

CONSILIUM MEDICUM

Том 26, №11, 2024

VOL. 26, No. 11, 2024

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Синдром Валленберга–Захарченко
в неотложной ангионеврологии

■
Инсульт в бассейне артерии Першерона

■
Когнитивно-поведенческая терапия
в лечении пациентов с хронической мигренью
и эмоциональными нарушениями

■
Опыт длительного применения
интерферонов β в терапии
ремиттирующего рассеянного склероза

■
Распространенность и структура нарушений
сна в неврологическом, психиатрическом
и соматическом стационарах

■
Последовательное применение
хондропротекторов у пациентов
с остеоартритом и болью в нижней
части спины

CONSILIUM MEDICUM

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

ТОМ 26, №11, 2024

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 2024, том 26, №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,
Российский университет медицины,
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: 27 700 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. 2024 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

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

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Юлия Агафонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 325)
j.agafonova@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:

Татьяна Башарина

Литературный редактор-корректор:

Алена Зуева

Дизайн и верстка:

Мария Васильева

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

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

VOL. 26, NO. 11, 2024

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, 2024, Volume 26, 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, Russian University of Medicine, 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: MEDITINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 27 700 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. 2024.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Yuliya Agafonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 325)

j.agafonova@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Tatiana Basharina

Literary editor-proofreader:

Alena Zueva

Design and Layout:

Maria Vasilieva

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор (Москва)
Ильина Н.И., профессор (Москва)
Феденко Е.С., профессор (Москва)
Фомина Д.С., доцент (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор (Самара)
Верткин А.Л., профессор (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор (Москва)
Козловская Н.Л., профессор (Москва)
Леонова М.В., профессор (Москва)
Морозова Т.Е., профессор (Москва)
Сыркин А.Л., профессор (Москва)
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор (Москва)
Трухан Д.И., профессор (Омск)
Ших Е.В., профессор (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., доцент (Москва)
Бордин Д.С., профессор (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор (Москва)
Минушкин О.Н., профессор (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, (Москва)
Парфенов А.И., профессор (Москва)
Пиманов С.И., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В. профессор (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Лазебник Л.Б., профессор (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигорова А.Г. (Москва)
Жучков М.В. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Тамразова О.Б., профессор (Москва)
Халдин А.А., профессор (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Андреев Д.А., профессор (Москва)
Аронов Д.М., профессор (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор (Кемерово)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор (Москва)

Бойцов С.А., академик РАН, профессор (Москва)
Жиров И.В., профессор (Москва)
Никифоров В.С., профессор (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор (Москва)
Терещенко С.Н., профессор (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Синицын В.Е., профессор (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор (Москва)
Воробьева О.В., профессор (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор (Москва)
Дамулин И.В., профессор (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор (Москва)
Левин О.С., профессор (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Федин А.И., профессор (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор (Москва)

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

Блохин Б.М., профессор (Москва)
Руднов В.А., профессор (Екатеринбург)
Шифман Е.М., профессор (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., доцент (Москва)
Лысенко Л.В., профессор (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор (Москва)
Колядина И.В., профессор (Москва)
Огнерубов Н.А., профессор (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор (Москва)
Секачева М.И., профессор (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор (Санкт-Петербург)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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

ПЕДИАТРИЯ

Геппе Н.А., профессор (Москва)
Горелов А.В., академик РАН, профессор (Москва)
Гусева Н.Б., профессор (Москва)
Жолобова Е.С., профессор (Москва)
Морозов Д.А., профессор (Москва)
Османов И.М., профессор (Москва)
Яцк С.П., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор (Москва)
Белевский А.С., профессор (Москва)
Визель А.А., профессор (Казань)
Зайцев А.А., профессор (Москва)
Илькович М.М., профессор (Санкт-Петербург)
Курбачева О.М., профессор (Москва)
Синопальников А.И., профессор (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор (Москва)
Загребнева А.И., доцент (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор (Москва)
Шостак Н.А., профессор (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор (Москва)
Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)
Семитко С.П., профессор (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аль-Шукри А.С., профессор (Москва)
Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Забиров К.И., профессор (Москва)
Коган М.И., профессор (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Мишин В.Ю., профессор (Москва)
Степанян И.Э., профессор (Москва)
Шмелев Е.И., профессор (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор (Москва)
Дибиров М.Д., профессор (Москва)
Золотухин И.А., профессор (Москва)
Стойко Ю.М., профессор (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор (Москва)
Демидова И.Ю., профессор (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор (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. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Daria S. Fomina, MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, 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)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii N. Andreev, MD, 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, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

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. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khalidin, 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

Denis A. Andreev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 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)
 Igor V. Zhirov, 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)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

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)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, 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)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

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

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, 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. Ryazantsev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, 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)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alena I. Zagrebneva, 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

Adel S. Al-Shukri, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigorii G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

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

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 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

Синдром Валленберга–Захарченко в неотложной ангионеврологии А.А. Кулеш, Д.А. Дёмин	ОБЗОР 711
Последствия коронавирусной инфекции: гемореологические нарушения и возможности их коррекции М.В. Кручинина, А.А. Громов, И.И. Логвиненко, Э.В. Кручинина	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 719
Инсульт в бассейне артерии Першерона А.А. Кулеш, Д.А. Дёмин	ОБЗОР 734
Реабилитация пациентов с COVID-ассоциированным инсультом с применением индивидуального когнитивного тренинга: разбор клинического случая А.Р. Гасанбекова, И.П. Ястребцева, В.В. Белова, Е.А. Бочкова	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 739
Когнитивно-поведенческая терапия в лечении пациентов с хронической мигренью и эмоциональными нарушениями: проспективное рандомизированное исследование с двухлетним периодом наблюдения В.А. Головачева, А.А. Головачева	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 745
Опыт длительного применения интерферонов β в терапии ремиттирующего рассеянного склероза Т.О. Симанив, А.А. Белкина, М.Н. Захарова	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 752
Мультиmodalный подход к лечению болевой формы диабетической нейропатии Е.В. Мандра, А.Д. Ким	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 759
Лечение неспецифической торакалгии с использованием стандартной и комплексной терапии А.Н. Баринев, Е.В. Яковлева	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 763
Агенезия мозолистого тела в сочетании с церебральными аномалиями: клинико-диагностические особенности Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова, О.О. Мирсалимова, М.А. Земур	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 767
Распространенность и структура нарушений сна в неврологическом, психиатрическом и соматическом стационарах Д.С. Петелин, А.О. Головатюк, Б.А. Волель, М.Ю. Бровко, О.Ю. Сорокина, Д.В. Трошина, Д.О. Рожков, Н.М. Буланов, П.С. Соколова, М.Г. Полуэктов	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 776
Последовательное применение инъекционных и пероральных хондропротекторов у пациентов с остеоартритом и болью в нижней части спины О.А. Шавловская, И.Д. Романов, И.А. Бокова	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 782
Переломы позвонков и периферических костей у больных ревматоидным артритом (по материалам длительного наблюдения) П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, П.О. Постникова, С.И. Глухова, А.В. Смирнов	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 788
Пентоксифиллин (Вазонит®) – патогенетический подход для коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях Н.В. Титова, И.А. Путятин	ОБЗОР 794

Contents

REVIEW

Wallenberg–Zakharchenko syndrome in vascular neurology emergency care

Aleksey A. Kulesh, Dmitry A. Demin 

711

ORIGINAL ARTICLE

Consequences of coronavirus infection: Hemorheological disorders and possibilities for correction

Margarita V. Kruchinina, Andrei A. Gromov, Irina I. Logvinenko, Elina V. Kruchinina

719

REVIEW

Artery of Percheron stroke

Aleksey A. Kulesh, Dmitry A. Demin

734

CASE REPORT

**Rehabilitation of patients with COVID-associated stroke using individual cognitive training:
A case study**

Alina R. Gasanbekova, Irina P. Yastrebtseva, Viktoria V. Belova, Yelena A. Bochkova 

739

ORIGINAL ARTICLE

**Cognitive-behavioral therapy in the treatment of patients with chronic migraine
and emotional impairment: A prospective randomized trial with a two-year follow-up period**

Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva

745

CASE REPORT

**Experience with the long-term use of interferons β in the treatment
of relapsing-remitting multiple sclerosis**

Taras O. Simaniv, Anna A. Belkina, Mariya N. Zakharova

752

CASE REPORT

A multimodal approach to the treatment of painful diabetic neuropathy

Ekaterina V. Mandra, Alina D. Kim 

759

ORIGINAL ARTICLE

Treatment patients with musculoskeletal chest wall pain using standard and complex therapy

Aleksey N. Barinov, Evgeniya V. Iakovleva 

763

ORIGINAL ARTICLE

**Agenesis of the corpus callosum combined with cerebral abnormalities:
Clinical and diagnostic features**

Nikolai A. Ognerubov, Tatiana S. Antipova, Olga O. Mirsalimova, Mikhail A. Zemur

767

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence and structure of sleep disorders in neurological, psychiatric and somatic hospitals

Dmitry S. Petelin, Andrey O. Golovatyuk, Beatrice A. Volel, Mikhail Yu. Brovko, Olga Yu. Sorokina, Daria V. Troshina,
Dmitri O. Rozhkov, Nikolay M. Bulanov, Paraskovya S. Sokolova, Mikhail G. Poluektov 

776

CASE REPORT

**Consistent use injectable and oral chondroprotectors in patients
with osteoarthritis and lower back pain**

Olga A. Shavlovskaya, Igor D. Romanov, Irina A. Bokova

782

ORIGINAL ARTICLE

**Fractures of vertebrae and peripheral bones in patients with rheumatoid arthritis
(based on long-term observation)**

Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Polina O. Postnikova, Svetlana I. Glukhova, Alexander V. Smirnov 

788

REVIEW

**Pentoxifylline (Vasonit®) – a pathogenetic approach for the correction
of cognitive impairment in cerebrovascular diseases**

Nataliya V. Titova, Ilya A. Putyatin

794



Синдром Валленберга–Захарченко в неотложной ангионеврологии

А.А. Кулеш^{✉1,2}, Д.А. Дёмин³

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

²ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, Россия

Аннотация

Синдром Валленберга–Захарченко, связанный с латеральным медуллярным инфарктом, известен неврологам с конца XIX в., однако и по настоящий день его диагностика является трудной клинической задачей. Это связано с полиморфизмом, атипичностью и динамичностью клинических проявлений заболевания. При этом своевременная верификация синдрома несет важную информацию в отношении его этиологии, а также позволяет предотвратить серьезные осложнения. В статье представлены клинико-анатомические корреляты латерального медуллярного инфаркта, рассмотрены его этиология, особенности клинической картины, осложнения и прогноз. В завершение приведен диагностический алгоритм, который можно использовать в повседневной практике.

Ключевые слова: латеральный медуллярный инфаркт, синдром Валленберга–Захарченко, диагностика

Для цитирования: Кулеш А.А., Дёмин Д.А. Синдром Валленберга–Захарченко в неотложной ангионеврологии. *Consilium Medicum*. 2024;26(11):711–718. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203020

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Wallenberg–Zakharchenko syndrome in vascular neurology emergency care: A review

Aleksey A. Kulesh^{✉1,2}, Dmitry A. Demin³

¹Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

²City Clinical Hospital №4, Perm, Russia;

³Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

Abstract

Wallenberg–Zakharchenko syndrome associated with lateral medullary infarction has been known to neurologists since the end of the 19th century. However, to this day, its diagnosis is challenging due to the polymorphic, atypical, and rapidly changing clinical manifestations. Timely verification of the syndrome provides essential information regarding its etiology and also prevents serious complications. The paper presents clinical and anatomical correlates of lateral medullary infarction, its etiology, features of the clinical presentation, complications, and prognosis. In conclusion, a diagnostic algorithm that can be used in everyday practice is given.

Keywords: lateral medullary infarction, Wallenberg–Zakharchenko syndrome, diagnosis

For citation: Kulesh AA, Demin DA. Wallenberg–Zakharchenko syndrome in vascular neurology emergency care: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(11):711–718. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203020

Первое известное описание симптомов латерального медуллярного инфаркта (ЛМИ) дано в 1810 г. Gaspard Vieusseux [1]. Однако лишь в 1895 г. немецкий невропатолог Adolf Wallenberg (1862–1949) связал данный симптомокомплекс с поражением латеральных отделов продолговатого мозга, кровоснабжаемых задней нижней мозжечковой артерией (ЗНМА) [2], в 1901 г. доказав это при патолого-анатомическом исследовании [3]. Первым описанным А. Wallenberg пациентом стал мужчина 38 лет, у которого возникло острое головокружение в сочетании с болью и гиперестезией левой половины лица, нарушением болевой и температурной чувствительности правой половины туловища, бульбарным синдромом, атаксией в левых конечностях и брадикардией. В 1911 г. российский невропатолог Михаил Александрович Захарченко описал 5 вариантов

данного синдрома, продемонстрировав его клинический полиморфизм, связанный с возможной экспансией зоны поражения за пределы латеральных отделов продолговатого мозга [4]. В 1993 г. R. Sacco и соавт. (США) впервые при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) представили клинико-радиологические корреляции у 22 пациентов с ЛМИ [5], а через 10 лет J. Kim (Южная Корея) опубликовал анализ уже 130 случаев МРТ-подтвержденного ЛМИ [6]. Интерес к данному синдрому в последние годы только возрастает ввиду идентификации устойчивых паттернов ЛМИ, особенностей этиологии, описания множества атипичных вариантов, а также по причине формирования структурированных подходов к клинической и инструментальной диагностике, чему посвящена наша статья.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кулеш Алексей Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера», зав. неврологическим отд-нием для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «ГКБ №4». E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Дёмин Дмитрий Алексеевич – канд. мед. наук, врач-невролог ФГБУ ФЦССХ

[✉]Aleksey A. Kulesh – D. Sci. (Med.), Vagner Perm State Medical University, City Clinical Hospital №4. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Dmitry A. Demin – Cand. Sci. (Med.), Federal Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0003-2670-4172

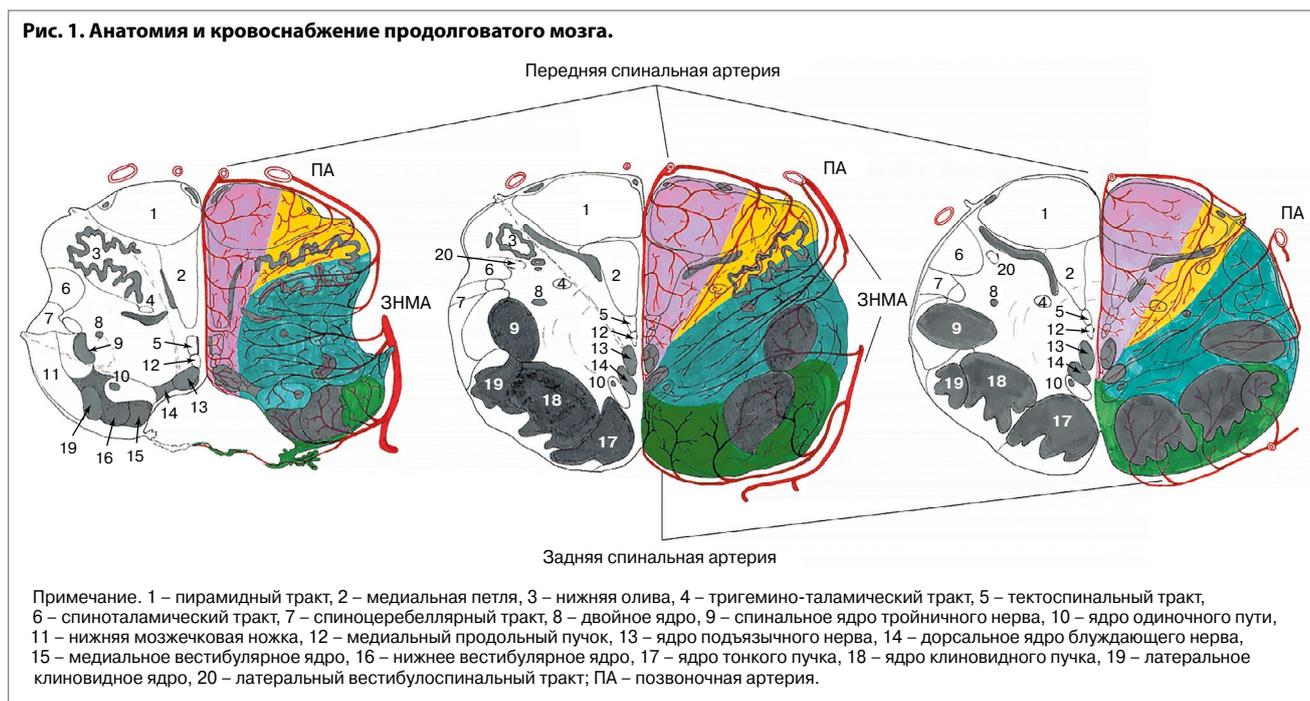


Таблица 1. Клинико-анатомические корреляты при ЛМИ [6–8]

Анатомическая структура	Жалобы	Особенности неврологического статуса
Ядро и нисходящий спинальный тракт тройничного нерва	Покалывание или колющая боль в области глаза и половины лица; ощущение онемения половины лица на стороне очага	Снижение болевой и температурной чувствительности, снижение роговичного рефлекса
Вестибулярные ядра и их связи	Ощущение головокружения или неустойчивость, тошнота, рвота	Нистагм, окулярная латеропульсия
Спиноталамический тракт	Пациент редко спонтанно предъявляет жалобы; некоторые пациенты замечают, что хуже чувствуют температуру	Снижение болевой и температурной чувствительности в контралатеральной половине тела и конечностях
Рестиформное тело (нижняя ножка мозжечка)	Отклонение в сторону очага, неловкость в ипсилатеральных конечностях	Гипотония и усиление rebound-феномена (проба Стюарта–Холмса) в ипсилатеральной руке; явный интенционный тремор не характерен; в положении сидя или стоя пациент часто отклоняется в сторону очага
Нисходящий симпатический тракт в латеральных отделах ретикулярной формации		Ипсилатеральный синдром Горнера
Дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва		Нарушения проводимости на ЭКГ, лабильность АД
Двойное ядро (при медиальном распространении инфаркта)	Охриплость голоса и дисфагия; кашель («каркающий» кашель)	Слабость мышц глотки и неба на стороне поражения. Пациент задерживает пищу в грушевидном кармане

Примечание. ЭКГ – электрокардиография, АД – артериальное давление.

Анатомия

Анатомия и кровоснабжение продолговатого мозга представлены на рис. 1.

Структуры, вовлекаемые при ЛМИ, и связанные с ними симптомы представлены в табл. 1.

Эпидемиология

Инфаркт продолговатого мозга занимает около 4% в структуре ишемического инсульта и в 9 из 10 случаев представлен ЛМИ [8]. Средний возраст пациентов – 57 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 2:1 [6].

Этиология

Большинство случаев ЛМИ (46–59%) имеют атеротромботический генез (что объясняет гендерное распределение с преобладанием мужчин) и связаны с интракраниальным атеросклерозом – стеноз IV сегмента позвоночной артерии. У 13–37% пациентов развитие синдрома связано с церебральной микроангиопатией [6, 7, 9]. Важной причиной

ЛМИ (2,6–15%), особенно у молодых пациентов, является вертебральная диссекция (рис. 2). На диссекционный генез инсульта указывает наличие головной/шейной боли, механического триггера и подострое развитие симптомов, наблюдаемое в каждом 4-м случае ЛМИ [10]. В силу особенностей нейроанатомии ЛМИ редко бывает кардиоэмболическим (1,2–5%).

Особенности клинической картины

Частота симптомов ЛМИ по данным анализа четырех крупных когорт представлена в табл. 2. У 1 из 3–4 пациентов область поражения выходит за границу латеральных отделов продолговатого мозга (чаще вовлекая мозжечок – бассейн ЗНМА), что приводит к возникновению дополнительных симптомов и ухудшает краткосрочный прогноз [8, 9].

