3,5	$p<0,05$
BFNE-S	42,44±9,2	21,34±7,3	$p<0,05$
SCID-II-PD A/B/C	9/5/25/7	14/20/7/5	$p<0,05$
Длительность БС, лет	6,7±4,7	n/a	n/a
Тяжесть БС	15,8±2,5	n/a	n/a

Примечание. NS – not significant, n/a – not applicable.

Рис. 1. Сравнение выраженности тревоги (по шкале GAD-7), страха негативной оценки (по шкале BFNE-S) и качества жизни (по шкале EQ-5D) в группе больных с БС (основная группа) и здоровых лиц (контрольная группа).



содержит 119 вопросов, тестирующих черты избегающего, зависимого, обсессивно-компульсивного, пассивно-агрессивного, депрессивного, параноидного, шизотипического, шизоидного, гистрионного, нарциссического, пограничного и антисоциального типов. В свою очередь ХАЛ сгруппированы в 3 кластера: А (параноидальные, шизоидные и шизотипические), В (антисоциальные, депрессивные, пограничные, истерические и нарциссические), С (избегающие, зависимые, обсессивно-компульсивные и пассивно-агрессивные).

Статистическая обработка результатов проводилась в программах Microsoft Office Excel и IBM SPSS Statistics. Для обобщенного представления анализируемых параметров использовались показатели описательной статистики (средние, стандартные отклонения, медианы); для проверки гипотез о значимости различий при сопоставлении качественных переменных в независимых выборках – критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера; для сравнения средних количественных переменных в независимых выборках – непараметрический критерий Манна-Уитни (U-test); для оценки значимости изменений показателей в независимых выборках – критерий Вилкоксона. Взаимосвязь количественных признаков оценивалась при помощи метода линейной регрессии с установлением 95% доверительного интервала. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Рис. 2. Количественное сопоставление ХАЛ по кластерам (согласно опроснику SCID-II-PD) в группах с БС (основной) и здоровых лиц (контрольной).

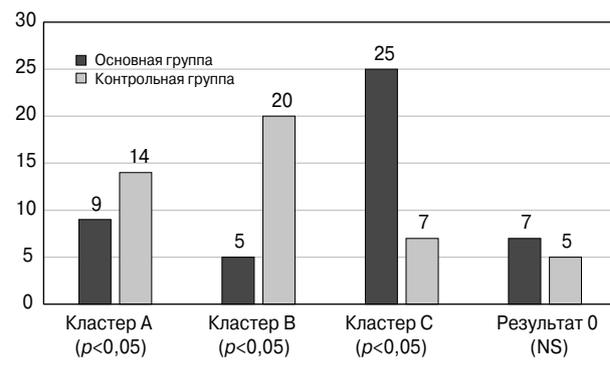


Рис. 3. Количественное распределение отдельных типов ХАЛ среди пациентов основной группы.



Результаты

Сравнение пациентов с БС и здоровых лиц по наличию РЛ по шкале SCID-II-PD, уровню тревоги по шкале GAD-7 и качества жизни по шкале EQ-5D представлено в табл. 1.

В группе пациентов с БС и группе здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту, не выявлено значимых отличий в уровне образования (сопоставимое число испытуемых из двух групп имеют высшее образование) и в числе пенсионеров по возрасту.

Статистически значимые различия выявлены при сравнении трудового и семейного статусов. Так, несмотря на сходный уровень образования, пациенты с БС чаще оказывались безработными, чем здоровые. Также в группе пациентов с БС отмечено больше испытуемых, никогда не состоявших в браке, и меньше женатых.

Показатели качества жизни, тревоги и социальной тревожности (страх негативной оценки) представлены на рис. 1.

Выявлено преобладание тревоги, страха негативной оценки и снижение качества жизни среди пациентов с БС ($p<0,05$).

ХАЛ по SCID-II-PD в группе с БС и у здоровых лиц представлены на рис. 2.

По частоте встречаемости категориальных ХАЛ пациенты с БС от контроля значимо не отличались. В группе пациентов с БС хотя бы одна ХАЛ встречается у 84,8% испытуемых, а в контрольной – у 89,1%.

Выявлено преобладание ХАЛ кластера С в группе с БС ($p<0,05$). Акцентуации личности среди пациентов с БС представлены на рис. 3.

Как видно из рис. 3, наиболее часто встречаемой характерологической аномалией в группе с БС является обсессивно-компульсивная. Также среди ХАЛС-кластера имеется пик в избегающем ХАЛ. При этом большое число пациентов также набрало положительные баллы в гистрионном ХАЛ (В-кластер).

Корреляционно-регрессионный анализ с целью выявления зависимости между степенью выраженности

ХАЛС-кластера и результатами БТ представлен на рис. 4. Коэффициент корреляции (r) равен 0,872. Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – высокая. Число степеней свободы (f) составляет 44; t -критерий Стьюдента равен 11,824. Критическое значение t -критерия Стьюдента при данном числе степеней свободы составляет 2,015, t набл. $>$ t крит., зависимость признаков статистически значима ($p < 0,001$).

В ходе дальнейшего анализа нашего предположения обчислен общий балл по С-кластеру, набранный в опроснике SCID-II-PD для всех 46 пациентов, как набравших положительные баллы ХАЛС-кластера, так и не набравших. Также оценена эффективность лечения путем вычисления разницы баллов по шкале BSDI до и после лечения.

Из приведенных данных (см. рис. 4) можно сделать вывод о том, что чем больше накапливаются ХАЛ тревожного кластера у конкретных пациентов, тем эффективнее у них оказывается БТ.

Обсуждение

В процессе исследования мы сравнивали группу пациентов с БС и здоровую контрольную группу как по социодемографическим, так и по клиническим показателям. Отличия между группами обнаружены уже на этапе оценки трудового и семейного статуса с преобладанием безработных и никогда не состоявших в браке испытуемых в основной клинической выборке. Очевидным гипотетическим объяснением таких различий может являться выявленное нами снижение качества жизни в результате заболевания, приводящее к нарушению социальной адаптации пациентов. Некоторые исследователи [13] предполагают, что снижение качества жизни у пациентов с БС связано непосредственно с состоянием здоровья, конкретно – с моторной симптоматикой дистонии.

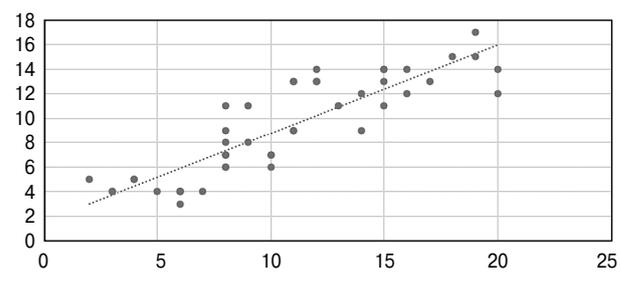
Однако также можно предположить связь более низкого качества жизни в основной группе с преморбидными особенностями личности. Для того чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу, нами проведена оценка личностных характеристик с помощью опросника SCID-II-PD. Большинство пациентов с БС преморбидно относятся к кластеру С (тревожные); высокий уровень тревоги, как общей, так и социальной, подтверждается также результатами других шкал. Мы предположили, что РЛ тревожного спектра может оказывать влияние на эффективность БТ. Стоит уточнить, что различия в тяжести БС до начала терапии у пациентов с различным личностным профилем не выявлено.

Следует заметить, что нами не выявлено различий относительно испытуемых, не набравших положительного результата ни в одной из категорий опросника SCID-II-PD. Так, в основной группе пациентов с БС хотя бы одна ХАЛ встречается у 84,8% испытуемых, а в контрольной – у 89,1%. Такую высокую частоту встречаемости ХАЛ в выборке как пациентов с БС, так и среди здорового контроля можно объяснить малой специфичностью и субъективностью опросника SCID-II-PD, заполнение которого без развернутого психиатрического интервью не дает возможности поставить диагноз РЛ или психопатии.

В ходе дальнейшего анализа нашего предположения обчислен общий балл по С-кластеру, набранный в опроснике SCID-II-PD для всех 46 пациентов, как набравших положительные баллы ХАЛС-кластера, так и не набравших. Также оценена эффективность лечения путем вычисления разницы баллов по шкале BSDI до и после лечения.

Поскольку нами не проводилось развернутого психопатологического интервьюирования больных с БС, мы можем лишь выдвигать гипотезы о причинах более высокой эффективности БТ среди пациентов с БС и ХАЛ кластера С. Исходя из высоких уровней тревоги среди всех пациентов

Рис. 4. Результаты корреляционно-регрессионного анализа с целью выяснения связи между выраженностью ХАЛС-кластера и эффективностью БТ.



с БС независимо от преморбидного личностного профиля можно сделать предположение о наличии у них нозогенной тревоги, т.е. тревожных феноменов, связанных с наличием моторных симптомов БС. Однако при этом известно, что пациенты, преморбидно относящиеся к В-кластеру, склонны формировать в качестве нозогенных реакций психопатологические феномены по типу истеро-ипохондри, а относящиеся к А-кластеру – ограниченной ипохондри [14]. Соответственно, более тяжелые идеаторные расстройства у данных групп пациентов могут влиять на их восприимчивость к БТ. Однако это гипотеза требует подтверждения в дальнейших, более детальных исследованиях.

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. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients 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); №14-22 от 07.07.2022. 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); №14-22 of 07.07.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Junker J, Berman BD, Hall J, et al. Quality of life in isolated dystonia: non-motor manifestations matter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;jnnp-2020-325193. DOI:10.1136/jnnp-2020-325193
2. Нодель М.Р., Салоухина Н.И., Толмачева В.А. Фокальная дистония как нейропсихиатрическое расстройство. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2022;2:149-51 [Nodel' MR, Saloukhina NI, Tolmacheva VA. Fokal'naiia distoniia kak neiropsikhiatricheskoe rasstroistvo. *Biulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniiu bolezni Parkinsona i rasstroistv dvizhenii*. 2022;2:149-51 (in Russian)]. DOI:10.24412/2226-079X-2022-12455
3. Berardelli I, Ferrazzano G, Belvisi D, et al. Psychiatric disorders in blepharospasm: A 10-year follow-up study. *Psychiatry Res*. 2020;290:113092. DOI:10.1016/j.psychres.2020.113092
4. Berardelli I, Ferrazzano G, Belvisi D, et al. Suicidal ideation, hopelessness, and affective temperament in patients with blepharospasm. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2021;25(4):344-9. DOI:10.1080/13651501.2020.1790613
5. Novaretti N, Cunha ALN, Bezerra TC, et al. The Prevalence and Correlation of Non-motor Symptoms in Adult Patients with Idiopathic Focal or Segmental Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019;9:596. DOI:10.7916/fhnv-v355
6. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013;28(7):863-73. DOI:10.1002/mds.25475
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии: клинические рекомендации. Гл. ред. Е.И. Гусев. Всероссийское общество неврологов. Президиум. М., 2014 [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu distonii: klinicheskie rekomendatsii. Gl. red. Yel Gusev. Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov. Prezidium. Moscow, 2014 (in Russian)].
8. Jankovic J, Kenney C, Grafe S, et al. Relationship between various clinical outcome assessments in patients with blepharospasm. *Mov Disord*. 2009;24(3):407-13. DOI:10.1002/mds.22368
9. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208. DOI:10.1016/0168-8510(90)90421-9
10. Donker T, van Straten A, Marks I, Cuijpers P. Quick and easy self-rating of Generalized Anxiety Disorder: validity of the Dutch web-based GAD-7, GAD-2 and GAD-SI. *Psychiatry Res*. 2011;188(1):58-64. DOI:10.1016/j.psychres.2011.01.016
11. Baker M, Kim LJ, Hoffman SG. The Liebowitz social anxiety scale as a self-report instrument: a preliminary psychometric analysis. *Behav Res Ther*. 2002;40:701-15.
12. Ryder AG, Costa PT, Bagby RM. SCID-II Personality Disorder Traits for DSM-V: Coherence, Discrimination, Relations With General Personality Traits, and Functional Impairment. *J Pers Disord*. 2007;21(6):626-37. DOI:10.1521/pedi.2007.21.6.626
13. Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY, Lim E. Botulinum toxin improves quality of life in hemifacial spasm: validation of a questionnaire (HFS-30). *J Neuro Sci*. 2004;219(1-2):151-5.
14. Смилевич А.Б., Волель Б.А. Расстройства личности и соматическая болезнь (проблема ипохондрического развития личности). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;5:4-12 [Smulevich AB, Volel BA. Personality disorders and somatic diseases (the problem of hypochondrial development of personality). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;5:4-12 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Типичная врачебная практика ведения пациентов с фибромиалгией

Т.И. Насонова✉, В.А. Парфенов, А.Х. Мухаметзянова

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

Аннотация

Фибромиалгия (ФМ) проявляется хроническим распространенным болевым синдромом, нарушениями сна, ощущением усталости и субъективными когнитивными нарушениями. Отмечается поздняя диагностика ФМ в разных странах, отсутствуют данные о типичной врачебной практике ведения пациентов с ФМ в нашей стране.

Цель. Проанализировать предшествующую типичную практику ведения пациентов с ФМ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 53 пациента с ФМ (47 женщин и 6 мужчин), средний возраст 46,8±14,6 года. Оценивались длительность симптомов ФМ (годы), интенсивность болевого синдрома по цифровой рейтинговой шкале, качество жизни с помощью обновленного опросника для оценки влияния ФМ (FIQR), эмоциональное состояние по госпитальной шкале тревоги и депрессии, проводимое лечение.

Результаты. Длительность симптомов до установления диагноза ФМ составила 7,0 (2,0–15,0) года. Интенсивность боли при первичном осмотре у пациентов с ФМ по цифровой рейтинговой шкале – 7,1±1,9 балла, влияние на качество жизни пациентов с ФМ по FIQR – 54,9±18,4 балла. У большинства (85%) пациентов диагноз ФМ до госпитализации не поставлен. Не выявлено статистически значимых отличий в интенсивности боли ($p=0,478$), уровне качества жизни ($p=0,611$), уровне тревоги (0,159) и депрессии (0,347) в группах пациентов, у которых установлен или отсутствовал диагноз ФМ.

Заключение. ФМ редко диагностируется в нашей стране, даже в случаях установления диагноза пациенты во многих случаях не получают эффективного лечения, что отражает низкую информированность врачей о современных методах диагностики и лечения ФМ.

Ключевые слова: фибромиалгия, хроническая боль, хронический распространенный болевой синдром, диагностика фибромиалгии, лечение фибромиалгии

Для цитирования: Насонова Т.И., Парфенов В.А., Мухаметзянова А.Х. Типичная врачебная практика ведения пациентов с фибромиалгией. Consilium Medicum. 2022;24(11):796–799. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202013

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Typical practice for managing patients with fibromyalgia

Tatiana I. Nasonova✉, Vladimir A. Parfenov, Albina Kh. Mukhametzyanova

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

Abstract

Background. Fibromyalgia (FM) is manifested by chronic widespread pain syndrome, sleep disorders, fatigue and subjective cognitive impairment. There is a late diagnosis of FM in different countries; there is no data on the typical medical practice of managing patients with FM in our country.

Aim. To analyse the previous typical practice of managing patients with FM.

Materials and methods. Fifty three patients with FM (47 women and 6 men) were under observation; the average age was 46.8±14.6 years. The duration of FM symptoms (years), the intensity of pain syndrome according to a Numerical Rating Scale (NRS), quality of life using The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR), emotional state according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and treatment were evaluated.

Results. The duration of symptoms before the diagnosis of FM was 7.0 (2.0–15.0) years. The intensity of pain during the initial examination in patients with FM according to NRS – 7.1±1.9 points, the effect on the quality of life of patients with FM according to FIQR – 54.9±18.4 points. The majority of patients (85%) were not diagnosed with FM before hospitalization. There were no statistically significant differences in the intensity of pain ($p=0.478$), the level of quality of life ($p=0.611$), the level of anxiety (0.159) and depression (0.347) in the groups of patients who had or did not have a diagnosis of FM.

Conclusion. FM is rarely diagnosed in our country, even in cases of diagnosis, patients in many cases do not receive effective treatment, which reflects the low awareness of doctors about modern methods of diagnosis and treatment of FM.

Keywords: fibromyalgia, chronic pain, chronic widespread pain syndrome, diagnosis of fibromyalgia, treatment of fibromyalgia

For citation: Nasonova TI, Parfenov VA, Mukhametzyanova AKh. Typical practice for managing patients with fibromyalgia. Consilium Medicum. 2022;24(11):796–799. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202013

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Насонова Татьяна Игоревна** – зав. лечебно-диагностическим отделением №1, врач-невролог Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kuzminova_t_i@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-4971-9254

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

Мухаметзянова Альбина Хамитовна – ординатор каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0827-9427

✉ **Tatiana I. Nasonova** – Head of the Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kuzminova_t_i@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-4971-9254

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

Albina Kh. Mukhametzyanova – Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0827-9427

Введение

По данным исследований, от 0,2 до 6,6% людей в мире страдают фибромиалгией (ФМ) [1]. Распространенность ФМ в разных странах примерно одинаковая и не существует доказательств, что она выше в промышленно развитых странах [2]. В Российской Федерации распространенность синдрома ФМ оценивалась в популяции жителей Екатеринбурга, в которой составила 4,2% [3]. Распространенность ФМ увеличивается с возрастом, достигая пика в 50–59 лет, и затем плавно снижается [4]. Возраст пациентов на момент появления первых симптомов ФМ обычно составляет 25–40 лет. ФМ чаще встречается у женщин в соотношении от 2:1 до 30:1 в зависимости от используемых диагностических критериев [2, 4, 5]. Для ближайших родственников пациентов с ФМ риск возникновения в 8 раз выше, чем в общей популяции [6].

К симптомам ФМ относятся хронический распространенный болевой синдром, нарушения сна, субъективные когнитивные нарушения [7]. Диагноз ФМ основывается на клинических данных, не требует сложных и дорогостоящих обследований [8, 9]. Однако, несмотря на высокую распространенность и кажущуюся легкость постановки диагноза, выявление ФМ остается неудовлетворительным. От момента обращения пациента за помощью до момента постановки диагноза проходит в среднем 2,3 года [10]. В мире диагноз ФМ не выставлен у 73% пациентов, жалобы которых соответствуют критериям ФМ [11]. Возможно, это связано с низкой информированностью врачей о ФМ [12], а также с неопределенностью специальности врача (невролог, ревматолог, специалист по боли, врач общей практики), который должен вести пациентов с ФМ. Долгое время ФМ имела шифр М79.7 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра и относилась к ревматологическим заболеваниям, что, вероятно, ограничивало врачей других специальностей в постановке данного диагноза. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра ФМ отнесена в раздел первичной боли, что указывает на целесообразность участия специалистов по боли и неврологов в ведении пациентов с ФМ [13].

Для упрощения постановки диагноза с конца XX в. ведутся попытки систематизировать знания о ФМ и создать удобные и для клиницистов, и для ученых диагностические критерии ФМ. Последние критерии ФМ, разработанные Таксономией боли Американского общества по изучению боли (The ACPTION-American Pain Society Pain Taxonomy – AAPT), опубликованы в 2019 г. и оказались очень просты в своем применении [9].

Кроме того, разработаны клинические рекомендации по лечению ФМ, в которых особый акцент сделан на применении немедикаментозных методов лечения у пациентов с ФМ с «легким» течением: образовательная программа, кинезиотерапия или лечебная физкультура, когнитивно-поведенческая терапия болевого синдрома [8, 14]. При отсутствии эффективности немедикаментозных методов лечения рекомендуется добавить фармакотерапию [15]. Основными препаратами в лечении ФМ являются антиконвульсанты (прегабалин, габапентин), антидепрессанты (дулоксетин, милнаципран, amitриптилин, венлафаксин) [14, 15]. Существует информация о возможной эффективности трамадола [15] и кветиапина [16].

Исследования, посвященные ФМ, в нашей стране единичны [3, 17], и в них не оценивалась типичная практика ведения пациентов с ФМ. Анализ ошибок диагностики и лечения пациентов с ФМ позволит избежать их в будущем и улучшить подход к ведению пациентов с этим состоянием.

Цель исследования – анализ диагностики и предшествующей типичной практики ведения пациентов с ФМ.

Материалы и методы

Исследование проводилось в период с января 2020 по май 2022 г. В исследование включались все пациенты с ФМ, проходившие лечение в неврологических отделениях

Клиники нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) и подписавшие информированное добровольное согласие по форме, установленной и одобренной локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Диагноз ФМ устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологии 2016 г.

Критерии включения в исследование: наличие ФМ, возраст пациентов от 18 до 70 лет.

Критерии невключения: беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 лет; наличие злокачественного новообразования в течение последних 5 лет, наличие острой травмы позвоночника или других специфических заболеваний, выраженные органические когнитивные нарушения.

В исследовании приняли участие 53 пациента (47 женщин и 6 мужчин), средний возраст пациентов составил $46,8 \pm 14,6$ года. Пациентов в возрасте 18–35 лет – 26% (14 человек), 36–44 года – 17% (9 человек), 45–59 лет – 38% (20 человек), более 60 лет – 19% (10 человек).

У пациентов с ФМ оценивались скрининговый опросник для выявления ФМ (FiRST), количество болевых зон в соответствии с AAPT, длительность болевого синдрома (годы) до установления диагноза, интенсивность болевого синдрома по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), качество жизни – по обновленному опроснику для оценки влияния ФМ (FIQR), проведенные лабораторные и инструментальные методы обследования и проводимое ранее лечение. Для скрининга тревожных и депрессивных расстройств пациенты заполняли госпитальную шкалу тревоги и депрессии (ГШТД).

Дополнительно сравнили средние показатели по ЦРШ, FIQR, ГШТД и проанализировали проводимое лечение до обращения в КНБ у пациентов, которые знали о своем диагнозе, и у пациентов, которым диагноз не поставлен.

Анализ данных проводился с помощью методов описательной, параметрической и непараметрической статистики. Данные для непрерывных переменных с нормальным распределением представлены в виде $M \pm \delta$, где M – среднее значение, а δ – среднее квадратичное отклонение. Данные для непрерывных переменных с ненормальным распределением представлены в виде $M (Q1-Q3)$, где M – медиана, $Q1-Q3$ – интерквартильный размах. Для описания категориальных переменных использовали частоты, для сравнения групп по количественным переменным с ненормальным распределением – критерий Манна-Уитни. Для сравнения групп по качественным переменным использовался критерий χ^2 Пирсона. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (IBM Corporation, США) и Jamovi v. 1.6 2021 (Jamovi project, Австралия). При оценке результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Только у 15,1% (8 из 53 пациентов) с ФМ до госпитализации установлен диагноз ФМ. По опроснику для выявления ФМ (FiRST) пациенты с ФМ набирали 5,0 (4,0–6,0) балла. Ни один пациент никогда не проходил тестирование FiRST до госпитализации в КНБ. Среднее количество болевых зон по критериям AAPT у группы пациентов с ФМ $6,9 \pm 1,6$ (всего зон 9).

Характеристики болевого синдрома пациентов с ФМ представлены в табл. 1. Применяемые методы диагностики и лечения до поступления в стационар представлены в табл. 2, 3 соответственно. Анализ проводимой терапии у пациентов с установленным до госпитализации диагнозом ФМ и пациентов, у которых диагноз ФМ не установлен, представлен в табл. 4.

Обсуждение

За рубежом в течение последних нескольких лет возрос интерес исследователей к ФМ как феномену первичной хрони-

Таблица 1. Характеристики пациента с ФМ неврологического стационара

Мужчины/женщины	1/7,8
Возраст пациентов, лет	46,8±14,6
Длительность болевого синдрома до установления диагноза, годы	7,0 (2,0–15,0)
Максимальная интенсивность болевого синдрома (ЦРШ), баллы	7,1±1,9
Число пациентов с флуктуацией интенсивности болевого синдрома в течение дня, абс. (%)	43 (81,1)
Влияние на качество жизни (FIQR), баллы	54,9±18,4
HADS (тревога), баллы	10,9±4,5
HADS (депрессия), баллы	7,9±3,4
<i>Работоспособность, абс. (%)</i>	
Работают полный день	7 (13,2)
Работают неполный рабочий день и/или удаленно	19 (35,8)
Не работают	27 (50,9)
Инвалидность по диагнозу ФМ	3 (5,7)
Наличие стрессовых факторов до начала заболевания	34 (64,2)
Наличие суицидальных мыслей в анамнезе в связи с наличием симптомов ФМ	8 (15,1)

Таблица 2. Лабораторные и инструментальные методы исследования до поступления в стационар

Метод исследования	%	Число пациентов
Магнитно-резонансная томография как минимум одного отдела позвоночника и/или крестцово-подвздошных сочленений	90,5	48
Рентгенологические методы исследования как минимум одного отдела позвоночника/ тазобедренных суставов	62,3	33
Электронейромиография и игольчатая электромиография	20,8	11
Лабораторные анализы для исключения заболеваний соединительной ткани	35,8	19

ческой боли [9]. В нашей стране отсутствуют исследования по анализу типичной практики ведения пациентов с ФМ, которые предполагают анализ сложностей диагностики, ведения пациентов и назначаемого лечения. Поводом нашего исследования послужило изучение тактики ведения пациентов с ФМ.

Исходя из новых диагностических критериев ААРТ диагноз ФМ может быть поставлен на основании жалоб, анамнеза и осмотра пациента [9], однако недостаточная осведомленность о заболевании приводит к необоснованному назначению большого количества дополнительных методов диагностики, несвоевременной постановке диагноза и неверному лечению ФМ. Результаты проведенного исследования показывают низкую информированность врачей в отношении диагноза ФМ: большинству (85%) пациентов диагноз ФМ не выставлен, хотя они болели в течение нескольких лет и неоднократно обращались за медицинской помощью.

В нашем исследовании длительность симптомов ФМ у пациентов до постановки диагноза составляла 7,0 (2,0–15,0) года, что значительно больше, чем в аналогичном зарубежном исследовании E. Choу и соавт. [10]. В исследовании E. Choу и соавт. у 800 пациентов из 8 стран (Франция, Германия, Италия, Мексика, Нидерланды, Южная Корея, Испания и Соединенное Королевство) в среднем время до постановки диагноза составило 2,3 года. При этом в большинстве стран оно находится в диапазоне от 2,1 до 2,7 года. Исключением стали Испания (3,7 года) и Южная Корея (0,6 года) [10].

В нашем исследовании не выявлено статистически значимой разницы в интенсивности боли, выраженности эмоциональных расстройств и качества жизни у тех пациентов, которые знали о своем диагнозе до госпитализации в КНБ, и тех, кому диагноз выставлен впервые. Это может быть связано с тем, что госпитализированные пациенты, знавшие о

Таблица 3. Сравнение интенсивности болевого синдрома, качества жизни, уровня тревоги и депрессии у пациентов с установленным до госпитализации диагнозом ФМ и пациентов, у которых диагноз ФМ не установлен

	Пациенты, которым до госпитализации не установлен диагноз ФМ (n=45)	Пациенты, которым до госпитализации установлен диагноз ФМ (n=8)	p
ЦРШ	7 (6,0–8,0)	8 (7,25–8,25)	0,478
	7,04±1,91	7,38±2,26	
FIQR	55,0 (41,2–67,7)	54,1 (49,1–72,7)	0,611
	54,1±18,4	59,3±18,8	
ГШТД – тревога	11,0 (7,0–14,0)	7,5 (6,75–10,0)	0,159
	11,3±4,44	9,0±4,47	
ГШТД – депрессия	8,0 (6,0–11,0)	6,5 (5,75–8,25)	0,347
	8,11±3,56	6,88±2,03	

Таблица 4. Анализ проводимой терапии у пациентов с установленным до госпитализации диагнозом ФМ и пациентов, у которых диагноз ФМ не установлен

	Пациенты, которым до госпитализации не установлен диагноз ФМ (n=45)	Пациенты, которым до госпитализации установлен диагноз ФМ (n=8)	p
Получали адекватную* медикаментозную терапию, абс. (%)	23 (51,1)	8 (100)	0,010
Получали адекватное** немедикаментозное лечение, абс. (%)	15 (33,3)	2 (25)	0,642
Комбинированное (немедикаментозное и медикаментозное) лечение, абс. (%)	9 (20)	2 (25)	0,748

*Адекватной медикаментозной терапией считался прием пациентом антидепрессанта (дулоксетин, милнаципран, амитриптилин, венлафаксин), прием антиконвульсанта (прегабалин, габапентин) или комбинации антидепрессанта + антиконвульсанта, антидепрессанта + антидепрессанта; **адекватными методами немедикаментозной терапии считались лечебная физкультура, психологические методы лечения, в том числе когнитивно-поведенческая терапия.