Нарушение чувствительности

В зависимости от вовлечения лица/конечностей (и туловища) J. Kim и соавт. (2003 г.) выделили 5 паттернов

Рис. 2. ЛМИ вследствие диссекции позвоночной артерии. Пациентка 41 года. В анамнезе – синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, радиочастотная катетерная абляция и дефект межпредсердной перегородки по типу sinus venosus. 24 января 2024 г. после длительной поездки на автомобиле у пациентки возникли головокружение, боль в затылочной области, гнусавость голоса, онемение лица справа, снижение чувствительности и чувство жжения в левых конечностях. В течение месяца беспокоила боль в шее, за 5 дней до поступления проходила лечение у стоматолога. Поступила через 2 ч от начала заболевания. При поступлении выявлен синдром Горнера справа (a), горизонтально-торсионный нистагм, направленный влево, положительный OLD-тест справа, легкая дизартрия и дисфагия, снижение болевой и температурной (в больше степени) чувствительности в левой половине тела, выраженная туловищная атаксия. Выполнена КТ головного мозга, выявлена выраженная содружественная девиация глаз вправо – RadOLD (d). При проведении КТА выявлена окклюзия III и IV сегментов правой позвоночной артерии с паттерном «скорлупа арахиса» (гиподенсивный просвет и накопление контраста стенкой горизонтального сегмента артерии); b, а также медиальное смещение правой голосовой связки, свидетельствующее о ее парезе (c). Через 3 дня дисфагия регрессировала. На 5-е сутки выполнена МРТ головного мозга, позволяющая визуализировать правосторонний дорсолатеральный медиулярный инфаркт (d) и признаки интрамуральной гематомы стенки III сегмента левой позвоночной артерии как признак диссекции (e).

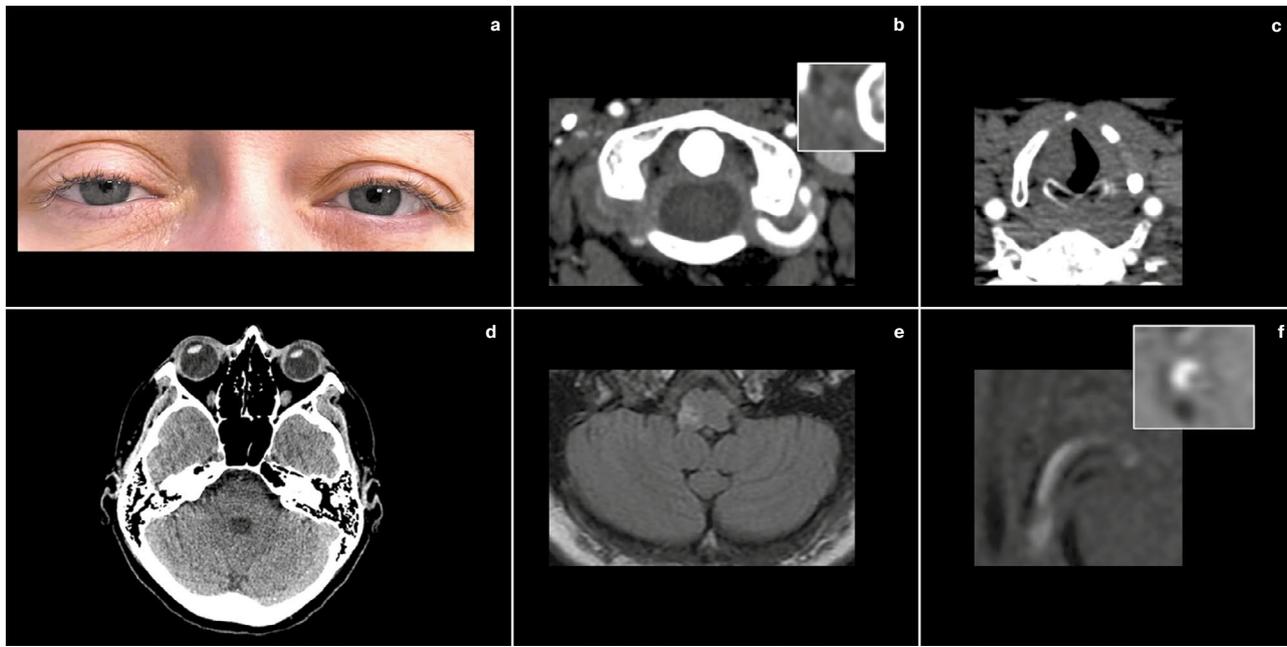


Таблица 2. Частотность симптомов ЛМИ, % [6, 7, 9, 11]

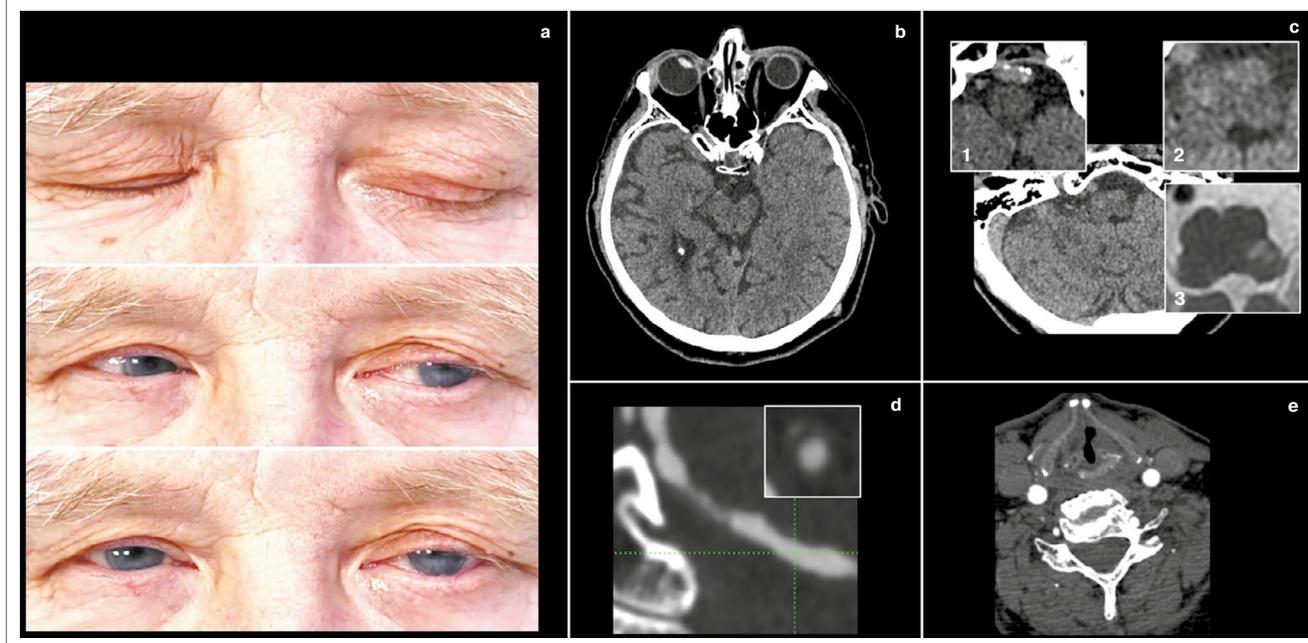
Симптом	J. Kim, 2003 г. (n=130)	W. Kameda, 2004 г. (n=167)	H. Kang, 2018 г. (n=248)	L. Tao, 2021 г. (n=266)
Нарушение чувствительности	96	89	83	72
Синдром Горнера	88	72	–	43
Охриплость голоса	63	–	37	41
Дисфагия	60	57	60	44
Дизартрия	22	75	58	41
Головокружение	57	73	79	76
Нистагм	56	57	–	21
Атаксия	92	69	85	56
Тошнота/Рвота	52	58	–	41
Шейная/Головная боль	7/52	47	–	21
Икота	25	15	20	–
Прозопарез	21	18	32	40
Центральное нарушение дыхания	–	2	–	–

сенсорных нарушений (наблюдались у 96% пациентов): ипсилатеральная тригеминальная гипестезия – контралатеральная гипестезия в конечностях/туловище (26%), контралатеральная гемигипестезия (25%), двусторонняя тригеминальная гипестезия – гипестезия в конечностях/туловище (14%), изолированная контралатеральная гипестезия в конечностях/туловище (21%) и изолированная тригеминальная гипестезия (10%). Важно отметить, что у каждого 5-го пациента отмечается градиент или уровень сенсорных расстройств с большей их выраженностью в нижних конечностях [6]. Описан случай изолированного контралатерального нарушения поверхностной чувстви-

тельности ниже грудного уровня [12], а также только в контралатеральной ноге [13]. При ЛМИ может наблюдаться изолированная терманалгезия [14], что нужно учитывать при оценке чувствительности.

У существенной доли пациентов с ЛМИ наблюдается головная или/и шейная боль, наличие которой может указывать как на причину заболевания (ипсилатеральная персистирующая шейная боль при вертебральной диссекции), так и на особенности поражения сенсорных структур [15]. Описаны случаи манифестации ЛМИ тригеминальной невралгией [16] и тригеминальной вегетативной цефалгией [17], в частности синдромом SUNCT [18].

Рис. 3. Клинический пример типичного ЛМИ. Пациент 61 года. В 2021 г. перенес инфаркт миокарда, принимает клопидогрел. 25 февраля 2024 г. жена заметила, что у пациента невнятная речь, вскоре появились неустойчивость при ходьбе, тошнота и рвота. Поступил через 6 ч от начала заболевания с жалобами на головокружение. При поступлении выявлены синдром Горнера слева (а, ниже изображены), горизонтально-торсионный нистагм, направленный вправо, положительный OLD-тест слева (а), легкая дизартрия и дисфагия, снижение болевой и температурной (в больше степени) чувствительности в правой половине тела, выраженная туловищная атаксия. Выполнена КТ головного мозга, визуализированы формирующаяся зона снижения плотности в латеральных отделах продолговатого мозга слева (с2), кальцификаты в проекции IV сегмента левой позвоночной артерии (с1), а также выраженная содружественная девиация глаз влево (b). При проведении КТА выявлен выраженный стеноз IV сегмента левой позвоночной артерии (d), а также медиальное смещение левой голосовой связки, свидетельствующее о ее парезе (e). На следующий день дисфагия прогрессировала до выраженной, установлен назогастральный зонд. Через 2 нед по данным бронхоскопии с оценкой глотания сохранялась дисфагия 1-й степени, парез верхней трети гортани и левой голосовой складки. Через месяц выполнена МРТ (Т2-взвешенное изображение) головного мозга, визуализирована зона кистозных изменений в латеральных отделах продолговатого мозга слева (с3).



Глазодвигательные нарушения

Нистагм. Для пациентов с ЛМИ характерен спонтанный горизонтально-торсионный нистагм, направленный в интактную сторону [19].

Окулярная латеропульсия. У большинства пациентов с ЛМИ наблюдается латеропульсия глазных яблок в сторону очага (ипсипульсия) при устранении фиксации взгляда, что можно увидеть при проведении компьютерной томографии (КТ), МРТ головного мозга (девиация глазных яблок), видео-теста Френцеля или теста латеральной девиации глаз (ocular lateral deviation – OLD). В 1969 г. L. Hagström и соавт. впервые описали тоническую содружественную девиацию глаз в сторону очага ЛМИ при блокировании фиксации взгляда закрытием глаз [20]. В настоящее время под OLD понимается содружественное горизонтальное отклонение глазных яблок при закрытых веках, обычно в сторону очага (ипсипульсия). В некоторых случаях латеропульсия может провоцироваться даже морганием [21]. Для оценки OLD выполняется тест, при котором пациента просят зафиксировать взглядом расположенную перед ним мишень, затем мягко закрыть глаза на 3–5 с. Далее при открытии глаз врач наблюдает за появлением корригирующей саккады, возвращающей глаза в срединное положение (рис. 3).

По данным J. Kattah и соавт. (2020 г.), OLD наблюдается у 12% пациентов с центральным острым вестибулярным синдромом, 40% пациентов с ЛМИ и 11% пациентов с инфарктом моста. Феномен максимально выражен на 2-е сутки. При остром головокружении OLD обладает 100% специфичностью для центрального поражения, так как не встречается при вестибулярном неврите. Признак обычно сочетается с латеропульсией туловища, 3/4 пациентов не могут сидеть без опоры. Важно подчеркнуть, что у 1/3 пациентов с OLD очаг инфаркта не виден на первичной диффузионно-взвешенной (ДВИ) МРТ. При этом резуль-

тат OLD-теста коррелирует с отклонением глаз при проведении нейровизуализации [22].

Следует отметить, что минимальная латеральная девиация может наблюдаться и при вестибулярном неврите, однако при коротком закрытии глаз (не более 5 с) она не превышает 5°. Более длительное закрытие глаз приводит к увеличению степени девиации, что проявляется отклонением глазных яблок при нейровизуализации [22]. Соответственно, недавно предложенный радиологический тест VES (Vestibular Eye Sign), который продемонстрировал 89% чувствительность, 75% специфичность и 99% отрицательную прогностическую ценность в дифференциации вестибулярного неврита и «не неврита» [23], должен интерпретироваться с осторожностью с учетом его возможного положительного результата при ЛМИ.

Суммируя сказанное, отметим, что сочетание ипсипульсии глаз и контралатерального спонтанного нистагма является важным симптомом ЛМИ [24].

Другие глазодвигательные нарушения. При поражении ростральных отделов продолговатого мозга может наблюдаться ипсилатеральное нарушение вестибулоокулярного рефлекса, определяемое в видео-тесте импульсного движения головы (vHIT) [25], что еще больше усложняет дифференциацию с вестибулярным невритом. При поражении продолговатого мозга происходит наклон субъективной зрительной вертикали (в тесте с корзиной) ипсилатерально на 7–13° [26].

Координаторные и постуральные нарушения

Атаксия ходьбы обычно преобладает над конечностной атаксией, более выраженная ее степень может указывать на каудальное расположение ЛМИ [27]. Комбинация выраженной туловищной атаксии (невозможность сидеть самостоятельно) и OLD индикативна в отношении ЛМИ [28]. Поражение латеральных отделов продолговатого мозга

приводит к развитию латеропульсии: у пациента возникает ощущение, что внешняя сила толкает его в сторону очага поражения. В результате пациент может отклониться в сторону инфаркта при стоянии [29] и занимать косое положение в кровати [30]. Выраженная конечностная атаксия может наблюдаться при сосуществующем инфаркте мозжечка (бассейн ЗНМА).

Синдром Горнера. Оценивая синдром Горнера, важно помнить, что при ярком свете парасимпатический тонус минимален, а симпатический – максимален, поэтому анизокория может быть незаметна. В темноте зрачок расширяется за счет релаксации сфинктера (пассивно), медленно, что приводит к возникновению феномена dilation lag (задержка расширения зрачка); рис. 4 [31]. Наряду с ипсилатеральной атаксией и контралатеральной гипестезией синдром Горнера входит в клиническую триаду ЛМИ, предложенную R. Sacco и соавт. [5].

Бульбарный синдром. У 3 из 5 пациентов с ЛМИ развивается дисфагия. Нарушение глотания более выражено при ростральном поражении в сравнении с каудальным [15]. У пациентов в ЛМИ обычно страдает фарингеальная фаза глотания, поэтому более информативны тесты многократного проглатывания слюны (Repetitive Saliva Swallowing Test) и проглатывания 30 мл холодной воды (Modified Water Swallowing Test) [32]. Примерно 1/2 пациентов с ЛМИ, у которых развивается дисфагия, требуется установка назоглоточного зонда.

Икота. Икота развивается у 1/3 пациентов с ЛМИ и ассоциирована с поражением дорсолатеральной области среднего отдела продолговатого мозга – ядра одиночного пути, двойного ядра, ретикулярной формации, ядра тройничного нерва и их связей [33].

Особые проявления. В редких случаях ЛМС может приводить к синдрому неадекватной секреции антидиуретического гормона [34], дистрофическому изъязвлению в зоне иннервации тройничного нерва (тригеминальный трофический синдром) [35], дистрофической кератопатии [36], приступообразному чиханию [37], латерализованному изменению температуры поверхности тела [38] и вторичной цервикальной дистонии [39].

Синдром Опальского

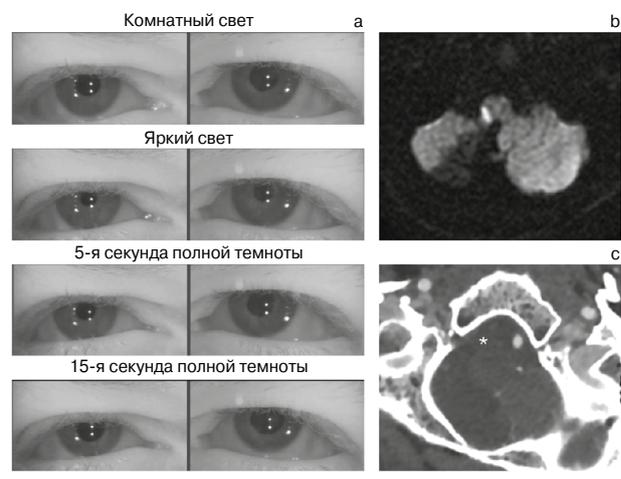
Редким вариантом ЛМИ является синдром Опальского (описан польским невропатологом Adam Opalski в 1946 г.), который характеризуется наличием ипсилатерального гемипареза, связанного с повреждением пирамидного тракта ниже перекреста пирамид [40] (рис. 5). Синдром необходимо отличать от синдрома Бабинского–Нажотта, при котором типичная картина ЛМИ сочетается с контралатеральным гемипарезом за счет вовлечения в очаг пирамидного тракта выше перекреста пирамид [41].

Кардиореспираторные нарушения

ЛМИ – «черная вдова» в сосудистой неврологии, так как при столь малых размерах инфаркта возможен летальный исход. Смерть может реализоваться через несколько механизмов: дисфагия и аспирация, центральная гиповентиляция, а также жизнеугрожающие аритмии.

Ядра продолговатого мозга (n. tractus solitarius, n. dorsalis nervi vagi, n. ambiguus и промежуточная ретикулярная зона) играют важную роль в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, модулируя симпатическую и парасимпатическую активность. При ЛМИ может нарушаться ингибция n. tractus solitarii, что вызывает его растормаживание и усиление парасимпатического эффекта. Это приводит к возможному развитию брадикардии и асистолии (синус-арест), клиническими проявлениями которых могут быть синкопе, пресинкопе, а также внезапная сердечная смерть, которая может возникнуть у внешне стабильных пациентов [42]. По данным исследования J. Hong и соавт.

Рис. 4. Динамическая анизокория при синдроме Горнера у пациента с ЛМИ. При помощи видеоочков Френзеля продемонстрирован феномен задержки расширения зрачка при резком переходе из яркого света в полную темноту у пациента с ЛМИ (а, МРТ ДВИ) вследствие хронической окклюзии сегмента IV правой позвоночной артерии (с – КТА, окклюзия указана звездочкой).

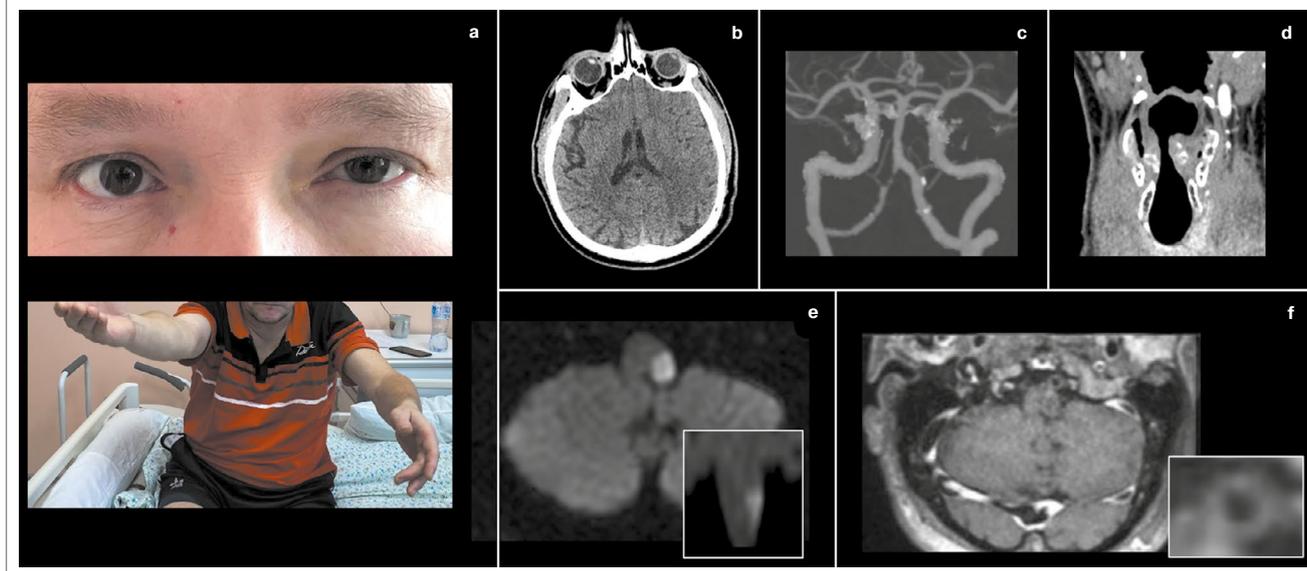


(2013 г.), включавшего 25 пациентов с ЛМИ, наличие вентрального поражения повышало вероятность парасимпатической дисфункции в 16 раз [43]. Таким образом, пациенты с ЛМИ нуждаются в тщательном мониторинге сердечного ритма, так как раннее выявление нарушений проводимости может быть жизненно спасающим (временная или постоянная электрокардиостимуляция) [44]. ЛМИ может приводить к поражению дыхательных центров, представленных тремя группами нейронов ствола мозга (дорсальная и вентральная дыхательные группы, парабрахияльный комплекс Келликера–Фузе). Вовлечение вентральной группы продолговатого мозга приводит к развитию синдрома центральной гиповентиляции – опасного для жизни расстройства, характеризующегося гиповентиляцией (гипопноэ/апноэ) во время сна (синдром «проклятия Ундины») при сохранности произвольного дыхания [45]. К методам диагностики данного синдрома относятся полисомнография («золотой стандарт»), а также мониторинг газового состава крови – рСО₂ (гиперкапния) [46]. Исследование рСО₂ обязательно у пациентов с ЛМИ, у которых развилось нарушение сознания (ажитация/снижение сознания), так как это может быть связано с гиперкапнией [47]. Важно отметить, что первые проявления синдрома центральной гиповентиляции могут наблюдаться уже после перевода пациента из палаты интенсивной терапии, в которой респираторные симптомы не наблюдались из-за отсутствия сна у пациента (сигналы тревог, свет в палате в ночные часы и т.п.). Опции терапии включают искусственную вентиляцию легких (BiPAP), стимуляцию диафрагмального нерва, а также ряд фармакопрепаратов, направленных на стимуляцию интактных дыхательных нейронов путем индукции метаболического ацидоза (ацетазоламид, тразодон, кофеин, кломипрамин и др.) [48].

Нейровизуализация

КТ головного мозга имеет низкую чувствительность при ЛМИ вследствие малого размера инфаркта и артефактов от костных структур задней черепной ямки, однако имеется подсказка в виде кальцификации IV сегмента позвоночной артерии. МРТ головного мозга тоже не может считаться достаточно информативным исследованием, так как у каждого 3–4-го пациента с ЛМИ отмечается ложноотрицательный результат ДВИ МРТ, выполненной в первые сутки заболевания. У 1/2 из этих пациентов визуализация очага возможна только при использовании тонких

Рис. 5. Клинический пример синдрома Опальского. Пациент 51 года. Длительное время страдает артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, в 2018 г. перенес инфаркт миокарда. 2 декабря 2022 г. вечером почувствовал головокружение, шаткость при ходьбе. На следующий день появилась слабость в левой ноге. Поступил через сутки после возникновения первых симптомов. В неврологическом статусе при поступлении – интенсивный горизонтальный нистагм, направленный вправо, положительный OLD-тест слева, синдром Горнера слева (а, верхнее изображение), легкий левосторонний гемипарез (а, нижнее изображение), дизартрия и икота. Выполнена КТ головного мозга, визуализированы кальцификаты в проекции IV сегмента левой позвоночной артерии, а также выраженная содружественная девиация глаз влево (b). При проведении КТА выявлен выраженный стеноз IV сегмента правой позвоночной артерии (c), а также медиальное смещение левой голосовой связки, свидетельствующее о ее парезе (d). МРТ, выполненная на следующий день, позволила визуализировать инфаркт дорсолатеральных отделов продолговатого мозга слева, распространяющийся ниже перекреста пирамид (e). При введении контраста обнаружено его интенсивное концентрическое накопление стенкой IV сегмента левой позвоночной артерии, свидетельствующее о нестабильной субстенотической атероме (f).



срезов в коронарной проекции. Вероятность обнаружения очага возрастает при оценке сагиттальных срезов [49–51]. У пациентов с ЛМИ и болью в шее целесообразно опускать рамку сканирования с целью захвата III и IV сегментов позвоночной артерии. Обнаружение повышения сигнала в проекции заинтересованной артерии на ДВИ может служить ранним признаком диссекции [52].

При оценке первичной КТ или МРТ следует обращать внимание на положение глазных яблок: для ЛМИ характерна ипсилатеральная содружественная девиация более чем на 20° (радиологический OLD-тест); рис. 6 [53].

Оценка КТ-ангиографии (КТА), выполненной от дуги аорты с целью верификации атеросклеротического или диссекционного стеноза позвоночной артерии (симптомы «мишени» и «кожуры арахиса»), может быть дополнена визуализацией голосовых связок (медиальное смещение парегичной связки), черпаловидного хряща (смещение в переднемедиальном отклонении), грушевидных синусов (увеличение) и мягкого неба (девиация). КТ-признаки пареза голосовой связки обладают 100% чувствительностью и 80–87% специфичностью для ЛМИ (см. рис. 6) [54].

Диагностический алгоритм

Алгоритм диагностики ЛМИ представлен на рис. 6.

Прогноз

Средний балл по шкале NIHSS при поступлении составляет 2, а NIHSS 1–4 балла имеют 3 из 4 пациентов, что не отражает истинной тяжести ЛМИ [8]. Для улучшения объективизации неврологического дефицита при вертебрально-базиллярном инсульте можно использовать модифицированный вариант шкалы NIHSS – postNIHSS, учитывающий туловищную атаксию и признаки бульбарного синдрома, часто наблюдаемые при ЛМИ. Каждый 5-й пациент с ЛМИ имеет плохой функциональный исход (mRS>2), а частота отдаленной летальности (средний период наблюдения – 3,5 года) составляет 7,3%, при этом ведущими причинами смерти выступают пневмония и повторный инсульт [55].

Это подчеркивает важность тщательной клинической оценки пациентов с акцентом на «проблемные зоны» ЛМИ (риск аспирации, кардиореспираторных нарушений и пр.), а также быстрой идентификации этиологии инсульта с целью планирования оптимальных мер вторичной профилактики. В рамках статьи нет возможности подробно обсудить данный вопрос, однако подходы к ведению неврологических пациентов высокого сердечно-сосудистого риска подробно рассмотрены нами ранее [56, 57].

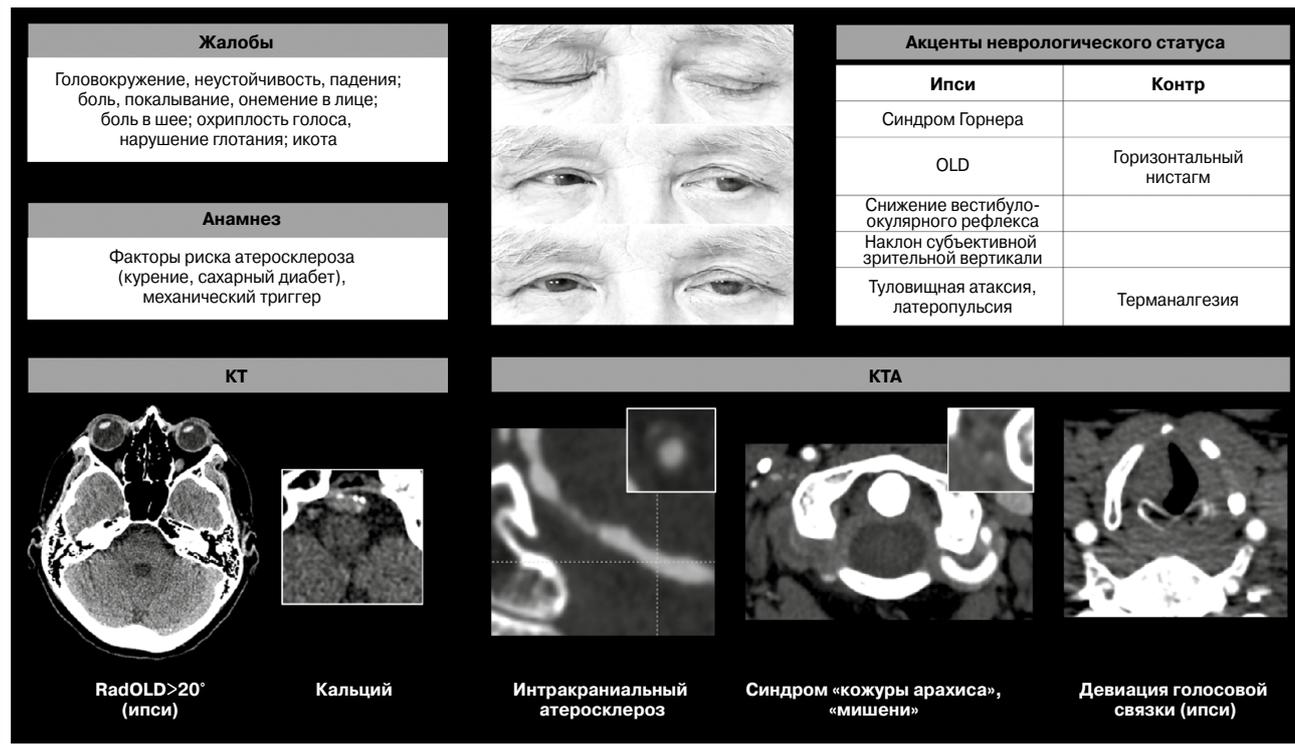
Заключение

Таким образом, на развитие ЛМИ могут указывать следующие жалобы: головокружение, неустойчивость; боль, покалывание, онемение в лице; боль в шее; охриплость голоса, нарушение глотания, а также икота. При оценке неврологического статуса следует активно выявлять синдром Горнера (переход из света в темноту), нистагм, OLD, туловищную атаксию и терманалгезию. Анализ данных симптомов информативен в отношении топографии очага. При оценке нативной КТ головного мозга следует обращать внимание на содружественное отклонение глазных яблок и наличие кальцификатов в проекции IV сегмента позвоночной артерии. При выполнении КТА можно визуализировать стеноз интракраниального сегмента позвоночной артерии, признаки диссекции (симптом «кожуры арахиса» и «мишени») и также парез голосовой связки. Пациенты с ЛМИ нуждаются в тщательном мониторинге сердечного ритма и своевременной диагностике синдрома центральной гиповентиляции. Доминирование в этиологии ЛМИ атеросклероза, в частности интракраниального, определяет необходимость интенсификации вторичной профилактики.

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.

Рис. 6. Алгоритм ранней диагностики ЛМИ.



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

- Pearce JM. Wallenberg's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(5):570. DOI:10.1136/jnnp.68.5.570
- Wallenberg A. Akute Bulbäravektion (Embolie der Arteria cerebelli post inf sinistra). *Archives fur Psychiatry.* 1895;27:504-40.
- Wallenberg A. Anatomischer Befund in einen als acute Bulbäravektion (Embolie der Art. cerebellar post. sinistr) beschriebenen Falle. *Arch Psych Nervenkrankh.* 1901;34:923-59.
- Захарченко М.А. Сосудистые заболевания мозгового ствола. М. 1911. Вып. 1; с. 267-78 [Zakharchenko MA. Sosudistyie zabolevaniya mozgovogo stvola. Moscow. 1911. Vyp. 1; p. 267-78 (in Russian)].
- Sacco RL, Freddo L, Bello JA, et al. Wallenberg's lateral medullary syndrome. Clinical-magnetic resonance imaging correlations. *Arch Neurol.* 1993;50(6):609-14. DOI:10.1001/archneur.1993.00540060049016
- Kim JS. Pure lateral medullary infarction: clinical-radiological correlation of 130 acute, consecutive patients. *Brain.* 2003;126(Pt. 8):1864-72. DOI:10.1093/brain/awg169
- Tao LS, Lin JJ, Zou M, et al. A comparative analysis of 375 patients with lateral and medial medullary infarction. *Brain Behav.* 2021;11(8):e2224. DOI:10.1002/brb3.2224

- Muhammad A, Ali L, Hussain S, et al. An In-Depth Analysis of Medullary Strokes at a Tertiary Care Stroke Center: Incidence, Clinical and Radiological Characteristics, Etiology, Treatment, and Prognosis. *Cureus.* 2023;15(8):e43017. DOI:10.7759/cureus.43017
- Kang HG, Kim BJ, Lee SH, et al. Lateral Medullary Infarction with or without Extra-Lateral Medullary Lesions: What Is the Difference? *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(3-4):132-40. DOI:10.1159/000487672
- Yu C, Zhu Z, Li S, et al. Clinical and radiological features of medullary infarction caused by spontaneous vertebral artery dissection. *Stroke Vasc Neurol.* 2022;7(3):245-50. DOI:10.1136/svn-2021-001180
- Kameda W, Kawanami T, Kurita K, et al. Lateral and medial medullary infarction: a comparative analysis of 214 patients. *Stroke.* 2004;35(3):694-9. DOI:10.1161/01.STR.0000117570.41153.35
- Hiraga A, Kojima K, Suzuki M, Kuwabara S. Isolated contralateral spinothalamic sensory loss below thoracic level due to lateral medullary infarction. *Acta Neurol Belg.* 2024;124(1):279-81. DOI:10.1007/s13760-023-02284-0
- Hiraga A, Kuwabara S. Isolated spinothalamic sensory impairment of the contralateral lower limb due to lateral medullary infarction. *Neurol Sci.* 2022;43(1):725-6. DOI:10.1007/s10072-021-05656-7
- Hanada K, Yokoi K, Kashida N, et al. Midlateral medullary infarction presenting with isolated thermoanaesthesia: a case report. *BMC Neurol.* 2022;22(1):268. DOI:10.1186/s12883-022-02796-x
- Kim JS, Caplan LR. Clinical Stroke Syndromes. *Front Neurol Neurosci.* 2016;40:72-92. DOI:10.1159/000448303
- Ravichandran A, Elsayed KS, Yacoub HA. Central Pain Mimicking Trigeminal Neuralgia as a Result of Lateral Medullary Ischemic Stroke. *Case Rep Neurol Med.* 2019;2019:4235724. DOI:10.1155/2019/4235724
- Galende AV, Camacho A, Gomez-Escalonilla C, et al. Lateral medullary infarction secondary to vertebral artery dissection presenting as a trigeminal autonomic cephalalgia. *Headache.* 2004;44(1):70-4. DOI:10.1111/j.1526-4610.2004.04012.x
- Jin D, Lian YJ, Zhang HF. Secondary SUNCT syndrome caused by dorsolateral medullary infarction. *J Headache Pain.* 2016;17:12. DOI:10.1186/s10194-016-0604-2
- Lee TK, Park JY, Kim H, et al. Persistent Nystagmus in Chronic Phase of Lateral Medullary Infarction. *J Clin Neurol.* 2020;16(2):285-91. DOI:10.3988/jcn.2020.16.2.285
- Hagström L, Hörnsten G, Silfverskiöld BP. Oculostatic and visual phenomena occurring in association with Wallenberg's syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1969;45(5):568-82. DOI:10.1111/j.1600-0404.1969.tb01267.x
- Brazis PW. Ocular motor abnormalities in Wallenberg's lateral medullary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(4):365-8. DOI:10.1016/s0025-6196(12)61553-5.
- Kattah JC, Badihian S, Pula JH, et al. Ocular lateral deviation with brief removal of visual fixation differentiates central from peripheral vestibular syndrome. *J Neurol.* 2020;267(12):3763-72. DOI:10.1007/s00415-020-10100-5
- Farhat R, Awad AA, Shaheen WA, et al. The "Vestibular Eye Sign"-"VES": a new radiological sign of vestibular neuronitis can help to determine the affected vestibule and support the diagnosis. *J Neurol.* 2023;270(9):4360-7. DOI:10.1007/s00415-023-11771-6

24. Kobayashi Z, Numasawa Y, Tomimitsu H, Shintani S. Conjugate eye deviation plus spontaneous nystagmus as a diagnostic sign of lateral medullary infarction. *J Neurol Sci.* 2016;367:222-3. DOI:10.1016/j.jns.2016.06.017
25. Lee SH, Kim JM, Schuknecht B, Tarnutzer AA. Vestibular and Ocular Motor Properties in Lateral Medullary Stroke Critically Depend on the Level of the Medullary Lesion. *Front Neurol.* 2020;11:390. DOI:10.3389/fneur.2020.00390.
26. Zwergal A, Dieterich M. Vertigo and dizziness in the emergency room. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(1):117-25. DOI:10.1097/WCO.0000000000000769
27. Ogawa K, Suzuki Y, Oishi M, Kamei S. Clinical study of 46 patients with lateral medullary infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(5):1065-74. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.006
28. Kattah JC. Concordant GRADE-3 Truncal Ataxia and Ocular Laterodeviation in Acute Medullary Stroke. *Audiol Res.* 2023;13(5):767-78. DOI:10.3390/audiolres13050068
29. Li H, Wei N, Zhang L, et al. Body lateropulsion as the primary manifestation of medulla oblongata infarction: a case report. *J Int Med Res.* 2020;48(11):300060520970773. DOI:10.1177/0300060520970773
30. Lehner L, Danek A. Skewed Position on the Stroke Unit (Wallenberg Syndrome). *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(19):344. DOI:10.3238/arztebl.m2022.0366
31. Kanagalingam S, Miller NR. Horner syndrome: clinical perspectives. *Eye Brain.* 2015;7:35-46. DOI:10.2147/EB.S63633
32. Hara N, Nakamori M, Ayukawa T, et al. Characteristics and Prognostic Factors of Swallowing Dysfunction in Patients with Lateral Medullary Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(12):106122. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106122
33. Gasca-González OO, Pérez-Cruz JC, Baldoncini M, et al. Neuroanatomical basis of Wallenberg syndrome. *Cir Cir.* 2020;88(3):376-82. DOI:10.24875/CIRU.19000801
34. Kim JM, Park KY, Kim DH, et al. Symptomatic hyponatremia following lateral medullary infarction: a case report. *BMC Neurol.* 2014;14:111. DOI:10.1186/1471-2377-14-111
35. Gambichler T, Lukas C. A rare cause of chronic wounds: trigeminal trophic syndrome due to Wallenberg syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(7):1324-5. DOI:10.1111/ced.14718
36. Wu S, Li N, Xia F, et al. Neurotrophic keratopathy due to dorsolateral medullary infarction (Wallenberg syndrome): case report and literature review. *BMC Neurol.* 2014;14:231. DOI:10.1186/s12883-014-0231-y
37. Hu HT, Yan SQ, Campbell B, Lou M. Atypical sneezing attack induced by lateral medullary infarction. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(11):908-10. DOI:10.1111/cns.12168
38. Takahashi M, Nanatsue K, Itaya S, et al. Usefulness of thermography for differentiating Wallenberg's syndrome from noncentral vertigo in the acute phase. *Neurol Res.* 2024;46(5):391-7. DOI:10.1080/01616412.2024.2328482
39. Ogawa T, Shojima Y, Kuroki T, et al. Cervico-shoulder dystonia following lateral medullary infarction: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):34. DOI:10.1186/s13256-018-1561-y
40. Gil Polo C, Castrillo Sanz A, Gutiérrez Ríos R, Mendoza Rodríguez A. Opalski syndrome: a variant of lateral-medullary syndrome. *Neurologia.* 2013;28(6):382-4. DOI:10.1016/j.nrl.2012.02.006
41. Krasnianski M, Müller T, Stock K, Zierz S. Between Wallenberg syndrome and hemimedullary lesion: Cestan-Chenais and Babinski-Nageotte syndromes in medullary infarctions. *J Neurol.* 2006;253(11):1442-6. DOI:10.1007/s00415-006-0231-3
42. Von Heinemann P, Grauer O, Schuierer G, et al. Recurrent cardiac arrest caused by lateral medulla oblongata infarction. *BMJ Case Rep.* 2009;2009:bcr02.2009.1625. DOI:10.1136/bcr.2009.1625
43. Hong JM, Kim TJ, Shin DH, et al. Cardiovascular autonomic function in lateral medullary infarction. *Neurol Sci.* 2013;34(11):1963-9. DOI:10.1007/s10072-013-1420-y
44. Koay S, Dewan B. An unexpected Holter monitor result: multiple sinus arrests in a patient with lateral medullary syndrome. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2012007783. DOI:10.1136/bcr-2012-007783
45. Prabhakar A, Sivadasan A, Shaikh A, et al. Network Localization of Central Hypoventilation Syndrome in Lateral Medullary Infarction. *J Neuroimaging.* 2020;30(6):875-81. DOI:10.1111/jon.12765
46. Pavšič K, Pretnar-Oblak J, Bajrović FF, Dolenc-Grošelj L. Prospective study of sleep-disordered breathing in 28 patients with acute unilateral lateral medullary infarction. *Sleep Breath.* 2020;24(4):1557-63. DOI:10.1007/s11325-020-02031-2
47. Wang YJ, Hu HH. Sudden death after medullary infarction – a case report. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013;29(10):578-81. DOI:10.1016/j.kjms.2013.03.002
48. Mendoza M, Latorre JG. Pearls and oysters: reversible Ondine's curse in a case of lateral medullary infarction. *Neurology.* 2013;80(2):e13-6. DOI:10.1212/WNL.0b013e31827b9096
49. Seo MJ, Roh SY, Kyun YS, et al. Diffusion weighted imaging findings in the acute lateral medullary infarction. *J Clin Neuro.* 2006;2(2):107-12. DOI:10.3988/jcn.2006.2.2.107
50. Ohira J, Ohara N, Hinoda T, et al. Patient characteristics with negative diffusion-weighted imaging findings in acute lateral medullary infarction. *Neurol Sci.* 2021;42(2):689-96. DOI:10.1007/s10072-020-04578-0
51. Schönfeld MH, Ritzel RM, Kemmling A, et al. Improved detectability of acute and subacute brainstem infarctions by combining standard axial and thin-sliced sagittal DWI. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200092. DOI:10.1371/journal.pone.0200092
52. Almohammad M, Dadak M, Götz F, et al. The potential role of diffusion weighted imaging in the diagnosis of early carotid and vertebral artery dissection. *Neuroradiology.* 2022;64(6):1135-44. DOI:10.1007/s00234-021-02842-4
53. Teufel J, Strupp M, Linn J, et al. Conjugate Eye Deviation in Unilateral Lateral Medullary Infarction. *J Clin Neuro.* 2019;15(2):228-34.
54. Peretz S, Rosenblat S, Zuckerman M, et al. Vocal cord paresis on CTA – A novel tool for the diagnosis of lateral medullary syndrome. *J Neurol Sci.* 2021;429:117576. DOI:10.1016/j.jns.2021.117576
55. Zhang DP, Liu XZ, Yin S, et al. Risk Factors for Long-Term Death After Medullary Infarction: A Multi-center Follow-Up Study. *Front Neurol.* 2021;12:615230. DOI:10.3389/fneur.2021.615230
56. Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Демин Д.А., и др. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 1. Диагностика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):10-8 [Kulesh AA, Yanishevsky SN, Demin DA, et al. Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 1. Diagnostics. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):10-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-2-10-1
57. Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Демин Д.А., и др. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 2. Вторичная профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(3):4-10 [Kulesh AA, Yanishevsky SN, Demin DA, et al. Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 2. Secondary prophylaxis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):4-10 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-2-10-18