своим диагнозом, исходно имели более выраженные жалобы и более тяжелое течение ФМ, и поэтому их показатели оказались схожи с пациентами, которые не знали своего диагноза до госпитализации. Однако наиболее вероятно, что это связано с отсутствием статистически значимой разницы в проводимом до госпитализации нефармакологическом и комбинированном лечении у пациентов с диагнозом и без него. Статистически значимая разница выявлена только в применяемом медикаментозном лечении, однако его оказалось недостаточно для получения значимого эффекта.

В связи с длительным промежутком неэффективного или недостаточно эффективного лечения пациенты с ФМ при госпитализации оценивали интенсивность боли как высокую (7,1±1,9 балла). В нашем исследовании по сравнению с зарубежными исследованиями [10] у большинства пациентов снижена работоспособность: в связи с симптомами ФМ имеют неполный рабочий день и/или удаленную работу 35,8%, не работают – 50,9%, в том числе 5,7% имеют инвалидность по диагнозу ФМ. В работе E. Choу и соавт. 22% пациентов оказались не в состоянии работать, а 25% не могли работать полный рабочий день [10]. В мире 1/4 пациентов с ФМ прекращают работать в течение 5 лет после постановки диагноза, а 1/3 получают финансовую поддержку, выплаты по инвалидности из-за симптомов ФМ [11, 18, 19]. В исследовании F. Wolfe и соавт. (N=2321, США) 35% получали выплаты по инвалидности [20]. В РФ пациенты с ФМ могут получить группу инвалидности с 6 октября 2021 г. [21].

По данным исследователей, своевременная постановка диагноза ФМ повышает удовлетворенность пациентов медицинской помощью [22] и снижает частоту назначения необоснованных медицинских услуг [23]. В ходе нашего исследования мы также подтвердили, что важно своевременно поставить диагноз ФМ и провести лечение, соответствующее мировым клиническим рекомендациям [8, 24–26]. Ограничениями нашего исследования можно считать небольшую выборку пациентов. Вероятно, для более точной картины нужны будут крупные многоцентровые эпидемиологические исследования на данную тему.

Заключение

ФМ редко диагностируется в нашей стране, даже в случаях установления диагноза пациенты во многих случаях не получают эффективного лечения.

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. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients 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), выписка из протокола №01–20 заседания от 22.01.2020. 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); №01-20 of 22.01.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Marques AP, Santo ASDE, Bersanetti AA, et al. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2017;57(4):356-63. DOI:10.1016/j.rbre.2017.01.005
- Jones GT, Atzeni F, Beasley M, et al. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheum*. 2015;67(2):568-75. DOI:10.1002/art.38905
- Стороженко О.Н. Распространенность и факторы риска синдромов фибромиалгии и хронической генерализованной боли в популяции г. Екатеринбурга: дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_004060836/ Ссылка активна на 23.10.2022 [Storozhenko ON. Rasprostranennost' i faktory riska sindromov fibromialgii i khronicheskoi generalizovannoi boli v populyatsii g. Yekaterinburga: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2004. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_004060836. Accessed: 23.10.2022 (in Russian)].
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. Aspects of fibromyalgia in the general population: Sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*. 1995;22(1):151-6.

- Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):19-28. DOI:10.1002/art.1780380104
- Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):944-52. DOI:10.1002/art.20042
- Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles M. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl. 116(1):90-7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747096/> Accessed: 23.10.2022.
- Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209724
- Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain*. 2019;20(6):611-28. DOI:10.1016/j.jpain.2018.10.008
- Choy E, Perrot S, Leon T, et al. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:102. DOI:10.1186/1472-6963-10-102
- Walitt B, Nahin RL, Katz RS, et al. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PLOS One*. 2015;10(9):e0138024. DOI:10.1371/journal.pone.0138024
- Яхно Н.Н. Боль, практическое руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2022 [Yakhno NN. Bol', prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: MEDpress-inform, 2022 (in Russian)].
- Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001384
- Насонова Т.И., Мухаметзянова А.Х., Табеева Г.Р., и др. Современные подходы к терапии фибромиалгии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):83-9 [Nasonova TI, Mukhametzyanova AK, Tabeeva GR, et al. Modern approaches to the treatment of fibromyalgia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):83-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-5-83-89
- Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2003;114(7):537-45. DOI:10.1016/s0002-9343(03)00116-5
- Walitt B, Klose P, Üçeyler N, et al. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(9). DOI:10.1002/14651858.cd011804.pub2
- Теплякова О.В., Попов А.А., Волкова Л.И., и др. Фибромиалгия: клиническая картина и варианты заболевания. *Современная ревматология*. 2020;14(2):45-51 [Teplyakova OV, Popov AA, Volkova LI, et al. Fibromyalgia: clinical presentations and variants of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(2):45-51 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2020-2-45-51
- Guymer EK, Littlejohn GO, Brand CK, et al. Fibromyalgia onset has a high impact on work ability in Australians. *Int Med J*. 2016;46(9):1069-74. DOI:10.1111/imj.13135
- Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Rampakakis E, et al. Disability in Fibromyalgia Associates with Symptom Severity and Occupation Characteristics. *J Rheumatol*. 2016;43(5):931-6. DOI:10.3899/jrheum.151041
- Wolfe F, Walitt BT, Katz RS, et al. Social security work disability and its predictors in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res*. 2014;66(9):1354-63. DOI:10.1002/acr.22305
- Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 6 октября 2021 г. №680н «О внесении изменения в приложение №1 к классификациям и критериям, используемым при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, утвержденным приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 августа 2019 г. №585н». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202201180015>. Ссылка активна на 23.10.2022 [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of October 6, 2021 No. 680n "On Amendments to Appendix No. 1 to the Classifications and Criteria Used in the Medical and Social Expertise of Citizens by Federal State Institutions of Medical and Social Expertise, approved by order of the Ministry of Labor and social protection of the Russian Federation dated August 27, 2019 No. 585n. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202201180015>. Accessed: 23.10.2022 (in Russian)].
- White KP, Nielson WR, Harth M, et al. Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J Rheumatol*. 2002;29(3):588-94. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11908578/> Accessed: 23.10.2022.
- Hughes G, Martinez C, Myon E, et al. The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):177-83. DOI:10.1002/art.21545
- Fitzcharles MA, Shir Y, Ablin JN, et al. Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:528952. DOI:10.1155/2013/528952
- Häuser W, Ablin J, Perrot S, et al. Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(1):47-56. DOI:10.20452/pamw.3877
- Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013;18(3):119-26. DOI:10.1155/2013/918216

Статья поступила в редакцию /

The article received:

01.11.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

12.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Применение препарата Л-Карнитин Ромфарм у пациентов с болезнью Паркинсона в контексте рациональной фармакотерапии

И.В. Юров✉

ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия

Аннотация

Лекарственная терапия болезни Паркинсона (БП) основывается на применении препаратов леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторов фермента моноаминоксидазы типа В, ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы, амантадина. В последние годы отмечена эффективность левокарнитина при нейродегенеративных заболеваниях и депрессии, которая часто отмечается при БП.

Цель. Изучить эффективность и безопасность левокарнитина (препарата Л-Карнитин Ромфарм) у пациентов с БП различного возраста и стажа заболевания в комплексной терапии в комбинации с АДР и препаратами леводопы.

Материалы и методы. Наблюдались 142 пациента с БП (в возрасте от 43 до 82 лет) с февраля 2020 по июль 2022 г. Всем этим пациентам проведены клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследования. У всех пациентов в комплексной терапии БП в комбинации с АДР и препаратами леводопы проводился курс терапии препаратом Л-Карнитин Ромфарм. Эффективность терапии оценивалась по унифицированной шкале оценки БП Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS).

Результаты. В результате курса терапии во всех возрастных группах отмечено достоверное ($p < 0,05$) улучшение по немоторным проявлениям БП (шкала I MDS UPDRS), моторным проявлениям БП (шкала II MDS UPDRS) и показателям двигательных функций (шкала III MDS UPDRS). Наблюдалось уменьшение проявлений гипокинезии и ригидности, моторных флюктуаций (истощение эффекта дозы леводопы), дискинезии пика дозы и постуральной неустойчивости, улучшились процессы мышления, поведение, настроение и повседневная жизненная активность. Отмечены хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов при использовании препарата Л-Карнитин Ромфарм.

Заключение. Отмечены эффективность и безопасность курса препарата Л-Карнитин Ромфарм у пациентов с БП разного возраста.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, шкала MDS UPDRS, левокарнитин, Л-Карнитин Ромфарм

Для цитирования: Юров И.В. Применение препарата Л-Карнитин Ромфарм у пациентов с болезнью Паркинсона в контексте рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2022;24(11):800–804. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202020

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

The use of the drug L-Carnitine Rompharm in patients with Parkinson's disease in the context of rational pharmacotherapy

Igor V. Yurov✉

Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia

Abstract

The basic drug therapy for Parkinson's disease (PD) includes levodopa, dopamine receptor agonists (ADRs), type B monoamine oxidase enzyme inhibitors, catechol-O-methyltransferase inhibitors, and amantadine. In recent years, the efficacy of L-carnitine in neurodegenerative diseases and depression, which is often associated with PD, has been reported.

Aim. To study the efficacy and safety of levocarnitine (L-Carnitine Rompharm) in PD patients of different ages and disease histories combined with ADR and levodopa.

Materials and methods. A total of 142 patients with PD (aged 43 to 82 years) were followed-up from February 2020 to July 2022. All of these patients underwent clinical-neurological and neuropsychological examinations. In all patients, L-Carnitine Rompharm was used in the complex therapy of PD in combination with ADR and levodopa. Therapy efficacy was assessed using the International Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS UPDRS).

Results. After the course of therapy, significant ($p < 0.05$) improvements in non-motor manifestations of PD (MDS UPDRS scale I), motor manifestations of PD (MDS UPDRS scale II), and motor function indices (MDS UPDRS scale III) were observed in all age groups. Improvements in hypokinesia, rigidity, motor fluctuations (depletion of levodopa effect), peak dose dyskinesia, and postural instability were observed; thought processes, behavior, mood, and daily life activity were also improved. L-carnitine showed good tolerability and absence of side effects.

Conclusion. The efficacy and safety of L-Carnitine Rompharm in PD patients of different ages have been demonstrated.

Keywords: Parkinson's disease, MDS UPDRS scale, levocarnitine, L-Carnitine Rompharm

For citation: Yurov IV. The use of the drug L-Carnitine Rompharm in patients with Parkinson's disease in the context of rational pharmacotherapy. Consilium Medicum. 2022;24(11):800–804. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202020

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) представляет второе по частоте, после болезни Альцгеймера (БА), нейродегенеративное заболевание, которым страдают 1–2% населения в возрасте старше 65 лет [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения БП страдают 6,1 млн человек, через 30 лет в связи с постарением населения число пациентов с

БП может увеличиться до 12 млн человек [2]. В основе БП лежит дегенерация дофаминергических нейронов, определенную негативную роль играет дисбаланс ацетилхолина, глутамата, норадреналина и серотонина [3]. БП характеризуется избирательной гибелью нейронов черной субстанции, стадийным распространением и накоплением телец Леви (ольфакторная луковица и передние ольфакторные

Информация об авторе / Information about the author

✉ Юров Игорь Васильевич – канд. мед. наук, невролог ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко». E-mail: s_ivanov@meshalkin.ru

✉ Igor V. Yurov – Cand. Sci. (Med.), Semashko Republican Clinical Hospital. E-mail: s_ivanov@meshalkin.ru

Таблица 1. Лекарственная терапия БП в течение 3 мес наблюдения (n=142)

Число пациентов с БП (n=142)	Возрастные группы					
	40–50 лет (n ₁ =5)		51–70 лет (n ₂ =51)		старше 70 лет (n ₃ =86)	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
Применяемые препараты						
Циклодол	2	0	38	18	64	37
АДР	0	5	4	32	1	28
Препараты леводопы	0	1	28	43	37	49

ядра, другие ядра ствола, черная субстанция, кора головного мозга), белковым субстратом БП является альфа-синуклеин [3]. БП проявляется как моторными симптомами в виде гипокинезии, ригидности и дрожания, постуральной неустойчивости, так и немоторными симптомами в виде когнитивных и эмоциональных расстройств [4].

Для повышения сниженной дофаминергической активности при БП применяются препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы фермента моноаминоксидазы типа В, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, препараты амантадина [3, 4]. В терапии БП длительно обсуждается нейропротективная терапия в комбинации с базовым лечением [5]. В связи с этим особый интерес представляет левокарнитин (Л-Карнитин), применение которого широко обсуждается при нейродегенеративных заболеваниях [6]. Л-Карнитин синтезируется в печени и почках человека и участвует в переносе жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий для образования в процессе β-окисления энергии, необходимой для функционирования клеток организма; внутри митохондрий образуется ацетилкофермент А, который служит субстратом для синтеза аденозинтрифосфата в организме [7]. В экспериментальных исследованиях на животных показан нейропротективный эффект Л-Карнитина, который связывается с предупреждением метаболических нарушений и энергетического дефицита [8]. Л-Карнитин защищает нейроны при ишемической гипоксии, связанной с запуском каскада эксайтотоксических реакций и накоплением в синаптической щели глутамата, активирующего NMDA-рецепторы, что вызывает вход кальция в нейроны и последующее их повреждение [9]. Лекарственные средства на основе Л-Карнитина способны восстанавливать нарушенный клеточный энергетический метаболизм (энерготропные средства), что послужило основанием для их использования при цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваниях [10]. Имеются данные о положительном влиянии Л-Карнитина на процессы нейрогенеза и дифференцировки стволовых клеток в гиппокампе [11], что указывает на перспективность применения Л-Карнитина при нейродегенеративных заболеваниях [5, 12]. Отмечено положительное влияние Л-Карнитина на показатели ночного сна у пациентов с БП [13].

Цель работы – изучение эффективности и безопасности препарата Л-Карнитин Ромфарм у пациентов с БП различного возраста и стажа заболевания в комплексной терапии в комбинации с АДР и препаратами леводопы.

Материалы и методы

С февраля 2020 по июль 2022 г. в Симферополе нами наблюдались 142 пациента с БП в возрасте от 43 до 82 лет. Среди пациентов с БП мужчины составляли 42,2%, женщины – 57,8%; дрожательно-ригидная форма выявлена у 42,7% пациентов, акинетико-ригидно-дрожательная форма – у 57,3% больных.

Всем пациентам проводились клинико-неврологическое и нейропсихологическое исследование (проба Шульте, Краткая шкала оценки психического статуса, батарея лобной дисфункции), мониторинг артериального давления, магнитно-резонансная томография головного мозга.

На магнитно-резонансной томографии головного мозга у 35% пациентов визуализировалась умеренная внутренняя гидроцефалия, у 73% больных отмечены признаки атрофии коры полушарий головного мозга и мозжечка.

При оценке неврологического статуса пользовались клиническими диагностическими критериями Банка мозга общества БП Великобритании (1992 г.), унифицированной шкалой оценки БП Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) [14], модифицированной шкалой оценки стадии заболевания по Hoehn&Yahr. У больных доминировали акинетико-ригидный – 61% – или дрожательно-ригидный – 39% – синдромы, отмечались феномен on-off – 24%, дискинезии пика дозы – 19%, тремор, резистентный к препаратам леводопы, – 25%, снижена дневная активность – 43%.

До начала наблюдения все пациенты с БП получали центральные М-холинолитики, препараты леводопы и АДР назначались без учета титрования дозы.

Л-Карнитин Ромфарм назначался по схеме: 1000 мг (5 мл), разведенных на 100 мл физраствора в течение 10 дней внутривенно капельно в течение одного часа, затем – 1000 мг (5 мл) внутримышечно №10 ежедневно, затем – внутримышечно №10 через день.

Эффективность терапии оценивалась по шкале MDS UPDRS [14] исходно и через 3 мес лечения.

Для обработки полученных результатов применялись расчетные и табличные критерии Фишера–Снедекора для 12 степеней свободы выборки у данных больных, а также интеграл вероятности (функция Лапласа). Моделирование велось в Microsoft Excel с использованием встроенной таблицы квазислучайных чисел.

Результаты

В период наблюдения с февраля 2020 г. у пациентов с БП проведены изменения в базовой терапии (табл. 1). Как видно из данных, представленных в табл. 1, отменены или значительно уменьшены дозы приема тригексифенидила (Циклодола, Мендилекса), увеличены дозы АДР и препаратов леводопы.

Таблица 2. Динамика критериев шкалы UPDRS (1987) у пациентов с БП на фоне терапии препаратом Л-Карнитин Ромфарм и оптимизации фармакотерапии

Части шкалы	Возрастные группы					
	40–50 лет (n ₁ =5)		51–70 лет (n ₂ =51)		старше 70 лет (n ₃ =86)	
	Исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес
I (немоторные проявления)	4,29±0,25	3,15±0,25*	4,57±0,35	3,31±0,45*	4,61±0,35	3,38±0,45*
II (моторные проявления)	14,05±0,52	10,12±0,52*	16,01±0,85	11,11±0,63*	16,55±0,85	12,90±0,63*
III (двигательная активность)	40,15±2,07	31,19±2,07*	42,01±2,07	32,03±1,47*	40,11±2,51	33,05±1,47*

p<0,05 в сравнении с исходными показателями.

Результаты через 3 мес лечения представлены в табл. 2. Как видно из данных, представленных в табл. 2, во всех группах отмечены достоверное уменьшение моторных и немоторных проявлений, улучшение двигательной активности пациентов с БП. Положительный эффект комплексной терапии проявлялся в виде уменьшения выраженности гипокинезии и ригидности, постуральной неустойчивости (проба Тевенара), в виде улучшения процессов мышления, поведения, настроения и повседневной жизненной активности. За счет сбалансированной дозы препаратов леводопы (акцент на применение АДР и Л-Карнитина) отмечено уменьшение проявлений дневной сонливости, моторных флюктуаций (истощение эффекта дозы леводопы), дискинезий пика дозы.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали эффективность и безопасность применения препарата Л-Карнитин Ромфарм в комплексной терапии пациентов с БП, что согласуется с данными об эффективности Л-Карнитина в отношении сна у пациентов с БП [13]. В наблюдаемой группе пациентов усовершенствована базовая терапия (уменьшение применения М-холинолитиков, подбор оптимальных доз препаратов леводопы и АДР), что составляет основу ведения пациентов с БП, особенно в период пандемии коронавирусной инфекции [15].

Применение препарата Л-Карнитин Ромфарм привело к улучшению как моторных, так и немоторных симптомов БП в разных возрастных группах. В настоящее время применение Л-Карнитина рассматривается как перспективное направление лечения депрессивных расстройств [16], которые часто отмечаются у пациентов с БП на разных стадиях заболевания. В двойном слепом рандомизированном исследовании показано, что Л-Карнитин оказывает антидепрессивное действие, сравнимое с действием флуоксетина, при этом положительный эффект от Л-Карнитина отмечается уже через неделю лечения, опережая соответствующее действие флуоксетина [17]. Антидепрессивный эффект, вызванный применением Л-Карнитина, связывается его положительным влиянием на состояние рецепторов глутамата в гиппокампе и префронтальной коре [18]. Данные метаанализа показывают положительное влияние Л-Карнитина на когнитивные функции пациентов с умеренным когнитивным нарушением и легкой степенью БА [19]. Имеется положительный опыт применения Л-Карнитина на ранних стадиях БА и сосудистой деменции [20], а также при умеренных когнитивных нарушениях сосудистого генеза [21].

В наблюдаемой нами группе пациентов установлено уменьшение проявлений гипокинезии и ригидности, моторных флюктуаций (истощение эффекта дозы леводопы), дискинезии пика дозы и постуральной неустойчивости, улучшились процессы мышления, поведения, настроения и повседневная жизненная активность. Отмеченный положительный антидепрессивный эффект применения Л-Карнитина при различных неврологических заболеваниях может быть обусловлен антиоксидантным, нейромодуляторным и нейропротективным действием препарата [22]. Л-Карнитин Ромфарм оказывает метаболическое, нейротрофическое и антигипоксическое действие, усиливает процессы регенерации, стимулирует увеличение синтеза холина и его эфиров, образование аденозинтрифосфата, снижение образования токсичных свободных радикалов. Применение Л-Карнитина рассматривается как перспективное лечение пациентов пожилого возраста с когнитивными и психическими нарушениями [6].

Таким образом, применение препарата Л-Карнитин Ромфарм в комплексной терапии БП позволило уменьшить моторные и немоторные проявления заболевания, улучшить двигательную активность и не сопровождалось побочными эффектами.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Литература/References

- Lee TK, Yankee EL. A review on Parkinson's disease treatment. *Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8:222-44.
- Seid AA, Demirdel E, Aychiluhm SB, Mohammed AA. Multidisciplinary Rehabilitation for People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Parkinsons Dis.* 2022;2022:2355781. DOI:10.1155/2022/2355781
- Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: Медпресс, 2012 [Levin OS, Fedorova NV. *Bolezn' Parkinsona.* Moscow: Medpress, 2012 (in Russian)].
- Kakkar AK, Dahiya N. Management of Parkinson's disease: Current and future pharmacotherapy. *Eur J Pharmacol.* 2015;750:74-81.
- Pogačnik L, Ota A, Ulrich NP. An Overview of Crucial Dietary Substances and Their Modes of Action for Prevention of Neurodegenerative Diseases. *Cells.* 2020;9(3):576. DOI:10.3390/cells9030576
- Гаврилова С.И. Терапевтический потенциал ацетил-L-карнитина в лечении когнитивных и депрессивных расстройств у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(6-2):37-45 [Gavrilova SI. The therapeutic potential of acetyl-L-carnitine in the treatment of cognitive and depressive disorders in the elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. SS Korsakova.* 2018;118(6-2):37-45 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201811806237
- Rasanu T, Mehediuti-Mancu M, Alexiani M. Carnitine deficiency. *Rom J Morpho Embriol.* 2012;53(2):203-6.
- Tagliatalata G, Caprioli A, Giuliani A, Ghirardi O. Spatial memory and NGF levels in aged rats: natural variability and effects of acetyl-L-carnitine treatment. *Exp Gerontol.* 1996;31:577-87. DOI:10.1016/0531-5565(96)00052-6
- Calvani M, Arrigoni-Martelli E. Attenuation by acetyl-L-carnitine of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion. *Int J Tissue React.* 1999;21:1-6.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001 [Gusev EI, Skvortsov VI. *Ishemiia golovnogo mozga.* Moscow: Meditsina, 2001 (in Russian)].
- Nalecz K, Miecz D, Berezowski V, Cecchelli R. Carnitine: transport and physiological functions in the brain. *Mol Aspects Med.* 2004;25(5-6):551-67. DOI:10.1016/j.mam.2004.06.001
- Traina G. The neurobiology of acetyl-L-carnitine. *Front Biosci.* 2016;21:1314-29.
- Puca FM, Genco S, Specchio LM, et al. Clinical pharmacodynamics of acetyl-L-carnitine in patients with Parkinson's disease. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1990;10:139-43.
- Goetz C, Tilley B, Shaftman S, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-70. DOI:10.1002/mds.22340
- Иллариошкин С.Н. Болезнь Паркинсона в эпоху пандемии COVID-19. *Нервные болезни.* 2021;4:11-8 [Illarioshkin SN. *Bolezn' Parkinsona v epokhu pandemii COVID-19. Nervnyye bolezni.* 2021;4:11-8 (in Russian)].
- Аникин Г.С., Махова А.А., Ших Е.В. Перспективы применения ацетил-L-карнитина в неврологии и психиатрии (терапия полинейропатий и депрессивных состояний). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;119(8):130-5 [Anikin GS, Makhova AA, Shikh EV. Prospects of application of acetyl-L-carnitine in neurology and psychiatry (the treatment of polyneuropathy and depressive states). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. SS Korsakova.* 2019;119(8):130-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2019119081130
- Bersani G, Mezo G, Denaro A, et al. L-Acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: a double-blind, multicenter, controlled randomized study vs. fluoxetine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:1219-25. DOI:10.1016/j.euroneuro.2012.11.013

18. Nasca C, Xenos D, Barone Y, et al. L-acetyl-carnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. *PNAS*. 2013;110(12):4804-9. DOI:10.1073/pnas.1216100110
19. Montgomery SA, Thal LJ, Amrein R. Meta-analysis of double-blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:61-71. DOI:10.1097/00004850-200303000-00001
20. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Кольхалов И.В., и др. Ацетил-L-карнитин (карнитин) в лечении начальных стадий болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(9):16-22 [Gavrilova SI, Kalyn YaB, Kolikhalov IV, et al. Acetyl-L-carnitine (carnitine) in the treatment of the initial stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. SS Korsakova*. 2011;111(9):16-22 (in Russian)].
21. Федорова Я.Б., Кольхалов И.В., Гаврилова С.И. Опыт клинического применения ацетил-L-карнитина (Карнитин) у пациентов с амнестическим типом синдрома мягкого когнитивного снижения. *Consilium Medicum. Неврология*. 2014;1:60-5 [Fedorova YaB, Kolykhalov V, Gavrilova SI. Experience in the clinical use of acetyl-L-carnitine (Carnitine) in patients with an amnestic type of soft cognitive decline syndrome. *Consilium Medicum. Neurology*. 2014;1:60-5 (in Russian)].
22. Chiechio S, Canonico P, Grilli M. L-Acetylcarnitine: A Mechanistically Distinctive and Potentially Rapid-Acting Antidepressant Drug. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):11-3. DOI:10.3390/ijms19010011

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эпидемиология, клиника и диагностика эпилептического статуса у взрослых

Г.Р. Гайнетдинова¹, Т.В. Данилова^{✉1,2}

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

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

Аннотация

Одной из причин нарушения сознания является эпилептический статус, который может развиваться как у пациентов, страдающих эпилепсией, так и у пациентов без эпилептического анамнеза. Наиболее сложной диагностической задачей является выявление бессудорожного эпилептического статуса. Проанализированы наиболее часто обсуждаемые в литературе вопросы клинической картины, диагностики разных вариантов эпилептического статуса. Особое внимание уделено особенностям эпилептического статуса у пациентов старших возрастных групп.

Ключевые слова: эпилептический статус, бессудорожный эпилептический статус, эпидемиология, диагностика

Для цитирования: Гайнетдинова Г.Р., Данилова Т.В. Эпидемиология, клиника и диагностика эпилептического статуса у взрослых. Consilium Medicum. 2022;24(11):805–810. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.201958

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Epidemiology, clinic and diagnosis of status epilepticus in adults: A review

Guzel R. Gainetdinova¹, Tatiana V. Danilova^{✉1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Interregional Clinical and Diagnostical Center, Kazan, Russia

Abstract

Status epilepticus is one of the causes of impaired consciousness. Status epilepticus can develop both in patients with epilepsy and in patients without an epileptic history. The most difficult diagnostic task is to identify non-convulsive status epilepticus. The most frequently discussed in the literature issues of the clinical picture, diagnosis of different variants of status epilepticus were analyzed. Particular attention was paid to the peculiarities of status epilepticus in patients of older age groups.