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2024

Последствия коронавирусной инфекции: гемореологические нарушения и возможности их коррекции

М.В. Кручинина^{✉1,2}, А.А. Громов¹, И.И. Логвиненко^{1,2}, Э.В. Кручинина²

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить внутрисосудистые изменения гемостаза и изменения электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов (RBC) у реконвалесцентов COVID-19 и оценить эффективность фармакологической композиции никотинамида, кокарбоксилазы, трифосаденина, цианокобаламина для внутримышечного введения (препарат Кокарнит®) и цитидин-5-дифосфохолина (цитиколина, препарат Роноцит®) для устранения гемореологических нарушений.

Материалы и методы. Обследованы 308 пациентов (154 мужчины и 154 женщины), средний возраст – 53,1±13,8 года, реконвалесцентов COVID-19, в сроки от 2 до 14 мес после перенесенного заболевания, и 50 человек, сопоставимых по возрасту и полу, не перенесших COVID-19. Перенесшие коронавирусную инфекцию 42 пациента из основной группы получили терапию комплексную – ТК (прием препаратов Роноцит® и Кокарнит®, World Medicine Ilac San. Ve Tic. A.S., Турция) и повторно обследованы через 8 нед. Электрические, вязкоупругие параметры RBC исследованы методом диэлектрофореза с помощью электрооптической системы детекции клеток; параметры гемостаза – стандартными методами.

Результаты. У реконвалесцентов COVID-19 выявлено выраженное снижение поверхностного заряда RBC с повышенной склонностью к образованию агрегатов, уменьшение способности к деформации на фоне высоких обобщенных показателей вязкости и жесткости, преобладание незрелых клеток со сниженными показателями поляризуемости, высокой готовностью к гемолизу, значительно измененной структурой мембран RBC, ассоциированной с их утолщением и повышенной способностью проводить электрический ток ($p=0,05-0,00001$). Изменения клеточного звена, эндотелия и лейкоцитов оказались доминирующими в активации гемостаза и свидетельствовали о течении эндотелиита ($p=0,00001$). Сочетанная терапия препаратами Роноцит® и Кокарнит® в течение 8 нед привела к увеличению диаметра RBC, доли дискоцитов, снижению доли деформированных клеток и сфероцитов ($p=0,00007-0,003$), увеличению амплитуды деформации RBC на высоких частотах электрического поля ($10^6, 5 \times 10^5$ Гц), емкости мембран и снижению обобщенных показателей жесткости и вязкости ($p=0,0003-0,04$), снижению электропроводности мембран клеток, увеличению скорости движения RBC к электродам, величины дипольного момента; произошло смещение равновесной частоты в низкочастотный диапазон ($p=0,0001-0,052$). Выявлено снижение степени гемолиза, в большей степени на низких частотах электрического поля ($p=0,0004-0,05$), повышение поляризуемости на частотах $5 \times 10^5, 10^5, 5 \times 10^4$ Гц ($p=0,005-0,05$) и относительной поляризуемости ($p=0,001$). Отмечена нормализация уровня фактора Виллебранда ($p=0,0001$), отражающая восстановление целостности и функции эндотелия. Показатели внутрисосудистого свертывания, оцениваемые по уровню растворимых фибрин-мономерных комплексов, снизились ($p=0,018$). Установлены нормализация длительности кровотечения ($p=0,012$), удлинение времени свертывания ($p=0,001$) на фоне ТК.

Заключение. Применение ТК препаратами Кокарнит® и Роноцит® позволило добиться улучшения электрических, вязкоупругих параметров RBC, нормализации внутрисосудистых нарушений и устранения эндотелиита у реконвалесцентов COVID-19, создавая основу для дальнейшей разработки патогенетической терапии постковидного синдрома.

Ключевые слова: реконвалесценты COVID-19, электрические, вязкоупругие параметры, эритроциты, гемостаз, коррекция, цитиколин, фармакологическая композиция никотинамида, кокарбоксилазы, трифосаденина, цианокобаламина

Для цитирования: Кручинина М.В., Громов А.А., Логвиненко И.И., Кручинина Э.В. Последствия коронавирусной инфекции: гемореологические нарушения и возможности их коррекции. Consilium Medicum. 2024;26(11):719–732. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.202965

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Перенесенная коронавирусная инфекция (КВИ) COVID-19 создала новые риски для населения. Завершение острого периода заболевания не является полноценным выздоровлением. Период реконвалесценции после перенесенной КВИ у многих пациентов сопровождается развитием

серьезных осложнений, в том числе сосудистых. По данным масштабного проспективного исследования, включавшего примерно 160 тыс. человек, риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений – ССО (инфаркта миокарда, инсульта, фибрилляции предсердий, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ) в острой стадии КВИ увеличен в 84 раза по сравнению с неинфицированными лицами

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кручинина Маргарита Витальевна – д-р мед. наук, доц., зав. лаб. гастроэнтерологии, вед. науч. сотр. лаб. гастроэнтерологии НИИТМП – филиала ФГБНУ ИЦиГ, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: kruchmargo@yandex.ru

Громов Андрей Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, рук. Центра профилактики тромбозов НИИТМП – филиала ФГБНУ ИЦиГ

Логвиненко Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф., зам. рук., вед. науч. сотр. лаб. профилактической медицины НИИТМП – филиала ФГБНУ ИЦиГ, проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ

Кручинина Элина Владимировна – врач-ординатор ФГБОУ ВО НГМУ

✉ Margarita V. Kruchinina – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk State Medical University. E-mail: kruchmargo@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0077-3823

Andrei A. Gromov – Cand. Sci. (Med.), Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics. ORCID: 0000-0001-9254-4192

Irina I. Logvinenko – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-1348-0253

Elina V. Kruchinina – Medical Resident, Novosibirsk State Medical University

Consequences of coronavirus infection: Hemorheological disorders and possibilities for correction

Margarita V. Kruchinina^{✉1,2}, Andrei A. Gromov¹, Irina I. Logvinenko^{1,2}, Elina V. Kruchinina²

¹Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. To study intravascular changes in hemostasis and changes in electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes in COVID-19 convalescents and to evaluate the effectiveness of the pharmacological composition of nicotinamide, cocarboxylase, trifosadenine, cyanocobalamin for intramuscular administration (Cocarnit® drug) and cytidine diphosphocholine (citicoline, Ronocit® drug) to eliminate hemorheological disorders.

Materials and methods. Examined 308 patients (154 men and 154 women), average age 53.1±13.8 years, COVID-19 convalescents, within 2 to 14 months after the disease, 50 people of comparable age and gender who had not suffered COVID-19. 42 patients from the main group who had suffered coronavirus infection received complex therapy (taking the drugs Ronocit® and Cocarnit® (World Medicine Ilac San. Ve Tic. A.S., Turkey), and were re-examined after 8 weeks. The electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes were studied by dielectrophoresis using an electro-optical cell detection system; hemostasis parameters were studied by standard methods.

Results. COVID-19 convalescents revealed a marked decrease in the surface charge of erythrocytes with an increased tendency to aggregate formation, a decrease in the ability to deform against the background of high summarized viscosity and rigidity, the predominance of immature cells with reduced polarizability, high readiness for hemolysis, with a significantly altered structure of erythrocyte membranes associated with their thickening and increased ability to conduct electric current ($p=0.05-0.00001$). Changes in the cellular link, endothelium and leukocytes proved to be dominant in the activation of hemostasis and indicated the course of endotheliitis ($p=0.00001$). Combined therapy with Ronocit® and Cocarnit® drugs for 8 weeks led to an increase in the diameter of erythrocytes, the proportion of discocytes, a decrease in the proportion of deformed cells and spherocytes ($p=0.00007-0.003$), an increase in the amplitude of deformation of erythrocytes at high electric field frequencies ($10^6, 5 \times 10^5$ Hz), membrane capacity and a decrease of summarized rigidity and viscosity ($p=0.0003-0.04$), a decrease in the electrical conductivity of cell membranes, an increase in the speed of movement of red blood cells to the electrodes, the magnitude of the dipole moment; there was a mixing of the crossover frequency into the low frequency range ($p=0.0001-0.052$). A decrease in the degree of hemolysis was revealed, to a greater extent at low frequencies of the electric field ($p=0.0004-0.05$), an increase in polarizability at frequencies $5 \times 10^5, 10^6$, and 5×10^4 Hz ($p=0.005-0.05$) and relative polarizability ($p=0.001$). The normalization of the Willebrand factor level ($p=0.0001$) was noted, reflecting the restoration of the integrity and function of the endothelium. Intravascular coagulation indices, estimated by the level of soluble fibrin-monomer complexes, decreased ($p=0.018$). Normalization of bleeding duration ($p=0.012$), prolongation of clotting time ($p=0.001$) against the background of complex therapy were established.

Conclusion. The use of complex therapy with Cocarnit® and Ronocit® drugs made it possible to improve the electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes, normalize intravascular disorders and eliminate endotheliitis in COVID-19 convalescents, creating the basis for further development of pathogenetic therapy for postcovid syndrome.

Keywords: COVID-19 convalescents, electrical, viscoelastic parameters, erythrocytes, hemostasis, correction, citicoline, pharmacological composition of nicotinamide, cocarboxylase, trifosadenine, cyanocobalamin

For citation: Kruchinina MV, Gromov AA, Logvinenko II, Kruchinina EV. Consequences of coronavirus infection: Hemorheological disorders and possibilities for correction. *Consilium Medicum*. 2024;26(11):719–732. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.202965

и сохранялся повышенным не менее чем в 5 раз в течение 14 мес наблюдения после перенесенного заболевания [1]. При проспективном наблюдении 153 760 человек, заболевших КВИ COVID-19, и группы сравнения – 5 637 647 человек – отмечен высокий риск ССЗ в течение первых 30 дней, включающий нарушения мозгового кровообращения, нарушения ритма сердца, ишемическую (ИБС) и ишемиическую болезни сердца, пери-, миокардит, сердечную недостаточность и тромбоэмболические заболевания [2]. После завершения острого периода в течение 1 года наблюдения риск оставался повышенным: для нарушений мозгового кровообращения – в 1,53 раза, для нарушений ритма сердца – в 1,69 раза, для ИБС – в 1,72 раза, для тромбоэмболий – в 2,39 раза. Суммарное бремя ССО и смерти, обусловленное перенесенным COVID-19, составило 45,29 на 1 тыс. человек за 12 мес [2]. Фактически перенесенная КВИ запускает долговременные латентно текущие патологические процессы, у части пациентов реализующиеся в тяжелые ССО и смерть. Процесс имеет хронический характер и не завершается через 12–14 мес. При проведении контрольной двухэнергетической компьютерной томографической ангиографии через 3 мес у 55 больных с сохранением симптомов после КВИ признаки распространенной микроангиопатии выявлены у 65,5% пациентов, у 5,4% отмечено возникновение асимптомного проксимального артериального тромбоза сосудов легких после выписки из стационара, у 16,6% обнаружены признаки перенесенной тромбоэмболии легочной артерии [3]. В целом это свидетельствует о существенном риске развития ССО и тромбозов у лиц, перенесших COVID-19. Особой проблемой является латентное течение процесса, не позволяющее ограничиться оказанием помощи только пациентам с наличием симптомов.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 10–20% лиц, инфицированных SARS-CoV-2, в течение длительного времени имеют различные симптомы, связанные с перенесенным заболеванием [4]. Оценка состояния перенесших заболевание в 1-ю волну заболеваемости в Китае показала, что у 63,87% пациентов отмечалось длительное сохранение ряда симптомов через 6–12 мес после выздоровления. От последствий КВИ COVID-19 через 12 мес и более страдали 58,89% пациентов [5]. Даже при бессимптомном течении острого периода инфекции SARS-CoV-2 при наблюдении более 3 мес у 17,13% больных выявлены симптомы длительного течения КВИ [5]. Согласно материалам Всемирной организации здравоохранения считается, что 17 млн человек в Европе страдают от постковидного синдрома (пКС), или длительного COVID [6]. В Великобритании 2,3 млн человек (3,5% населения) сообщили о длительном сохранении симптомов КВИ после выздоровления. В США проявления пКС отмечали 34 млн человек (приблизительно 20% переболевших), из них 2–4 млн потеряли трудоспособность [6]. Симптомы после перенесенной КВИ, пКС, или длительный COVID, переносят не менее 65 млн человек в мире. Представляется, что пКС развивается в 10% случаев у инфицированных людей, в 10–30% – у амбулаторных пациентов, в 50–70% – у больных, перенесших госпитализацию, и в 10–12% случаев – у вакцинированных лиц [7]. Постоянная циркуляция у населения новых штаммов вируса требует детальной разработки снижения смертности, ассоциированной с заболеванием COVID-19, и методов лечения его последствий.

Нарушения кровообращения наблюдаются у большинства пациентов с клиническими проявлениями КВИ, они опережают развитие венозных тромбозов. Клетки крови

контактируют с вирусом и переносят его с первых дней заболевания, еще до распространения КВИ на легкие. Возникшая гипоксия – распространенное и существенное проявление заболевания, которое не объясняется развитием тромбозов. При метаанализе данных 64 503 больных КВИ, госпитализированных в стационары, тромбоз глубоких вен отмечался у 11,2% лиц, тромбоэмболия легочной артерии – у 7,8% госпитализированных пациентов [8]. При ретроспективном метаанализе данных 18 093 человек венозные тромбозы отмечались в среднем у 17,0% пациентов, при использовании скрининга проявлений тромбоза частота его выявления достигала 33,0% [9]. Превентивная терапия антикоагулянтами и антиагрегантами снижает частоту развития тромбозов, но не устраняет нарушений кровообращения и часто не предупреждает негативные исходы заболевания [10]. Необходим поиск новых путей терапевтического воздействия.

Внутрисосудистые изменения определяли развитие системной формы заболевания с поражением легких и развитием полиорганной симптоматики, развитие гипоксии. При патоморфологических исследованиях у пациентов с КВИ выявлено распространенное поражение эндотелия, эндотелиит [11]. При анализе литературных и собственных данных мы охарактеризовали течение КВИ как микроциркуляторный гипоксический ангиит, вызванный КВИ COVID-19 [10]. В качестве ключевых звеньев у больных КВИ COVID-19 выступали активация лейкоцитов (WBC – white blood cells – белые кровяные тельца) и лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация (ЛТА), активация эндотелия, изменения гемореологических свойств эритроцитов (RBC – red blood cells – красные кровяные тельца) с развитием нарушений микроциркуляции [10]. Развитие эндотелиальной дисфункции (ЭдФ) при COVID-19 может нарушить перфузию органов и вызвать прокоагуляционное состояние, приводящее к макро- и микрососудистым тромботическим осложнениям (ТО). Когнитивные нарушения являются осложнением COVID-19, развиваются в острый и отдаленный периоды, и они не всегда напрямую связаны с тяжестью основного заболевания [12]. По данным O. Del Brutto и соавт. [13], снижение когнитивных функций отмечено у пациентов с легкой симптоматической формой COVID-19. Сопоставление 93 бессимптомных больных COVID-19 со 102 пациентами группы сравнения показало, что первые имели меньшую сумму баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций. Особенно выраженными различия были при оценке зрительного восприятия, называния предметов и беглости речи [14]. Тропизм вируса SARS-CoV-2 к эндотелию сосудистого русла увеличивает риск неврологических расстройств не только из-за возможного вовлечения различных отделов головного мозга с развитием ишемических и/или геморрагических осложнений, но потенциально также из-за хронических постинфекционных осложнений, включая продолжительную дисфункцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и активацию провоспалительных цитокинов в головном мозге [15]. По данным ряда исследований [7, 16], в лейко-, эндотелиоцитах, клетках эпителия больных отмечались признаки митохондриальной дисфункции (МдФ). Последняя относится к одному из процессов, определяющих развитие мультисистемного пКС [7]. Усугубление ЭдФ при COVID-19 способствует артериальной гипертензии, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет (СД), повышение индекса массы тела и ожирение, нарушение липидного спектра и пр.

Изменения реологических свойств RBC, вызывавшие нарушения микроциркуляции крови, у пациентов с КВИ в определенной степени связаны с изменениями фосфолипидного состава клеточных мембран, с потреблением фосфатидилхолина и сфинголипидов и презентацией на поверхности тромбогенного фосфатидилсерина [17]. Авторы выявили наличие связи между уровнем гипоксии и изме-

нением фосфолипидного состава RBC: корреляции между показателем насыщения крови кислородом (индекс оксигенации PaO_2/FiO_2) и содержанием иммуноглобулинов (Ig) класса G, связанных фосфатидилсеринем на поверхности RBC. Исследователи также отметили связь между наличием фосфатидилсерина на поверхности RBC и маркером тромбообразования уровнем D-димера [17].

При КВИ наблюдается активация процессов окисления и избыточного расщепления белка полосы 3 RBC, окисление и расщепление α -цепи спектрина, анкирина [18]; изменения липидной архитектуры мембраны и снижение активности антиоксидантов RBC, что опосредует нарушения деформируемости клеток и нарушение высвобождения аденозинтрифосфата (АТФ) [10, 18]; снижение возможности RBC к секреции оксида азота; снижение уровня сфинголипидов эритроцитарной мембраны; избыточную продукцию микровезикул с тканевым фактором; нарастание ригидности RBC с нарушением высвобождения внутриэритроцитарного оксида азота вследствие атаки вирусом SARS-CoV-2 1- β -цепи гемоглобина и захватом порфирина с потенциальным ингибированием гема [10]; увеличение на поверхности RBC активированных компонентов комплемента C3b и C4d, IgG, что ухудшает деформируемость клеток; прикрепление RBC через толл-подобный рецептор 9 к нейтрофильным внеклеточным ловушкам, что способствует тромбообразованию; повышенная презентация фосфатидилхолина на мембранах RBC, что облегчает сборку теназного комплекса и протромбиназного комплекса, способствуя выработке тромбина, увеличение уровня внутриклеточного кальция со стимуляцией образования микровезикул с протромботическим потенциалом [10].