Keywords: status epilepticus, non-convulsive status epilepticus, epidemiology, diagnosis

For citation: Gainetdinova GR, Danilova TV. Epidemiology, clinic and diagnosis of status epilepticus in adults: A review. Consilium Medicum. 2022;24(11):805–810. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.201958

Введение

Сознание – способность человека к восприятию собственной личности и окружающей действительности [1]. Сознание включает две важные составляющие. Во-первых, содержание сознания, т.е. способность осознанно воспринимать информацию, поступающую из внешнего мира, целенаправленно реагировать на разные стимулы и произвольно выполнять действия, что обеспечивается адекватным функционированием коры головного мозга. Второй составляющей является бодрствование, т.е. способность реализовывать психические функции, например возможность спонтанно открывать глаза, этот компонент сознания осуществляется за счет функционирования восходящей активирующей ретикулярной системы ствола головного мозга [1]. Кроме того, восходящая активирующая ретикулярная система ствола головного мозга обеспечивает реагирование коры на внешние стимулы [1].

К нарушению сознания может привести широкий спектр причин, включающий в себя структурные поражения, ме-

таболические факторы и психогенные расстройства. В то время как у лиц молодого возраста в основе нарушенного сознания чаще всего бывают черепно-мозговые травмы (ЧМТ) и экзогенные интоксикации, у пациентов старших возрастных групп причинами расстройств сознания преимущественно являются острые нарушения мозгового кровообращения, опухоли, эндогенные интоксикации [1].

Угнетение сознания может развиваться при нарушении функции ствола мозга или при двустороннем поражении коры головного мозга либо при сочетании страдания коры и ствола головного мозга. При этом чаще всего острое нарушение сознания развивается вследствие поражения стволовых структур, причем привести к бессознательному состоянию вплоть до комы может даже небольшое очаговое повреждение ствола. Важно, что одностороннее корковое поражение головного мозга при интактном стволе не вызовет развития коматозного состояния, такое нарушение сознания может быть следствием только поражения обоих полушарий [1].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Данилова Татьяна Валерьевна** – д-р мед. наук, доц. каф. неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», врач-невролог неврологического отделения ГАУЗ МКДЦ. E-mail: tatvdan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6926-6155

Гайнетдинова Гузель Расимовна – аспирант каф. неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: gaynetdinova.guzel@bk.ru; ORCID: 0000-0002-1892-3837

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

Guzel R. Gainetdinova – Graduate Student, Kazan State Medical University. E-mail: gaynetdinova.guzel@bk.ru; ORCID: 0000-0002-1892-3837

Эпилептический статус как причина нарушения сознания

Одной из причин нарушения сознания является эпилептический статус, который может развиваться и у пациентов, страдающих эпилепсией, и у пациентов без эпилептического анамнеза, так как к появлению статуса может привести любая церебральная патология. Есть данные, что заболеваемость эпилептическим статусом с выраженными двигательными феноменами составляет 24 на 100 тыс. взрослых в год (в том числе 15,8 с генерализованным судорожным статусом), а с бессудорожным эпилептическим статусом (БЭС) – 12,1 на 100 тыс. взрослых в год [2]. По другим сведениям, частота эпилептического статуса в США достигает 15–20 случаев на 100 тыс. случаев в год [3], в том числе 63% составляют БЭС [4].

Согласно современному определению, принятому в 2015 г. комиссией по классификации и терминологии эпилепсии Международной противоэпилептической лиги, эпилептический статус – это состояние, возникающее в результате повреждения механизмов, ответственных за прерывание приступа, или в результате инициации механизмов, вызывающих аномально длительные приступы [5]. Эта дефиниция включает в себя два важных временных промежутка. Время сигнализирует о том, что данный приступ можно считать статусом (в отношении тонико-клонического эпилептического статуса оно составляет 5 мин, для фокального эпилептического статуса с нарушением осознанности – 10 мин и для статуса абсансов – 10–15 мин) и это требует соответствующей терапии. По истечении периода времени продолжающийся эпилептический статус может привести к необратимому нейрональному повреждению (для тонико-клонического эпилептического статуса – более 30 мин, для фокального эпилептического статуса с нарушением осознанности – более 60 мин), что определяет более «агрессивную» тактику лечения [5].

Эпилептический статус разделяют на фокальный и генерализованный, судорожный и бессудорожный, с комой и без комы [5]. Диагностика моторного эпилептического статуса, как правило, не вызывает затруднений. При этом генерализованный судорожный эпилептический статус может привести к развитию жизнеугрожающих патологических изменений, таких как нарушение метаболизма, нарушение дыхания, стойкая гипертермия, нарушения сердечного ритма и т.д. [6]. Более сложной диагностической задачей является выявление БЭС. При этом он может трансформироваться из судорожного эпилептического статуса, а может изначально протекать как бессудорожный.

Бессудорожный статус.

Клинические и диагностические аспекты

БЭС развивается вследствие многих патологических состояний. Причиной его появления могут быть острые нарушения мозгового кровообращения [7–9], гипоксическая энцефалопатия [10], ЧМТ [11], опухоли [12], инфекционные заболевания головного мозга [13–15], метаболические энцефалопатии [16], аномалии развития головного мозга и его сосудов [17]. Описаны наблюдения развития БЭС после проведения церебральной ангиографии [18], анализа [19]. Привести к развитию БЭС может прием ряда лекарственных препаратов [20], а также отмена длительно применяемых пациентом бензодиазепинов [21].

Согласно литературным источникам впервые БЭС описан Шарко в 1888 г. у пациента с сомнамбулизмом с положительным ответом на лечение бромидом, а в 1945 г. Леннокс продемонстрировал клиническую и электроэнцефалографическую корреляцию у пациента со статусом абсансов [22]. Ранее подобное состояние считалось редкостью, но в последние десятилетия многие исследователи обращают внимание на вариативность клинических проявлений с частой недооценкой этого состояния и отсроченной диагностикой БЭС, что увеличивает смертность,

хотя во многих случаях БЭС является потенциально излечимым состоянием [23].

Частота диагностированного БЭС, по данным разных авторов, колеблется в широком диапазоне.

В работе K. Jordan (1992 г.) [24] установлено, что среди неврологических пациентов реанимационного отделения до 34% имели бессудорожные приступы, среди них в 76% выявлен БЭС. A. Towne и соавт. (2000 г.) у пациентов в коме в 8% зарегистрировали БЭС [25]. По данным других авторов (M. Privitera и соавт., 1994 г. [26]), бессудорожные приступы имеют место у 27% пациентов в измененном сознании. В исследовании, проведенном в отделениях реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» [27], среди пациентов в коме с уровнем сознания 3–7 баллов по шкале комы Глазго вследствие либо острого отравления (67%), либо остановки сердечной деятельности (33%) в 5,2% наблюдений диагностирован БЭС. При этом в данной группе пациентов в 40% случаев отмечались судорожные приступы при поступлении в стационар. В другом исследовании [28] БЭС диагностировали у 48% пациентов после окончания генерализованного судорожного эпилептического статуса.

В ряде исследований выявлено, что БЭС стал причиной бессознательного состояния у 25–30% обследованных с ЧМТ [29, 30]. В другом исследовании диагностировали БЭС у 22% больных с тяжелой ЧМТ [31], еще в одном БЭС диагностирован лишь у 3% пациентов с тяжелой ЧМТ [32].

БЭС наблюдали у 6% пациентов с ишемическим инсультом и у 28% пациентов с внутримозговым кровоизлиянием [33]. БЭС установлен в 8% наблюдений при субарахноидальном кровоизлиянии [34, 35].

Среди всех эпилептических статусов, развившихся у пациентов после хирургических вмешательств по поводу онкологии, БЭС обнаружен в 20% наблюдений [36].

БЭС отмечен у 10% пациентов, находящихся в коматозном состоянии на фоне сепсиса [37].

Ретроспективный анализ 215 электроэнцефалограмм, записанных по неотложным показаниям, у 9,8% пациентов обнаружил признаки БЭС, при этом у всех пациентов присутствовал статус фокальных с нарушенной осознанностью эпилептических приступов [38].

Анализ историй болезней взрослых пациентов, поступивших в клинику за 4 года, обнаружил 50 эпизодов БЭС у 45 пациентов; у некоторых пациентов БЭС развивался дважды за период наблюдения, у 55,6% больных диагноз эпилепсии установлен ранее, и у 44,4% из них ранее наблюдались генерализованные тонико-клонические приступы [23].

В исследовании, посвященном выявлению электрографических приступов с помощью длительного электроэнцефалографического мониторинга, у пациентов с субклиническими проявлениями приступа в момент поступления, а также при угнетенном уровне сознания по неясной причине приступы зафиксированы у 19% наблюдавшихся, в подавляющем большинстве в виде немоторных приступов [39]. Лишь в 5,5% наблюдений отмечены судорожные приступы и у 2,7% – комбинация моторных и немоторных приступов. Чаще всего приступы диагностировались у пациентов, страдающих эпилепсией (33%), инфекционными заболеваниями (29%), опухолями (23%), а также у больных, перенесших оперативное вмешательство (23%) [39].

У 451 обследованного взрослого пациента с нарушенным сознанием в 9,3% случаев диагностировали БЭС, в том числе у 38,1% больных с гипоксически-аноксическим повреждением головного мозга, у 19% – с внутримозговым кровоизлиянием (включая кровоизлияние травматического генеза), у 7,1% – с ишемическим инсультом, у 11,9% – с генетической или неуточненного генеза эпилепсией, у 4,8% – с опухолью головного мозга и у 4,8% – с вирусным энцефалитом [10].

В ряде исследований подчеркивается, что высокая частота развития БЭС наблюдается в отделениях интенсивной

терапии – от 8 до 48% пациентов, по данным разных авторов [40, 41].

БЭС классифицируют на абсансный статус и статус фокальных приступов, чаще с нарушением осознанности. Периодически наблюдается афатический эпилептический статус, преимущественно у пациентов со структурными изменениями в веществе головного мозга.

Установить диагноз БЭС, опираясь только на клинические признаки, не представляется возможным. Ведущим диагностическим инструментом является электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ), при этом информативность исследования повышается при проведении электроэнцефалографического мониторинга.

Подозрения на наличие БЭС возникают в отношении пациентов с измененным сознанием, как количественным, так и качественным, при отсутствии выявления убедительных причин угнетения сознания, с отсутствием моторных феноменов или наличием минимальных двигательных проявлений (например, подергивания мышц лица или конечностей, девиации глаз, головы), а также при регистрации на ЭЭГ генерализованных, латерализованных или региональных периодических или ритмических паттернов [42].

Согласно Зальцбургским критериям у пациентов с нарушением сознания диагноз БЭС устанавливают на основании сочетания клинических и электроэнцефалографических признаков, а именно [43]:

- 1) при регистрации эпилептиформных разрядов с частотой $>2,5$ Гц в отрезке записи 10 с (не менее 25 разрядов);
- 2) при регистрации эпилептиформных разрядов с частотой $<2,5$ Гц или паттернов ритмичной дельта/тета-активности и соответствии пациента одному из следующих критериев:
 - а) улучшение клинической и электроэнцефалографической картины после введения противоэпилептических препаратов,
 - б) наличие незначительных клинических икталных феноменов во время регистрации электроэнцефалографического паттерна,
 - в) эволюционирующий паттерн электрографической активности.

БЭС вероятен в том случае, если на ЭЭГ нет эпилептиформной активности, доминирует длительная квазиритмичная медленноволновая активность с частотой $>0,5$ Гц и выполняется один из критериев:

- 1) назначение противоэпилептических препаратов улучшает электроэнцефалографическую картину без клинического эффекта;
- 2) на ЭЭГ выявляется флуктуация активности без значимого развития (без видимой эволюции).

Указанные изменения должны быть зафиксированы на ЭЭГ не менее 10 с без седации. Установлено, что чувствительность данных критериев соответствует 97%, а специфичность – 89% [44].

Особенности БЭС у пациентов старших возрастных групп

Согласно проведенным исследованиям особенно часто развитие БЭС пропускается у пациентов старших возрастных групп с измененным сознанием, притом что эпилептические статусы у этой категории пациентов развиваются чаще, чем в более молодом возрасте [45, 46]. У пациентов старше 60 лет заболеваемость эпилептическими статусами составила 26,2 на 100 тыс. населения, в то время как среди молодых – всего 5,2 на 100 тыс., при этом у женщин статус развивался чаще, чем у мужчин [47]. Авторы в 48% случаев установили острый симптоматический эпилептический статус, а также отметили, что наиболее частой ассоциированной со статусом этиологической патологией оказались цереброваскулярные заболевания (41%). Эпилептические приступы в анамнезе отмечены лишь у 39% пациентов. Три-

дцатидневная летальность составила 39% (из них 6% – у пациентов с постаноксическим состоянием). Заболеваемость БЭС увеличивается с возрастом: в возрастной группе 60–69 лет она составила 15,5 на 100 тыс., у пациентов 70–79 лет – 21,5 на 100 тыс. и 25,9 на 100 тыс. среди пациентов в возрасте 80 лет и старше [48]. По мнению ряда авторов, у пожилых людей именно БЭС является наиболее частым эпилептическим статусом [49, 50] с распространенностью 26,6% [51, 52] и заболеваемостью 55–86 случаев на 100 тыс. человек [53]. В своем исследовании S. Cheng (2014 г.) показал, что около 16% пациентов в возрасте 60 лет и старше, госпитализированных в отделение неотложной помощи со спутанностью сознания неизвестного происхождения, имеют БЭС [54]. В другом исследовании БЭС зарегистрирован лишь у 8% пациентов, обследованных в коме изначально необъяснимой природы [55], притом что согласно целому ряду исследований БЭС может составлять 1/4 всех эпилептических статусов [56–58], у пациентов старше 60 лет доля БЭС достигает 40% всех статусов [45, 46].

В качестве причин неверной трактовки состояния нарушенного сознания у пожилых называются следующие: наличие разнообразной сопутствующей патологии у данной категории пациентов (в первую очередь цереброваскулярных заболеваний), недостаточная осведомленность медицинских работников о возможности развития БЭС, а также отсутствие возможности проведения электроэнцефалографического мониторинга [59–61]. Кроме того, у пациентов старшего возраста многие патологические состояния могут иметь аналогичные клинические проявления, например обмороки, мнестические нарушения, спутанность сознания, делирий и др. [45, 62, 63]. БЭС может быть неправильно расценен как проявление метаболических нарушений или психических расстройств [45, 64].

Наиболее частой причиной эпилептического статуса, в первую очередь бессудорожного, у пожилых пациентов являются цереброваскулярные заболевания [45]. У 7% пациентов с инсультом развивается как минимум один эпилептический приступ, и около 1/5 из этих приступов трансформируются в эпилептические статусы, часть из которых являются бессудорожными [45, 65]. В недавно проведенном исследовании, включавшем 96 пациентов старше 60 лет с установленным согласно определению Международной противоэпилептической лиги и Зальцбургским критериям БЭС, у 64 (66,6%) больных диагностирована структурная патология головного мозга, в 32 (33,3%) наблюдениях причину развития статуса установить не удалось [49]. При этом среди причин структурного церебрального повреждения лидировали цереброваскулярные заболевания (как острые, так и хронические нарушения мозгового кровообращения) – 33,3% больных, субдуральное и субарахноидальное кровоизлияние отмечено у 9,4% пациентов, реже верифицированы травмы головного мозга (7,3% наблюдений), опухоли головного мозга (4,2%) и другая церебральная патология [49]. В этом исследовании анализ ЭЭГ показал, что в 64 (66,6%) наблюдениях зарегистрирован фокальный электроклинический эпилептический статус. Эпилептиформные разряды оказались региональными и регистрировались в височной области и задних отведениях у 49 (76%) пациентов, а в передних отведениях – у 15 (24%). Иктальный паттерн характеризовался с высокой частотой, разряды являлись постоянными, продолжительность $\geq 20\%$ записи ЭЭГ, с типичной иктальной пространственно-временной эволюцией, иногда в ассоциации с незначительными клиническими проявлениями. Латерализованные периодические разряды наблюдались у 6 пациентов, ритмическая дельта-активность – у 9. По некоторым литературным источникам, наличие данных паттернов у пациентов ассоциировано с более высокими показателями смертности [49, 60, 66, 67]. В исследовании G. Tedrus и соавт. (2021 г.) только по иктальным электроэнцефалографическим паттернам не удалось выделить варианты БЭС [49].

БЭС у пожилых людей сопряжен с высокой смертностью, преимущественно из-за структурных изменений головного мозга, которые и привели к развитию статуса и к которым в первую очередь относятся ишемические и геморрагические инсульты, опухоли, гипоксические поражения головного мозга и тяжелое течение нейроинфекций [68]. Если среди всех пациентов с эпилептическим статусом смертность обычно составляет около 25%, то у пациентов старше 80 лет этот показатель более 50% и более 90% – у пациентов старше 60 лет с аноксическими повреждениями головного мозга [57]. Смертность при БЭС намного выше у пожилых пациентов, чем у молодых (31% против 7%) [60]. У пациентов с БЭС наличие сопутствующих заболеваний (например, артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания почек и печени) является предиктором неблагоприятного исхода [69]. В некоторых литературных источниках указано, что факторами риска неблагоприятного исхода при БЭС также являются женский пол у пациентов старше 80 лет [70], возраст ≥ 65 лет [71]. Больные, страдающие в анамнезе эпилепсией и с повторяющимися БЭС, имеют лучший прогноз, чем те, у кого БЭС развился впервые на фоне острого структурного повреждения головного мозга [50, 52, 69].

Летальность при эпилептическом статусе

Эпилептический статус, безусловно, – одно из наиболее распространенных неотложных состояний в неврологии. Он может привести к развитию серьезных последствий для организма вследствие нарушения гомеостаза, в связи с чем осложнения могут затронуть любые органы и системы и в конечном итоге привести к смерти [72].

Проспективное исследование, включавшее 150 больных с эпилептическим статусом, установило летальность в 9,3%, при этом у большинства пациентов этиологическим фактором являлся инсульт [4]. Летальность пациентов с генерализованным судорожным ЭС оценивалась в национальной стационарной выборке, включавшей 11 580 пациентов, и составила 3,45% [73]. Авторы обнаружили среди предикторов летального исхода факт нахождения на искусственной вентиляции легких, пожилой возраст, женский пол, гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга и наличие большого числа сопутствующей патологии. В группе 221 больного с ЭС общая летальность составила 16,3%, причем в группе с судорожными формами ЭС смертность зарегистрирована в 10,3% наблюдений, а в группе БЭС она выше (27,6%) [2].

Среди 65 больных с разными типами БЭС (статус абсансов, фокальный с нарушением осознанности ЭС, коматозный БЭС) летальность составила 31% (при этом в группе с коматозным БЭС умерли около 1/2 всех пациентов) [41]. Авторы отмечают, что продолжительность статуса и в меньшей степени возраст оказались статистически значимыми переменными, связанными со смертностью, о чем также сообщали и другие авторы [74]. В ретроспективном исследовании разделили 100 больных на 3 группы в зависимости от этиологии эпилептического статуса: 1-ю группу составили пациенты с острыми неотложными состояниями (системными и неврологическими), 2-я – группа с уже диагностированной эпилепсией и в 3-ю группу вошли пациенты с криптогенным генезом статуса; смертность в этих группах составила 27, 3 и 18% соответственно, что позволило исследователям сделать вывод о взаимосвязи летальности с острой церебральной патологией [75].

Риск развития смертности при ЭС определяется этиологией, тяжестью комы и развитием осложнений. Летальность стала самой высокой у пациентов, у которых диагностировали аноксию, инфекцию центральной нервной системы или инсульт [76].

Все чаще в литературе [49, 51] можно встретить разработанную А. Rossetti и соавт. (2008 г.) систему оценки тя-

жести ЭС (STESS) и предложенную М. Leitinger и соавт. (2015 г.) оценку смертности при эпилептическом статусе на основе эпидемиологии (EMSE) [77, 78]. У пациентов старше 6 лет с очаговым БЭС с нарушением сознания и коматозным БЭС выявлено, что баллы по шкале STESS ≥ 3 и EMSE ≥ 64 связаны с повышенным риском смерти (летальность составила 26%) [49].

Заключение

Таким образом, несмотря на достаточно большое количество публикаций, посвященных изучению эпилептического статуса, многие аспекты данной проблемы остаются нерешенными, в том числе и вопросы своевременной диагностики БЭС, особенно у пациентов старших возрастных групп, что может способствовать более эффективному купированию статуса и, как следствие, уменьшению повреждения мозговой ткани. Поэтому целесообразно проведение дальнейших исследований для оптимизации диагностики эпилептического 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.

Литература/References

1. Биркун А.А. Пациент без сознания: неотложная диагностика и лечение. *Медицина неотложных состояний*. 2013;8(55):9-15 [Birkun AA. Unconscious patient: emergency diagnosis and treatment. *Medsitsina neotlozhnykh sostoianii*. 2013;8(55):9-15 (in Russian)].
2. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*. 2019;60(11):53-62. DOI:10.1111/epi.14607
3. Ruegg S. Non-convulsive status epilepticus in adults: an overview. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 2008;159:53-83. DOI:10.4414/sanp.2008.01928
4. Knake S, Rosenow F, Vescevi M, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia*. 2001;42(6):714-8. DOI:10.1046/j.1528-1157.2001.01101.x
5. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23. DOI:10.1111/epi.13121
6. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Медицина, 2019 [Karlov VA. *Epilepsia u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin*. Moscow: Meditsina, 2019 (in Russian)].
7. Belcastro V, Vidale S, Gorgone G, et al. Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospital-based stroke cohort study. *J Neurol*. 2014;261(11):2136-42. DOI:10.1007/s00415-014-7471-z
8. Fernández-Torre JL, Agirre Z, Puchades R, et al. Nonconvulsive status epilepticus causing prolonged stupor after intraventricular hemorrhage: report of a case. *Clin EEG Neurosci*. 2007;38(1):57-60. DOI:10.1177/155005940703800112
9. Синкин М.В., Каймовский И.Л., Комольцев И.Г., и др. Электроэнцефалография в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8-2):10-6 [Sinkin MV, Kaimovsky IL, Komol'tsev IG, et al. Electroencephalography in acute stroke. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8-2):10-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202012008210
10. Alroughani R, Javidan M, Qasem A, Alotaibi N. Non-convulsive status epilepticus: the rate of occurrence in a general hospital. *Seizure*. 2009;18(1):38-42. DOI:10.1016/j.seizure.2008.06.013

11. Александров М.В., Повалюхина Е.С., Александрова Т.В., Улитин А.Ю. Диагностика бессудорожного эпилептического статуса при тяжелой черепно-мозговой травме: динамика клинико-электроэнцефалографических критериев. *Медицинский алфавит*. 2019;4(36):8-14 [Aleksandrov MV, Povalyukhina ES, Alexandrova TV, Ulitin AYU. Non-convulsive status epilepticus diagnostics in severe brain injury: dynamics of clinical-electroencephalographic criteria. *Medical Alphabet*. 2019;4(36):8-14 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2019-4-36(411)-8-14
12. Blitshteyn S, Jaecle KA. Nonconvulsive status epilepticus in metastatic CNS disease. *Neurology*. 2006;66(8):1261-3. DOI:10.1212/01.wnl.0000208432.26473.1f
13. Cury RF, Wichert-Ana L, Sakamoto AC, Fernandes RM. Focal nonconvulsive status epilepticus associated to PLEDs and intense focal hyperemia in an AIDS patient. *Seizure*. 2004;13(5):358-61. DOI:10.1016/j.seizure.2003.07.001
14. Gunduz A, Beskardes AF, Kutlu A, et al. Herpes encephalitis as a cause of nonconvulsive status epilepticus. *Epileptic Disord*. 2006;8(1):57-60.
15. Cohen D, Kutluay E, Edwards J, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2004;5(5):792-6. DOI:10.1016/j.yebeh.2004.06.019
16. Octaviana F, Bestari AP, Loho AM, et al. Nonconvulsive Status Epilepticus in Metabolic Encephalopathy in Indonesia Referral Hospital. *Neurol India*. 2021;69(2):354-9. DOI:10.4103/0028-3886.314533
17. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(2):4-12 [Karlov VA. Epileptic encephalopathy. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(2):4-12 (in Russian)].
18. Карлов В.А. Абсанс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(3):55-60 [Karlov VA. Absans. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(3):55-60 (in Russian)].
19. Iftikhar S, Dahbour S, Nauman S. Nonconvulsive status epilepticus: high incidence in dialysis-dependent patients. *Hemodial Int*. 2007;11(4):392-7. DOI:10.1111/j.1542-4758.2007.00206.x
20. Nobutoki T, Takahashi JY, Ihara T. A 5-year-old boy with nonconvulsive status epilepticus induced by theophylline treatment. *No To Hattatsu*. 2008;40(4):328-32 (in Japanese).
21. Olnes MJ, Golding A, Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus resulting from benzodiazepine withdrawal. *Ann Intern Med*. 2003;139(11):956-8. DOI:10.7326/0003-4819-139-11-200312020-00022
22. Lennox WG. The petit mal epilepsies; their treatment with tridione. *J Am Med Assoc*. 1945;129:1069-74. DOI:10.1001/jama.1945.02860500001001
23. Haffey S, McKernan A, Pang K. Non-convulsive status epilepticus: a profile of patients diagnosed within a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(7):1043-4. DOI:10.1136/jnnp.2003.019612
24. Jordan KG. Nonconvulsive seizures (NCS) and nonconvulsive status epilepticus (NCSE) detected by continuous EEG monitoring in the neuro ICU. *Neurology*. 1992;42:180
25. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*. 2000;54(2):340-5. DOI:10.1212/wnl.54.2.340
26. Privitera M, Hoffman M, Moore JL, Jester D. EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. *Epilepsy Res*. 1994;18(2):155-66. DOI:10.1016/0920-1211(94)90008-6
27. Сумский Л.И., Михайлов А.Ю., Березина И.Ю. Электрографические проявления бессудорожного эпилептического статуса у больных в коматозном состоянии. Вектор развития высоких медицинских технологий на госпитальном этапе: материалы научно-практической конференции. Рязань, 18–19 апреля 2019 г. Научно-практическое общество врачей неотложной медицины; НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; НИИ скорой помощи им. И.И. Джanelidze. М.: Научно-практическое общество врачей неотложной медицины, 2019; с. 164-5 [Sumskii LI, Mikhailov AYU, Berezina IYu. Elektrograficheskie proiavleniia bessudorozhnogo epilepticheskogo statusa u bol'nykh v komatoznom sostoianii. Vektor razvitiia vysokikh meditsinskikh tekhnologii na gospi'tal'nom etape: materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii. Riazan', 18–19 aprilia 2019 g. Nauchno-prakticheskoe obshchestvo vrachei neotlozhnoi meditsiny; Nil skoroi pomoshchi im. NV Sklifosovskogo; Nil skoroi pomoshchi im. II Dzhanelidze. Moscow: Nauchno-prakticheskoe obshchestvo vrachei neotlozhnoi meditsiny, 2019; p. 164-5 (in Russian)].
28. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998;39(8):833-40. DOI:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01177.x
29. Александров М.В., Боровикова В.Н., Кузнецова Л.А., и др. Бессудорожный эпилептический статус в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленева*. 2015;5(7):8 [Aleksandrov MV, Borovikova VN, Kuznecova LA, et al. Nonconvulsive status epilepticus in the acute period of severe craniocerebral trauma. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2015;5(7):8 (in Russian)].
30. Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesth Analg*. 2009;109(2):506-3. DOI:10.1213/ane.0b013e3181a9d8b5
31. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg*. 1999;91(5):750-60. DOI:10.3171/jns.1999.91.5.0750
32. Amantini A, Fossi S, Grippo A, et al. Continuous EEG-SEP monitoring in severe brain injury. *Neurophysiol Clin*. 2009;39(2):85-93. DOI:10.1016/j.neucli.2009.01.006
33. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*. 2003;60(9):1441-6. DOI:10.1212/01.wnl.0000063316.47591.b4
34. Dennis LJ, Claassen J, Hirsch LJ, et al. Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;51(5):1136-43. DOI:10.1097/00006123-200211000-00006
35. Little AS, Kerrigan JF, McDougall CG et al. Nonconvulsive status epilepticus in patients suffering spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007;106(5):805-11. DOI:10.3171/jns.2007.106.5.805
36. Al-Mefty O, Wrubel D, Haddad N. Postoperative nonconvulsive encephalopathic status: identification of a syndrome responsible for delayed progressive deterioration of neurological status after skull base surgery. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009;111(5):1062-8. DOI:10.3171/2008.12.JNS08418
37. Rabinstein AA. Continuous electroencephalography in the medical ICU. *Neurocrit Care*. 2009;11(3):445-6. DOI:10.1007/s12028-009-9260-6
38. Tu TM, Loh NK, Tan NC. Clinical risk factors for non-convulsive status epilepticus during emergent electroencephalogram. *Seizure*. 2013;22(9):794-7. DOI:10.1016/j.seizure.2013.05.019
39. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004;62(10):1743-8. DOI:10.1212/01.wnl.0000125184.88797.62
40. Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2008;12(4):572-86. DOI:10.1016/j.yebeh.2007.12.002
41. Mesraoua B, Deleu D, Al Hail H, et al. Clinical presentation, epidemiology, neurophysiological findings, treatment and outcome of nonconvulsive status epilepticus: a 3-year prospective, hospital-based study. *J Drug Assess*. 2017;6(1):18-32. DOI:10.1080/21556660.2017.1396992
42. Holtkamp M, Meierkord H. Nonconvulsive status epilepticus: a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care setting. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(3):169-81. DOI:10.1177/1756285611403826
43. Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus—approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015;49:158-63. DOI:10.1016/j.yebeh.2015.05.007
44. Бабкина Ю.А. Метод электроэнцефалографии для диагностики эпилепсии. *НейроNews: психоневрология и нейропсихиатрия*. 2019;4(105):22-8 [Babkina JuA. Electroencephalography method for diagnosing epilepsy. *NeuroNews: psihonevrologija i nejropsihiatrija*. 2019;4(105):22-8 (in Russian)].
45. Walker M, Cross H, Smith S, et al. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation workshop reports. *Epileptic Disord*. 2005;7(3):253-96.
46. DeLorenzo RJ. Clinical and epidemiologic study of status epilepticus in the elderly (Chap 15). In: Rowan AJ, Ramsay RE, eds. *Seizures and epilepsy in the elderly*. Boston: Butterworth Heinemann, 1997; p. 191-205.
47. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R; Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*. 2003;44(7):964-8. DOI:10.1046/j.1528-1157.2003.63702.x
48. Leppik IE. Status epilepticus in the elderly. *Epilepsia*. 2018;59(S2):140-3. DOI:10.1111/epi.14497
49. Tedrus GM, Nogueira E, Vidal MA. Elderly patients with nonconvulsive status epilepticus: Clinical-EEG data, hospital mortality, STESS and EMSE. *Seizure*. 2021;94:18-22. DOI:10.1016/j.seizure.2021.11.004
50. Canoui-Poitrine F, Bastuji-Garin S, Alonso E, et al. Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: a case-control study. *Epilepsia*. 2011;52(10):1849-56. DOI:10.1111/j.1528-1167.2011.03168.x
51. Vilella L, González Cuevas M, Quintana Luque M, et al. Prognosis of status epilepticus in elderly patients. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(3):321-8. DOI:10.1111/ane.12867
52. Rohrer A, Reiter DP, Brigo F, et al. Status epilepticus in the elderly – A retrospective study on 120 patients. *Epilepsy Res*. 2016;127:317-23. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2016.08.016
53. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):348-55. DOI:10.1111/j.1468-1331.2009.02917.x
54. Cheng S. Non-convulsive status epilepticus in the elderly. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):385-94. DOI:10.1684/epd.2014.0709
55. Varelas PN, Mirski MA. Status epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(6):469-76. DOI:10.1007/s11910-009-0069-7
56. Celesia GG. Modern concepts of status epilepticus. *JAMA*. 1976;235(15):1571-4.
57. DeLorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, Ko D. Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia*. 1992;33 Suppl. 4:S15-25. DOI:10.1111/j.1528-1157.1992.tb06223.x
58. Shorvon S. The concept of status epilepticus and its history. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; p.1-20.
59. Beyenburg S, Elger CE, Reuber M. Acute confusion or altered mental state: consider nonconvulsive status epilepticus. *Gerontology*. 2007;53(6):388-96. DOI:10.1159/000106829
60. Canas N, Delgado H, Silva V, et al. The electroclinical spectrum, etiologies, treatment and outcome of nonconvulsive status epilepticus in the elderly. *Epilepsy Behav*. 2018;79:53-57. DOI:10.1016/j.yebeh.2017.10.034
61. Dupont S. Non convulsive status epilepticus in the elderly. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2019;17(51):25-30. DOI:10.1684/pnv.2019.0782
62. Mauricio EA, Freeman WD. Status epilepticus in the elderly: differential diagnosis and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:161-6. DOI:10.2147/NDT.S10537

63. Zehtabchi S, Abdel Baki SG, Omurtag A, et al. Prevalence of non-convulsive seizure and other electroencephalographic abnormalities in ED patients with altered mental status. *Am J Emerg Med.* 2013;31(11):1578-82. DOI:10.1016/j.ajem.2013.08.002
64. Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in the emergency room. *Epilepsia.* 1996;37(7):643-50. DOI:10.1111/j.1528-1157.1996.tb00628.x
65. Rumbach L, Sablot D, Berger E, et al. Status epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology.* 2000;54(2):350-4. DOI:10.1212/wnl.54.2.350
66. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, et al. Nonconvulsive status epilepticus in critically ill elderly. *Epilepsia.* 1998;39(11):1194-202. DOI:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01311.x
67. Nei M, Lee JM, Shanker VL, Sperling MR. The EEG and prognosis in status epilepticus. *Epilepsia.* 1999;40(2):157-63. DOI:10.1111/j.1528-1157.1999.tb02069.x
68. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia.* 1994;35(1):27-34. DOI:10.1111/j.1528-1157.1994.tb02908.x
69. Bottaro FJ, Martinez OA, Pardal MM, et al. Nonconvulsive status epilepticus in the elderly: a case-control study. *Epilepsia.* 2007;48(5):966-72. DOI:10.1111/j.1528-1167.2007.01033.x
70. Tiamkao S, Pranboon S, Thepsuthammarat K, Sawanyawisuth K. Status epilepticus in the elderly patients: A national data study in Thailand. *J Neurol Sci.* 2017;372:501-5. DOI:10.1016/j.jns.2016.11.013
71. Atmaca MM, Bebek N, Baykan B, et al. Predictors of outcomes and refractoriness in status epilepticus: A prospective study. *Epilepsy Behav.* 2017;75:158-64. DOI:10.1016/j.yebeh.2017.07.046
72. Shah AM, Vashi A, Jagoda A. Review article: Convulsive and non-convulsive status epilepticus: an emergency medicine perspective. *Emerg Med Australas.* 2009;21(5):352-66. DOI:10.1111/j.1742-6723.2009.01212.x
73. Koubeissi M, Alshekhlee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample. *Neurology.* 2007;69(9):886-93. DOI:10.1212/01.wnl.0000269791.96189.70
74. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology.* 1996;47(1):83-9. DOI:10.1212/wnl.47.1.83
75. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology.* 2003;61(8):1066-73. DOI:10.1212/01.wnl.0000082653.40257.0b
76. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, et al. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology.* 2002;58(7):1070-6. DOI:10.1212/wnl.58.7.1070
77. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, et al. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol.* 2008;255(10):1561-6. DOI:10.1007/s00415-008-0989-1
78. Leitinger M, Höller Y, Kalss G, et al. Epidemiology-based mortality score in status epilepticus (EMSE). *Neurocrit Care.* 2015;22(2):273-82. DOI:10.1007/s12028-014-0080-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2022



OMNIDOCTOR.RU



Персистирующее постуральное перцептивное головокружение и вестибулярная мигрень. Клинический случай

Е.Н. Застенская, Л.М. Антоненко✉

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

Аннотация

Персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ) и вестибулярная мигрень (ВМ) относятся к частым причинам головокружения. Однако, несмотря на характерные клинические проявления ПППГ и ВМ, эти диагнозы устанавливаются крайне редко, а головокружение расценивается как следствие других заболеваний, таких как цереброваскулярное заболевание (хроническая ишемия мозга, вертебрально-базилярная недостаточность), нестабильность шейного отдела позвоночника и проявление синдрома вегетативной дистонии. В статье приведено описание клинического случая пациента с ПППГ и ВМ. Диагностика данных заболеваний основана на соответствии клинической картины диагностическим критериям, также проведено углубленное обследование с использованием дополнительных методов для исключения других причин головокружения. Представлены современные данные по клинической и инструментальной диагностике описанных заболеваний.

Ключевые слова: персистирующее постуральное перцептивное головокружение, вестибулярная мигрень, вестибулярная реабилитация

Для цитирования: Застенская Е.Н., Антоненко Л.М. Персистирующее постуральное перцептивное головокружение и вестибулярная мигрень. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(11):811–815. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202026

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Persistent postural perceptual vertigo and vestibular migraine. Case report

Ekaterina N. Zastenskaya, Ludmila M. Antonenko✉

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

Abstract

Persistent postural perceptual vertigo (PPPV) and vestibular migraine (VM) are common causes of vertigo. However, despite the typical clinical presentation of PPPV and VM, these diagnoses are rarely made, and dizziness is considered a consequence of other diseases, such as cerebrovascular disorders (chronic cerebral ischemia, vertebrobasilar insufficiency), cervical spine instability, or the manifestation of vegetative dystonia syndrome. This article describes a clinical case of a patient with PPPV and VM. The diagnosis is based on the clinical presentation matched with the diagnostic criteria and an in-depth examination using additional methods to rule out other causes of dizziness. Current evidence on clinical and instrumental diagnostics of the disorders is presented.

Keywords: persistent postural perceptual vertigo, vestibular migraine, vestibular rehabilitation

For citation: Zastenskaya EN, Antonenko LM. Persistent postural perceptual vertigo and vestibular migraine. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(11):811–815. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202026

Введение

Персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ) и вестибулярная мигрень (ВМ) широко распространены в популяции и составляют около 30% всех случаев обращения пациентов с жалобами на головокружение [1, 2]. Однако, несмотря на свою распространенность, ПППГ и ВМ редко диагностируются врачами, что приводит к неэффективному лечению этих больных. Поскольку диагностика ПППГ и ВМ основана на клинических проявлениях, а их патогенез недостаточно изучен, остается неясным, являются ли их похожие клинические проявления совпадением либо имеют патогенетическую

связь между собой [3–7]. Отсутствие любых патогномических признаков, биомаркеров крови и лабораторных анализов затрудняет подтверждение диагноза [8].

Клинический случай иллюстрирует особенности клинической картины, критерии диагностики и тактику лечения пациентов с ПППГ и ВМ.

Клинический случай

Пациентка М. 43 лет, в анамнезе головные боли (ГБ) с детского возраста, к 30 годам стала отмечать учащение и усиление приступов ГБ. Она возникает до 10–12 раз в месяц (каждый приступ в течение 1–2 дней), пульсирующего

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Антоненко Людмила Михайловна** – 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: antonenko_l_m@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-4400-8632

Застенская Екатерина Николаевна – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

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

Ekaterina N. Zastenskaya – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

характера, в лобно-височной области с двух сторон, сопровождается фото/фонофобией и тошнотой, усиливается при физической активности до 8–10 баллов по Визуальной аналоговой шкале. Провоцирующими факторами ГБ пациентка считает переутомление, стресс, менструации. Самостоятельно принимает Пенталгин до 6–7 таблеток в месяц.

С детского возраста отмечает укачивание в транспорте. В течение последних 9 лет отмечает эпизоды головокружения в виде «проплывания или вращения окружающих предметов перед глазами», которые сопровождаются тошнотой, фоно/фотофобией, длятся от 15 мин до 1 ч, иногда после головокружения начинается приступ пульсирующей ГБ, длящийся несколько часов. Для облегчения состояния пациентке необходимо лечь в темной тихой комнате, крепко завязать голову платком, постараться уснуть, состояние значительно улучшается после сна. Также на протяжении последних 5 лет отмечает ощущение неустойчивости при ходьбе: «при ходьбе вынуждена фокусироваться», «возникает усиление ощущения неустойчивости при попытке смотреть по сторонам, особенно при переходе проезжей части, когда приходится смотреть на движущийся поток машин или людей», из-за этого старается одна из дома не выходить, боится упасть, в супермаркеты не ходит, поскольку не может смотреть на стеллажи с товарами из-за усиления головокружения. Ощущение неустойчивости сначала было непостоянным, появлялось при переутомлении на работе, недосыпании, но постепенно регрессировало, могло вернуться без видимой причины. С течением времени ощущение неустойчивости стало постоянным, могло варьировать по выраженности, усиливалось на фоне стрессов.

Больная с детского возраста наблюдалась амбулаторно с диагнозом: синдром вегетативной дистонии. Три года назад в поликлинике поставлен диагноз: вертебрально-базилярная недостаточность, были назначены сосудистые препараты, которые пациентка принимала курсами без существенного эффекта.

В неврологическом статусе функции черепных нервов не нарушены. Двигательных и сенсорных нарушений не выявлено. Проба на ортостатическую гипотензию отрицательна.

Отоневрологическое обследование: движение глаз в полном объеме, проба Хальмаги – отрицательна, тест саккад – не нарушен, плавное зрительное слежение – не нарушено, проба Фишера–Барре – отрицательна, в простой и усложненной позе Ромберга – устойчива, проба Ромберга – отрицательна, проба Унтербергерера – отрицательна, проба на адиадохокинез – отрицательна, ходьба по прямой – не нарушена, фланговая ходьба – не нарушена, стойка на одной ноге – устойчива более 30 с, пробы Дикса–Холлпайка, МакКлюра–Пагини – отрицательны с обеих сторон.

Вестибулометрия с видеоокулографией не выявила нистагма, а также нарушения саккадических и плавных следящих движений глазных яблок.

Проведена битермальная (+30 градусов и +44 градуса) бинауральная водяная калорическая проба, которая не выявила значимой асимметрии по стороне стимуляции, асимметрия составила 1% при норме до 25%. Абсолютные значения скорости калорического нистагма были в пределах нормы во всех пробах. Реакция зрительной супрессии без особенностей. Субъективно калорическое головокружение отчетливо выражено во всех пробах. По результатам исследования не выявлено признаков лабиринтной дисфункции.

Магнитно-резонансная томография не выявила патологических изменений в головном мозге (ГМ) и данных за нейроваскулярный конфликт.

Проведены общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, исследованы гормоны щитовидной железы, уровень витамина D₃ в крови, все показатели в пределах референсных значений.

По отоневрологическому опроснику и шкале оценки головокружения результат составил 42 балла, что соответствует умеренной выраженности головокружения.

Оценка тревоги и депрессии: по шкале тревоги Бека – 39 баллов, что соответствует высокому уровню тревоги, по шкале депрессии Бека – 14 баллов, что соответствует легкой депрессии, по шкале тревоги Спилберга: ситуационная тревога – 48 баллов, личностная тревога – 51 балл, что соответствует высокому уровню тревоги по шкалам ситуативной и личностной тревожности.

По результатам обследования пациентке установлен диагноз: частая эпизодическая мигрень без ауры. VM. Персистирующее постуральное перцептивное головокружение. Тревожно-депрессивное расстройство.

Учитывая высокую частоту и выраженность приступов ГБ и головокружения, наличие тревожно-депрессивного синдрома, больной назначено профилактическое лечение, включающее Вазобрал, венлафаксин 75 мг/сут.

Для купирования приступа ГБ и головокружения рекомендованы нестероидные противовоспалительные средства, элетриптан, для профилактики приступов – низкодозовый комбинированный препарат циннаризин 20 мг + дименгидрилат 40 мг (Арлеверт). Пациентке проводилась вестибулярная гимнастика и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), также предложено ведение дневника ГБ и головокружений с фиксацией длительности и выраженности приступа ГБ и головокружения.

Через 1 мес частота ГБ уменьшилась до 3 приступов в месяц, также уменьшилась выраженность и длительность приступов мигрени. Приступов головокружения не отмечалось, выраженность ощущения неустойчивости значительно уменьшилась, больная стала самостоятельно ходить за покупками, гулять.

Обсуждение

Пациентке впервые в жизни поставлен диагноз мигрени и мигрень-ассоциированного головокружения. Ранее ее состояние ошибочно расценивалось как цереброваскулярное заболевание. Несмотря на широкую распространенность, VM до сих пор остается плохо изученным заболеванием. Устанавливаются неверные диагнозы, такие как вертебрально-базилярная недостаточность, транзиторная ишемическая атака, болезнь Меньера, множественные (лакунарные) инфаркты ГМ [9]. Согласно исследованию, лишь у 2% пациентов заподозрена VM, тогда как позже этот диагноз установлен 20% пациентов [2]. Проблемы диагностики VM связаны с широким спектром ее проявлений и отсутствием до недавнего времени ее нозологического определения [2, 10]. В популяционных исследованиях распространенность VM составляет от 1 до 2,7% [11]. VM встречается в любом возрасте и преобладает у женщин [12–15].

Для постановки диагноза VM необходимо не менее 5 приступов с вестибулярными симптомами умеренной или значительной интенсивности продолжительностью от 5 мин до 72 ч, наличие в настоящее время или в прошлом мигрени без ауры или мигрени с аурой, как минимум 50% приступов, сопровождающихся по меньшей мере одной из следующих мигренозных черт: ГБ, характеризующаяся по меньшей мере двумя из следующих характеристик: односторонняя локализация, пульсирующий характер, умеренная или значительная интенсивность боли, ГБ ухудшается от обычной физической нагрузки; светобоязнь (фотофобия) и звукобоязнь (фонофобия); зрительная аура. Другие причины исключены [16]. Вестибулярные симптомы для VM включают (разработаны Международным обществом Барани):

- а) спонтанное головокружение:
 - 1) «внутреннее» головокружение (ложное ощущение самовращения),
 - 2) «наружное» головокружение (ложное ощущение вращения или «проплывания» окружающих предметов);

- b) позиционное головокружение, возникающее при изменении положения головы;
- c) головокружение, спровоцированное зрительными стимулами;
- d) головокружение, вызванное движениями головы;
- e) головокружение, вызванное движениями головы с тошнотой.

У обследованной нами пациентки длительное время отмечались ГБ пульсирующего характера, сопровождающиеся фото/фонофобией и тошнотой, усиливающиеся при физической активности до 8–10 баллов по Визуальной аналоговой шкале. Присоединившиеся эпизоды головокружения в виде «проплывания или вращения окружающих предметов перед глазами» сопровождалась тошнотой, фоно/фотофобией, длились от 15 мин до 1 ч, иногда сочетались с пульсирующей ГБ, что соответствует диагностическим критериям ВМ. Для диагностики ВМ необходимы тщательно собранный анамнез, соответствие диагностическим критериям данного расстройства. Важно установить временную связь головокружения и мигрени, так как эпизоды головокружения и ГБ могут не совпадать, что затрудняет диагностику [9, 17]. При осмотре пациентов в межприступном периоде неврологическое обследование обычно без патологии, однако незначительные признаки периферической и центральной вестибулярной дисфункции могут встречаться у пациентов с ВМ. У некоторых пациентов отмечается спонтанный нистагм, особенно у пациентов с длительным течением ВМ [9]. Для исключения другой патологии рекомендуется проведение неврологического и нейровестибулярного обследования. Визуализация ГМ требуется тем пациентам, у которых есть сомнения по поводу диагноза, особенно если они не реагируют на стандартное лечение мигрени. По большей части нейровизуализация не выявляет патологических изменений, однако у пациентов с ВМ с аурой часто встречаются бессимптомные очаги гиперинтенсивного сигнала в белом веществе ГМ [9]. Дифференциальную диагностику следует проводить с центральной вестибулопатией другой этиологии, болезнью Меньера, доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, вестибулярным нейронитом, фистулой [18, 19, 20]. В описанном нами клиническом наблюдении патологии при нейровестибулярном обследовании в межприступный период и нейровизуализации не выявлено.

Пациентке назначена эффективная терапия для лечения приступов мигрени и их профилактики. Исследование A. Kisabay и соавт. в 2022 г. показало, что пациенты с ВМ более тревожны, чем пациенты с простой мигренью. Показатели тревожности у пациентов с ВМ были высокими и коррелировали с частотой приступов [21]. Препараты из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), серотонина и норадреналина (СИОЗСН) были эффективны для лечения сопутствующих психических заболеваний, таких как тревожность и депрессия. СИОЗС и СИОЗСН следует принимать длительно, средняя продолжительность курса лечения составляет 3–6 мес [21–23]. Вестибулярная реабилитация использовалась для облегчения симптомов и способствовала выздоровлению пациентов с ВМ, как и при других вестибулярных расстройствах. Проведено исследование эффективности вестибулярной реабилитации, включавшее 28 пациентов с ВМ и 79 пациентов с ГБ напряжения и головокружением. Пациенты обеих групп были обучены вестибулярной гимнастике в течение 5 дней, в дальнейшем им рекомендовано самостоятельное проведение занятий ежедневно в течение 6 мес. Результаты показали, что вестибулярная реабилитация в большей степени способствовала клиническому улучшению в группе с ВМ по сравнению с группой ГБ напряжения. Также помимо того, что вестибулярная реабилитация способствовала уменьшению ГБ, уменьшились коморбидные тревога и депрессия [22].

Разнообразие клинических проявлений ВМ может затруднять диагностику, поскольку это могут быть симптомы коморбидных для ВМ заболеваний. По последним данным, к коморбидным нарушениям относят: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, ПППГ, а также тревожные расстройства. Приступы паники возникают во время приступа ВМ и являются фактором риска хронизации. Тревожность описана более чем у 50% людей с ВМ [24]. У обследованной пациентки установлены выраженные проявления тревожности, ее головокружение было вызвано как ВМ, так и ПППГ. Исследование G. Powell и соавт. 2019 г. показало положительную корреляционную связь мигрени и ПППГ [25]. Вестибулярные симптомы у пациентов с ВМ могут быть похожи на ПППГ [4]. Как и при ВМ, пациенты с ПППГ имеют симптомы, совместимые с дисфункцией восприятия в пространственной ориентации. Головокружение при ПППГ характеризуется постоянным ощущением покачивания или шаткости и/или невращательного головокружения, длящимся не менее 3 мес (как минимум 15 дней в месяц), иногда ежедневно. Симптомы могут сохраняться часами, но могут колебаться по степени выраженности. Симптомы не обязательно присутствуют постоянно. Ощущение головокружения усугубляется при переходе в вертикальное положение, движении, а также под воздействием зрительной стимуляции (мелькание предметов вокруг, движущиеся объекты). Пациенты с ВМ и ПППГ могут иметь сопутствующие психические расстройства, такие как тревога и депрессия [4, 6, 11]. Также мигрень является одним из наиболее распространенных состояний, связанных с хроническими зрительно-пространственными симптомами, как у пациентов с ПППГ (около 15–20% случаев) [6, 11].

Пациенты с хроническим головокружением с коморбидными психическими расстройствами имели более выраженные субъективные нарушения, чем лица без сопутствующих заболеваний [26]. Согласно диагностическим критериям ПППГ может сосуществовать с другими заболеваниями или расстройствами [6]. Следовательно, сопутствующие заболевания, такие как тревога и депрессия, могут увеличивать степень тяжести ПППГ.

В патогенезе ведущую роль играет нарушение адаптации мозга к вестибулярному дефициту, становясь более зависимым от визуальной информации о самодвижении [19–25]. Возможной причиной рассогласования, лежащего в основе ПППГ, может быть постоянный «тревожный» контроль за собственной постральной устойчивостью из-за страха перед возможным падением [27, 28]. Предыдущие исследования выявили изменения функциональных связей мозга [29, 30]: снижение активности связей между (пре)клиновидной и премоторной корой [30] и увеличение активности в зрительной коре [20]. Первое нарушает регуляцию позы и движения тела, а второе приводит к усилению зрительной зависимости [31]. Чрезмерная зависимость от визуальной информации часто вызывает головокружение и/или неустойчивость в зрительно нестабильном окружении [29, 31]. Однако до сих пор неясно, почему только у части пациентов после одних и тех же вестибулярных нарушений развивается ПППГ [25, 32].

Лечение ПППГ привело к существенному улучшению состояния пациентки. Для эффективной терапии важно, чтобы больной активно участвовал в процессе лечения [5, 7, 33–36]. Терапия ПППГ включает рациональную психотерапию и КПТ, вестибулярную реабилитацию и использование СИОЗС и СИОЗСН [27]. КПТ – одна из психотерапевтических методик, направленная на коррекцию тревожных расстройств, включая паническое расстройство с агорафобией или без нее [37]. Вестибулярная реабилитация основана на выявлении проблемных движений и демонстрации пациенту, что страх перед выполнением этих движений необоснован [7, 8, 38]. При ПППГ и связанных с ним рас-

стройстве принцип этого метода состоит в том, чтобы уменьшить чувствительность системы контроля баланса с помощью привычных упражнений и техник релаксации [33, 38–42]. Также для десенсибилизации зрительного головокращения или уменьшения чувствительности к движению могут применяться упражнения на тренажерах с использованием очков виртуальной реальности или стеновых проекций [38].

Эффект вестибулярной реабилитации при ПППГ показан в ретроспективном обзоре К. Thompson и соавт. [42]. Пациенты выполняли упражнения для тренировки баланса, привыкания к визуальным стимулам, движениями головы/тела и сложной визуальной среде. Исследователи установили, что более 1/2 пациентов отметили значительное уменьшение головокружения и улучшение переносимости двигательных нагрузок. Это первое исследование, показавшее эффективность вестибулярной реабилитации у пациентов с ПППГ.

В другом исследовании показана эффективность вестибулярной реабилитации у лиц с вестибулярными расстройствами и коморбидными тревогой и депрессией [43]. Катастрофизация, более высокий уровень невротизма и более низкий уровень экстраверсии могут отрицательно сказываться на результатах реабилитации, поэтому необходимо использовать различные методики КПТ у пациентов с тревогой в дополнение к вестибулярной реабилитации [8, 44–46]. Вестибулярная реабилитация помогает восстановить равновесие, минимизировать падения и облегчить головокружения, однако необходимы дополнительные исследования для определения лучших методов лечения пациентов с вестибулярными расстройствами и коморбидными психологическими заболеваниями [47, 48].

Проведенные исследования показали одинаковую эффективность различных СИОЗС при ПППГ, а также СИОЗСН [5, 26]. У пациентов с ПППГ и ВМ эффективность СИОЗС была достоверно выше при наличии сопутствующих тревожных расстройств [26]. Исследование эффективности терапии ПППГ только сертралином по сравнению с использованием комплексного лечения сертралином и КПТ показало, что у пациентов, получавших комбинированную терапию, были достоверно лучшие результаты через 4 и 8 нед лечения, несмотря на использование более низкой дозы лекарства. Результат от лечения обычно наблюдается через 8–12 нед, и если препарат эффективен, лечение следует продолжать в течение не менее 1 года [36, 49].

Заключение

Отмечается низкий уровень диагностики ВМ и ПППГ врачами, что приводит к постановке ошибочных диагнозов и назначению неэффективных методов лечения. Большое значение имеет ранняя диагностика ПППГ и выявление коморбидных заболеваний, таких как ВМ, тревожно-депрессивные расстройства. Наиболее эффективен комплексный подход к лечению ПППГ. Большое значение также имеет подбор адекватной терапии острых приступов периферического и центрального головокружения, которые могут служить как пусковыми, так и поддерживающими факторами ПППГ.