Воспалительный ответ иммунных клеток и эндотелия, избыточная продукция активных форм кислорода на фоне активации WBC и МдФ приводят к развитию нарушений деформируемости RBC, развитию нарушений кровообращения в зоне микроциркуляции, к гипоксии, к апоптозу эпителиальных и эндотелиальных клеток [10].

Наличие СД является дополнительным осложняющим фактором при заболевании COVID-19.

У больных СД 2-го типа (СД 2) признаки ЭдФ и ТО характерны в разные сроки после перенесенной КВИ.

Ишемическая форма синдрома диабетической стопы зарегистрирована с частотой от 12,1 до 60% на всем протяжении с максимальной частотой в срок от 4 до 6 мес после COVID-19. Сроки 7–18 мес после инфекции характеризовались регистрацией васкулитов в 40% случаев. Первые случаи тромбозов кавернозных синусов зарегистрированы в период от 4 до 6 мес, в более поздние сроки после COVID-19 наблюдались синус-тромбозы и тромбозы артерий верхних конечностей, не характерные для СД.

ЭдФ и повышенный риск ТО у пациентов с СД 2 могут сохраняться как минимум в течение 24 мес после COVID-19 [19].

Для предотвращения смертности у пациентов, перенесших КВИ, необходимо уточнить значимые факторы риска ССО и определить способы их коррекции. Второй актуальной проблемой является терапия пКС [7].

Цель исследования – изучить внутрисосудистые изменения гемостаза и изменения электрических, вязкоупругих параметров RBC у реконвалесцентов COVID-19, а также оценить эффективность фармакологической композиции никотинамида, кокарбоксилазы, трифосаденина, цианокобаламина для внутримышечного введения (препарат Кокарнит®) и цитидин-5-дифосфохолина (цитиколина, препарат Роноцит®) для устранения гемореологических нарушений. Выбор препаратов определен необходимостью коррекции МдФ клеток и восстановления функциональных характеристик RBC.

А также с учетом того, что препарат Кокарнит® обеспечивает нейрометаболический и аналгетический эффекты,

положительно воздействует на эмоционально-вегетативные функции, уменьшает чувство усталости и психологическую нагрузку. Квадратный эффект препарата Кокарнит® имеет потенциал у пациентов с обострением неврологических и нейроэндокринных нарушений на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у коморбидных пациентов [20], и сведений, что в результате терапии цитиколином у пациентов, перенесших COVID-19, отмечается улучшение когнитивных функций, особенно памяти и внимания, а также уменьшение уровня тревоги и улучшение качества сна [21].

Материалы и методы

Обследованы 308 пациентов (154 мужчины и 154 женщины), их средний возраст – $53,1 \pm 13,8$ года, реконвалесцентов COVID-19, в сроки от 2 до 14 мес после перенесенного заболевания.

Диагноз COVID-19 предполагался верифицированным при наличии положительного результата лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 (с применением методов амплификации нуклеиновых кислот) или антигена SARS-CoV-2 (с применением иммунохроматографического анализа) вне зависимости от клинических проявлений [22] и/или наличия антител (АТ) IgA, М и/или G у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19 [23].

Группу сравнения составили практически здоровые обследуемые – 50 человек (средний возраст – $51,2 \pm 11,1$ года, из них 25 мужчин и 25 женщин), ведущие здоровый образ жизни и употребляющие алкоголь не чаще 1–2 раз в месяц в нетоксических дозах, у которых при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании не выявлено признаков манифестирующих заболеваний внутренних органов, не перенесших КВИ (подтверждено отрицательными результатами теста на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции и уровнем АТ IgM, IgG).

Перенесшие КВИ COVID-19 42 пациента основной группы получили терапию комплексную (ТК) и повторно обследованы через 8 нед. В качестве группы сравнения через 8 нед повторно обследованы 36 больных, сопоставимые по возрасту и полу группе пациентов, не получивших терапию. ТК включала прием препаратов Роноцит® и Кокарнит® (World Medicine Ilac San. Ve Tic. A.S., Турция). Роноцит® – препарат с активным веществом цитиколином натрия для приема внутрь, 1000 мг в 10 мл, использовался перорально по 500 мг 2 раза в день внутрь в течение 8 нед. Кокарнит® является фармакологической композицией, содержащей никотинамид – 20 мг, кокарбоксылазу – 50 мг, трифосаденина динатрия тригидрат – 10 мг, цианокобаламин – 0,5 мг, раствор для внутримышечного применения. Препарат Кокарнит® применяли в виде 12 внутримышечных инъекций ежедневно или через день.

Исследование выполнено с одобрения комитета биоэтической этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ИЦиГ (протокол №23 от 26.05.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам и лицам группы сравнения проведено клинико-инструментальное обследование, включая исследование показателей красной крови, биохимии. У всех исследуемых лиц изучены электрические и вязкоупругие параметры RBC методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток [24]. Для проведения исследования электрических и вязкоупругих показателей методом диэлектрофореза кровь объемом 2 мл забирали вакутейнерами в 3,7% цитратный буфер в соотношении 9:1, затем 9,7–12 мкл крови вносили в 0,3 М раствор сахарозы (рН=7,36) с коэффициентом k 0,9–1,1 : 29–31 и переносили суспензию исследуемых RBC с концентрацией клеток $1,6–1,8 \times 10^5$ /мкл в измерительную кювету. Сразу после разведения RBC производились измерения. В измерительной ячейке на клетки

воздействовали неоднородным переменным электрическим полем со следующими параметрами: напряженность электрического поля – 10^5 В/м, градиент напряженности электрического поля – 10^{11} В/м², частотный диапазон – $5 \times 10^4–10^6$ Гц. Изучение электрических и вязкоупругих характеристик RBC проводили на 4 фиксированных частотах: 5×10^4 , 10^5 , 5×10^5 и 10^6 Гц.

Оценивали средний диаметр (мкм), доли дискоцитов, сфероцитов, деформированных клеток (%), поляризуемость клеток на разных частотах диапазона (м³), относительную поляризуемость (соотношение величины показателя на 10^6 к 10^5 Гц), обобщенные показатели жесткости (Н/м), вязкости (Па·с), электропроводности мембран (См/м), индексы деструкции (на разных частотах диапазона, %) и агрегации (усл. ед.), амплитуду деформации RBC на частоте 10^6 Гц (м), степень деформации клеток на частоте 5×10^5 Гц (%), емкость мембран RBC (Ф), скорость движения клеток к электродам (мкм/с), положение равновесной частоты (Гц), величину дипольного момента (Кл·м). Для распознавания образа клеток и компьютерной обработки данных использовали пакет оригинальных программ CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода составила 7–12%. По данному методу аттестован государственный эталон единицы величины электрической поляризуемости биологических объектов 1-го разряда (удостоверение государственного эталона физической величины поляризуемости от 17.01.2017, сертификат калибровки № 25-02 ФГУП СНИИМ от 21.11.2016, свидетельство об аттестации государственного эталона единицы электрической поляризуемости №0195-1 от 22.11.2016). Создана и аттестована референтная методика измерения амплитуды деформации RBC (ФГУП СНИИМ, 2017 г.). Зарегистрирована программа по обработке данных, полученных методом диэлектрофореза, «Определение параметров эритроцитов с помощью неоднородного переменного электрического поля» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016618155) [25].

Исследование показателей системы гемостаза предполагало определение следующих параметров: гемолит-агрегационные тесты (ГАТ) 10^2 и 10^6 (с), ЛТА (с), ЛТА физиологическая (с), максимальная свертывающая активность (МА, %), индекс инактивации тромбина (ИИТ), протромбиновый индекс (ПТИ, %), международное нормализованное отношение (МНО), растворимые фибрин-мономеровые комплексы (РФМК, г/л), хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ, мин), уровень фибриногена (г/л), антитромбина III (%), активность волчаночного антикоагулянта (ВаК, отн. ед.), длительность кровотечения (мин), скорость свертывания (мин) с использованием стандартных методик [26].

Всем пациентам выполнена непрямая эластометрия печени с помощью аппарата FibroScan® 502 (Echosens, Франция) для установления степени фиброза печени (в кПа) с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR (Meta-analysis of hisological data in viral hepatitis) от F0 до F4.

Статистическая обработка данных. Анализ выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics (версии 26.0). Определяли характер распределения количественных признаков методом Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения вычисляли среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD) – $M \pm SD$. При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану (Me), 25 и 75% процентиля – Me [25%; 75%], достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических методов (U-критерия Манна–Уитни, критерия Краскела–Уоллиса), использован критерий χ^2 Пирсона. Для оценки статистической значимости различий относительных показателей применен критерий χ^2 Пирсона. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Большая часть обследованных – 179 (58,1%) человек – перенесли КВИ в форме острых респираторных вирусных инфекций, у 121 (39,3%) пациента выявлено поражение легких от 10 до 75% на фоне развившейся пневмонии средней степени тяжести, в 8 (2,6%) случаях отмечено тяжелое течение COVID-ассоциированной пневмонии с использованием искусственной вентиляции легких. Поражение легких отмечено у 59 мужчин и 62 женщин, тяжелое течение пневмонии чаще отмечено у женщин (в 7 случаях против 1 у мужчин).

Большинство реконвалесцентов COVID-19 – 210 (68,2%) человек имели избыточную массу тела (83 пациента) или ожирение 1–3-й степени (127 человек). Соотношение мужчин и женщин с избыточной массой тела (40 мужчин и 43 женщины), ожирением различных степеней (1-й степени – 30 мужчин и 31 женщина; 2-й степени – 25 мужчин и 32 женщины; 3-й степени – 5 мужчин и 4 женщины) оказалось сопоставимым. У 168 (54,5%) обследуемых выявлены проявления метаболического синдрома, в 46 (14,9%) случаях отмечены его элементы. У 171 (55,5%) пациента установлено наличие гиперлипидемии (ГЛП) 2Б-типа, у 44 (14,3%) – ГЛП 2А-типа. По поводу СД 2 наблюдались 36 (11,7%) пациентов (у 30 человек диагностирована диабетическая полинейропатия); в 115 (37,3%) случаях выявлено нарушение толерантности к углеводам. У более 1/2 обследованных (196 пациентов, 63,6%) диагностирован стеатоз печени, в 8 случаях пациенты наблюдались с хроническими вирусными гепатитами.

Большая часть обследованных лиц – 195 (63,3%) человек – употребляли алкоголь 1–3 раза в год или не употребляли совсем (4 пациента); в 11,7% (36 человек) случаев отметили частоту потребления 1 раз в 2–3 месяца; в 7,8% (24 человека) потребляли 1 раз в неделю; 2,6% (8 человек) злоупотребляли алкоголем (2–4 раза в неделю). Среди часто потребляющих преобладали мужчины (27 мужчин против 5 женщин; $p=0,004$). Большая часть обследованных – 259 (84,1%) человек – потребляли алкоголь в умеренных дозах, в 4 случаях отмечено потребление высоких доз алкогольных напитков.

При проведении непрямой эластометрии печени у большей части обследованных – 179 (66,8%) человек установлено отсутствие фиброза печени (F0); у 53 (19,8%) человек выявлена стадия F1; в 31 (11,6%) случае – F2; у 1 пациента обнаружена стадия F3; у 4 пациентов диагностирована стадия F4. Средний показатель эластичности печени у реконвалесцентов COVID-19 составил $4,64 \pm 2,21$ кПа, что находится в пределах значений группы без фиброза печени.

Таким образом, среди обследованных преобладали лица с проявлениями метаболического синдрома, перенесшие КВИ в форме острых респираторных вирусных инфекций.

При анализе состояния красной крови стандартными методами у 40 (12,9%) человек – 14 мужчин и 26 женщин – выявлена анемия легкой степени тяжести (уровень гемоглобина составил $109 \pm 9,3$ и $98 \pm 7,6$ г/л соответственно). Следует заметить, что, по данным R. Bellmann-Weiler и соавт., развитие анемии у больных с КВИ COVID-19 является независимым прогностическим фактором тяжести заболевания [27]. У 1 обследованного выявлен высокий уровень гемоглобина.

При исследовании электрических и вязкоупругих параметров RBC методом диэлектрофореза установлено изменение соотношения форм клеток у пациентов, перенесших КВИ. Средний диаметр клеток в группах не различался, у реконвалесцентов COVID-19 выявило снижение доли дискоцитарных, повышенный уровень сфероцитарных и деформированных форм клеток (табл. 1), что ассоциировано с выраженным внутриклеточным энергодефицитом, снижением активности мембранного фермента магнийзависимой Na^+ , K^+ -АТФазы RBC. АТФ, определяя дефосфорилирование белкового комплекса спектрин-актин-белок полосы 4.1, опосредует взаимодействие бислоя липидов с белками цитоскелета, влияя на морфологию RBC [28].

Таблица 1. Морфометрические показатели RBC у пациентов, перенесших COVID-19, и в группе сравнения, $M \pm SD$, Me [25%; 75%]

Показатель	Группа		p
	сравнения (n=50)	пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (n=308)	
Средний диаметр RBC, мкм	$7,56 \pm 0,06$, 7,52 [7,46; 7,56]	$7,51 \pm 0,025$, 7,48 [7,44; 7,52]	0,612
Доля дискоцитов, %	$75,8 \pm 7,22$, 74,3 [72,5; 80,8]	$53,5 \pm 15,4$, 58,2 [40,4; 66,7]	0,00001
Доля сфероцитов, %	$17,3 \pm 7,2$, 18,2 [14,5; 22,7]	$40,9 \pm 17,2$, 35,8 [25,3; 56,7]	0,00001
Доля деформированных клеток, %	$18,9 \pm 6,5$, 16,2 [14,8; 20,4]	$54,3 \pm 16,0$, 62,6 [50,7; 71,4]	0,00001

При анализе вязкоупругих параметров RBC выявлено высоко достоверное снижение амплитуды деформации клеток красной крови на высоких частотах электрического поля на фоне высоких обобщенных показателей обобщенной вязкости и жесткости ($p < 0,000001$ – $0,0001$). Емкость клеточных мембран оказалась ниже в группе пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с контролем ($p < 0,00001$; табл. 2). Деформируемость RBC является одной из наиболее лабильных характеристик клеток красной крови, которая чувствительно реагирует на изменения практически любого метаболического процесса в RBC и в целом всего организма. Способность RBC к деформации определяется внутренней вязкостью, вязкостно-эластичными свойствами мембраны и отношением объема клетки к ее площади. Упругие свойства мембраны определяют ее сопротивление к деформации, а вязкостные качества характеризуют резистентность скорости деформации. Цитоплазматическая вязкость RBC существенно зависит от концентрации гемоглобина и его свойств [10]. Перенесенная КВИ оказалась ассоциированной с целым рядом механизмов, влияющих на способность RBC к деформации. Так, L. Lam и соавт. на поверхности RBC у пациентов, перенесших COVID-19, обнаружили спайк-белок (гликопротеин) S вируса SARS-CoV-2 и активированные компоненты комплемента C3b и C4d, что, по мнению авторов, повлияло на деформируемость клеток красной крови [29]. Эти факторы могут увеличить толщину мембран RBC, что ассоциировано со снижением ее емкости, выявленным в нашей работе. Ранее показано, что при осаждении C4d компонента комплемента на мембранах RBC у пациентов с СКВ и пациентов, перенесших травму, отмечалась однотипная реакция снижения деформируемости клеток красной крови, связанная с избыточным поступлением ионов кальция в клетку, снижением фосфорилирования β -спектрина и повышением фосфорилирования полосы 3, 2 ключевых белков цитоскелета RBC [30].

Вирус SARS-CoV2 индуцирует окислительный стресс RBC, увеличивает содержание внутриклеточного Ca^{2+} и хрупкость RBC в ответ на механическое воздействие [17]. Ранее уже неоднократно доказано, что увеличение активных форм кислорода в RBC приводит к снижению их деформируемости [10], также отмечалось снижение деформируемости RBC при гипоксии. Деформируемость RBC резко нарушается при продукции активных форм кислорода с одновременной деградацией мембранных белков, индукцией перекисного окисления фосфолипидов эритроцитарной мембраны, набуханием RBC, образованием метгемоглобина, окислительным гемолизом [31]. Внеклеточные активные формы кислорода (АФК), по-видимому, индуцируют перекисное окисление липидов RBC, в то время как внутриклеточная генерация АФК, по-видимому, сшивает мембранные белки, включая гемоглобин-мембранные поперечные связи [32]. Вероятно, этим объясняется значимое

Таблица 2. Вязкоупругие параметры RBC у пациентов, перенесших COVID-19, и в группе сравнения, М±SD

Показатель	Группа		p
	сравнения (n=50)	пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (n=308)	
Амплитуда деформации на частоте 10 ⁶ Гц, м	8,2×10 ⁻⁶ ± ±0,61×10 ⁻⁶	5,9×10 ⁻⁶ ± ±0,05×10 ⁻⁶	0,000001
Степень изменения амплитуды деформации на частоте 0,5×10 ⁶ Гц, %	74,8±6,7	46,5±11,3	0,00001
Обобщенный показатель жесткости, Н/м	6,52×10 ⁻⁶ ± ±0,8×10 ⁻⁶	9,73×10 ⁻⁶ ± ±0,28×10 ⁻⁶	0,00001
Обобщенный показатель вязкости, Па·с	0,59±0,09	0,74±0,02	0,00001
Емкость клеточной мембраны, Ф	7,33×10 ⁻¹⁴ ± ±0,81×10 ⁻¹⁴	5,13×10 ⁻¹⁴ ± ±3,78×10 ⁻¹⁴	0,00001

увеличение обобщенных показателей вязкости и жесткости у реконвалесцентов COVID-19, выявленных в настоящем исследовании, наряду с влиянием сниженной концентрации внутриклеточного АТФ [33]. Другой механизм, объясняющий нарастание внутриэритроцитарной жесткости, связан с тем, что SARS-CoV-2 поражает 1-β-цепь гемоглобина и захватывает порфирин, потенциально ингибируя гем. Результаты докинга показали, что белки ORF1ab, ORF10 и ORF3a вируса скоординировано атакуют 1-β-цепь гемоглобина, а некоторые структурные и неструктурные вирусные белки могут связывать порфирин [34]. Данный механизм ассоциирован с нарастанием ригидности RBC, а также с нарушением высвобождения внутриэритроцитарного оксида азота, что существенно влияет на гемореологию [35].

По данным T. Thomas и соавт., у пациентов с КВИ COVID-19 в результате процесса окисления белка полосы 3 отмечается его избыточное расщепление, окисление и расщепление α-цепи спектрина, анкирина [18]. Отмечаются также изменения липидной архитектуры мембраны и снижение активности антиоксидантов RBC. Авторы предполагают, что эти изменения опосредуют нарушения деформируемости RBC и нарушение высвобождения АТФ. Вероятны затруднение прохождения RBC в капиллярах и нарушения вазодилатации, снижение доставки кислорода к тканям [31].

Используя цитометрию деформируемости в реальном времени, исследователи из Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin при исследовании крови 17 пациентов отметили, что КВИ COVID-19 значительно меняет размер и жесткость RBC и WBC, иногда в течение нескольких месяцев [32].

Рассмотрение электрических параметров RBC у пациентов – реконвалесцентов КВИ выявило значительное снижение отрицательного поверхностного заряда клеток, что отражали низкие уровни скорости движения RBC к электродам и величины дипольного момента, в отличие от здоровых лиц. RBC реконвалесцентов COVID-19 оказались более склонными к образованию агрегатов, чем клетки лиц группы сравнения ($p < 0,00001$). Равновесная частота у постковидных пациентов оказалась резко сдвинутой в высокочастотный диапазон ($p = 0,0004$; табл. 3).