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

- Coebergh JC. Vestibular migraine and persistent postural-perceptual dizziness. *BMJ*. 2019;366:l5435. DOI:10.1136/bmj.l5435
- Huang TC, Wang SH, Kheradmand A. Vestibular migraine: An update on current understanding and future directions. *Cephalalgia*. 2019;1-15. DOI:10.1177/0333102419869317
- Ahmad H, Anwer AS. Effects of Vestibular Rehabilitation in the Management of a Vestibular Migraine: A Review. *Front Neurol*. 2018;9:440. DOI:10.3389/fneur.2018.00440
- Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res*. 2017;27(04):191-208. DOI:10.3233/VES-170622
- Staab JP. Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Semin Neurol*. 2020;40(1):130-7. DOI:10.1055/s-0039-3402736
- Popkirov S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): A common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol*. 2018;18(1):5-13. DOI:10.1136/practneurol-2017-001809
- Антоненко Л.М. Психогенное головокружение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):50-4 [Antonenko LM. Psychogenic dizziness. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):50-4 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2016-2-50-54
- Dieterich M, Staab JP, Brandt T. Functional (psychogenic) dizziness. *Handb Clin Neurol*. 2016;139:447-68. DOI:10.1016/B978-0-12-801772-2.00037-0
- Stroke and Vertigo Association of Chinese Stroke Association. Multidisciplinary experts consensus for assessment and management of vestibular migraine. *Chin Med J*. 2019;132. DOI:10.1097/CM9.0000000000000064
- Beh S, Masrou S, Smith S, Friedman DI. The Spectrum of Vestibular Migraine: Clinical Features, Triggers, and Examination Findings. *Headache*. 2019;59(5):727-40. DOI:10.1111/head.13484
- Qiu F, Song DD, Guo QF, et al. Analysis of clinical features for vestibular migraine with imaging abnormalities on brain MRI. *Chin J Med*. 2017;97:1049-53 [in Chinese]. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.14.004
- Lempert T, Brevner M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin*. 2019;37(4):695-706. DOI:10.1016/j.ncl.2019.06.003
- Vurali D, Yildirim F, Akcali DT, et al. Visual and Postural Motion-Evoked Dizziness Symptoms Are Predominant in Vestibular Migraine Patients. *Pain Med*. 2018;19(1):178-83. DOI:10.1093/pm/pnx182
- Lauritsen CG, Marmura MJ. Current Treatment Options: Vestibular Migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(11):38. DOI:10.1007/s11940-017-0476-z
- Sun SF, Si NN, Su LM. Advances in genetic studies on the pathogenesis of vestibular migraine. *Chin J Otol*. 2018;16:307-11 (in Chinese). DOI:10.3969/j.issn.1672-2922.2018.03.010
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211. DOI:10.1177/0333102417738202
- Minen MT, Dhaem OBD, Diest AKV, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:741-9. DOI:10.1136/jnnp-2015-312233
- Lapira A. Vestibular migraine treatment and prevention. *HNO*. 2019;67(6):425-8. DOI:10.1007/s00106-019-0661-3
- Vestel C, Hertogh W, Rompaey V, Vereeck L. Comparison of Clinical Balance and Visual Dependence Tests in Patients With Chronic Dizziness With and Without Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Cross-Sectional Study. *Front Neurol*. 2022. DOI:10.3389/fneur.2022.880714
- Sohsten E, Bittar RS, Staab JP. Posturographic profile of patients with persistent postural-perceptual dizziness on the sensory organization test. *J Vestib Res*. 2016;26:319-26. DOI:10.3233/VES-160583
- Kisabay A, Çelebisoy N, Özdemir HN, Gökçay F. Vestibular migraine and persistent postural perceptual dizziness: Handicap, emotional comorbidities, quality of life and personality traits. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022;107409. DOI:10.1016/j.clineuro.2022.107409

22. Neuhauser H, Radtke A, Brevern M. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: A pilot randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60:882-3. DOI:10.1212/01.wnl.0000049476.40047.a3
23. Prakash S, Shah ND. Migrainous vertigo responsive to intravenous methylprednisolone: Case reports. *Headache*. 2009;49:1235-9. DOI:10.1111/j.1526-4610.2009.01474.x
24. Horii A, Imai T, Kitahara T, et al. Psychiatric comorbidities and use of milnacipran in patients with chronic dizziness. *J Vest Res*. 2016;26:335-40. DOI:10.3233/VES-160582
25. Powell G, Derry-Sumner H, Rajenderkumar D, et al. Persistent postural perceptual dizziness is on a spectrum in the general population. *Neurology*. 2020;94:1-10. DOI:10.1212/WNL.0000000000009373
26. Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Мухаметова Э.Р., Есин О.Р. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):28-33 [Esin RG, Khairullin IKh, Mukhametova ER, Esin OR. Persistent postural-perceptual dizziness. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(4):28-33 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20171174128-33
27. Axer H, Finn S, Wassermann A, et al. Multimodal treatment of persistent postural-perceptual dizziness. *Brain Behav*. 2020;10(12):e01864. DOI:10.1002/brb3.1864
28. Diukova GM, Golubev VL, Adilova SM, Makarov SA. Functional (psychogenic) vertigo. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6):91-8 (in Russian). DOI:10.17116/jnevro20171176191-98
29. Li K, Si L, Cui B, et al. Altered intra- and inter-network functional connectivity in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Neuroimage Clin*. 2020;26:102216. DOI:10.1016/j.nicl.2020.102216
30. Lee JO, Lee ES, Kim JS, et al. Altered brain function in persistent postural perceptual dizziness: a study on resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp*. 2018;39:3340-53. DOI:10.1002/hbm.24080
31. Waterston J, Luke Chen L, Kate Mahony K, et al. Persistent Postural-Perceptual Dizziness: Precipitating Conditions, Co-morbidities and Treatment With Cognitive Behavioral Therapy. *Front Neurol*. 2021;24(12):795516. DOI:10.3389/fneur.2021.795516
32. Kabaya K, Tamai H, Okajima A, et al. Presence of exacerbating factors of persistent perceptual-postural dizziness in patients with vestibular symptoms at initial presentation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2022;7(2):499-505. DOI:10.1002/lio2.735
33. Horii A. Anxiety, depression, and persistent postural perceptual dizziness: International classification of vestibular disorders by Barany Society. *Equilibrium Research*. 2017;76(4):316-22. DOI:10.3757/jser.76.316
34. Spiegel R, Rust H, Baumann T, et al. Treatment of dizziness: an interdisciplinary update. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14566. DOI:10.4414/smw.2017.14566
35. Antonenko LM, Zastenskaya EN. Persistent postural-perceptual dizziness: Current approaches to diagnosis and treatment. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2019;11(4):136-40. DOI:10.14412/2074-2711-2019-4-136-140
36. Seemungal BM, Passamonti L. Persistent postural-perceptual dizziness: a useful new syndrome. *Pract Neurol*. 2018;18(1):3-4. DOI:10.1136/practneurol-2017-001817
37. Rine RM. Vestibular Rehabilitation for Children. *Semin Hear*. 2018;39(3):334-344. DOI:10.1055/s-0038-1666822
38. Popkurov S, Stone J, Holle-Lee D. Treatment of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) and Related Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(12):50. DOI:10.1007/s11940-018-0535-0
39. Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Специализированный подход к диагностике и лечению головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):56-60 [Antonenko LM, Parfenov VA. A specialized approach to diagnosing and treating vertigo. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):56-60 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2016-1-56-60
40. Koizuka I. Evidence and neural mechanism of vestibular rehabilitation. *Equilibrium Research*. 2018;77(4):288-97. DOI:10.3757/jser.77.288
41. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, et al. Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: An evidence-based clinical practice guideline: From the American physical therapy association neurology section. *J Neurol Phys Ther*. 2016;40(2):124-55. DOI:10.1097/NPT.0000000000000120
42. Thompson KJ, Goetting JC, Staab JP, Shepard NT. Retrospective review and telephone follow-up to evaluate a physical therapy protocol for treating persistent postural-perceptual dizziness: A pilot study. *J Vestib Res*. 2015;25:97-103. DOI:10.3233/VES-150551
43. MacDowell SG, Wellons R, Bissell A, et al. The impact of symptoms of anxiety and depression on subjective and objective outcome measures in individuals with vestibular disorders. *J Vestib Res*. 2018;27:295-303. DOI:10.3233/VES-170627
44. Oghihara H, Kamo T, Tanaka R, et al. Factors affecting the outcome of vestibular rehabilitation in patients with peripheral vestibular disorders. *Auris Nasus Larynx*. 2022;49(6):950-5. DOI:10.1016/j.anl.2022.03.004
45. Walker A, Kantaris X, Chambers M. Understanding therapeutic approaches to anxiety in vestibular rehabilitation: a qualitative study of specialist physiotherapists in the UK. *Disabil Rehabil*. 2018;40:829-35. DOI:10.1080/09638288.2016.1277393
46. Dunlap PM, Holmberg JM, Whitney SL. Vestibular rehabilitation: advances in peripheral and central vestibular disorders. *Opin Neurol*. 2019;32(1):137-44. DOI:10.1097/WCO.0000000000000632
47. Nada EH, Ibraheem OA, Hassaan MR. Vestibular Rehabilitation Therapy Outcomes in Patients With Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019;128(4):323-9. DOI:10.1177/0003489418823017
48. Sohn JH. Recent advances in the understanding of vestibular migraine. *Behav Neurol*. 2016;2016:1801845. DOI:10.1155/2016/1801845
49. Sugaya N, Arai M, Goto F. Is the headache in patients with vestibular migraine attenuated by vestibular rehabilitation? *Neurol*. 2017;8:124. DOI:10.3389/fneur.2017.00124

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Влияние сна на структурно-функциональное состояние предстательной железы

А.В. Ершов^{✉1,2}, М.Н. Грошева¹, С.В. Степанянц¹, А.В. Яковлев³

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

²Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» РАН, Москва, Россия;

³ООО «Клинико-диагностический центр “Клиника Доктора Кулик”», Барнаул, Россия

Аннотация

В статье приводится анализ актуальной информации о влиянии сна, его нарушения и стресса, смены циркадных ритмов на структурно-функциональное состояние предстательной железы. Описано прямое действие мелатонина как локального модулятора эндокринной активности клеток Сертоли и Лейдига и влияние на энергетический обмен. Отражены основные биохимические антиоксидантные свойства мелатонина, а также механизмы его действия на гормональную систему организма: метаболизм, фертильность и антиканцерогенность. Раскрыты результаты исследований по взаимосвязи нарушения сна, роли циркадного ритма в нарушении фертильности и заболеваний предстательной железы. Представлена связь между наличием метаболического синдрома и последующим риском развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Ключевые слова: предстательная железа, сон, мелатонин

Для цитирования: Ершов А.В., Грошева М.Н., Степанянц С.В., Яковлев А.В. Влияние сна на структурно-функциональное состояние предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):816–821. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202022

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

The effect of sleep on the normal functioning of the prostate gland: A review

Anton V. Ershov^{✉1,2}, Mariia N. Grosheva¹, Sona V. Stepanyants¹, Andrei V. Yakovlev³

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

²Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia;

³Clinical Diagnostic Center “Doctor Kulik’s Clinic”, Barnaul, Russia

Abstract

The article provides an analysis of current information on the effect of sleep, namely its main element, melatonin, on the functioning of the prostate gland. The direct action of melatonin as a local modulator of the endocrine activity of Sertoli and Leydig cells and its effect on energy metabolism are described. The main biochemical antioxidant properties of melatonin are reflected, as well as the mechanisms of its action on the hormonal system of the body: metabolism, fertility and anticarcinogenicity. The results of studies on the relationship between sleep disorders, the role of the circadian rhythm in fertility disorders and prostate diseases are disclosed. The relationship between the presence of metabolic syndrome and the subsequent risk of developing benign prostatic hyperplasia is presented.

Keywords: prostate gland, sleep, melatonin

For citation: Ershov AV, Grosheva MN, Stepanyants SV, Yakovlev AV. The effect of sleep on the normal functioning of the prostate gland: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):816–821. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202022

Введение

Недостаточная продолжительность сна является важным механизмом в развитии множества заболеваний. Эта проблема распространена по всему миру, особенно в

старших возрастных группах от 45 до 70 лет и среди работающих в сменном режиме [1]. Недавнее тридцатилетнее исследование новосибирских ученых позволило наблюдать тренды нарушения сна: в период с 1988 по 1995 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ершов Антон Валерьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. НИИ ОР им. В.А. Неговского ФГБНУ ФНКЦ РР. E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5758-8552; SPIN-код: 2059-3248

Грошева Мария Николаевна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: de.Mariya.co@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0595-4199

Степанянц Сона Вагеновна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: step_sw@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4253-701X

Яковлев Андрей Владимирович – канд. мед. наук, врач-уролог ООО «КДЦ “Клиника Доктора Кулик”». E-mail: andryakovlev81@mail.ru

✉ **Anton V. Ershov** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology. E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5758-8552; SPIN code: 2059-3248

Mariia N. Grosheva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: de.Mariya.co@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0595-4199

Sona V. Stepanyants – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: step_sw@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4253-701X

Andrei V. Yakovlev – Cand. Sci. (Med.), Clinical Diagnostic Center “Doctor Kulik’s Clinic”. E-mail: andryakovlev81@mail.ru

недостаточность сна оказалась ниже, чем в период с 2003 по 2018 г., в основном за счет групп старшего возраста [1]. Около 50% проблем со сном наблюдаются у женщин, мужчины тоже ей подвержены – около 27%, остальные 23% нарушений сна приходятся на детей. Ненормированный график, ночные смены, раннее пробуждение ведут к нарушению циркадного ритма, тем самым влияя на качество и количество ночного сна. В свою очередь, достаточное время сна необходимо для нормального функционирования организма человека в целом.

Циркадные ритмы

Центр «циркадных часов» расположен в супрахиазматических ядрах, в передней доле гипоталамуса и полагается на сигналы световых циклов дня и ночи для запуска процессов регулирования в периферических системах, органах и гормонзависимых тканях. Все эти механизмы запускаются путем выработки гормонов, изменений пищевой модели и влияния сигналов от супрахиазматических ядер на репродуктивную, эндокринную и иммунную системы организма [2].

В дневную световую фазу физиологически повышаются температура тела, активность эндокринных желез, частота сердечных сокращений и артериальное давление. Во время ночной фазы увеличивается выработка мелатонина, снижаются температура, давление и частота сердечных сокращений, а эндокринные железы восстанавливаются энергетически и функционально. Влияние на сердечно-сосудистую и вегетативную нервную систему контролируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой с помощью кортизола. Во время сна, под воздействием сигналов от супрахиазматических ядер, количество мелатонина повышается в организме, и тем самым снижается активность гонадотропинов и кортизола. К моменту пробуждения концентрация мелатонина значимо падает, что активизирует процессы организма, подготавливая его к пробуждению, увеличивая активность кортизола и его влияние на организм, для оптимального функционирования поведенческих циклов [2].

Гормон мелатонин химически является производным триптофана, в основном синтезируется в эпифизе и является регулятором циркадного ритма. Секретия мелатонина из эпифиза осуществляется под влиянием супрахиазмальных ядер гипоталамуса. Помимо головного мозга мелатонин может синтезироваться в легких, почках, поджелудочной железе, хрусталике, а у мужчин – еще и в яичках [3–5]. Основное время его выработки приходится на ночной период, а влияние на его синтез оказывает цикл «темноты-света» [6]. Дневной свет адаптирует супрахиазмальные ядра к суточному ритму, т.е. после воздействия света на фоторецепторы сетчатки происходит высвобождение норадреналина, который в свою очередь блокирует синтез мелатонина из триптофана.

Регуляция репродуктивной функции у мужчин

У мужчин репродуктивная функция значимо регулируется лютеинизирующим (ЛГ) и фолликулостимулирующим (ФСГ) гормонами, секретлируемыми гипофизом. При связывании в передней доли гипофиза гипоталамическими гонадотропин-рилизинг-гормона со специфическими рецепторами происходит высвобождение ЛГ и ФСГ и поступление их в кровь. После этого в интерстиции яичка ЛГ связывается с клетками Лейдига, стимулируя выработку андрогенов, а ФСГ связывается с клетками Сертоли в семенных канальцах, стимулируя их секреторную активность и дальнейший рост клеток [7]. И эстроген, и тестостерон воздействуют по механизму отрицательной обратной связи на дугообразное ядро гипоталамуса, где они подавляют KISS1-нейроны, секретлирующие кисспептин, тем самым подавляя высвобождение гонадотропин-рили-

зинг-гормона. Кисспептин влияет на установление связи между метаболической и репродуктивной функциями гипоталамических нейроэндокринных путей.

Таким образом, сниженная гипоталамическая экспрессия кисспептина может приводить к подавлению высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормона, вызывая гипоталамический гипогонадизм, который ведет к снижению выработки половых гормонов [8]. Мелатонин после высвобождения в кровоток поглощается яичками и встраивается в данную систему. Он связывается со специфическими рецепторами и повышает чувствительность клеток Лейдига к ЛГ, увеличивая секрецию тестостерона. Также мелатонин повышает чувствительность клеток Сертоли к ФСГ и модулирует клеточный рост, пролиферацию и секреторную активность нескольких типов тестикулярных клеток, тем самым защищает яички от местных воспалительных процессов и образования активных форм кислорода [9]. В связи с описанными эффектами представляет теоретический и практический интерес использование стимуляторов синтеза эндогенного мелатонина с целью коррекции дисфункций органов репродуктивной системы мужчин для нормализации гормонального фона, сохранности сперматогенного эпителия, предстательной железы и яичек в целом.

Мелатонин

Одним из эффектов мелатонина является его антиоксидантная активность. Ее механизм состоит в наличии богатого электронами индольного кольца и отсутствии в его структуре атомов водорода. Тем самым мелатонин способен нейтрализовать свободные радикалы кислорода. При их связи образуются метаболиты, которые также имеют антиоксидантные свойства, например, вещество, которое образуется при реакции мелатонина с реакцией H_2O_2 , также сохраняет способность удалять свободные радикалы. Таким метаболитом является N(1)-ацетил-N(2)-формил-5-метуксинурамин (АФМК). Данное химическое соединение, помимо прочего, имеет свойства снижать перекисное окисление липидов и окислительные повреждения ДНК. Кроме прямого антиоксидантного действия мелатонин оказывает и косвенное, посредством активации эндогенных антиоксидантных ферментов, таких как каталаза, супероксиддисмутаза и глутаминпироксидаза. Действуя синергически с другими антиоксидантами, мелатонин может ингибировать синтазы оксида азота, тем самым уменьшать утечку электронов в митохондриях [10].

По данным исследований, мелатонин обладает антиканцерогенной активностью, из-за которой он нашел свое применение в медицине в качестве лечения рака предстательной и молочной желез [11]. Он позволяет уменьшить скорость метастазирования рака и тем самым продлить жизнь пациентов [12]. Мелатонин защищает ДНК, липиды и белки от оксидативного стресса, чем уменьшает вероятность мутаций и апоптоза [13]. Недавнее ретроспективное исследование российских ученых, в котором приняли участие 955 пациентов с раком простаты, показало, что терапия мелатонином снижала риск смерти более чем в 2 раза по сравнению с группой, где такая терапия отсутствовала [14].

Одной из причин нарушений сна является нарушение циркадных ритмов, которые воспринимают паттерн света/тьмы в окружении и регулируют метаболический гомеостаз. Считается, что причиной нарушения циркадных ритмов в последнее время являются повышенное шумовое загрязнение окружающей среды, расстройство суточного биоритма в связи с большей доступностью транспорта (самолеты) и частыми изменениями часовых поясов, работа в ночную смену или ненормированный график, искусственное освещение ночью. При нарушении циркадного ритма будет нарушаться качество сна, и тем самым это вызовет такие последствия, как: метаболический синдром, наруше-

ние регуляции иммунитета, стресс, депрессия, нарушения в работе репродуктивной системы [2].

Так как мелатонин – один из основных гормонов сна, рассмотрим последствия снижения его концентрации, которое происходит не только из-за отсутствия ночного сна, но и из-за наличия искусственного освещения в ночное время или при использовании гаджетов перед сном. Существует ряд исследований, показывающих связь между снижением содержания мелатонина в организме пациента и развитием рака предстательной железы в дальнейшем. Так, в когортном исследовании ирландских ученых у мужчин, жалующихся на проблемы со сном, наутро концентрация мелатонина оказалась ниже, чем у пациентов без жалоб [15]. В дальнейшем у части тех, чья концентрация мелатонина оказалась ниже, развился рак предстательной железы. Другие исследования показали, что у мужчин, работающих посменно, качество сна ниже, а также они сообщали о нарушениях мочеполовой функции [16, 17]. Это влияет и на другие заболевания предстательной железы, несущие за собой ухудшение качества жизни, такие как доброкачественная гиперплазия предстательной железы [18]. Соответственно, нарушение циркадной активности, отсутствие ночного сна при посменной работе, воздействие света во время сна подавляют нормальный синтез мелатонина, тем самым снижая его противоопухолевую активность.

Последствия нарушения сна

Нарушение продолжительности сна является фактором риска в развитии метаболического синдрома, который в свою очередь может приводить к эректильной дисфункции, простатиту и раку простаты [19, 20]. По данным исследований, сон оказывает влияние на функцию предстательной железы – гормон мелатонин используется в терапии рака простаты, простатита, аденомы предстательной железы, а также существенно влияет на исход данных заболеваний. Нарушения циркадных ритмов у сменных рабочих повышают риски развития урологических проблем у мужчин [11, 21]. Однако исследования прямой связи недостатка сна и развития онкологии предстательной железы противоречивы, что делает эту тему актуальной для изучения.

У последствий нарушений сна наблюдается двунаправленная связь. Так, в исследовании взаимосвязи кортизола и предстательной железы отмечен высокий уровень кортизола у больных раком предстательной железы, что проявлялось в виде стресса, нарушения сна и дальнейшего течения заболевания. Также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая гиперактивность негативно влияет на вероятность развития рака предстательной железы у здоровых мужчин. В связи с влиянием супрахиазматических ядер на уровень кортизола имеется взаимосвязь влияния сна на стресс и дальнейшего развития заболеваний предстательной железы [22].

Пациенты с раком предстательной железы в среднем сообщают о высоком уровне стресса и беспокойства в сравнении с другими больными раком. При нарушении циркадного цикла запускается сигнальный путь глюкокортикоидов, что будет повышать активность кортизола. Действуя на тканевом уровне, он стимулирует ароматазу P450, которая участвует в метаболизме андрогенов. Кортизол непосредственно стимулирует синтез лептина, который оказывает ингибирующее действие на кортикотропин-рилизинг-гормон. Клиническое исследование, включившее 2906 мужчин среднего возраста (в возрасте 45–70 лет), показало, что у участников с высоким уровнем кортизола наблюдается корреляция специфического антигена простаты ПСА [2, 22]. Таким образом, сам стресс вне зависимости от его выраженности и типа будет вызывать страдание предстательной железы и в дальнейшем приводит к более значимым функциональным и структурным расстройствам.

В связи с этим включение Простатекса в комплексное сопровождение мужчин со стрессом, на наш взгляд, является обоснованным и профилактирующим запуск патологических процессов в простате благодаря купированию патогенетических стрессовых факторов на органном уровне.

В одном из долгосрочных исследований ученые не обнаружили связь между нарушениями сна и развитием рака предстательной железы. В 23-летнем проспективном исследовании приняли участие более 32 тыс. мужчин, среди которых у более чем 4 тыс. пациентов выявлен рак предстательной железы [23]. В их исследовании связь между какими-либо нарушениями сна и риском развития рака не выявлено. К подобному результату пришли и шведские ученые – среди более чем 14 тыс. мужчин также не обнаружена связь между раком и нарушениями сна [24]. Влияние продолжительности сна тоже изучено – длительный сон, возможно, имеет защитную способность в отношении рака, но в целом продолжительность не сильно влияет на риск его развития [25]. В недавнем исследовании среди мужчин разных национальностей также не обнаружено сильной значимой связи между концентрацией мелатонина и каким-либо исходом рака предстательной железы [26]. Конечно, роль сна и его продолжительности не стоит переоценивать в риске развития патологий предстательной железы, так как это не единственный и не всегда главный фактор патогенеза аденомы предстательной железы, рака простаты и простатита.

Помимо возможного риска онкологического заболевания нарушение сна влияет и на фертильность. Так, мелатонин оказывает действие на сохранность сперматогенеза и снижение количества свободных радикалов, тем самым играет решающую роль в защите от окислительного процесса [27]. В образцах спермы с низкой или плохой возможностью оплодотворения выявлены более низкие концентрации мелатонина, чем в образцах с нормальной функцией сперматозоидов [28]. А. Грин и соавт. провели исследование, затрагивающее влияние продолжительности сна и использование световых приборов перед сном, таких как телефоны или планшеты, на качество спермы. По его результатам подвижность сперматозоидов, а значит и фертильность, выше у мужчин, не использовавших гаджеты в ночное время и с нормальной продолжительностью сна [29]. Это происходит из-за нарушения циркадной активности и снижения синтеза мелатонина.

Циркадная система синхронизирует сон, метаболизм и пищевое поведение в зависимости от цикла дня и ночи, путем изменений световых и шумовых раздражителей в окружении. Нарушение циркадных ритмов влечет за собой серьезные последствия для способности организма регулировать метаболический гомеостаз [2]. Одновременно с этим патогенетически обоснованной представляется возможность фармакологической коррекции выработки эндогенного мелатонина для потенцирования физиологических эффектов гормона с целью усиления его основных эффектов.

Недавние исследования предположили роль циркадного ритма в нарушении фертильности у работающих посменно мужчин в связи с изменениями в работе гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [8, 30]. Стресс, прием алкоголя и курение, недостаточность сна, избыточное питание, ожирение и гиподинамия оказывают влияние на регуляцию гормонов оси. Эндокринная регуляция функции яичек изменяется за счет индукции секрета адипокинов и гипертрофии адипоцитов. Секрета лептина подавляет выработку тестостерона. Наличие избыточной жировой ткани индуцирует синтез эстрадиола из тестостерона из-за избыточной продукции белой жировой тканью цитохрома P450.

Имеющиеся данные указывают, что недостаточная продолжительность сна влияет и на эректильную функцию мужчин [8, 31, 32]. Выдвинуто предположение, что у работающих в ночную смену мужчин эрекция хуже, чем у рабо-

тающих в дневные часы, что может быть следствием нарушения циркадных ритмов и короткой продолжительности сна на фоне дисфункций предстательной железы и яичек у мужчин [31]. Помимо этого среди мужчин, работающих в сменном режиме, мужчины с лучшим качеством сна имели меньше симптомов гипогонадизма и лучшую сексуальную функцию, чем мужчины с худшим качеством сна [32]. Лучшее качество сна связано с более высоким уровнем тестостерона, что проявляется улучшением эректильной функции, так как отрывочный сон может приводить к отсутствию I фазы быстрого сна, когда уровни тестостерона самые высокие [32, 33]. Отсроченным результатом комплексного влияния гормональных и метаболических изменений в организме мужчины с нарушенным сном является снижение репродуктивных возможностей, что из-за присоединения негативной психологической составляющей в значительной степени усугубляет общее состояние. Между тем наивно полагать, что многие экономически активные и работоспособные мужчины смогут отказаться от особенностей рабочего графика в угоду еще не развившимся заболеваниям. В связи с этим, на наш взгляд, клинически и патогенетически целесообразным является профилактическое использование Простатекса в качестве препарата, позволяющего снизить вероятность развития хронического воспаления и дисфункции простаты у мужчин с нарушенным сном еще до развития значимых структурно-функциональных изменений простаты.

Специалисты из Католического университета Кореи изучили влияние недостатка сна на гипоталамо-гипофизарную ось. Исследования проводились на 56 самцах крыс линии Wistar: 16 крыс подвергнуты 72-часовой депривации сна, а другие 16 крыс являлись контрольными, с которыми сравнивали гонадотропин-рилизинг гормоны, ФСГ, ЛГ, экспрессию мРНК киспептина в головном мозге, а также результаты иммуногистохимических исследований головного мозга и яичек. Для изучения влияния депривации сна на уровень тестостерона и последующее влияние на эректильную ткань другие 24 крысы разделили на 3 группы, где одну группу подвергали депривации сна, 2-ю тоже подвергали депривации сна, но дополнительно они получали тестостерон, и 3-я являлась контрольной. В этих группах измеряли уровень тестостерона и кортизола, а также экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота, нейрональной синтазы и NOX-2 в кавернозной ткани путем изменений уровней мРНК. Результаты показали, что острая депривация сна вызывает снижение уровня мелатонина, который играет важную роль как антиоксидант в половой системе мужчин и тем самым не останавливает накопление супероксида азота в кавернозной ткани и подавление активности синтазы оксида азота. Помимо этого ослабевание влияния мелатонина на гонадотропы вызывает повышение уровня ЛГ и снижение тестостерона. Данные механизмы становятся причиной развития вторичного гипогонадизма и эректильной дисфункции [34].

Нарушения жирового обмена и эректильная дисфункция

Адипоциты в жировой ткани синтезируют адипокины, способные изменять метаболические и эндокринные процессы, что тесно связывает ожирение и метаболический синдром с хроническим вялотекущим воспалительным процессом, при котором не сильно, но повышен С-реактивный белок [35]. Локализованное воспаление оказывает негативное влияние на мужскую репродуктивную систему, со временем вызывая бесплодие, а также приводит к инсулинорезистентности – важному механизму в развитии ожирения [36, 37]. Лептин опосредует активацию эндотелия и накопление макрофагов, тем самым усиливая воспаление [37]. Эти механизмы занимают важное место в патогенезе патологии предстательной железы вместе со снижением тестостерона

и прогестерона и увеличением содержания эстрогена. Помимо этого индуцированное метаболическим синдромом хроническое воспаление связано с низкодифференцированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы, что подтверждается ультразвуковыми признаками воспаления при субклиническом течении простатита и повышением семенных воспалительных цитокинов [35]. Таким образом, у мужчин с признаками абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и метаболическим синдромом только из-за наличия данных отклонений (без влияния всем привычных факторов агрессии против предстательной железы) будут развиваться хронический простатит и дисфункция простаты. В связи с этим логичным представляется коррекция и профилактика воспалительных явлений до их манифестации с помощью простатических пептидов (Простатекс), позволяющих избежать значимых изменений в органе и усугубления патогенеза метаболических расстройств за счет дальнейшего присоединения дисгормональных расстройств.

Метаболический синдром широко распространен во всем мире [38]. Китайские ученые в своем исследовании обнаружили связь между наличием метаболического синдрома, увеличением объема предстательной железы и последующим риском развития доброкачественной гиперплазии простаты [39]. Они проанализировали клинические данные 506 здоровых мужчин, которые проходили плановые обследования, и набрали 415 человек в группу из ранее обследованных мужчин через 4 года [39]. Другими исследователями изучены 8272 пациента, среди которых мужчин 3356 (40,6%) [20]. В полученных данных со статистической значимой разницей мужчины чаще подвержены метаболическому синдрому [20]. В этом же исследовании выявлено, что наибольший риск развития метаболического синдрома оказался у тех пациентов, которые спят менее 6 или более 9 ч [20]. Также существуют исследования, в результате которых сделан вывод о большем риске развития метаболического синдрома среди работающих посменно мужчин [40, 41]. Нарушение циркадных ритмов влияет на метаболизм и развитие метаболических заболеваний, так как регулирует суточные ритмы толерантности к глюкозе [42], т.е. снижение продолжительности сна ухудшает гликемический контроль и увеличивает риск инсулинорезистентности, диабета и ожирения.

Также проведены исследования пациентов с сахарным диабетом и отмечена важная роль мелатонина. Наблюдалось изменение экспрессии гена *MTNR1B*, вызванное ухудшением секреции инсулина и нарушением инсулинового ответа. У людей с сахарным диабетом 2-го типа наблюдалось снижение дневного и ночного уровня мелатонина в сыворотке крови в сравнении со здоровыми людьми [10]. Более того, здоровые люди с низким уровнем мелатонина в сыворотке крови имеют высокий фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа в отличие от людей с высоким уровнем мелатонина. Исследования на моделях животных показали, что мелатонин снижает некоторые осложнения сахарного диабета за счет снижения уровня глюкозы в крови [43, 44].

Заключение

Таким образом, сон играет ключевую роль в здоровье предстательной железы из-за тесной нейрогуморальной связи с системами метаболизма, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной осями, благодаря чему критически важно соблюдать здоровую гигиену сна для оптимального поддержания психического здоровья, снижения рисков осложнений течения заболеваний и рисков развития аденомы и рака предстательной железы. Между тем в современном ритме жизни при информационной и стрессовой нагрузке, бесспорно, многие органы нуждаются в адресной протекции,

которая помимо профилактики развития поражения определенной ткани позволяет избежать включения дополнительного патогенетического фактора в раскручивающийся маховик порочного круга патологического процесса. Ярким примером профилактики вягивания предстательной железы в подобный процесс является использование Простатекса, который на молекулярном, клеточном и органном уровне способствует сохранению функции и структуры органа, не позволяя усугубить общее состояние организма вовлечением простаты во взаимодействие патологических процессов, разносторонне происходящих в организме мужчин с нарушенными характеристиками сна.

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

1. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., и др. Тренды нарушения сна в 1988–2018 гг. среди населения 25–64 лет в России/Сибири (Международная программа ВОЗ 'MONICA-психосоциальная'). *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*. 2021;13(3):42-7 [Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Sleep disorder trends in 1988–2018 among the 25–64 years old population in Russia/Siberia (WHO MONICA Psychosocial study). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):42-7 (in Russian)].
2. Fabre B, Grosman H, Gonzalez D, et al. Prostate Cancer, High Cortisol Levels and Complex Hormonal Interaction. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3167-71.
3. Carvalho-Sousa CE, Pereira EP, Kinker GS, et al. Immune-pineal axis protects rat lungs exposed to polluted air. *J Pineal Res*. 2020;68:e12636.
4. Söderquist F, Hellström PM, Cunningham JL. Human gastroenteropancreatic expression of melatonin and its receptors MT1 and MT2. *PLoS One*. 2015;10:e0120195.
5. Alkozi HA, Wang X, Perez de Lara MJ, Pintor J. Presence of melanosin in human crystalline lens epithelial cells and its role in melatonin synthesis. *Exp Eye Res*. 2017;154:168-76.
6. Kratz EM, Piwowar A. Melatonin, advanced oxidation protein products and total antioxidant capacity as seminal parameters of prooxidant-antioxidant balance and their connection with expression of metalloproteinases in context of male fertility. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. 2017;68:659-68.
7. Bartke A. Male hamster reproductive endocrinology. In: *The Hamster, Reproduction and Behavior*. Ed HI Siegel. New York, 1985; p. 73-98.
8. Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, Henkel, R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia*. 2021;53:e13617.
9. Frungieri MB, Calandra RS, Rossi SP. Local Actions of Melatonin in Somatic Cells of the Testis. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1170. DOI:10.3390/ijms18061170
10. Rocha CS, Rato L, Martins AD, et al. Melatonin and male reproductive health: relevance of darkness and antioxidant properties. *Curr Mol Med*. 2015;15(4):299-311. DOI:10.2174/1566524015666150505155530
11. Anim-Koranteng C, Shah HE, Bhawnani N, et al. Melatonin – A New Prospect in Prostate and Breast Cancer Management. *Cureus*. 2021;13:e18124.
12. Wang SW, Tai HC, Tang CH, et al. Melatonin impedes prostate cancer metastasis by suppressing MMP-13 expression. *J Cell Physiol*. 2021;236:3979-90.
13. Melatonin: A pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways – Majidinia – 2017 – Journal of Pineal Research – Wiley Online Library. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12416>. Accessed: 23.10.2022.

14. Zharinov GM, Bogomolov OA, Chepurayna IV, et al. Melatonin increases overall survival of prostate cancer patients with poor prognosis after combined hormone radiation treatment. *Oncotarget*. 2020;11:3723-9.
15. Sigurdardottir LG, Markt SC, Rider JR, et al. Urinary Melatonin Levels, Sleep Disruption, and Risk of Prostate Cancer in Elderly Men. *Eur Urol*. 2015;67:191-4.
16. Scovell JM, Pastuszak AW, Slawin J, et al. Impaired Sleep Quality Is Associated With More Significant Lower Urinary Tract Symptoms in Male Shift Workers. *Urology*. 2017;99:197-202.
17. Sigalos JT, Kohn TP, Cartagenova L, et al. Shift Workers With Shift Work Disorder Have Worse Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology*. 2019;128:66-70.
18. Kohn TP, Kohn JR, Haney NM, et al. The effect of sleep on men's health. *Transl Androl Urol*. 2020;9:5178-5185.
19. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А., Стовбун С.В. Метаболический синдром и хронический простатит. *Проблемы репродукции*. 2020;26:141 [Kulchavenya EV, Breusov AA, Stovbun SV. Metabolic syndrome and chronic prostatitis. *Problemy Reproduktsii*. 2020;26:141 (in Russian)].
20. Fan L, Hao Z, Gao L, et al. Non-linear relationship between sleep duration and metabolic syndrome: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e18753.
21. Deng N, Haney NM, Kohn TP, et al. The Effect of Shift Work on Urogenital Disease: a Systematic Review. *Curr Urol Rep*. 2018;19:57.
22. Mohd Azmi NAS, Juliana N, Azmani S, et al. Cortisol on Circadian Rhythm and Its Effect on Cardiovascular System. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):676. DOI:10.3390/ijerph18020676
23. Markt SC, Flynn-Evans EE, Valdimarsdottir UA, et al. Sleep Duration and Disruption and Prostate Cancer Risk: a 23-Year Prospective Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25:302-8.
24. Markt SC, Grotta A, Nyren O, et al. Insufficient Sleep and Risk of Prostate Cancer in a Large Swedish Cohort. *Sleep*. 2015;38:1405-10.
25. Liu R, Wu S, Zhang B, et al. The association between sleep duration and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e21180.
26. Vaselkiv JB, Cheng I, Chowdhury-Paulino IM, et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and prostate cancer risk among men in the Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark. Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2022;31:688-91.
27. Zhang P, Zheng Y, Lv Y, et al. Melatonin protects the mouse testis against heat-induced damage. *Mol Hum Reprod*. 2020;26:65-79.
28. Huang B, Qian C, Ding C, et al. Fetal liver mesenchymal stem cells restore ovarian function in premature ovarian insufficiency by targeting MT1. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10:362.
29. Green A, Barak S, Shine L, et al. Exposure by males to light emitted from media devices at night is linked with decline of sperm quality and correlated with sleep quality measures. *Chronobiol Int*. 2020;37:414-24.
30. Deng N, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. The Relationship Between Shift Work and Men's Health. *Sex Med Rev*. 2018;6:446-56.
31. Rodriguez KM, Kohn TP, Kohn JR, et al. Shift Work Sleep Disorder and Night Shift Work Significantly Impair Erectile Function. *J Sex Med*. 2020;17:1687-93.
32. Pastuszak AW, Moon YM, Scovell J, et al. Poor Sleep Quality Predicts Hypogonadal Symptoms and Sexual Dysfunction in Male Non-Standard Shift Workers. *Urology*. 2017;102:121-5.
33. Xiong Y, Zhang FX, Zhang YC, et al. Genetically predicted insomnia causally increases the risk of erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2022. DOI:10.4103/aja202261
34. Lee DS, Choi JB, Sohn DW. Impact of Sleep Deprivation on the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis and Erectile Tissue. *J Sex Med*. 2019;16(1):5-16. DOI:10.1016/j.jsxm.2018.10.014
35. Leisegang K, Henkel R, Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 2019;82:e13178.
36. Fijak M, Pilatz A, Hedger MP, et al. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? *Hum Reprod Update*. 2018;24:416-41.
37. Castro AM, Macedo-de la Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Rev Médica Hosp Gen México*. 2017;80:101-5.
38. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:12.
39. Xia BW, Zhao SC, Chen ZP, et al. The underlying mechanism of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia and prostate volume. *Prostate*. 2020;80:481-90.
40. Dong C, Zeng H, Yang B, et al. The association between long-term night shift work and metabolic syndrome: a cross-sectional study of male railway workers in southwest China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22:263.
41. Watanabe K, Sakuraya A, Kawakami N, et al. Work-related psychosocial factors and metabolic syndrome onset among workers: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2018;19:1557-68.
42. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27.
43. Gorgun FM, Ozturk Z, Gumustas MK, Kokogu E. Melatonin administration affects plasma total sialic acid and lipid peroxidation levels in streptozotocin induced diabetic rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2002;65(10):695-700.
44. Baydas G, Canatan H, Turkoglu A. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Pineal Res*. 2002;32(4):225-30.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Клинические характеристики персистирующих головных болей после впервые возникшего ишемического инсульта (наблюдение 529 больных)

Е.Р. Лебедева^{✉1,2}, А.В. Ушенин^{1,2}, Д.В. Гилев³, Д. Олесен⁴

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²Международный центр лечения головных болей «Европа-Азия», Екатеринбург, Россия;

³ФГАУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия;

⁴Датский центр лечения головных болей, Университет Копенгагена, Копенгаген, Дания

Аннотация

Обоснование. Несмотря на то что персистирующие головные боли относятся к распространенному постинсультному болевому синдрому, эпидемиология и клинические особенности персистирующей головной боли после впервые возникшего ишемического инсульта не рассматривались ранее. Нет точных данных о том, как часто головная боль, связанная с инсультом, продолжается более 3 мес, т.е. соответствует критериям персистирующей головной боли, связанной с ишемическим инсультом, и каковы ее отличия. В связи с этим задачами нашего исследования стали: проанализировать встречаемость персистирующих головных болей после впервые возникшего ишемического инсульта; определить отличительные клинические характеристики, виды и типы персистирующих головных болей в сравнении с головными болями в начале инсульта.

Материалы и методы. В исследование включены 550 пациентов (средний возраст 63,1 года, 54% мужчин) с впервые возникшим ишемическим инсультом, из них 529 пациентов наблюдались не менее чем 3 мес после инсульта. Стандартизированные формы полуструктурированного интервью использовались для оценки этих головных болей во время профессиональных интервью по типу «лицом к лицу» в начале инсульта и через 3 мес после инсульта, проведено телефонное интервью врачом-неврологом.

Результаты. Через 3 мес после инсульта 55 (10,4%) из 529 пациентов имели персистирующие головные боли, связанные с ишемическим инсультом. Из них у 34 больных сохранялись головные боли нового типа, возникшие впервые при развитии инсульта, среди них преобладали мигреноподобные головные боли (n=20), значительно реже встречались головные боли по типу напряжения (n=9) и головные боли по типу громкоподобной боли (n=5). У 21 больного сохранялись головные боли с измененными характеристиками, у них преобладали головные боли по типу напряжения (n=16), а мигреноподобные головные боли встречались реже (n=5). Персистирующие головные боли после инсульта имели следующие характеристики по сравнению с головными болями в начале инсульта: сохранение выраженной интенсивности головных болей, постепенное уменьшение встречаемости сопровождающих симптомов (фото- и фонофобии; p=0,03), переход односторонних головных болей в двусторонние (p=0,004), наличие головных болей ≥15 дней в месяц у 30,9% пациентов.

Заключение. Персистирующие постинсультные головные боли представляют стойкий болевой синдром с выраженной интенсивностью и частотой приступов, что требует их дальнейшего изучения и создания руководств по их ведению.

Ключевые слова: головная боль после инсульта, персистирующая головная боль, инсульт, постинсультная боль, международная классификация головной боли

Для цитирования: Лебедева Е.Р., Ушенин А.В., Гилев Д.В., Олесен Д. Клинические характеристики персистирующих головных болей после впервые возникшего ишемического инсульта (наблюдение 529 больных). Consilium Medicum. 2022;24(11):823–827.

DOI: 10.26442/20751753.2022.11.201974

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Персистирующая постинсультная головная боль – это заболевание, недавно появившееся в Международной классификации головных болей (МКГБ). Эпидемиология и клинические особенности персистирующей головной боли после впервые возникшего ишемического инсульта не рассматривались ранее, несмотря на то что это распространенный постинсультный болевой синдром, поражающий одного из 5 пациентов с инсультом [1, 2]. Трудности анализа персистирующих головных болей после инсульта связаны с тем, что необходимо точно знать, когда развилась эта боль, возникла ли она впервые при возникновении инсульта или подобные головные боли существовали до инсульта. Кроме того, должны оцениваться только головные боли, связанные с инсультом, которые сохраняются не менее 3 мес после инсульта. Это является критерием диагностики персистирующих

головных болей МКГБ [3]. Проведенные ранее исследования, изучавшие распространенность постинсультной головной боли, не определяли время начала головной боли, что могло привести к включению пациентов с сопутствующими первичными головными болями, которые существовали до инсульта [4–6]. Кроме того, многие исследования включали пациентов с повторными инсультами, которые потенциально могли уже иметь персистирующие головные боли после первого инсульта.

Достаточно полная информация о персистирующей постинсультной головной боли получена из когорты пациентов в исследовании А. Hansen и соавт. [1, 2]. Однако это исследование включало не только ишемические инсульты, но и геморрагические инсульты, которые могут иметь свои особенности в развитии персистирующих головных болей. Таким образом, **целями** нашего **исследования** стали: про-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Лебедева Елена Разумовна** – д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО УГМУ, рук. Международного центра лечения головных болей «Европа-Азия». E-mail: cosmos@k66.ru; ORCID: 0000-0003-2463-7113

Ушенин Антон Владимирович – соискатель ФГБОУ ВО УГМУ, врач-невролог Международного центра лечения головных болей «Европа-Азия»

Гилев Денис Викторович – доц. ФГАУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина». ORCID: 0000-0003-1040-5696

Олесен Джес – д-р мед. наук, проф. Датского центра лечения головных болей Университета Копенгагена. ORCID: 0000-0002-6712-2702

[✉] **Elena R. Lebedeva** – D. Sci. (Med.), Ural State Medical University, International Headache Center “Europe-Asia”. E-mail: cosmos@k66.ru; ORCID: 0000-0003-2463-7113

Anton V. Ushenin – Applicant, Ural State Medical University, International Headache Center “Europe-Asia”

Denis V. Gilev – Assoc. Prof. of The First President of Russia Yeltsin Ural Federal University. ORCID: 0000-0003-1040-5696

Jes Olesen – D. Sci. (Med.), Prof., Danish Headache Center, University of Copenhagen. ORCID: 0000-0002-6712-2702

Clinical characteristics of persistent headaches after the first-ever ischemic stroke (follow-up of 529 patients)

Elena R. Lebedeva^{✉1,2}, Anton V. Ushenin^{1,2}, Denis V. Gilev³, Jes Olesen⁴

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²International Headache Center "Europe-Asia", Yekaterinburg, Russia;

³The First President of Russia Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia;

⁴Danish Headache Center, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Abstract

Background. Although persistent headaches are a common post-stroke pain syndrome, the epidemiology and clinical features of persistent headache after first-ever ischemic stroke have not been considered previously. There is no exact data on how often headache attributed to stroke persists for more than 3 months, i.e. meets the criteria for persistent headache after stroke and what are their distinctive clinical features. The tasks of our study were: to analyze the occurrence/incidence of persistent headaches after the first-ever ischemic stroke; to determine clinical characteristics and types of persistent headaches in comparison with headaches at the onset of stroke.

Materials and methods. The study included 550 patients (mean age 63.1 years, 54% men) with first-ever ischemic stroke, of which 529 patients were followed up for at least three months after the stroke. Standardized semi-structured interview forms were used to assess these headaches during professional face-to-face interviews at the onset of stroke and ≥ 3 months after the stroke using telephone interview by neurologist.

Results. Among 529 follow up patients 55 (10.4%) had persistent headaches after first-ever ischemic stroke. Among these 55 patients 34 patients had persistent new-type headaches which arose for the first time during the onset of stroke, they included predominated migraine-like headaches ($n=20$), tension-type-like headaches ($n=9$) and thunderclap-like headaches ($n=5$). 21 patients had persistent headaches with altered characteristics: predominated tension-type-like headaches ($n=16$), and less common migraine-like headaches ($n=5$). Persistent headaches after stroke had the following characteristics compared to headaches at onset of stroke: severe headache intensity, a gradual decrease of occurrence of accompanying symptoms (photo- and phonophobia; $p=0.03$), the transition of unilateral headaches in bilateral ($p=0.004$), the presence of headaches ≥ 15 days per month in 30.9% of the patients.

Conclusion. Persistent post-stroke headaches represent a persistent pain syndrome with severe intensity and frequency of attacks, which requires their further study and creation of guidelines for their management.

Keywords: headache after stroke, persistent headache, stroke, post-stroke pain, international classification of headache disorders

For citation: Lebedeva ER, Ushenin AV, Gilev DV, Olesen J. Clinical characteristics of persistent headaches after the first-ever ischemic stroke (follow-up of 529 patients). *Consilium Medicum*. 2022;24(11):823–827. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.201974

анализировать встречаемость персистирующих головных болей после впервые возникшего ишемического инсульта; определить отличительные клинические характеристики, виды и типы персистирующих головных болей в сравнении с головными болями в начале инсульта.

Материалы и методы

В исследование включены 550 пациентов (средний возраст 63,1 года, 54% мужчин) с впервые возникшим ишемическим инсультом при наличии свежего очага инфаркта по данным магнитно-резонансной томографии с диффузионно-взвешенными изображениями ($n=469$) или компьютерной томографии ($n=81$). Пациенты, включенные в исследование, не имели в анамнезе любых предыдущих острых нарушений мозгового кровообращения (в том числе транзиторных ишемических атак), других серьезных заболеваний нервной системы (опухоль мозга, черепно-мозговая травма, рассеянный склероз, эпилепсия, энцефалит, менингит и т.д.). Кроме того, пациенты не имели нарушений сознания, памяти и речи, препятствующих проведению интервью. Все пациенты проинтервьюированы специально обученным неврологом в течение первых суток после поступления с стационара, чаще всего в течение 2 ч.

Для определения клинических характеристик персистирующих головных болей после инсульта проведено телефонное интервью врачом-неврологом через 3 мес после развития впервые возникшего ишемического инсульта. При этом включены все пациенты, которые согласились на динамическое наблюдение, включая пациентов без головной боли, вызванной инсультом. В динамическом наблюдении участвовали 529 пациентов из 550 (21 пациент исключен в связи с отказом от дальнейшего наблюдения, утерянным контактом с пациентом, смертью).

Стандартизированные формы полуструктурированного интервью использовались для оценки головных болей в начале инсульта и через 3 мес после инсульта. Пациентов спрашивали, имеют ли они любую головную боль или нет,

имеет ли место та головная боль, которая развилась при развитии инсульта, просили охарактеризовать эту боль и выясняли, изменилась ли она или нет. Если головная боль исчезала, записывали дату ее исчезновения.

В процессе интервью оценивались следующие характеристики головной боли через 3 мес после инсульта:

- 1) количество приступов в месяц в течение 1-го месяца и через 1, 2 и 3 мес после инсульта;
- 2) интенсивность головной боли (слабая, умеренная, сильная) в течение 1, 2 и 3-го мес после инсульта;
- 3) характер головной боли (пульсирующая, давящая, другая);
- 4) локализация и сторона головной боли;
- 5) усиление боли при обычной физической активности;
- 6) сопровождающие симптомы (тошнота, рвота, фото- и фонофобия);
- 7) наличие ауры и ее симптомы (зрительные, чувствительные, речевые, моторные, др.).

Все характеристики головной боли при возникновении инсульта сравнивались с головной болью, возникшей через 3 мес после инсульта. Новый тип головной боли, возникший впервые в начале инсульта, головная боль с изменением и без изменения характеристик анализировались отдельно. Также отмечался тип головной боли (мигреноподобная, головная боль по типу напряжения и т.д.).

Персистирующая головная боль после инсульта определялась согласно МКГБ-3 как головная боль, которая возникла вследствие перенесенного ишемического инсульта и продолжалась не менее 3 мес.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ. Все респонденты информированы о цели исследования и подписали письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программ Stata (версия 14.0) и Microsoft Excel (2014). Основные

Рис. 1. Виды и типы головных болей, сохраняющихся более 3 мес после впервые возникшего ишемического инсульта.



Таблица 1. Типы головной боли, продолжающейся ≥3 мес после впервые перенесенного ишемического инсульта у 529 наблюдаемых пациентов

Типы головной боли	Число пациентов, абс. (%)
Предыдущая головная боль без изменения характеристик	6 (1,2)
Мигрень без ауры	3 (0,6)
Мигрень с аурой	0 (0)
Головная боль напряжения	3 (0,6)
Кластерная головная боль	0 (0)
Предыдущая головная боль с изменением характеристик	21 (4,0)
Мигреноподобная головная боль	5 (1,0)
Головная боль по типу напряжения	16 (3,0)
Головная боль по типу кластерной боли	0 (0)
Новый тип головной боли	34 (6,4)
Мигреноподобная головная боль	20 (3,8)
Головная боль по типу напряжения	9 (1,7)
Головная боль по типу кластерной	0 (0)
Головная боль по типу громоподобной	5 (0,9)

сравнения проводились между пациентами с ишемическим инсультом с головными болями и без головной боли. Для количественных переменных рассчитаны средние значения, а для качественных – проценты (долевое отношение). Также рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Статистически достоверные различия между частотой потенциальных факторов риска между пациентами с головной болью и без нее оценивались с помощью непарного t-критерия и критерия χ^2 . При этом различия считались статистически значимыми при наблюдаемом значении двухстороннего критерия меньшего уровня значимости, равного 0,05.

Кроме того, производился многофакторный регрессионный анализ (логит-регрессия) для определения факторов риска в совокупности, т.е. при прочих равных условиях. Статистически значимые переменные ($p < 0,05$ и $ОШ > 1$) включались в многофакторные модели для определения их независимой значимости после корректировки на наличие всех других переменных. Эти факторы анализировались у пациентов с инсультом при наличии и отсутствии головной боли.

Результаты

Результаты исследования показали, что 82 (14,9%) пациента (42 женщины и 40 мужчин) из 550 пациентов испытывали головную боль, связанную с впервые возникшим инсультом: 46 из них имели новый тип головной боли, 30 пациентов имели предыдущую головную боль с измененными характеристиками и у 6 пациентов отмечена предыдущая головная боль без изменения характеристик. Время развития и исчезновения головной боли, связанной с ишемическим инсультом, различается в зависимости от типа головной боли. Головная боль нового типа ($n=46$) развилась у всех больных одновременно с началом инсульта у 25 (54,3%) пациентов и продолжалась более 24 ч у 21 (45,7%) пациента. Предыдущие головные боли с измененными характеристиками ($n=30$) возникли в начале инсульта у 14 пациентов, и у 16 пациентов они развились в течение 24 ч после начала инсульта.

За время наблюдения за пациентами в течение 3 мес после инсульта 61 (11,6%) пациент (30 женщин и 31 мужчина, средний возраст 60,0) из 529 наблюдаемых пациентов испытывал головные боли: 34 больных имели новый тип боли, у 21 – головная боль с измененными характеристиками и у 6 пациентов – головная боль без каких-либо изменений (табл. 1, рис. 1). Учитывая то, что только новый тип головной боли и головная боль с измененными характеристиками относятся к головным болям, связанным с инсультом согласно диагностическим критериям [7], 55 пациентов (10,4% из 529) испытывали персистирующую головную боль, связанную с инсультом.

Изменения характеристик персистирующей головной боли в течение 3 мес (частота, интенсивность, сопровождающие симптомы, продолжительность, локализация) по сравнению с характеристиками головных болей в начале инсульта представлены в табл. 2.

Интенсивность персистирующей головной боли была практически без изменений по сравнению с началом инсульта. Сильная интенсивность головной боли сохранялась у 61,8% больных с новым типом головных болей ($p=0,6$) и у 42,9% больных с головными болями с измененными характеристиками ($p=0,3$). Персистирующая головная боль усиливалась при обычной физической нагрузке у 79,4% больных с новым видом головной боли ($p=0,2$) и у 71,4% с головными болями с измененными характеристиками ($p=0,5$). Продолжительность приступов персистирующей головной боли у большинства больных оказалась от 1 до 3 дней: у 61,8% пациентов с новым типом головной боли и у 57,1% с головными болями с измененными характеристиками. При этом наблюдалось незначительное увеличение продолжительности приступов головной боли по сравнению с началом инсульта.