Известно, что электрический заряд RBC формируют силовые кислоты (60–90% заряда), некоторые виды α-карбоксильных групп и слабых основных групп [10]. Электрокинетические свойства мембраны RBC зависят от взаимодействия белков, содержания АТФ и ионов, в первую очередь ионов кальция [28]. Модификация интегральных белков, так и белков цитоскелета при изменении

внутриклеточного уровня АТФ у пациентов, перенесших COVID-19, вызывает перераспределение поверхностного отрицательного заряда RBC [33]. «Экранирование» поверхностного заряда клеток красной крови у реконвалесцентов COVID-19, вероятно, связано с повышенным уровнем мембраносвязанных белков: IgG, компонентов комплемента C3b и C4d [34], фибриногена, С-реактивного белка, фактора Виллебранда (von Willebrand Factor – vWF) [35]. L. Lam и соавт. обнаружена повышенная экспрессия toll-подобного рецептора 9 (TLR9) на поверхности RBC пациентов с КВИ, связывающего внеклеточную митохондриальную ДНК [36] и являющегося молекулой взаимодействия RBC с нейтрофильными внеклеточными ловушками (NETs), благодаря которой возникает объемный тромб [37]. При этом H. Al-Kuraishy и соавт. обнаружили значительное снижение поверхностного заряда RBC [37].

При исследовании структуры мембраны RBC у пациентов с КВИ COVID-19 выявлено повышение экспрессии фосфатидилсерина на мембране RBC, ассоциированное с изменением заряда клеток и показателя электропроводности [24]. Повышение внутриклеточного содержания ионов кальция приводит к перемещению фосфатидилсерина на внешнюю мембрану RBC [28]. Экспрессия фосфатидилсерина является мембранной основой для развития свертывания крови. Фосфатидилсерин, экспонированный на поверхности клеток крови, облегчает сборку теназного комплекса и протромбиназного комплекса, способствуя выработке тромбина. Экспрессия фосфатидилсерина на мембране RBC у больных с КВИ коррелировала с уровнем маркера тромбообразования D-димера [17].

Пациенты, перенесшие COVID-19, имели склонные к гемолизу на различных частотах электрического поля RBC. Избыточный лизис клеток выявлен у 69 (22,4%) человек, при этом степень деструкции RBC была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,000001–0,0001$; табл. 4). По данным W. Su и соавт., у тяжелых больных с КВИ с низкой сатурацией по сравнению с больными с нормальной сатурацией обнаружено повышение содержания свободного гема и утилизирующей его гемоксигеназы-1, что, вероятно, обусловлено умеренным гемолизом на фоне воздействия активных форм кислорода и является механизмом прогрессирования продукции активных форм кислорода при увеличении высвобождения железа [38]. E. Nader и соавт. также выявили повышенный гемолиз у больных КВИ COVID-19 [39]. Молекулы гема, образующиеся при гемолизе RBC, могут вызвать образование ковалентно стабилизированных мультимеров глобина с внутримолекулярным шиванием между α-глобиновыми цепями при образовании перекиси водорода [10]. Обнаруженное в клетках, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, снижение синтеза гемоксигеназы свидетельствует о высокой вероятности такого пути [40]. Повышение уровня свободного гемоглобина вследствие гемолиза коррелировало с площадью патологических изменений легких при компьютерной томографии [17]. A. Bouchla и соавт. показали, что вирус SARS-CoV2 индуцирует окислительный стресс RBC, увеличивает содержание внутриклеточного Ca²⁺ и хрупкость RBC в ответ на механическое воздействие с последующим лизисом клеток [17].

У пациентов обследованных групп проанализированы показатели поляризуемости на разных частотах электрического поля, которые отражают степень жизнеспособности клеток красной крови (табл. 5). Поляризуемость RBC на высокой частоте 10⁶ Гц и низкой частоте 0,1×10⁶ Гц оказалась достоверно ниже, а на высокой частоте 0,5×10⁶ Гц – выше у перенесших COVID-19, чем у здоровых лиц ($p = 0,000001–0,000041$). Относительная поляризуемость имела тенденцию к повышению у реконвалесцентов КВИ ($p = 0,089$). Изменение уровней поляризуемости у пациентов, перенесших COVID-19, возможно, связано с активацией стрессового эритропоэза, в результате которого количество по-

Таблица 3. Электрические параметры RBC у пациентов, перенесших COVID-19, и в группе сравнения, $M \pm SD$, Me [25%; 75%]

Показатель	Группа		p
	сравнения (n=50)	пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (n=308)	
Электропроводность клеток, См/м	$5,4 \times 10^{-5} \pm 0,62 \times 10^{-5}$	$7,18 \times 10^{-5} \pm 1,55 \times 10^{-5}$	0,000001
Скорость движения RBC к электродам, мкм/с	7,52±1,6	3,66±0,61	0,00001
Равновесная частота, Гц	$0,52 \times 10^6 \pm 0,17 \times 10^6$	$1,42 \times 10^6 \pm 3,43 \times 10^6$	0,0004
Дипольный момент, Кл/м	$7,44 \times 10^{-21} \pm 1,1 \times 10^{-21}$, 7,1 [6,8; 8,5]	$4,67 \times 10^{-21} \pm 1,43 \times 10^{-21}$, 3,9 [3,5; 5,9]	0,00001
Индекс агрегации RBC, усл. коэффициент	0,48±0,19	0,64±0,10	0,00001

ступивших в кровообращение эритроцитарных ядерных клеток-предшественников, по данным S. Shahbaz и соавт., достигало уровня 45% от числа мононуклеарных клеток периферической крови. Более низкий уровень гемоглобина авторы связывают с увеличением доли клеток-предшественников в кровообращении [41]. Снижение резистентности RBC, отражаемое показателями поляризуемости, у реконвалесцентов COVID-19 может быть обусловлено снижением активности супероксиддисмутазы (SOD), одного из ос-

Таблица 4. Уровни индекса деструкции RBC у пациентов, перенесших COVID-19, и в группе сравнения, $M \pm SD$, Me [25%; 75%]

Индекс деструкции RBC при значениях в Гц, %	Группа		p
	сравнения (n=50)	пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (n=308)	
10^6	0,10±0,42, 0,08 [0,06; 0,12]	3,52±2,34, 3,1 [2,9; 4,3]	0,000001
$0,5 \times 10^6$	0,12±0,31, 0,10 [0,07; 0,12]	3,51±1,85, 2,8 [2,2; 4,4]	0,00001
$0,1 \times 10^6$	0,08±0,3, 0,06 [0,04; 0,1]	3,2±1,47, 2,6 [2,1; 3,8]	0,0001
$0,5 \times 10^5$	0,04±0,1, 0,03 [0,02; 0,09]	3,65±3,72, 3,0 [2,5; 4,3]	0,00001

новных ферментов антиоксидантной защиты. В. Хи и соавт. показали, что уровень SOD отражал тяжесть заболевания и мог служить индикаторным белком прогрессирования КВИ COVID-19 [42]. Изменения в уровнях поляризуемости RBC, вероятно, ассоциированы с избыточной продукцией везикул клетками красной крови с тканевым фактором, являющихся основой для свертывания крови [18].

Данные исследования параметров гемостаза в обследуемых группах представлены в табл. 6. При исследовании гемостаза использованы тесты, позволяющие одновременно оценить состояние всех основных звеньев гемостаза и реологические свойства RBC. Оценивали активность внешней и внутренней систем свертывания крови, этап образования фибрина (тромбообразование), агрегацию тромбоцитов

(platelets – PLT) и ЛТА, активность антитромбиновых систем и фибринолиза, наличие ВаК (антифосфолипидных АТ – АФАТ).

У пациентов, перенесших КВИ, активность клеточного, первичного гемостаза была достоверно увеличена по показателям лабораторных тестов длительности кровотечения ($p=0,000024$), ГАТ ($p<0,000001$), ЛТА ($p=0,000049$) и уровня vWF ($p<0,000001$). ГАТ с малыми дозами индуктора отражает агрегацию PLT с секрецией гранул, и течет в 2 волны агрегации. У пациентов – реконвалесцентов COVID-19 преобладала активация клеточного гемостаза за счет повышения активности WBC, ЛТА. Последняя участвует в развитии микроциркуляторных нарушений, образовании NETs [38], стимулирует свертывание крови за счет презентации тканевого фактора и генерации запальных доз тромбина. По данным S. Shen и соавт., у пациентов с КВИ COVID-19 в кровотоке ранее наблюдались активированные PLT, усиление агрегации PLT и тромбоцитарно-моноцитарной агрегации [43]. Длительность кровотечения является интегральным показателем, объединяющим агрегационную и секреторную активность PLT и WBC, активацию и спазм сосудистой стенки с формированием первичного тромба.

Достоверное увеличение активности vWF отражает активацию и повреждение эндотелия сосудистой стенки. В тельцах Вейбеля–Паладе vWF накапливается субэндотелиально и высвобождается в кровоток с дегрануляцией телец при активации или повреждении эндотелия. vWF – крупномолекулярный белок, он обеспечивает адгезию PLT к поврежденному эндотелию, а также участвует в агрегации клеток, как и фибриноген, обеспечивая развитие клеточного тромба. Увеличение уровня vWF является фактором риска ИБС, ранее оно отмечалось при КВИ [10].

Увеличение активности vWF у пациентов, перенесших КВИ, носило выраженный характер с постепенным снижением в динамике наблюдения и нормализацией показателя через 8–12 мес после заболевания. Однако у небольшой части обследованных и через 1 год сохранялись избыточные уровни vWF, свидетельствующие о течении эндотелиита. В течение 1-го месяца после развития инфекции средний уровень активности vWF составлял 205,52%, в динамике наблюдения снижаясь до 136,3% к 8–12-му месяцу наблюдения. Внутрисосудистое свертывание, фибринообразование усилено в группе реконвалесцентов COVID-19 по уровню РФМК ($p=0,000003$), свидетельствуя об активном течении пристеночного свертывания и подтверждая наличие эндотелиита у пациентов. У больных, перенесших COVID-19, выявлено достоверное умеренное увеличение уровня фибриногена ($p<0,000001$), подтверждающее течение воспалительного процесса.

Активация гемостаза у больных, перенесших COVID-19, имела компенсированный характер, характерный для течения воспалительного процесса. Не обнаружены признаки нарушений компенсаторных механизмов, которые позволяют развиваться диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. Активность свертывающей системы гемостаза в тесте активации по внутреннему, XII-а зависимому механизму свертывания, оказалась достоверно снижена на фоне действия антитромбиновых систем и белков воспаления ($p<0,000001$).

У пациентов – реконвалесцентов COVID-19 в результате перенесенного воспалительного процесса с избыточной активацией внутрисосудистого свертывания активность основного антитромбина плазмы крови – антитромбина III – была относительно снижена по сравнению с пациентами группы сравнения, вероятно, в результате избыточного потребления при связывании образующегося тромбина ($p<0,000001$). Обращает на себя внимание умеренное относительное увеличение активности ВаК ($p<0,000001$). Оно свидетельствует об участии АФАТ в течении процесса, не выходящем за рамки контролируемого иммунного ответа, у

Таблица 5. Показатели поляризуемости RBC у пациентов, перенесших COVID-19, и в группе сравнения, М±SD, Ме [25%; 75%]

Показатель	Группа		P
	сравнения (n=50)	пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (n=308)	
Поляризуемость на частоте 10^6 Гц, м ³	$6,44 \times 10^{-15} \pm 1,8 \times 10^{-15}$, 6,2 [5,7; 8,4]	$5,35 \times 10^{-15} \pm 4,5 \times 10^{-15}$, 4,9 [4,6; 5,9]	0,000019
Поляризуемость на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, м ³	$4,88 \times 10^{-15} \pm 1,2 \times 10^{-15}$, 4,7 [3,9; 6,5]	$5,61 \times 10^{-15} \pm 4,2 \times 10^{-15}$, 4,6 [4,1; 5,5]	0,000041
Поляризуемость на частоте $0,1 \times 10^6$ Гц, м ³	$-3,66 \times 10^{-15} \pm 2,3 \times 10^{-15}$, -2,8 [-2,2; -5,5]	$-5,33 \times 10^{-15} \pm 5,1 \times 10^{-15}$, -4,8 [-3,9; -5,6]	0,000001
Поляризуемость на частоте $0,05 \times 10^6$ Гц, м ³	$-4,70 \times 10^{-15} \pm 2,5 \times 10^{-15}$, -4,2 [-4,0; -6,4]	$-4,87 \times 10^{-15} \pm 3,5 \times 10^{-15}$, -3,9 [-3,6; -4,7]	0,628
Относительная поляризуемость	0,95±0,31, 0,91 [0,87; 1,8]	1,18±0,66, 1,1 [0,97; 1,9]	0,089

Таблица 6. Параметры гемостаза у пациентов, перенесших COVID-19, и в группе сравнения, М±SD

Показатели гемостаза	Группа		P
	сравнения (n=50)	пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (n=308)	
ГАТ 10^2 , с	16,21±1,69	16,10±1,59	0,668
ГАТ 10^6 , с	45,72±1,63	44,0±2,39	0,000001
ЛТА, с	8,12±0,42	7,86±0,35	0,000049
ЛТАфизиол, с	7,85±1,06	7,57±3,61	0,278
МА, %	98,44±2,47	96,9±4,14	0,00027
ИИТ	2,12±0,35	2,2±0,41	0,146
ПТИ, %	98,21±3,6	98,4±8,04	0,780
МНО	1,029±0,09	1,04±0,17	0,487
РФМК, г/л	0,072±0,02	0,085±0,014	0,00003
ХЗФ, мин	10,27±6,3	10,86±5,63	0,537
Фибриноген, г/л	3,07±0,78	3,81±0,97	0,000001
vWF, %	100,00±5,08	182,75±4,12	0,000001
Антитромбин III, %	121,4±19,1	95,9±22,27	0,000001
ВаК, отн. ед.	0,92±0,081	1,075±0,096	0,000001
Длительность кровотечения, мин	2,05±0,42	1,77±0,46	0,000024
ВСК, мин	4,75±0,71	4,22±0,63	0,000001

больных, перенесших КВИ COVID-19. Уровень АТ остается низким, их увеличение не является доминирующим механизмом в развитии внутрисосудистых нарушений у большинства больных.

Появление АФАТ ранее отмечено у 52% пациентов с COVID-19, однако титр АТ у многих пациентов невысокий [44], и наличие АТ не сопровождалось развитием тромбозов. Появление АФАТ у пациентов с COVID-19 ассоциировано с увеличением числа PLT, уровня NETs, ухудшением респираторных нарушений [45].

Изменения гемостаза у реконвалесцентов, перенесших КВИ COVID-19, свидетельствовали об активации и повреждении эндотелия сосудистой стенки у подавляющей части пациентов, активации гемостаза, в большей степени первичного, клеточного, пристеночного свертывания кро-

ви в сочетании с изменениями гемореологических характеристик RBC. В целом изменения укладываются в картину эндотелиита и указывают на умеренное повышение риска внутрисосудистых осложнений и тромбозов. Изменения гемореологических свойств RBC опосредуют умеренные нарушения микроциркуляторного кровотока.

Для коррекции выявленных изменений у 42 пациентов использовали комплекс препаратов, направленных на восстановление клеточной (фосфолипидной) мембраны, коррекцию МдФ и внутриклеточного энергетического обмена, антиоксидантного потенциала. Выбор препаратов обусловлен необходимостью коррекции ЭдФ и восстановления реологических характеристик RBC у пациентов, перенесших КВИ COVID-19. Он включал в себя фиксированную фармакологическую композицию никотинамида, кокарбоксилазы, трифосаденина, цианокобаламина для внутримышечного введения (препарат Кокарнит®) и цитидин-5-дифосфохолин (цитиколин, препарат Роноцит®).

На предварительном этапе мы оценили *in vitro* влияние серии препаратов на свойства RBC у пациентов, перенесших COVID-19, и обнаружили способность цитидин-5-дифосфохолин (Роноцит®) отчетливо улучшать деформируемость и реологические свойства RBC, снижать выраженность гемолиза [46]. В условиях *in vitro* препарат снижал повышенную жесткость, вязкость и агрегацию RBC, обеспечивая их способность эффективно участвовать в микроциркуляторном кровотоке. Отмечено улучшение внутриклеточных энергетических процессов, повышение жизнеспособности, восстановление характеристик клеточных мембран и резкое уменьшение гемолиза RBC. Это определило необходимость оценки эффективности клинического применения препарата. Цитиколин участвует в восстановлении фосфолипидной оболочки клеток крови, эндотелия сосудов и снижении активности воспаления. Кроме того, цитиколин ограничивает образование свободных радикалов и развитие апоптоза, снижает активность фосфолипазы A₂ – одного из важнейших ферментов, обеспечивающих высвобождение арахидоновой кислоты и развитие воспалительной реакции. Он способствует образованию глутатиона и снижению оксидативного повреждения липидов клеточных мембран, поддерживает активность Na⁺-K⁺-АТФазы, стимулирует мобилизацию из костного мозга эндотелиальных прогениторных клеток [47].

Цитиколин участвует в синтезе ацетилхолина, увеличивает плотность дофаминовых и ацетилхолиновых рецепторов. Ацетилхолин прямо активирует эндотелий, вызывая синтез оксида азота и расширение сосудов. Однако у пациентов с КВИ не менее важно участие ацетилхолина в регуляции воспалительного ответа. В настоящее время в организме открыта холинергическая противовоспалительная система. Она состоит из 3 частей: афферентный блуждающий нерв воспринимает сигналы воспаления, медулярно-висцеральная зона обрабатывает сигналы, эфферентный блуждающий нерв регулирует силу воспаления. При стимуляции рецепторов холинергической противовоспалительной системы, в частности α7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (α7NACHr), в организме значительно снижается содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1b, 6, фактора некроза опухоли α, меняются соотношения макрофагов про- и противовоспалительных фенотипов, снижается системное воспаление [48].

Роноцит® – раствор цитиколина для приема внутрь, 1000 мг в 10 мл. Препарат Роноцит® использовался перорально по 500 мг 2 раза в день внутрь в течение 8 нед.

При вирусных инфекциях обнаружено, что коррекция метаболических нарушений, вызванных вирусной агрессией и ишемией, в эндотелиальных клетках восстанавливает их здоровый антитромботический фенотип, сосудистую целостность с уменьшенной проницаемостью [10]. В состоянии покоя эндотелий усиливает метаболизм, увеличивая

активность окисления жирных кислот до 3 раз. Усиление метаболизма обеспечивает окислительно-восстановительный гомеостаз [10]. В качестве фармакологической композиции для коррекции МдФ и ЭдФ использован препарат Кокарнит®.

Кокарнит® является фармакологической композицией, содержащей никотинамид 20 мг, кокарбоксилазу 50 мг, трифосаденина динатрия тригидрат 10 мг, цианокобаламин 0,5 мг, для внутримышечного применения. Препарат Кокарнит® применяли в виде 12 внутримышечных инъекций ежедневно или через день. Никотинамид восстанавливает энергетический обмен клеток, активирует зависимые от окисленного никотинамидаденин-динуклеотида (NAD) ферменты клеток, повышает антиоксидантный потенциал, стимулирует очищение клеток от поврежденных митохондрий, обладает противовоспалительным действием, снижает уровень ИЛ-6 [49]. Никотинамид является предшественником кофермента NAD⁺ в клеточной цепи переноса энергии, которая обеспечивает клеточный метаболизм, окислительно-восстановительные процессы, выработку энергии в митохондриях.

Никотинамид используется ферментом поли(АДФ-рибоза)-полимеразой (PARP) для маркировки РНК коронавируса и противовирусной защиты. Однако вирус SARS-CoV2 освобождается от метки, вызывая избыточную активность PARP, усиление неэффективного противовирусного ответа, истощая внутриклеточное содержание никотинамида. В подтверждение этому в крови пациентов с КВИ COVID-19 обнаружено снижение содержания мононуклеотида никотинамида, у больных отмечалось усиление регуляции генов PARP и NAD⁺ [49]. Ожидается, что поступление никотинамида при применении Кокарнит® восстановит активность зависимых от никотинамида ферментных систем. Предполагается также, что никотинамид способен препятствовать развитию фиброза сердца [49]. Учитывая потенциал никотинамида, в США зарегистрировано 4 клинических испытания влияния никотинамида на течение КВИ.

Никотинамид стимулирует эритропоэз, снижает свертывающую активность крови, усиливает фибринолитическую активность, повышает уровень микроРНК, восстанавливающих сосудистую стенку, корректирует ЭдФ, подавляет воспаление сосудистого эндотелия, стимулируя гемоксигеназу-1 и подавляя нуклеарный фактор каппа-би в сосудистой стенке [50].