Частота возникновения сопровождающих симптомов (фотофобия, фонофобия) значительно снизилась за 3 мес по сравнению с началом инсульта в обеих группах ($p=0,03$). Наличие односторонних головных болей (гемикрании) также уменьшилось за период 3 мес, особенно в случаях персистирующей головной боли нового типа. В большинстве случаев (79,4%) персистирующая головная боль нового типа стала двусторонней. Наиболее часто головные боли локализовались в лобно-височной области головы. Сторона инфаркта и сторона персистирующей головной боли не совпадали.

При сравнении изменений в частоте возникновения головной боли в течение периода 3 мес у некоторых пациентов наблюдалось постепенное уменьшение количества приступов (см. табл. 2). Однако у 26% пациентов с персистирующей головной болью нового типа и 38% пациентов с персистирующей головной болью с измененными характеристиками сохранялись хронические головные боли ≥ 15 дней в месяц.

Таблица 2. Изменения характеристик персистирующей головной боли в течение 3 мес после инсульта в сравнении с первоначальными характеристиками головных болей в начале впервые возникшего ишемического инсульта

Характеристики головной боли	Новый тип головной боли		p, ОШ, 95% ДИ	Головная боль с измененными характеристиками		p, ОШ, 95% ДИ
	головная боль в начале инсульта (n=46)	головная боль через 3 мес после инсульта (n=34)		головная боль в начале инсульта (n=30)	головная боль через 3 мес после инсульта (n=21)	
<i>Частота головной боли в месяц, абс. (%)</i>						
Первый месяц						
1–7-й день	*N/A	7 (20,6)		*N/A	4 (19,0)	
8–14-й день	*N/A	14 (41,2)		*N/A	9 (42,9)	
≥15-й день	*N/A	13 (38,2)		*N/A	8 (38,1)	
2-й месяц						
1–7-й день	*N/A	11 (32,4)		*N/A	5 (23,8)	
8–14-й день	*N/A	13 (38,2)		*N/A	8 (38,1)	
≥15-й день	*N/A	10 (29,4)		*N/A	8 (38,1)	
3-й месяц						
1–7-й день	*N/A	13 (38,2)		*N/A	6 (28,6)	
8–14-й день	*N/A	12 (35,3)		*N/A	7 (33,1)	
≥15-й день	*N/A	9 (26,5)		*N/A	8 (38,1)	
<i>Интенсивность, абс. (%)</i>						
Слабая	1 (2,2)	0 (0)	0,4	2 (6,7)	0 (0)	0,2
Умеренная	14 (30,4)	13 (38,2)	0,5	11 (36,7)	12 (57,1)	0,1
Сильная	31 (67,4)	21 (61,8)	0,6	17 (56,7)	9 (42,9)	0,3
<i>Продолжительность, абс. (%)</i>						
<1 ч	4 (8,7)	0 (0)	0,08	0 (0)	0 (0)	–
1–4 ч	1 (2,2)	0 (0)	0,4	0 (0)	0 (0)	–
5–23 ч	17 (37,0)	13 (38,2)	0,9	13 (43,3)	9 (42,9)	0,9
1–3 дня	24 (52,2)	21 (61,8)	0,4	17 (56,7)	12 (57,1)	0,9
Усиление при обычной физической нагрузке	31 (67,4)	27 (79,4)	0,2	24 (80,0)	15 (71,4)	0,5
<i>Сопровождающие симптомы, абс. (%)</i>						
Тошнота	22 (47,8)	18 (52,9)	0,7	9 (30,0)	10 (47,6)	0,2
Рвота	13 (28,3)	5 (14,7)	0,2	5 (16,7)	0 (0)	0,049
Фотофобия	15 (32,6)	5 (14,7)	0,07	9 (30,0)	1 (4,8)	0,03; 8,0; 1,0–33,7
Фонофобия	11 (23,9)	2 (5,9)	0,03; 5,0; 1,0–24,4	7 (23,3)	1 (4,8)	0,07
Наличие ауры	1 (2,2)	1 (2,9)	0,8	0 (0)	0 (0)	–
<i>Локализация головной боли, абс. (%)</i>						
Лобная	16 (34,8)	10 (29,4)	0,6	11 (36,7)	8 (38,1)	0,9
Височная	21 (45,7)	15 (44,1)	0,9	16 (53,3)	9 (42,9)	0,5
Лобно-височная	12 (26,1)	15 (44,1)	0,09	9 (30,0)	7 (33,3)	0,8
Затылочная	18 (39,1)	9 (26,5)	0,2	17 (56,7)	4 (19,0)	0,007; 4,4; 1,3–14,6
Теменная	16 (34,8)	3 (8,8)	0,007; 5,5; 1,5–20,9	7 (23,3)	1 (4,8)	0,07; 5,9; 0,7–50,6
Гемикрания	10 (21,7)	2 (5,9)	0,05; 4,4; 0,9–21,8	3 (10,0)	1 (4,8)	0,5
<i>Сторона, абс. (%)</i>						
Односторонняя	23 (50,0)	5 (14,7)	0,001; 5,8; 1,9–17,6	6 (20,0)	4 (19,0)	0,9
Справа	14 (30,4)	3 (8,8)	0,02; 4,5; 1,2–17,3	2 (6,7)	2 (9,5)	0,7
Слева	9 (19,6)	2 (5,9)	0,08	4 (13,3)	2 (9,5)	0,7
Двусторонняя	22 (47,8)	27 (79,4)	0,004; 0,2; 0,1–0,7	24 (80,0)	16 (76,2)	0,7
Меняется от одного приступа к другому	1 (2,2)	2 (5,9)	0,4	0 (0)	1 (4,8)	0,2

*N/A – неприемлемо.

Обсуждение

Встречаемость персистирующих головных болей в нашем исследовании составила 10,4%, что в целом соответствует предыдущим исследованиям, которые показали их распространенность от 7 до 23% со сроками наблюдения от 3 мес до 3 лет после инсульта [1, 2, 4–6, 8, 9].

В отличие от ранее проведенных исследований [1, 9–11] мы обнаружили одинаковое количество мигреноподобных головных болей (25/55) и головных болей по типу напря-

жения (25/55) у пациентов с персистирующими головными болями, однако среди персистирующих головных болей нового типа преобладали мигреноподобные головные боли. В других исследованиях показано преобладание головных болей напряжения [1, 9–11]. В одном исследовании продемонстрировано изменение характеристик персистирующих головных болей: мигреноподобные головные боли постепенно трансформировались в головные боли по типу напряжения почти у 1/2 пациентов при наблюдении более

1 года [10]. Авторы этого исследования предполагают, что инсульт оказывает модулирующее действие на головную боль у большинства больных, выживших после инсульта. Наше исследование также показало, что у пациентов наблюдается переход от односторонней головной боли к двусторонней, а также постепенное уменьшение выраженности сопровождающих симптомов (фото-, фонофобия). Мы можем объяснить это влиянием избыточного использования анальгетиков почти у 1/2 пациентов с персистирующими головными болями, что не описано ранее [12].

Проследить изменение характеристик персистирующей головной боли стало возможно благодаря включению в наше исследование пациентов с впервые возникшим инсультом и четкому описанию характеристик головной боли в начале инсульта, до инсульта, после инсульта и их сравнению. Другие исследования включали пациентов с ранее перенесенными инсультами, которые могли спровоцировать персистирующие головные боли, и эти боли могли сохраняться при повторном инсульте и влиять на оценку текущих головных болей [1, 10]. Кроме того, в отличие от предыдущих исследований [9, 11] мы не обнаружили преобладания существовавших до инсульта головных болей (мигрени или головной боли напряжения), а также женщин и лиц в возрасте <45 лет среди пациентов с персистирующими головными болями после инсульта. Это можно объяснить точным распознаванием текущих и предыдущих головных болей согласно основным принципам МКГБ-3 и включением в исследование пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом. Все это позволило повысить точность диагностики персистирующих головных болей после инсульта и выявить их отличительные клинические характеристики, включая тип и вид, а также оценить частоту головных болей и другие изменения в течение 3 мес наблюдения.

Подводя итог анализу результатов исследования, необходимо отметить следующее. В целом встречаемость персистирующих постинсультных головных болей сравнима с мигренью. Персистирующие головные боли отягощают состояние больных после инсульта из-за сохранения сильной интенсивности, длительной продолжительности приступов, развития хронических головных болей ≥ 15 дней в месяц и наличия избыточного использования анальгетиков для купирования приступов у 1/3 пациентов. Все это требует дальнейших исследований в их изучении и лечении для совершенствования ведения больных после инсульта.

Заключение

Персистирующие головные боли после инсульта представляют стойкий болевой синдром у 10,4% пациентов после инсульта. Они характеризуются преобладанием головных болей нового типа и среди них мигреноподобных головных болей, имеющих двустороннюю локализацию в лобно-височных областях головы, выраженную интенсивность и частоту приступов. Они требуют дальнейшего изучения и создания руководств по их ведению.

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 ав-

торы 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. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ (протокол №2 от 21 февраля 2014 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Ural State Medical University (protocol №2, February 21, 2014). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, et al. Development of persistent headache following stroke: a 3-year follow-up. *Cephalalgia*. 2015;35(5):399-409.
- Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, et al. Pain following stroke: a prospective study. *Eur J Pain*. 2012;16(8):1128-36.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
- Klit H, Finnerup NB, Overvad K, et al. Pain following stroke: a population-based follow-up study. *PLoS One*. 2011;6(11):e27607.
- Naess H, Lunde L, Brogger J, et al. Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study. *J Neurol*. 2010;257(9):1446-52.
- Jonsson AC, Lindgren I, Hallstrom B, et al. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(5):590-5.
- Lebedeva ER, Ushenin AV, Gurary NM, et al. Diagnostic criteria for acute headache attributed to ischemic stroke and for sentinel headache before ischemic stroke. *J Headache Pain*. 2022;23(1):11.
- Widar M, Samuelsson L, Karlsson-Tivenius S, et al. Long term pain conditions after stroke. *J Rehabil Med*. 2002;34:165-70.
- Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(1):e75-86.
- Carvalho Dias M, Martins T, Basilio G, et al. Headache at the chronic stage of ischemic stroke. *Headache*. 2020;60(3):607-14.
- Lai J, Harrison RA, Plecash A, Field TS. A narrative review of persistent post-stroke headache – A new entry in the international classification of headache disorders, 3rd ed. *Headache*. 2018;58(9):1442-53.
- Лебедева Е.Р., Ушенин А.В., Князева Я.А., Оlesen Е. Избыточное использование анальгетиков у пациентов с персистирующими головными болями после впервые возникшего ишемического инсульта. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(33):8-12 [Lebedeva YeR, Ushenin AV, Knyazeva YaA., Olesen Ye. Izbytochnoie ispol'zovaniye anal'getikov u patsientov s persistiruiushchimi golovnymi boliami posle vpervyie voznikshogo ishemicheskogo insul'ta. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2022;18(33):8-12 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2022

Остеоартропатия передней части грудной клетки

Н.В. Бунчук✉

Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль», Москва, Россия

Аннотация

Приведен обзор данных о своеобразном редком ревматологическом синдроме – остеоартропатии передней части грудной клетки (ОАПГК), для которой характерно воспалительное поражение костных, суставных и связочных структур, формирующих каркас передней части грудной клетки. ОАПГК является частью хронического небактериального остеомиелита (ХНО), который встречается как у взрослых, так и у детей и в ряде случаев может быть следствием генетических мутаций. Основу патологии составляет остейт (очаговое поражение грудины, ключиц и ребер с тенденцией к деструкции преимущественно суставных отделов и развитию пролиферации костной ткани – гиперостоз), артрит с возможным исходом в анкилоз, а также энтезит и лигаментит с развитием эктопической оссификации пораженных мягких тканей. У многих больных наблюдаются также однотипные дерматологические изменения: чаще всего ладонно-подошвенный пустулез, а иногда инверсные акне (гнойный гидраденит и шаровидные акне). В статье описаны характерные рентгенологические, скинтиграфические и МРТ-изменения опорно-двигательного аппарата. Разбирается классификация ХНО. Указываются заболевания, которые могут имитировать ОАПГК. Сообщается о методах лечения ХНО, в том числе бисфосфонатах и биологических препаратах.

Ключевые слова: остеоартропатия передней части грудной клетки, хронический небактериальный остеомиелит, пустулезная остеоартропатия, пустулезный артро-остейт, синдром SAPHO, ладонно-подошвенный пустулез

Для цитирования: Бунчук Н.В. Остеоартропатия передней части грудной клетки. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):828–834.

DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202030

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Osteoarthropathy of the front thorax

Nikolay V. Bunchuk✉

Academic Clinic of Neurology and Dentistry “Cecil”, Moscow, Russia

Abstract

This article reviews the data on a unique, rare rheumatologic syndrome – osteoarthropathy of the anterior thorax (OAA), characterized by inflammation of the bone, joint, and ligament structures that form the skeleton of the anterior thorax. OAA is part of chronic non-bacterial osteomyelitis, which occurs in adults and children and may be due to genetic mutations. The basis of this disorder is osteitis (focal lesion of the sternum, clavicles, and ribs with a tendency to the destruction of mainly articular parts and development of bone proliferation – hyperostosis), arthritis with possible ankylosis development, as well as enthesitis and ligamentitis with ectopic ossification of affected soft tissues. Many patients also show similar dermatological changes: commonly palmar and plantar pustulosis and sometimes acne inversa (purulent hidradenitis and globular acne). The article describes typical radiological, scintigraphic, and MRI changes in the musculoskeletal system. The classification of chronic non-bacterial osteomyelitis is reviewed. Diseases that may mimic OAA are listed. Treatments for chronic non-bacterial osteomyelitis, including bisphosphonates and biologics, are reported.

Keywords: osteoarthropathy of the anterior thorax, chronic non-bacterial osteomyelitis, pustular osteoarthropathy, pustular arthro-osteitis, SAPHO syndrome, palmar and plantar pustulosis

For citation: Bunchuk NV. Osteoarthropathy of the front thorax. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):828–834. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202030

Введение

В ревматологии известно немало признаков и симптомов, которые обнаруживаются при осмотре и имеют существенное или даже решающее диагностическое значение (являются «визитной карточкой» ряда болезней): ревматоидная кисть, палец в виде сосиски при псориазическом или реактивном артрите, подагрические тофусы в ушных раковинах, амимия, «кисет» вокруг рта и уменьшение апертуры рта при системной склеродермии, папулы Готтрона и «рука механика» при дерматомиозите, дигитальный артериит (очаговые некрозы кожи вокруг ногтевого ложа) при серопозитивном ревматоидном артрите и др. Этот список продолжает остеоартропатия передней части грудной клетки (ОАПГК) – своеобразный и запоминающийся симптомокомплекс (рис. 1).

ОАПГК – это клинический синдром, своеобразное по локализации воспаление опорно-двигательного аппарата: поражение верхней части грудины, сочленяющихся с ней ключиц и верхних ребер, грудино-ключичных, грудино-ре-

берных суставов, сустава между рукояткой и телом грудины и фиброзно-связочных структур этой области (рис. 2). Еще одна уникальная характеристика ОАПГК – поражение костной ткани – многоочаговый остейт с вовлечением как кортикального, так и трабекулярного отделов костей и развитием сначала деструкции, а затем избыточного костеобразования (остеосклероза и гиперостоза).

Клиническая картина

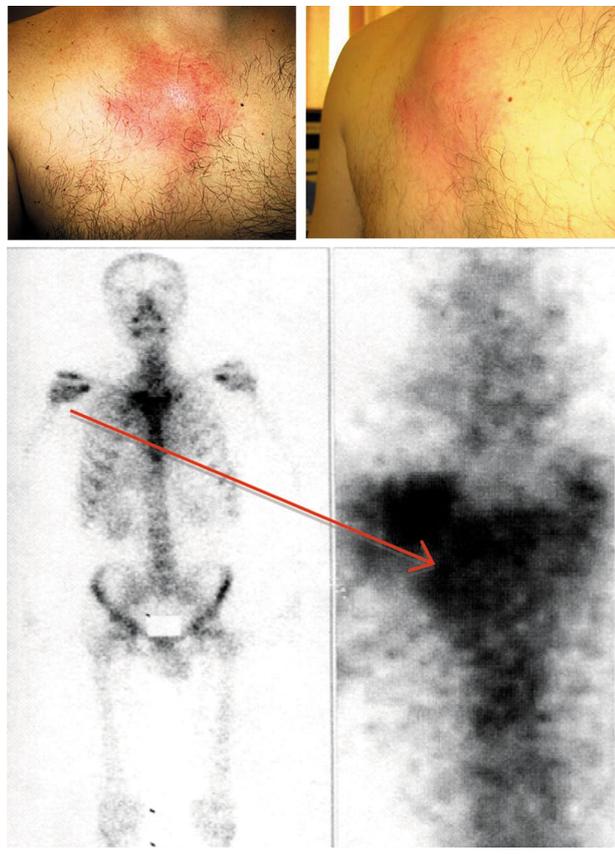
Основными клиническими симптомами ОАПГК являются боль и болезненная припухлость в «зоне декольте», распространяющаяся на рукоятку грудины и прилегающие к ней костно-суставные структуры и мягкие ткани. Отек может сопровождаться яркой («пылающей») гиперемией и гипертермией кожи. Боль нередко бывает стойкой и изнуряющей, так как пораженные структуры постоянно находятся в движении, участвуя в дыхании. Болевые ощущения могут приводить к ограничениям движений в плечевом поясе, становится больно пожимать плечами, поднимать

Информация об авторе / Information about the author

✉ Бунчук Николай Васильевич – д-р мед. наук, ревматолог, Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль». E-mail: nbunchuk@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4728-400X

✉ Nikolay V. Bunchuk – D. Sci. (Med.), Academic Clinic of Neurology and Dentistry “Cecil”. E-mail: nbunchuk@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4728-400X

Рис. 1. ОАПГК у пациента Н. (39 лет) с синдромом SAPHO: яркое воспаление в области грудины и соединяющихся с ней ключиц и ребер; выраженный отек подкожных тканей и гиперемия кожи (верхние фото). Сцинтиграфия скелета (^{99m}Tc , соединенный с фосфатами): значительное накопление РФП преимущественно в рукоятке и теле грудины, грудино-ключичных суставах (больше в правом) – картина «головой быка» (bull's head) – указано стрелкой. Очаговая гиперфиксация наблюдается также в латеральном отделе правой ключицы и головках плечевых костей (собственное наблюдение [1]).



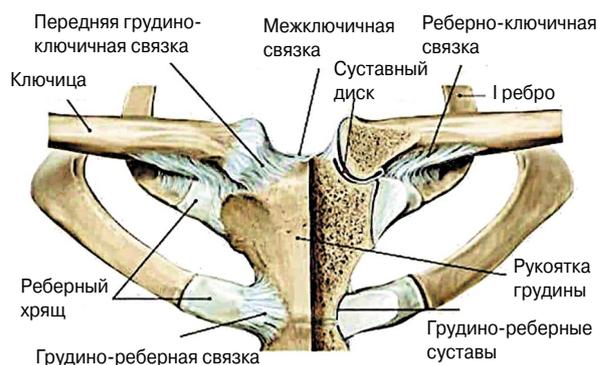
руки вверх через сторону, чихать и кашлять. Возможен артрит манубриостерального сустава – возникает болезненный плотный отек этой области. Воспаление редко переходит на нижнюю часть грудины и отдаленные от нее отделы грудной клетки. Изменения часто бывают двусторонними, но обычно несимметричны.

Клинические проявления чаще развиваются остро, но возможно и постепенное вовлечение в патологический процесс отдельных структур, когда формирование полной клинической картины растягивается на несколько месяцев. ОАПГК может возникнуть в любом возрасте, в том числе у детей и пожилых людей. Средний возраст начала этого синдрома составляет 30 лет. Несколько чаще заболевают женщины.

Лабораторные признаки

ОАПГК характеризуется не только остеоитом, но и артритом грудино-ключичных и грудино-реберных суставов с деструкцией и исходом в анкилоз, а также воспалением прилегающих мягких тканей (энтезит и лигаментит) с тенденцией к их кальцификации и оссификации [2]. Такое многокомпонентное поражение структур опорно-двигательного аппарата объясняет использование термина «остеоартропатия», хотя ряд авторов предпочитают называть этот симптомокомплекс артро-остеоитом [3]. Гистологические изменения неспецифичны, первоначально развивается преимущественно нейтрофильное воспаление, отек и остеобластическая костная резорбция; рано присоединяется реактивное

Рис. 2. Анатомические структуры, поражение которых типично для ОАПГК



костеобразование. В целом эти изменения неотличимы от бактериального остеомиелита, однако результаты микробиологических исследований биопсионного материала всегда отрицательны, за исключением единичных случаев выделения *Cutibacterium acnes*, считающихся контаминантами. На более поздних стадиях воспалительный инфильтрат представлен преимущественно Т-лимфоцитами, острота воспалительной реакции снижается, отмечается новообразование трабекул и фиброз костного мозга [4–6].

Проявлений общего характера, как правило, нет, в единичных случаях возможна лихорадка. Специфических лабораторных маркеров не найдено. Обычно повышаются показатели активности острофазового воспаления (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок). Частота HLA-B27 не повышена. Аутоантитела (ревматоидный, антинуклеарный фактор и др.) не выявляются [7–10].

Лучевая диагностика

Изменения опорно-двигательного аппарата, происходящие при ОАПГК, могут быть наглядно продемонстрированы с помощью различных визуализационных методов. Ранние изменения – отек костного мозга, мягких тканей и синовит – лучше всего обнаруживаются при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2, 10–12]. Детальный анализ МРТ у 71 пациента с синдромом SAPHO – синовит + акне + пустулез + гиперостоз + остеоит (сочетание ОАПГК с ладонно-подошвенным пустулезом – ЛПП или инверсными акне) показал, что триада этих ранних изменений наблюдалась соответственно у 89, 69 и 90% пациентов [12]. Отек костного мозга преобладал в рукоятке грудины, 1-х грудино-реберных суставах и ключицах. В верхней части тела грудины и грудино-ключичных суставах отек наблюдался примерно у 1/3 пациентов и намного реже найден в средней и нижней части тела грудины и 2–6-х грудино-реберных суставах (рис. 3). Изменения костей всегда сопровождались отеком прилегающих мягких тканей. Синовит (выпот) зарегистрирован преимущественно (у 76% пациентов) в грудино-ключичных суставах и реже (у 16% пациентов) – в грудино-реберных суставах.

Изменения на МРТ были несимметричны. Количество зон воспаления у одного пациента составляло в среднем $4,8 \pm 3,4$ (из 18 учитываемых) и варьировало от 1 до 17. Нередко обнаруживались утолщение мягких тканей, вызванное отеком, и воспалительные инфильтраты в ретро-стеральной области. Отек мягких тканей может быть выраженным и иногда приводит к сдавлению подключичных вен или имитирует лимфомы. Наряду с воспалением отмечались (при более длительном течении заболевания) и хронические (структурные) МРТ-изменения в виде оссификации реберно-ключичных, грудино-реберных и грудино-ключичных связок, гиперостоза ключиц и грудины, жировой инфильтрации костного мозга и формирования

костных мостиков. Было обращено внимание на высокую частоту (у 92% пациентов) разнообразных изменений I ребер (костный отек, оссификация хряща и перихондрия, гиперостоз) и расположенных рядом мягких тканей [2].

При ОАПГК демонстративна скинтиграфия скелета с технецием, связанным с фосфатными соединениями [13, 14]. Этот метод позволяет найти изменения уже на ранних стадиях и особенно целесообразен для скрининга бессимптомных зон поражения (позвоночник, метафизы длинных костей и др.), которые могут возникать у пациентов с синдромом SAPHO или хроническим небактериальным остеомиелитом. Для ОАПГК считается типичным преимущественное накопление радиофармпрепарата (РФП) в рукоятке грудины и грудино-ключичных суставах, напоминающее голову быка (симптом «головы быка»); см. рис. 1, но такая картина наблюдается редко. Большой диагностической ценностью обладает метод (^{18}F -FDG) ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ, позволяющий получить как скрининговую информацию распространенности патологического процесса, так и томографические подробности о зонах поражения [15]. Не менее информативна и МРТ всего тела [16].

Поскольку в развитии ОАПГК существенную роль играет остеит, диагностическую ценность имеют рентгеновские методы, особенно компьютерная томография (КТ) [2, 17, 18]. Первоначально выявляются литические изменения медиального отдела ключицы и периостальное образование костной ткани, быстро формируется оссификация реберно-ключичной связки. Затем присоединяются признаки артропатии манубриостерального, грудино-ключичных и грудино-реберных суставов (эрозии и расширение, затем сужение щели, остеосклероз сочленяющихся отделов); рис. 4, 5. Очаговая деструкция грудины, ключиц, передних отрезков ребер, а также пролиферация костной ткани в виде периостита, гиперостоза костей, их неравномерного склероза напоминают картину остеомиелита.

В дальнейшем наблюдается прогрессирование остеосклероза и гиперостоза пораженных костей, возможно развитие анкилоза суставов [18]. Для ОАПГК характерен также процесс кальцификации и оссификации воспаленных мягких тканей, связок, хрящей и ребер. Гиперостоз и остеосклероз ключиц сохраняются в течение многих лет, постепенно распространяясь на латеральные отделы [2].

Пролиферация костной ткани считается главной особенностью патологического процесса, отмечающегося при ОАПГК, что послужило основанием для еще одного синонима этого синдрома: грудино-реберно-ключичный гиперостоз – ГРКГ (sternocostoclavicular hyperostosis) [19]. Типично хроническое течение с обострениями и ремиссиями, возникающими как спонтанно, так и под влиянием лечения. Серьезные осложнения (нарушения функции, требующие ортопедической помощи) встречаются редко [7].

Дифференциальная диагностика

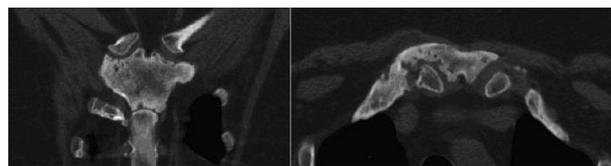
ОАПГК во врачебной практике встречается редко, и хотя со времени описания этого синдрома прошло не менее 50 лет и опубликовано большое количество наблюдений, диагностика по-прежнему вызывает трудности и, как правило, задерживается на несколько лет (по данным А. Ramautar и соавт. [7], в среднем на 5 лет). Диагностика обычно облегчается и ускоряется, если у пациента выявляется один из двух дерматозов, которые закономерно сопутствуют ОАПГК, – ЛПП или акне (обычно осложненные, *acne conglobata*, или гнойный гидраденит). ЛПП наблюдается примерно у 30% пациентов с ОАПГК [7], а акне – реже (8%) [7], эти дерматозы могут предшествовать остеоарткулярным проявлениям, возникать одновременно с ними или присоединяться позже.

ЛПП характеризуется скоплениями стерильных пустул исключительно на ладонях и подошвах (рис. 6). На ладонях изменения обнаруживаются преимущественно в области

Рис. 3. МРТ (режим T2 STIR) пациентки (Г., 27 лет) с ОАПГК (синдром SAPHO). Отек костного мозга рукоятки и тела грудины, медиальных отделов II и III ребер; выпот в полости манубриостерального сустава (собственное наблюдение).



Рис. 4. КТ передне-верхней части грудной клетки пациентки П., 54 года, с ОАПГК (синдром SAPHO). Слева (коронарная плоскость): эрозивное сочленение рукоятки с телом грудины, а также сочленений рукоятки с ключицами (слева с расширением щели); неравномерный остеосклероз рукоятки. Справа (аксиальная плоскость): деструкция и частичный анкилоз грудино-ключичного сочленения, расширение (гиперостоз) и перестройка костной структуры медиального отдела правой ключицы (собственное наблюдение [1]).