Кокарбоксилаза – активная форма тиамина, входит в состав ферментов, катализирующих карбоксилирование, участвует в образовании ацетилкоэнзима А, активирует пентозофосфатный шунт и углеводный обмен, участвует в синтезе нуклеотидов, липидов и нейротрансмиттеров, а также в антиоксидантной защите. Высокие дозы тиамин снижают активность циклооксигеназы-2 и липоксигеназы-5, снижая синтез провоспалительных простагландинов и лейкотриенов.

Тиамин способен ингибировать активацию ядерного фактора транскрипции нуклеарного фактора каппа-би 40 – важнейшего сигнального пути иммунных и воспалительных реакций. Тиамин влияет на апоптоз и клеточную пролиферацию, активируя сигнальные пути протеинкиназы В и активируемой митогеном протеинкиназы – MAPK. Активируя глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу тиамин стимулирует рецептор васкулярно-эндотелиального фактора роста, усиливая ангиогенез [51]. Тиамин обеспечивает восстановление важнейшего антиоксиданта глутатиона, что особенно важно для RBC, активируя пентозофосфатный шунт. Он ослабляет воспалительную реакцию, вызывая снижение продукции эндотелиальной синтазы оксида азота и эндотелина-1. Тиамин участвует в энергетических процессах и регенерации нервных клеток [52]. Согласно рекомендациям Минздрава России тиамин включен в протокол лечения больных КВИ COVID-19 [23].

Цианокобаламин (витамин В₁₂) играет важную роль в синтезе ДНК, трансметилировании, метаболизме аминокислот

Таблица 7. Морфометрические показатели RBC у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике терапии и в группе сравнения реконвалесцентов COVID-19, $M \pm SD$, Me [25%; 75%]

Показатели RBC	Группа пациентов – реконвалесцентов COVID-19				P
	до лечения – 1-я (n=42)	после лечения – 2-я (n=42)	контрольная – 3-я (n=36)	контрольная – 4-я (n=36) через 8 нед	
Средний диаметр RBC, мкм	7,50±0,082, 7,50 [7,48; 7,52]	7,56±0,054, 7,54 [7,50; 7,54]	7,49±0,067, 7,50 [7,46; 7,50]	7,50±0,055, 7,50 [7,48; 7,51]	$p_{1,2}=0,00007$; $p_{1,3}=0,540$; $p_{3,4}=0,484$; $p_{2,4}=0,0001$
Доля дискоцитов, %	59,25±18,1, 57,8 [52,2; 68,9]	70,55±15,7, 68,1 [64,7; 69,7]	60,7±17,3, 56,4 [54,8; 66,5]	63,9±14,7, 63 [59,1; 65,2]	$p_{1,2}=0,003$; $p_{1,3}=0,718$; $p_{3,4}=0,400$; $p_{2,4}=0,057$
Доля сфероцитов, %	37,8±12,5, 35 [36,8; 42,1]	24,5±10,4, 23,7 [22,8; 25,7]	38,2±14,3, 36 [34,4; 41,9]	34,8±11,9, 32,7 [31,7; 38,2]	$p_{1,2}=0,0001$; $p_{1,3}=0,896$; $p_{3,4}=0,276$; $p_{2,4}=0,0001$
Доля деформированных клеток, %	51,9±17,1, 48,4 [46,2; 52,8]	32,4±16,8, 30,7 [28,6; 35,7]	52,1±19,2, 50,0 [47,6; 51,7]	47,4±15,3, 45,2 [43,8; 47,2]	$p_{1,2}=0,0001$; $p_{1,3}=0,961$; $p_{3,4}=0,254$; $p_{2,4}=0,0001$

Таблица 8. Вязкоупругие параметры RBC у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике терапии и в группе сравнения реконвалесцентов COVID-19, $M \pm SD$

Показатели RBC	Группа пациентов – реконвалесцентов COVID-19				P
	до лечения – 1-я (n=42)	после лечения – 2-я (n=42)	контрольная – 3-я (n=36)	контрольная – 4-я (n=36) через 8 нед	
Амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц, м	$6,1 \times 10^{-6} \pm 1,9 \times 10^{-6}$	$7,0 \times 10^{-6} \pm 2,1 \times 10^{-6}$	$6,0 \times 10^{-6} \pm 2,24 \times 10^{-6}$	$6,1 \times 10^{-6} \pm 2,0 \times 10^{-6}$	$p_{1,2}=0,04$; $p_{1,3}=0,832$; $p_{3,4}=0,687$; $p_{2,4}=0,05$
Степень изменения амплитуды деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, %	46,5±16,3	61,7±15,7	47,9±14,1	53,1±17,3	$p_{1,2}=0,0003$; $p_{1,3}=0,685$; $p_{3,4}=0,166$; $p_{2,4}=0,025$
Обобщенный показатель жесткости, Н/м	$9,61 \times 10^{-6} \pm 3,3 \times 10^{-6}$	$8,0 \times 10^{-6} \pm 2,4 \times 10^{-6}$	$9,50 \times 10^{-6} \pm 5,6 \times 10^{-6}$	$9,0 \times 10^{-6} \pm 2,1 \times 10^{-6}$	$p_{1,2}=0,036$; $p_{1,3}=0,923$; $p_{3,4}=0,616$; $p_{2,4}=0,05$
Обобщенный показатель вязкости, Па·с	0,73±0,09	0,67±0,07	0,72±0,11	0,70±0,08	$p_{1,2}=0,0004$; $p_{1,3}=0,653$; $p_{3,4}=0,370$; $p_{2,4}=0,05$
Емкость клеточной мембраны, Ф	$5,3 \times 10^{-14} \pm 4,1 \times 10^{-14}$	$6,9 \times 10^{-14} \pm 2,5 \times 10^{-14}$	$5,2 \times 10^{-14} \pm 3,8 \times 10^{-14}$	$5,9 \times 10^{-14} \pm 2,4 \times 10^{-14}$	$p_{1,2}=0,032$; $p_{1,3}=0,910$; $p_{3,4}=0,351$; $p_{2,4}=0,05$

кислот и жирных кислот, кроветворении [53, 54]. Витамин B_{12} действует как поглотитель активных форм кислорода, супероксида, снижает окислительный стресс в цитозоле и митохондриях, устраняет МДФ и предотвращает гибель клеток [54]. Витамин B_{12} обеспечивает сохранение мощного антиоксиданта глутатиона. Снижение уровня цианокобаламина сочетается с повышением синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-6, фактора некроза опухоли α и эпидермального фактора роста, а также токсичной аминокислоты гомоцистеина [54]. Применение витамина B_{12} увеличило синтез фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина и плазмалогенов в клетках, повышало активность SOD и каталазы, разрушавших активные формы кислорода [54]. Ранее при использовании комбинации никотинамида и цитиколина в клеточных культурах отмечалось синергичное действие с усилением противовоспалительного и метаболического эффектов [55].

Пациенты, перенесшие COVID-19 (42 человека), получившие ТК в течение 8 нед, не отличались от пациентов группы сравнения (36 человек), реконвалесцентов COVID-19, по уровням электрических и вязкоупругих параметров RBC и показателям гемостаза в дебюте наблюдения. Через 8 нед после начала терапии в основной группе и в группе наблюдения без ТК повторно определены лабораторные параметры. В динамике наблюдения в основной группе на фоне проведенной терапии увеличился размер RBC, доля дискоцитов, снизились доли деформированных клеток и сфероцитов ($p=0,00007-0,003$); табл. 7. ТК в течение 8 нед привела к увеличению амплитуды деформации RBC на высоких частотах электрического поля ($10^6, 5 \times 10^5$ Гц), емкости мембран и снижению обобщенных показателей жесткости и вязкости ($p=0,0003-0,04$); табл. 8. Исследование электрических параметров RBC выявило косвенные признаки увеличения поверхностного заряда RBC под влиянием терапии: снизился уровень электропроводности мембран клеток, возросла

скорость движения RBC к электродам, величина дипольного момента, произошло смещение равновесной частоты в низкочастотный диапазон ($p=0,0001-0,052$); табл. 9. При исследовании индексов деструкции RBC на разных частотах выявлено снижение степени гемолиза, в большей степени на низких частотах электрического поля ($p=0,0004-0,05$); табл. 10. Изучение показателей поляризуемости позволило установить повышение уровней данного параметра в большей степени на частотах $5 \times 10^5, 10^5, 5 \times 10^4$ Гц ($p=0,005-0,05$); табл. 11. Особенно выраженные сдвиги отмечены под влиянием терапии по показателю относительной поляризуемости клеток, отражающему степень адаптации RBC ($p=0,001-0,009$).

В группе сравнения пациентов – реконвалесцентов COVID-19, сопоставимых с основной группой по уровням параметров RBC, при общем тренде к улучшению показателей RBC через 8 нед наблюдения без использования ТК статистически значимых различий в динамике наблюдения не выявлено.

В целом через 8 нед после начала терапии повысилась жизнеспособность клеток крови, отмечено улучшение реологических характеристик RBC и снижение их агрегации, снизилась выраженность гемолиза RBC, повысилась их жизнеспособность.

В группе пациентов на фоне применения препаратов Ронкоцит® и Кокарнит® отмечали нормализацию уровня vWF ($p=0,0001$); табл. 12, отражающую восстановление целостности и функции эндотелия. Показатели внутрисосудистого свертывания, оцениваемые по уровню РФМК, статистически значимо снизились ($p=0,018$; см. табл. 12), фактически достигнув значений группы сравнения здоровых людей (см. табл. 6). В группе больных, не получавших терапию, продемонстрировано снижение ранее повышенного уровня vWF, однако его уровень оставался умеренно повышенным, а уровень РФМК существенно не изменился. Длитель-

Таблица 9. Электрические параметры RBC у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике терапии и в группе сравнения реконвалесцентов COVID-19, M±SD, Me [25%; 75%]

Показатели RBC	Группа пациентов – реконвалесцентов COVID-19				p
	до лечения – 1-я (n=42)	после лечения – 2-я (n=42)	контрольная – 3-я (n=36)	контрольная – 4-я (n=36) через 8 нед	
Электропроводность клеток, См/м	7,24×10 ⁻⁵ ±2,8×10 ⁻⁵	6,05×10 ⁻⁵ ±2,3×10 ⁻⁵	7,33×10 ⁻⁵ ±3,1×10 ⁻⁵	6,97×10 ⁻⁵ ±2,0×10 ⁻⁵	p_{1,2}=0,034 p _{1,3} =0,893 p _{3,4} =0,566 p_{2,4}=0,052
Скорость движения RBC к электродам, мкм/с	4,1±2,1	5,9±2,91	3,9±2,2	4,2±1,88	p_{1,2}=0,0016 p _{1,3} =0,683 p _{3,4} =0,410 p_{2,4}=0,002
Равновесная частота, Гц	1,11×10 ⁶ ±0,9×10 ⁶	0,7×10 ⁶ ±0,3×10 ⁶	0,99×10 ⁶ ±0,8×10 ⁶	0,86×10 ⁶ ±0,4×10 ⁶	p_{1,2}=0,006 p _{1,3} =0,531 p _{3,4} =0,367 p_{2,4}=0,037
Дипольный момент, Кл/м	4,71×10 ⁻²¹ ±2,7×10 ⁻²¹ , 4,1 [3,9; 5,7]	6,75×10 ⁻²¹ ±1,9×10 ⁻²¹ , 5,9 [5,1; 6,7]	4,89×10 ⁻²¹ ±1,61×10 ⁻²¹ , 4,2 [3,7; 5,8]	5,2×10 ⁻²¹ ±2,1×10 ⁻²¹ , 4,5 [4,1; 5,7]	p_{1,2}=0,0001 p _{1,3} =0,711 p _{3,4} =0,479 p_{2,4}=0,001
Индекс агрегации RBC, усл. коэффициент	0,65±0,25	0,52±0,18	0,64±0,20	0,61±0,17	p_{1,2}=0,006 p _{1,3} =0,843 p _{3,4} =0,416 p_{2,4}=0,005

Таблица 10. Уровни индекса деструкции RBC у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике терапии и в группе сравнения реконвалесцентов COVID-19, M±SD, Me [25%; 75%]

Индекс деструкции RBC при показателе в Гц, %	Группа пациентов – реконвалесцентов COVID-19				p
	до лечения – 1-я (n=42)	после лечения – 2-я (n=42)	контрольная – 3-я (n=36)	контрольная – 4-я (n=36) через 8 нед	
10 ⁶	3,3±2,1, 3,0 [2,8; 3,9]	2,0±1,9, 1,9 [1,7; 2,2]	3,5±2,6, 3,2 [3,0; 4,1]	2,9±2,1, 2,8 [2,6; 3,1]	p_{1,2}=0,003; p_{1,3}=0,710; p _{3,4} =0,282; p_{2,4}=0,051
0,5×10 ⁶	3,4±1,9, 2,9 [2,3; 4,2]	1,9±1,88, 2,2 [1,8; 3,1]	3,21±1,9, 2,8 [2,1; 4,5]	2,8±2,2, 2,6 [2,2; 3,5]	p_{1,2}=0,0004; p_{1,3}=0,661; p _{3,4} =0,404; p_{2,4}=0,05
0,1×10 ⁶	3,1±2,7, 2,9 [2,2; 3,7]	1,4±1,47, 1,7 [1,2; 2,5]	3,0±2,2, 2,7 [2,3; 3,8]	2,5±1,9, 2,4 [2,1; 3,5]	p_{1,2}=0,0004; p_{1,3}=0,855; p _{3,4} =0,362; p_{2,4}=0,02
0,5×10 ⁵	3,51±3,5, 3,0 [2,6; 4,4]	1,5±1,9, 1,6 [1,3; 2,4]	3,6±2,9, 3,1 [2,8; 4,4]	2,2±2,8, 2,3 [2,0; 3,9]	p_{1,2}=0,001; p_{1,3}=0,901; p_{3,4}=0,04; p_{2,4}=0,208

Таблица 11. Показатели поляризуемости RBC у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике терапии и в группе сравнения реконвалесцентов COVID-19, M±SD, Me [25%; 75%]

Показатели RBC	Группа пациентов – реконвалесцентов COVID-19				p
	до лечения – 1-я (n=42)	после лечения – 2-я (n=42)	контрольная – 3-я (n=36)	контрольная – 4-я (n=36) через 8 нед	
Поляризуемость на частоте в Гц, м ³					
10 ⁶	5,11×10 ⁻¹⁵ ±4,1×10 ⁻¹⁵ , 4,8 [4,5; 5,9]	6,93×10 ⁻¹⁵ ±4,5×10 ⁻¹⁵ , 6,5 [5,9; 7,2]	4,94×10 ⁻¹⁵ ±4,2×10 ⁻¹⁵ , 4,7 [4,4; 5,8]	5,37×10 ⁻¹⁵ ±4,0×10 ⁻¹⁵ , 5,1 [4,6; 6,1]	p_{1,2}=0,05 p _{1,3} =0,857 p _{3,4} =0,656 p _{2,4} =0,106
0,5×10 ⁶	5,5×10 ⁻¹⁵ ±4,2×10 ⁻¹⁵ , 5,2 [4,7; 5,8]	7,32×10 ⁻¹⁵ ±3,7×10 ⁻¹⁵ , 6,9 [6,1; 7,5]	5,42×10 ⁻¹⁵ ±4,3×10 ⁻¹⁵ , 5,1 [4,8; 5,7]	5,95×10 ⁻¹⁵ ±3,5×10 ⁻¹⁵ , 5,6 [5,1; 6,2]	p_{1,2}=0,036 p _{1,3} =0,933 p _{3,4} =0,565 p_{2,4}=0,066
0,1×10 ⁶	-5,42×10 ⁻¹⁵ ±4,1×10 ⁻¹⁵ , -5,2 [-4,5; -5,7]	-3,9×10 ⁻¹⁵ ±2,5×10 ⁻¹⁵ , -3,8 [-3,1; -4,6]	-5,30×10 ⁻¹⁵ ±4,2×10 ⁻¹⁵ , -4,9 [-4,4; -5,6]	-4,7×10 ⁻¹⁵ ±2,9×10 ⁻¹⁵ , -4,4 [-4,0; -5,1]	p_{1,2}=0,01 p _{1,3} =0,898 p _{3,4} =0,482 p_{2,4}=0,05
0,05×10 ⁶	-4,70×10 ⁻¹⁵ ±3,7×10 ⁻¹⁵ , -4,3 [-3,9; -5,1]	-2,88×10 ⁻¹⁵ ±2,0×10 ⁻¹⁵ , -3,1 [-2,6; -3,5]	-4,51×10 ⁻¹⁵ ±3,5×10 ⁻¹⁵ , 4,4 [-4,0; -5,2]	-3,89×10 ⁻¹⁵ ±2,5×10 ⁻¹⁵ , -3,7 [-3,2; -4,5]	p_{1,2}=0,005 p _{1,3} =0,815 p _{3,4} =0,420 p_{2,4}=0,05
Относительная поляризуемость	1,05±0,55, 0,92 [0,81; 1,1]	1,44±0,52, 1,2 [0,96; 1,3]	0,98±0,60, 0,96 [0,78; 1,1]	1,12±0,54, 0,99 [0,82; 1,1]	p_{1,2}=0,001 p _{1,3} =0,586 p _{3,4} =0,301 p_{2,4}=0,009

Таблица 12. Параметры гемостаза у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике терапии и в группе сравнения реконвалесцентов COVID-19, M±SD

Показатели гемостаза	Группа пациентов – реконвалесцентов COVID-19				P
	до лечения – 1-я (n=42)	после лечения – 2-я (n=42)	контрольная – 3-я (n=36)	контрольная – 4-я (n=36) через 8 нед	
ГАТ 10 ³ , с	16,18±10,4	16,72±11,1	16,32±11,88	16,40±10,1	$p_{1,2}=0,819; p_{1,3}=0,956; p_{3,4}=0,975; p_{2,4}=0,894$
ГАТ 10 ⁶ , с	44,2±13,6	45,12±12,4	44,1±15	44,8±14,5	$p_{1,2}=0,747; p_{1,3}=0,975; p_{3,4}=0,841; p_{2,4}=0,917$
ЛТА, с	7,88±2,52	8,20±3,3	7,75±3,72	7,63±3,24	$p_{1,2}=0,619; p_{1,3}=0,859; p_{3,4}=0,882; p_{2,4}=0,445$
МА, %	96,1±25,3	97,68±27,1	97,2±28,2	99,6±30,2	$p_{1,2}=0,782; p_{1,3}=0,857; p_{3,4}=0,728; p_{2,4}=0,769$
ИИТ	2,17±3,3	2,2±4,1	2,21±2,88	2,35±3,66	$p_{1,2}=0,970; p_{1,3}=0,954; p_{3,4}=0,857; p_{2,4}=0,864$
ПТИ, %	98,1±46,6	98,9±29,8	97,8±41,4	99,3±48,2	$p_{1,2}=0,925; p_{1,3}=0,976; p_{3,4}=0,887; p_{2,4}=0,965$
МНО	1,03±0,97	1,047±1,16	1,04±0,96	1,052±1,26	$p_{1,2}=0,942; p_{1,3}=0,963; p_{3,4}=0,960; p_{2,4}=0,985$
РФМК, г/л	0,086±0,03	0,071±0,019	0,085±0,066	0,083±0,03	$p_{1,2}=0,018; p_{1,3}=0,934; p_{3,4}=0,869; p_{2,4}=0,043$
ХЗФ, мин	10,80±5,4	10,14±7,10	10,82±6,4	10,46±5,63	$p_{1,2}=0,631; p_{1,3}=0,988; p_{3,4}=0,800; p_{2,4}=0,824$
Фибриноген, г/л	3,88±0,92	3,52±0,94	3,90±0,95	3,76±1,05	$p_{1,2}=0,083; p_{1,3}=0,922; p_{3,4}=0,538; p_{2,4}=0,293$
vWF, %	186,9±92,3	109,1±79,1	188,1±95,4	153,2±81	$p_{1,2}=0,0001; p_{1,3}=0,955; p_{3,4}=0,098; p_{2,4}=0,017$
Антитромбин III, %	96,1±24,7	107,0±24,1	97,9±22,8	110,4±35,4	$p_{1,2}=0,043; p_{1,3}=0,738; p_{3,4}=0,079; p_{2,4}=0,627$
ВаК, отн. ед.	1,077±0,09	1,06±0,05	1,076±0,088	1,08±0,10	$p_{1,2}=0,252; p_{1,3}=0,958; p_{3,4}=0,851; p_{2,4}=0,255$
Длительность кровотечения, мин	1,76±0,48	2,07±0,63	1,75±0,51	1,81±0,58	$p_{1,2}=0,012; p_{1,3}=0,929; p_{3,4}=0,641; p_{2,4}=0,05$
ВСК, мин	4,20±0,65	4,69±0,77	4,25±0,73	4,55±0,66	$p_{1,2}=0,001; p_{1,3}=0,749; p_{3,4}=0,069; p_{2,4}=0,371$

ность кровотечения является интегральным показателем, отражающим активность первичного клеточного гемостаза (PLT, WBC, сосудистой стенки). Длительность кровотечения нормализовалась у обследуемых в группе получавших лечение ($p=0,012$) в отличие от показателей пациентов, не получавших терапию ($p=0,05$); см. табл. 12. Отмечалось также статистически значимое удлинение времени свертывания крови (ВСК; $p=0,001$) в группе лечения, тем не менее на фоне тенденции к замедлению свертывания крови в группе сравнения не отмечено достоверного различия с ее значениями (см. табл. 12).