возвышения большого пальца и мизинца, а на подошвах – по боковой поверхности, на боковой и задней поверхности пяток, реже – в области подъема стоп. Размер пустул небольшой, их диаметр не превышает 0,5 см, они часто двусторонние, возникают на эритематозном основании, могут сопровождаться десквамацией эпидермиса, трещинами, гиперкератозом. Свойственна тенденция к кровоточивости и местным болям. Пустулы могут заживать через несколько дней с образованием коричневых макул и/или гиперкератотических бляшек, напоминающих обыкновенный псориаз, но нередко отмечается рецидивирующее течение дерматита на протяжении всей жизни пациента. Пустулезные элементы в редких случаях могут возникать в других регионах тела, например на предплечьях, тыле стоп, голених, в области коленных суставов и на ягодицах. У части пациентов с ЛПП возникают изменения ногтей, неотличимые от псориазических.

ЛПП считается хроническим воспалительным заболеванием из группы нейтрофильных дерматозов, в которую также входят синдром Свита, гангренозная пиодермия, болезнь Бехчета (ее слизисто-кожные проявления) и ряд других болезней. Эти заболевания объединены наличием

Рис. 5. КТ области грудины (аксиальная плоскость) пациента Н., 39 лет, с ОАПГК (синдром SAPHO): деструкция сочленения между II правым ребром и грудиной, очаговая оссификация хряща сочленения между II левым ребром и грудиной, неравномерный остеосклероз и периостит тела грудины, выраженный отек мягких тканей кпереди от грудины (собственное наблюдение).

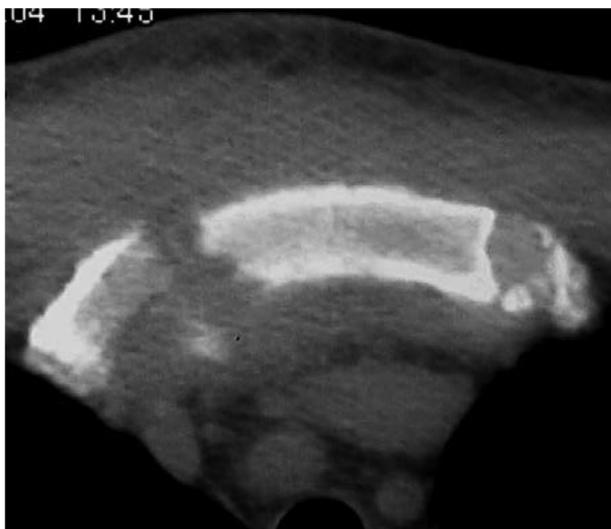


Рис. 6. ЛПП у пациентки С., 27 лет, с синдромом SAPHO (собственное наблюдение).



стерильного, преимущественно нейтрофильного инфильтрата, выявляемого гистологически. Пустулы при ЛПП стерильны, бактерий (в том числе *Propionibacterium acnes*) в них не содержится.

ОАПГК развивается примерно у 20–30% пациентов с ЛПП. ОАПГК может присоединяться к уже существующим кожным изменениям (чаще), начинаться одновременно с ними или возникать через разный срок (иногда через много лет) после развития ЛПП [20]. Иногда костно-суставные проблемы опережают пустулез. Четкая связь активности дерматита с активностью остеоартропатии наблюдается редко. Хотя ЛПП – хроническое заболевание, но папулы не всегда бывают заметными, тем более на подошвах стоп, изменения кожи в отдельные периоды времени могут выглядеть как гиперкератоз и растрескивание кожи, поэтому необходим активный расспрос и осмотр пациентов.

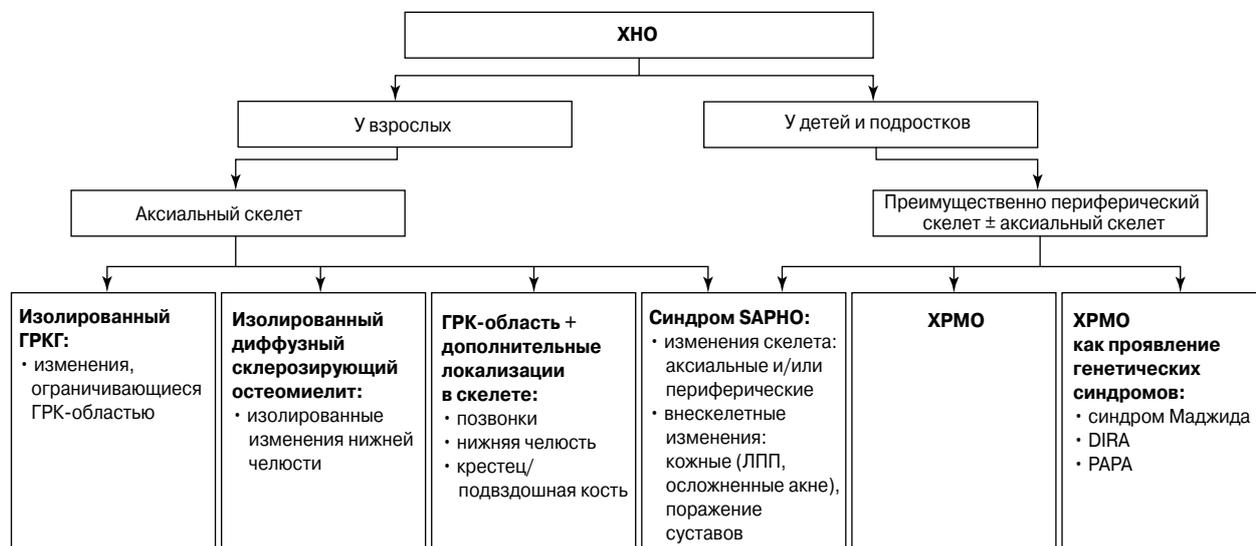
Следует заметить, что пустулез ладоней и подошв может отмечаться у пациентов с простым (бляшечным) псориазом других локализаций (псориатический пустулез ладоней и подошв), и у таких пациентов возможно развитие псориатического артрита/спондилоартрита, в том числе с поражением структур передней части грудной клетки [21].

Целесообразно отличать ЛПП от пустулезного локального акродерматита Аллопо (Hallopeau), которому свойственны пустулы, локализующиеся исключительно на коже дистальных отделов пальцев кистей и стоп, около ногтевого ложа. Нередко возникает онихопатия, напоминающая псориатическую. У пациентов с этим дерматозом описан псориатический артрит, в том числе с поражением дистальных межфаланговых суставов; ОАПГК не типична [22].

Важно иметь в виду, что ОАПГК не является самостоятельным заболеванием и представляет собой, скорее всего, один из клинических вариантов **хронического небактериального остеомиелита** (ХНО) – аутовоспалительной неинфекционной болезни костей. ХНО описан в 1972 г. [23]. Помимо ОАПГК выделяют (рис. 7) вариант ХНО с изолированным поражением нижней челюсти (**изолированный диффузный склерозирующий остеомиелит нижней челюсти**) и вариант с множественными очагами поражения (**хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит – ХРМО**) [7]. Этот последний вариант чаще наблюдается у детей, для него характерно преимущественное поражение метафизов длинных трубчатых костей. ХНО описан и у взрослых [7], его особенностями считаются преобладание изменений не в периферическом скелете, а в переднем отделе грудной клетки, а дополнительные изменения чаще находят в позвоночнике и нижней челюсти.

Практическое значение этой классификации состоит в том, что у каждого пациента с ОАПГК нужно оценивать

Рис. 7. Клиническая классификация ХНО у детей и взрослых [7].



Примечание. ГРК – грудино-реберно-ключичный.

возможность существования (развития в будущем) изменений опорно-двигательного аппарата вне передней грудной клетки. В первую очередь это позвоночник и крестцово-подвздошные суставы. У взрослых пациентов с ХНО довольно часто существуют жалобы на боли и ограничения движений в тех или иных отделах позвоночника, а также в области сакроилиальных суставов.

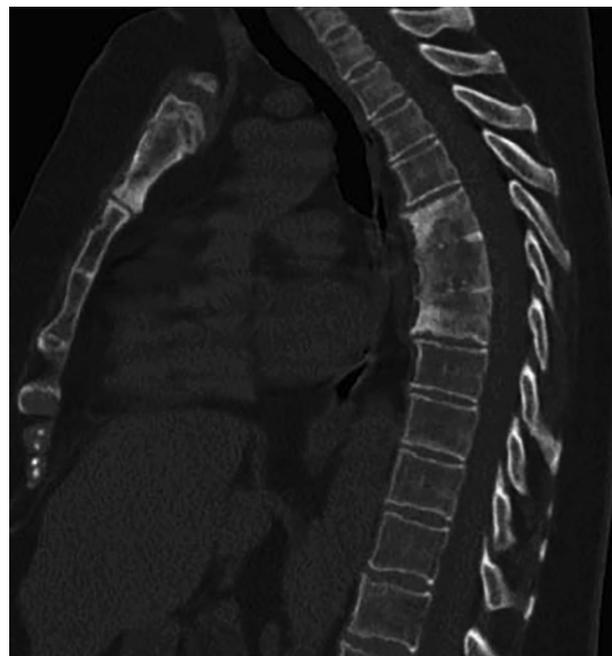
А. Ramautar и соавт., наблюдавшие большое число взрослых пациентов с ХНО и поражением переднего отдела грудной клетки (n=213), установили, что у 72% пациентов имел место ГРКГ, а у остальных 59 пациентов отмечались дополнительные изменения в аксиальном скелете. Эти изменения по данным скинтиграфии наблюдались в основном в позвоночнике (у 40 пациентов), клинические же проявления (жалобы на боли) – в 2 раза реже. Изменения периферических суставов отмечались редко (только у 4 пациентов – 1,9%). В этом исследовании отмечена значительная частота остейта в нижней челюсти (у 20 пациентов – 35%) [7].

По данным X. Sun и соавт., при обследовании 26 пациентов с синдромом SAPHO жалобы на боли в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника отмечались соответственно в 23, 46 и 81%. Гиперфиксация РФП (^{99m}Tc) в позвоночнике зарегистрирована несколько реже, в общей сложности у 66% пациентов (в шейном – у 16%, в грудном – у 44%, в поясничном отделе – у 60%). В крестцово-подвздошных суставах скинтиграфические изменения отмечались у 32% пациентов. Проведение через некоторый интервал времени у этих пациентов ПЭТ/КТ с использованием ^{18}F -FDG показало хорошее совпадение результатов этих двух изотопных исследований [15].

Могут быть найдены и рентгенологические изменения позвоночника в виде остесклероза замыкательных пластинок, развития энтезофитов или синдесмофитов, клиновидных деформаций тел и (редко) анкилозирования тел позвонков (рис. 8). Эти изменения обычно ограничены одним сегментом, но иногда распространяются на несколько соседних позвонков. Они напоминают изменения, свойственные анкилозирующему спондилиту, но не бывают столь распространенными [2, 8]. Сакроилиит разных рентгенологических стадий диагностируется у 13–52% пациентов с синдромом SAPHO. На МРТ можно обнаружить признаки переднего и заднего спондилита, артрита дугоотростчатых суставов и активного сакроилиита [2, 10, 24].

В приведенной выше классификации выделен синдром SAPHO. Он описан французскими ревматологами в 1987 г. [25], наблюдавшими сочетание ОАПГК не только с ЛПП, но и с акне (как правило, тяжелыми формам, такими как шаровидные акне и гнойный гидраденит). Название образовано путем объединения первых букв следующих англоязычных терминов: синовит (Synovitis; первоначально буква «S» обозначала синдром – Syndrome), акне (Acne), пустулез (Pustulosis), гиперостоз (Hyperostosis), остейт (Osteitis) и предложено французскими ревматологами. В целом клиническая картина и визуализационные данные синдрома SAPHO не отличаются от пустулезного артроостейта японских авторов. Частота поражения структур переднего отдела грудной клетки у пациентов с синдромом SAPHO при наличии акне и у пациентов с пустулезным артро-остейтом примерно одинакова, поэтому выделение этого синдрома (как и термина «пустулезный артро-остейт»), на наш взгляд, не имеет большого смысла. Некоторые авторы, правда, считают, что отличительной чертой синдрома SAPHO является относительно частое развитие артрита периферических суставов, что не свойственно другим формам ХНО. По данным метаанализа исследований, в которые включены 642 взрослых пациента с ХНО (при наличии ОАПГК), периферический артрит имел место в 24% случаев [9]. Сообщается в основном о моноартрите или олигоартрите различных суставов, в том числе мелких

Рис. 8. КТ грудной клетки (сагиттальная плоскость) пациентки П., 54 года, с ОАПГК (синдром SAPHO). Определяются изменения грудного отдела позвоночника: клиновидная деформация и сращение тел Th_{VI} , Th_{VII} и Th_{VIII} , эрозивное поражение верхней замыкательной пластинки Th_{VI} и нижней замыкательной пластинки Th_{VIII} , неровность передней поверхности тел, многочисленные участки просветления костной ткани в телах Th_{VI} , Th_{VII} и Th_{VIII} , обширные зоны остесклероза в телах Th_{VI} и Th_{VIII} , краевые передние остеофиты. Также заметна деформация рукоятки грудины с расширением (гиперостоз) и фрагментацией верхней ее части и зонами просветления и склероза в нижней части (собственное наблюдение [1]).



суставов кистей и стоп, иногда даже дистальных межфаланговых. Полиартрит и дактилит редки. Рентгенологические изменения суставов обычно отсутствуют. Японские авторы указывали на развитие периферического артрита у 17 из 52 (32%) пациентов с пустулезным артро-остейтом; чаще воспалялись ключично-акромиальные суставы, у нескольких пациентов наблюдались изменения пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, а в единичных случаях – локтевых, коленных, тазобедренных и голеностопных суставов [3].

Применительно к проблеме ХНО, в том числе и при ОАПГК, нужно принимать во внимание еще несколько клинически важных аспектов.

В последние годы установлено, что ХНО может быть одним из проявлений некоторых моногенных аутовоспалительных заболеваний, особенно синдрома Маджида и синдрома DIRA (deficiency of the IL-1 receptor antagonist – дефицит антагониста рецептора ИЛ-1) [26]. **Синдром Маджида** (Majeed) описан в 1989 г., вызывается мутацией гена *LPIN2*, кодирующего белок липин-2. Развивается в раннем детском возрасте. Помимо ХНО (чаще в форме хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита с преимущественным поражением длинных трубчатых костей), типично наличие хронической микроцитарной гипохромной анемии и (у части пациентов) нейтрофильных дерматозов (ЛПП, синдром Свита и гангренозная пиодермия). Нередко наблюдаются также рецидивирующая лихорадка и гепатоспленомегалия. Наследуется рецессивно. Имеется возможность генетической диагностики – выявления мутации гена *LPIN2* [27].

Синдром DIRA – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена *IL1RN*, который кодирует белок-антагонист рецептора интерлейкина (ИЛ)-1. Дефи-

цит этого антагониста приводит к увеличению активности ИЛ-1, обладающего провоспалительным действием. Заболевание описано в 2009 г., начинается, как правило, в раннем детском возрасте (известны отдельные случаи и более позднего начала) и проявляется хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом, пустулезной кожной сыпью, поражением легких и центральной нервной системы. Имеется возможность генетической диагностики (выявление мутаций гена *IL1RN*) [28]. ХНО возможен еще при одном генетическом аутовоспалительном заболевании – **синдроме PAPA** (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne) – аутовоспалительный синдром, характеризующийся комбинацией стерильного эрозивного артрита, осложненных акне и гангренозной пиодермии, обусловленный мутациями гена белка PSTPIP1. Характеризуется сочетанием рецидивирующего, «пиогенного» артрита (на самом деле развивается острый, ярко воспалительный, но стерильный артрит), а также гангренозной пиодермии и осложненных акне. Имеется возможность генетической диагностики.

Известно, ХНО (и ОАПГК) примерно у 20% пациентов могут сочетаться с другими хроническими воспалительными заболеваниями, чаще всего с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом [29].

Как уже говорилось, диагностика ОАПГК обычно запаздывает. Чаще всего это объясняется недостаточной информированностью врачей. Но в ряде случаев возникают трудности при разграничении ОАПГК и локального поражения этих же анатомических структур при других заболеваниях: опухолях, инфекциях, травмах [30]. В этих случаях обычно нет полной клинической и визуализационной картины ОАПГК, а отмечаются лишь отдельные элементы, напоминающие эту патологию. В трудных ситуациях требуется всесторонняя визуализация и морфологическое исследование. Синдром Титце является перихондритом суставных участков одного или нескольких верхних ребер, не сопровождается рентгенологическими и МРТ-изменениями, характерными для остейта при ОАПГК и не прогрессирует.

При ХНО (и ОАПГК) имеются отдельные проявления, которые свойственны спондилоартритам, в первую очередь псориатическому артриту/спондилоартриту, а также анкилозирующему спондилиту. При этих заболеваниях нередко наблюдается поражение грудино-ключичных, ключично-акромиальных суставов, манубриостерального сочленения, иногда с развитием деструкции [31]. На МРТ могут обнаруживаться отдельные воспалительные изменения энтезисов и костной ткани (отек анатомических структур передней части грудной клетки [32]). Но при спондилоартритах не возникают типичные для ОАПГК деструкция и гиперостоз костей, кальциноз и оссификация мягких тканей передней грудной клетки, нехарактерно поражение грудино-реберных сочленений. При ОАПГК периферический артрит, если отмечается, то не становится стойкой и прогрессирующей проблемой, как при спондилоартритах. При ХНО возможен сакроилит и спондилит, но вертебральные нарушения, как правило, локальны и не прогрессируют в такой степени, как при анкилозирующем спондилите [33]. Затруднения в дифференциальной диагностике обычно разрешаются в процессе наблюдения за эволюцией проявлений [34].

Основные принципы лечения

Лечение большинства пациентов с заболеваниями, сопровождающимися ОАПГК, проводится поэтапно. Сначала пытаются помочь пациентам, применяя нестероидные противовоспалительные препараты или кортикостероиды в небольших дозах внутрь [35]. Если в качестве триггерного фактора ОАПГК выявляется очаговая инфекция, используют антибиотики [36, 37]. Антибиотики (тетрациклины, клиндамицин и азитромицин) могут быть успешны в от-

ношении акне. Описаны случаи яркого лечебного эффекта тонзилэктомии в отношении как ЛПП, так и остеоартропатии у пациентов с синдромом SAPHO и хроническим тонзиллитом [38].

На следующем этапе используют синтетические противоревматоидные средства (метотрексат, лефлуномид и сульфасалазин) в дозах и режимах, которые применяются при ревматоидном артрите [39, 40]. Альтернативой считаются бисфосфонаты, которые, помимо антиостеорезорбирующего действия, обладают некоторым противовоспалительным эффектом. Чаще рекомендуются препараты для парентерального применения, преимущественно памидронат (в дозе 1 мг/кг 1 раз в мес или в той же дозе в течение 3 последовательных дней каждые 3 мес) [39, 41–43]. Известны единичные сообщения об эффективности внутривенных инфузий золендроновой кислоты (5 мг 1 раз в 6–12 мес) [44]. Существуют немногочисленные публикации об эффективности при ОАПГК апремиласта (ингибитора фосфодиэстеразы) [45].

В случае резистентности к указанным методам лечения или при неэффективности достижения как можно более быстрого эффекта у пациентов с выраженным остейтом/артритом и/или дерматитом прибегают к биологическим препаратам. Наибольший опыт накоплен в отношении ингибиторов фактора некроза опухоли α (инфликсимаб, адалимумаб и др.) [46]. Успешные результаты также получены в результате использования ингибиторов ИЛ-17/23 (секукинумаб). Тоцилизумаб (ингибитор ИЛ-6) оказался неэффективен [47]. Опубликованы положительные результаты применения при синдроме SAPHO ингибитора янус-киназы тофацитиниба [48]. Обычно требуется длительная поддерживающая терапия. Вследствие редкости заболевания оценка указанных выше препаратов в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях не проводилась.

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 автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's 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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

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

Литература/References

1. Тюхова Е.Ю., Боцкова А.Г., Братыгина Е.А., Бунчук Н.В. Синдром SAPHO: описание двух наблюдений. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(5):77-82 [Tikhova E, Bochkova AG, Bratygina EA, Bunchuk NV. Sindrom SAPHO: opisaniye dvukh nabludenii. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2009;47(5):77-82 (in Russian)].
2. Jurik AG, Klicman RF, Simoni P, et al. SAPHO and CRMO: The Value of Imaging. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2018;22(2):207-24. DOI:10.1055/s-0038-1639469
3. Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. *Ann Rheum Dis*. 1981;40(6):547-53. DOI:10.1136/ard.40.6.547
4. Björkstén B, Boquist L. Histopathological aspects of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br*. 1980;62(3):376-80. DOI:10.1302/0301-620X.62B3.7410472

5. Reith JD, Bauer TW, Schils JP. Osseous manifestations of SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(11):1368-77. DOI:10.1097/0000478-199611000-00008
6. Hedrich CM, Morbach H, Reiser C, Girschick HJ. New insights into adult and paediatric chronic non-bacterial osteomyelitis CNO. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(9):52. DOI:10.1007/s11926-020-00928-1
7. Ramautar AI, Appelman-Dijkstra NM, Lakerveld S, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis of the sternocostoclavicular region in adults: a single-center Dutch cohort study. *JBMR Plus.* 2021;5(5):e10490. DOI:10.1002/jbm4.10490
8. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, et al. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(3):254-65. DOI:10.1016/j.semarthrit.2012.05.006
9. Leerling A, Dekkers O, Appelman-Dijkstra N, Winter E. Clinical and therapeutic diversity in adult chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) of the sternocostoclavicular region: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(5):1810-8. DOI:10.1093/rheumatology/keac443
10. Liu S, Tang M, Cao Y, Li C. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20912865. DOI:10.1177/1759720X20912865
11. Yu M, Cao Y, Li J, et al. Anterior chest wall in SAPHO syndrome: magnetic resonance imaging findings. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):216. DOI:10.1186/s13075-020-02309-6
12. Arnoldi AP, Schlett CL, Douis H, et al. Whole-body MRI in patients with non-bacterial osteitis: radiological findings and correlation with clinical data. *Eur Radiol.* 2017;27(06):2391-9.
13. Freyschmidt J, Sternberg A. The bullhead sign: scintigraphic pattern of sternocostoclavicular hyperostosis and pustulotic arthroosteitis. *Eur Radiol.* 1998;8(05):807-2.
14. Mandell GA, Contreras SJ, Conard K, et al. Bone scintigraphy in the detection of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Nucl Med.* 1998;39(10):1778-83.
15. Sun X, Li C, Cao Y, et al. F-18 FDG PET/CT in 26 patients with SAPHO syndrome: a new vision of clinical and bone scintigraphy correlation. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):120. DOI:10.1186/s13018-018-0795-0
16. Voit AM, Arnoldi AP, Douis H, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical long term assessment may underestimate activity. *J Rheumatol.* 2015;42(08):1455-62.
17. Earwaker JW, Cotten A. SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings. *Skeletal Radiol.* 2003;32(06):311-27.
18. Sonozaki H, Azuma A, Okai K, et al. Clinical features of 22 cases with "inter-sterno-costo-clavicular ossification": A new rheumatic syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg (1978).* 1979;95(1-2):13-22. DOI:10.1007/BF00379164
19. Chigira M, Shimizu T. Computed tomographic appearances of sternocostoclavicular hyperostosis. *Skeletal Radiol.* 1989;18(5):347-52. DOI:10.1007/BF00361423
20. Yamamoto T, Hiraiwa T, Tobita R, et al. Characteristics of Japanese patients with pustulotic arthro-osteitis associated with palmoplantar pustulosis: a multicenter study. *Int J Dermatol.* 2020;59(4):441-4. DOI:10.1111/ijd.14788
21. Mejjad O, Daragon A, Louvel JP, et al. Osteoarticular manifestations of pustulosis palmaris et plantaris and of psoriasis: two distinct entities. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(3):177-80. DOI:10.1136/ard.55.3.177
22. Duffin KC, Bachelez H, Mease PJ, et al. Pustular Psoriasis and Associated Musculoskeletal Disorders. *J Rheumatol Suppl.* 2021;97:34-8. DOI:10.3899/jrheum.201673
23. Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris).* 1972;15(3):329-42. Multiple languages. PMID: 4403064.
24. Takeuchi S, Hanakita J, Takahashi T, et al. Destructive spondylodiscitis associated with SAPHO syndrome: A case report and literature review. *Surg Neurol Int.* 2022;13:345. DOI:10.25259/SNI_626_2022
25. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, et al. Acnepustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1989;54:187-96.
26. Efthimiou P, Petryna O, Nakasato P, Kontzias A. New insights on multigenic autoimmune-inflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X22117880. DOI:10.1177/1759720X22117880
27. Ferguson PJ, El-Shanti H. Majeed Syndrome: A Review of the Clinical, Genetic and Immunologic Features. *Biomolecules.* 2021;11(3):367. DOI:10.3390/biom11030367
28. Li Y, Yu M, Lu M. Pathophysiology, clinical manifestations and current management of IL-1 mediated monogenic systemic autoinflammatory diseases, a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20(1):90. DOI:10.1186/s12969-022-00728-0
29. Koryllou A, Mejri M, Theodoropoulou K, et al. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Children. *Children (Basel).* 2021;8(7):551. DOI:10.3390/children8070551
30. Theumann NH, So A, Mouhsine E, et al. SAPHO syndrome masquerading as metastatic bone disease. *Australas Radiol.* 2005;49(5):418-21. DOI:10.1111/j.1440-1673.2005.01475.x
31. Jurik AG. Anterior chest wall involvement in seronegative arthritides. A study of the frequency of changes at radiography. *Rheumatol Int.* 1992;12(1):7-11. DOI:10.1007/BF00246870
32. Weber U, Lambert RG, Rufibach K, et al. Anterior chest wall inflammation by whole-body magnetic resonance imaging in patients with spondyloarthritis: lack of association between clinical and imaging findings in a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R3. DOI:10.1186/ar3551
33. Zhang LH, Han SB, Song L, et al. Comparative analysis and differentiation between SAPHO syndrome and spondyloarthropathies using whole-spine MRI. *Clin Radiol.* 2021;76(5):394.e9-14. DOI:10.1016/j.crad.2020.12.005
34. Yap FH, Olsson-White D, Roddy J, et al. Long-term clinical outcomes in Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis Syndrome. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(3):574-82. DOI:10.1016/j.mayocpiqo.2021.02.009
35. Sallés M, Olivé A, Perez-Andres R, et al. The SAPHO syndrome: a clinical and imaging study. *Clin Rheumatol.* 2011;30(02):245-9.
36. Ballara SC, Siraj QH, Maini RN, Venables PJ. Sustained response to doxycycline therapy in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42(04):819-21.
37. Rozin AP, Nahir AM. Is SAPHO syndrome a target for antibiotic therapy? *Clin Rheumatol.* 2007;26(05):817-20.
38. Xiang Y, Wang Y, Cao Y, et al. Tonsillitis as a possible predisposition to synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2021;24:519-25.
39. Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(02):130-41.
40. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29(03):159-71.
41. Amital H, Applbaum YH, Aamar S, et al. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(05):658-61.
42. Li C, Zhao Y, Zuo Y, et al. Efficacy of bisphosphonates in patients with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a prospective open study. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37:663-9.
43. Andreasen CM, Jurik AG, Deleuran BW, et al. Pamidronate in chronic non-bacterial osteomyelitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial. *Scand J Rheumatol.* 2020;49:312-22.
44. Kopterides P, Pikazis D, Koufos C. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2970-3. DOI:10.1002/art.20464
45. Adamo S, Nilsson J, Krebs A, et al. Successful treatment of SAPHO syndrome with apremilast. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):959-62. DOI:10.1111/bjd.16071
46. Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, et al. Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):618-25. DOI:10.1016/j.semarthrit.2018.04.003
47. Cheng W, Li F, Tian J, et al. New Insights in the Treatment of SAPHO Syndrome and Medication Recommendations. *J Inflamm Res.* 2022;15:2365-80. DOI:10.2147/JIR.S353539
48. Li C, Li Z, Cao Y, et al. X. Tofacitinib for the treatment of nail lesions and palmoplantar pustulosis in Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2021;157(11):74-8. DOI:10.1001/jamadermatol.2020.3095

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2022