Эндотелиит является не только одним из морфологических субстратов коронавирусного поражения, но и фактором риска ССЗ, одним из фрагментов мультисиндромного постковидного состояния [10, 11]. Эндотелий является основной ГЭБ, и его дисфункция сопровождается повышенной проницаемостью ГЭБ. Нормализация уровней vWF, РФМК и длительности кровотечения у пациентов, получавших терапию комбинацией препаратов, свидетельствует о завершении эндотелиита. Состояние пациентов, не получавших терапию, свидетельствовало о постепенном улучшении состояния после КВИ в динамике, однако проявления эндотелиита и факторы риска ИБС сохранялись в течение продолжительного периода, не позволяя достичь быстрого выздоровления. Нормализация уровня vWF, являющегося фактором риска ИБС, снижала риски развития ССО [10, 35].

Для пациентов, перенесших КВИ, было характерно ухудшение реологических свойств RBC, отражающееся на снабжении тканей кислородом [10]. На фоне проводимой ТК у пациентов отмечено улучшение реологических характеристик, амплитуды деформации клеток, снижение обобщенных показателей жесткости, вязкости, индексов агрегации, увеличение числа полноценных дискоцитов, снижение индексов деструкции RBC. Это позволило нормализовать кровоток в системе микроциркуляции. Индексы деструкции отражают гемолиз RBC, их распад в кровяном русле [24]. Гемолиз вызывает поступление в кровяной свободный гема, стимулирует окислительный стресс, ферроптоз, агрегацию и секрецию PLT [10]. Отчетливое снижение индексов деструкции на фоне проводимой терапии предупреждало эти пути возникновения воспаления и свертывания крови. RBC как безъядерная клетка, не способная к активно-

му синтезу белков, может служить моделью для оценки восстановления мембран клеток крови и эндотелия [24]. Восстановление формы RBC, снижение числа сфероцитов в группе терапии свидетельствует об улучшении их энергетических процессов [10, 24].

Субъективно, пациенты, получившие терапию, отмечали повышение активности, снижение тревожности и выраженности когнитивных нарушений.

Эти результаты свидетельствуют о потенциальной возможности терапии эндотелиита у пациентов, перенесших КВИ цитиколином (Роноцит®) и фармакологическим комплексом, включающим никотинамид и цианокобаламин (Кокарнит®).

Заключение

Исследование выявило выраженные изменения электрических и вязкоупругих параметров RBC у реконвалесцентов COVID-19: выраженное снижение поверхностного заряда клеток с повышенной склонностью к образованию агрегатов, статистически значимое уменьшение способности к деформации на фоне высоких обобщенных показателей вязкости и жесткости, преобладание незрелых клеток со сниженными показателями поляризуемости, высокой готовностью к гемолизу, значительно измененной структурой мембран RBC, ассоциированной с их утолщением и повышенной способностью проводить электрический ток ($p=0,05-0,00001$).

У пациентов, перенесших КВИ, внутрисосудистые изменения свидетельствовали об активации клеточного гемостаза, эндотелия и свертывающей системы с развитием компенсированного внутрисосудистого свертывания, вялотекущей воспалительной реакции. Изменения клеточного звена, эндотелия и WBC оказались доминирующими в активации гемостаза и указывали на течение эндотелиита ($p=0,00001$). Эндотелиит и умеренные изменения микроциркуляторного кровотока являются частью патогенеза хронического постковидного состояния, и они способны участвовать в поддержании неврологических нарушений, вызывая повышение проницаемости ГЭБ.

Сочетанное применение препаратов Роноцит® (цитиколина) и Кокарнит® (комбинации никотинамида, цианокобаламина, трифосаденина, кокарбоксылазы) способствовало нормализации микроциркуляторного кровотока, устране-

нию ЭдФ и эндотелиита, улучшению самочувствия и повышению активности пациентов, перенесших КВИ COVID-19. Данная фармакологическая комбинация наряду с коррекцией метаболических процессов корректировала внутрисосудистые нарушения, способствовала восстановлению эндотелия, демонстрируя ангиопротекторный эффект.

В исследовании выявлено наличие факторов риска и маркеров ССЗ у пациентов, перенесших КВИ: vWF, фибриногена, маркеров внутрисосудистого свертывания, изменения гемореологических свойств RBC (деформируемость, гемоллиз). Целесообразно проведение лабораторного мониторинга у пациентов, перенесших КВИ, включающего анализ уровней vWF, РФМК и деформируемость RBC.

Сочетанная терапия (Ронцит® и Кокарнит®) устраняла возникшие внутрисосудистые факторы риска ССЗ (повышенные уровни vWF, маркеров свертывания крови, гемореологические нарушения).

Применение ТК препаратами Кокарнит® и Ронцит® позволило добиться нормализации внутрисосудистых нарушений и устранения эндотелиита, создавая основу для дальнейшей разработки патогенетической терапии постковидного заболевания.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении 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.

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 одобрен комитетом биомедицинской этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ИЦиГ (протокол №23 от 26.05.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics (Minutes No. 23 dated 26.05.2020). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетных тем «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004), «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения больших распространенных заболеваний гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта в Сибири», 2023–2025 гг., FWNR-2023-0003.

Funding source. The work was carried out according to the State assignment within the framework of the budget topics “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004), “Improvement of methods of diagnosis, prevention and treatment of patients with common diseases of the hepatobiliary system and gastrointestinal tract in Siberia”, 2023–2025, FWNR-2023-0003.

Литература/References

- Wan EYF, Mathur S, Zhang R, et al. Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: A prospective cohort in UK Biobank. *Cardiovasc Res.* 2023;119(8):1718-27. DOI:10.1093/cvr/cvac195
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-90. DOI:10.1038/s41591-022-01689-3
- Remy-Jardin M, Duthoit L, Perez T, et al. Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: Dual-energy CT (DECT) angiographic study in 55 patients. *EClinicalMedicine.* 2021;34:100778. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.100778
- Coronavirus Disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. Available at: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition). Accessed: 27.01.2023.
- Ma Y, Deng J, Liu Q, et al. Long-term consequences of asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):1613. DOI:10.3390/ijerph20021613
- Haque A, Pant AB. Long COVID: Untangling the complex syndrome and the search for therapeutics. *Viruses.* 2022;15(1):42. DOI:10.3390/v15010042
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):1-14. DOI:10.1038/s41579-022-00846-2
- Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2021;159(3):1182-96. DOI:10.1016/j.chest.2020.11.005
- Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(7):475-95. DOI:10.1038/s41569-021-00665-7
- Кручинина М.В., Громов А.А., Генералов В.М., Кручинина Э.В. Эритроциты: роль в развитии нарушений микроциркуляции и гемостаза. Новосибирск: Офсет-ТМ, 2022 [Kruchinina MV, Gromov AA, Generalov VM, Kruchinina EV. Eritrotsity: rol' v razvitiy narusheniy mikrotsirkulatsii i gemostaza. Novosibirsk: Ofset-TM, 2022 (in Russian)].
- Magro CM, Mulvey J, Kubiak J, et al. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. *Ann Diagn Pathol.* 2021;50:151645. DOI:10.1016/j.anndiagpath.2020.151645
- Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(6):93-9 [Martyunov MU, Bogolepova AN, Yasamanova AN. Endothelial dysfunction in COVID-19 and cognitive impairment. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021;121(6):93-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnev202112106193
- Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol.* 2021;10.1111/ene.14775. DOI:10.1111/ene.14775
- Amalakanti S, Arepalli KVR, Jillella JP. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease.* 2021;8(23):146-9. DOI:10.1007/s13337-021-00663-w
- Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: Looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):170. DOI:10.1186/s13195-020-00744-w
- Guarnieri JW, Dybas JM, Fazelinia H, et al. Targeted down regulation of core mitochondrial genes during SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv.* [Preprint]. 2022:2022.02.19.481089. DOI:10.1101/2022.02.19.481089
- Bouchla A, Kriebardis AG, Georgatzakou HT, et al. Red blood cell abnormalities as the mirror of SARS-CoV-2 disease severity: A pilot study. *Front Physiol.* 2022;12:825055. DOI:10.3389/fphys.2021.825055
- Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, et al. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *J Proteome Res.* 2020;19(11):4455-69. DOI:10.1021/acs.jproteome.0c00606
- Алиева А.В. Показатели эндотелиальной дисфункции и частота тромботических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в различные сроки после COVID-19. *Juvenis Scientia.* 2023;9(4):35-41 [Alieva AV. Indicators of endothelial dysfunction and the rate of thrombotic complications in patients with type 2 diabetes mellitus at different periods after COVID-19. *Juvenis Scientia.* 2023;9(4):35-41 (in Russian)]. DOI:10.32415/jscentia_2023_9_4_35-41
- Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Кокарнит – высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(10):10-6 [Mkrtyunyan AM, Oranskaya AN. Cocarnit – Highly Effective and Safe Approach to the Treat-

- ment of Diabetic Neuropathy. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(10):10-6 (in Russian). DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-10-10-162
21. Зуева И.Б., Ким Ю.В., Суслова М.Ю. Влияние цитиколина на когнитивные функции у пациентов, перенесших COVID-19. *PMЖ*. 2021;5:2-5 [Zueva IB, Kim YuV, Suslova MYu. Citicoline effect on cognitive function in COVID-19 patients. *RMJ*. 2021;5:2-5 (in Russian)].
 22. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4. Временные методические рекомендации (утв. Минздравом России 27 марта 2020 г.). М. 2020. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf. Ссылка активна на 10.12.2022 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 4. Vremennye metodicheskie rekomendatsii (utv. Minzdravom Rossii 27 marta 2020 g.). Moscow. 2020. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf. Accessed: 10.12.2022 (in Russian)].
 23. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7. Временные методические рекомендации (утв. Минздравом России 3 июня 2020 г.). М. 2020. Режим доступа: https://medprint.ru/documents/user/MR_COVID-19_v7.pdf?ysclid=m0ujly-qe64769409724. Ссылка активна на 10.12.2022 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 7. Vremennye metodicheskie rekomendatsii (utv. Minzdravom Rossii 3 iunია 2020 g.). Moscow. 2020. Available at: https://medprint.ru/documents/user/MR_COVID-19_v7.pdf?ysclid=m0ujly-qe64769409724. Accessed: 10.12.2022 (in Russian)].
 24. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурманов А.Г., и др. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. Новосибирск: ЦЭРИС, 2011 [Generalov VM, Kruchinina MV, Durymanov AG, et al. Dielektroforez v diagnostike infektsionnykh i neinfektsionnykh zabolevani. Novosibirsk: TsERIS, 2011 (in Russian)].
 25. Генералов К.В., Генералов В.М., Кручинина М.В., Шувалов Г.В. Программа для ЭВМ «Определение параметров эритроцитов с помощью неоднородного переменного электрического поля». Свидетельство РФ №2016618155. Бюллетень «Программы для ЭВМ, БД, ТИМС». 2016;8. Режим доступа: <http://www.vector.nsc.ru/ru/deyatelnost/patenty/patenty-2016-god>. Ссылка активна на 23.06.2024 [Generalov KV, Generalov VM, Kruchinina MV, Shuvalov GV. Programma dlia EVM "Opredelenie parametrov eritrotsitov s pomoshch'iu neodnorodnogo peremennogo elektricheskogo polia". Svidetel'stvo RF No.2016618155. Biulleten' "Programmy dlia EVM, BD, TIMS". 2016;8. Available at: <http://www.vector.nsc.ru/ru/deyatelnost/patenty/patenty-2016-god>. Accessed: 23.06.2024 (in Russian)].
 26. Клиническая лабораторная диагностика. Учебник. Под ред. В.В. Долгова. М.: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 2016 [Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika. Uchebnik. Pod red. VV Dolgova. Moscow: FGBOU DPO "Rossiskaia meditsinskaiia akademiia nepreryvnogo professional'nogo obrazovaniia", 2016 (in Russian)].
 27. Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barket R, et al. Prevalence and predictive value of anemia and dysregulated iron homeostasis in patients with COVID-19 infection. *J Clin Med*. 2020;9(8):2429. DOI:10.3390/jcm9082429
 28. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 2004 [Novitskii VV, Riazantseva NV, Stepovaia EA. Fiziologiia i patofiziologiia eritrotsita. Tomsk: Izd-vo Tomsk. un-ta, 2004 (in Russian)].
 29. Lam LM, Murphy SJ, Kuri-Cervantes L, et al. Erythrocytes reveal complement activation in patients with COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2020:2020.05.20.20104398. DOI:10.1101/2020.05.20.20104398
 30. Muroya T, Kannan L, Ghiran IC, et al. C4d deposits on the surface of RBCs in trauma patients and interferes with their function. *Crit Care Med*. 2014;42(5):e364-72. DOI:10.1097/CCM.0000000000000231
 31. Piagnerelli M, Vanderelst J, Rousseau A, et al. Red blood cell shape and deformability in patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Front Physiol*. 2022;13:849910. DOI:10.3389/fphys.2022.849910
 32. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys J*. 2021;120(14):2838-47. DOI:10.1016/j.bpj.2021.05.025
 33. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Onohuean H, El-Saber Batiha G. COVID-19 and erythrocyte function: The roller coaster and danger. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022;36:3946320221103151. DOI:10.1177/03946320221103151
 34. Berzuini A, Bianco C, Paccapelo C, et al. Red cell-bound antibodies and transfusion requirements in hospitalized patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(6):766-8. DOI:10.1182/blood.2020006695
 35. Sastry S, Cuomo F, Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb Res*. 2022;212:51-7. DOI:10.1016/j.thromres.2022.02.016
 36. Lam LKM, Murphy S, Kokkinaki D, et al. DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia. *Sci Transl Med*. 2021;13(616):eabj1008. DOI:10.1126/scitranslmed.abj1008
 37. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Hussainy HA, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) and COVID-19: A new frontiers for therapeutic modality. *Int Immunopharmacol*. 2022;104:108516. DOI:10.1016/j.intimp.2021.108516
 38. Su WL, Lin CP, Hang HC, et al. Desaturation and heme elevation during COVID-19 infection: A potential prognostic factor of heme oxygenase-1. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(1):113-6. DOI:10.1016/j.jmii.2020.10.001
 39. Nader E, Nougier C, Boisson C, et al. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. *Am J Hematol*. 2022;97(3):283-92. DOI:10.1002/ajh.26440
 40. Olagnier D, Farahani E, Thyrsted J, et al. SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. *Nat Commun*. 2020;11(1):4938. DOI:10.1038/s41467-020-18764-3
 41. Shahbaz S, Xu L, Osman M, et al. Erythroid precursors and progenitors suppress adaptive immunity and get invaded by SARS-CoV-2. *Stem Cell Reports*. 2021;16(5):1165-81. DOI:10.1016/j.stemcr.2021.04.001
 42. Xu B, Lei Y, Ren X, et al. SOD1 is a possible predictor of COVID-19 progression as revealed by plasma proteomics. *ACS Omega*. 2021;6(26):16826-36. DOI:10.1021/acsomega.1c01375
 43. Shen S, Zhang J, Fang Y, et al. SARS-CoV-2 interacts with platelets and megakaryocytes via ACE2-independent mechanism. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):72. DOI:10.1186/s13045-021-01082-6
 44. Marfia G, Navone S, Guarnaccia L, et al. Decreased serum level of sphingosine-1-phosphate: a novel predictor of clinical severity in COVID-19. *EMBO Mol Med*. 2021;13(1):e13424. DOI:10.1525/emmm.202013424
 45. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2020:2020.06.15.20131607. DOI:10.1101/2020.06.15.20131607
 46. Кручинина М.В., Громов А.А., Кручинина Э.В., Шишакина Ю.А. Изменения электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с проявлениями метаболического синдрома, реконвалесцентов COVID-19, при воздействии цитиколина в эксперименте in vitro. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):767-74 [Kruchinina MV, Gromov AA, Kruchinina EV, Shishakina YuA. Changes in the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with manifestations of metabolic syndrome, COVID-19 convalescents, when exposed to citicoline in an in vitro experiment. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):767-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.11.202528
 47. Путилина М.В. Персонализированный выбор препаратов – предшественников холина с позиций доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):144-51 [Putilina MV. A personalized selection of choline precursors in evidence-based medicine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):144-51 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202012006144
 48. Hu S, Wang Y, Li H. The regulation effect of $\alpha 7nAChRs$ and $M1AChRs$ on inflammation and immunity in sepsis. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:9059601. DOI:10.1155/2021/9059601
 49. Sharma C, Donu D, Cen Y. Emerging role of nicotinamide riboside in health and diseases. *Nutrients*. 2022;14(19):3889. DOI:10.3390/nu14193889
 50. Громова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии никотинамида и перспективы лечения атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;206(10):111-25 [Gromova OA, Torshin IYu. Systematic analysis of the experimental and clinical pharmacology of nicotinamide and prospects for the treatment of atherosclerosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10):111-25 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125
 51. Raj V, Ojha S, Howarth FC, et al. Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(10):3261-73. DOI:10.26355/eurrev_201805_15089
 52. Ших Е.В., Петунина Н.А., Недосугова Л.В., и др. Спонтанная и индуцированная секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы. *Сахарный диабет*. 2020;23(3):210-22 [Shikh EV, Petunina NA, Nedosugova LV, et al. Spontaneous and induced secretion of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic foot syndrome. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(3):210-22 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12343
 53. Theiss EL, Griesch LV, Lauer AA, et al. Vitamin B₃ attenuates changes in phospholipid levels related to oxidative stress in SH-SY5Y cells. *Cells*. 2022;11(16):2574. DOI:10.3390/cells11162574
 54. Jeon YM, Kwon Y, Lee S, et al. Vitamin B₃ reduces TDP-43 toxicity by alleviating oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Antioxidants (Basel)*. 2021;11(1):82. DOI:10.3390/antiox11010082
 55. Mastropasqua L, Agnifili L, Ferrante C, et al. Citicoline/coenzyme Q10/vitamin B₃ fixed combination exerts synergistic protective effects on neuronal cells exposed to oxidative stress. *Nutrients*. 2022;14(14):2963. DOI:10.3390/nu14142963

Статья поступила в редакцию /
The article received: 10.08.2024

Статья принята к печати /
The article approved for publication:
27.11.2024



OMNIDOCTOR.RU

Инсульт в бассейне артерии Першерона

А.А. Кулеш^{✉1,2}, Д.А. Дёмин³

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

²ГАОУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, Россия

Аннотация

Инфаркт в бассейне артерии Першерона – редкий вариант инсульта, при котором окклюзируется одна артериальная ветвь, кровоснабжающая оба таламуса и средний мозг, что приводит к развитию угнетения сознания, парезу вертикального зрения и когнитивным нарушениям. Из-за атипичности симптомов («инсульт-хамелеон») диагноз часто верифицируется несвоевременно, что лишает пациента наиболее эффективного лечения – тромболитической терапии. Цель обзора – повысить осведомленность клиницистов о данном подтипе инсульта.

Ключевые слова: инсульт, артерия Першерона, тромболизис

Для цитирования: Кулеш А.А., Дёмин Д.А. Инсульт в бассейне артерии Першерона. Consilium Medicum. 2024;26(11):734–738.

DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203049

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Artery of Percheron stroke: A review

Aleksey A. Kulesh^{✉1,2}, Dmitry A. Demin³

¹Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

²City Clinical Hospital No. 4, Perm, Russia;

³Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

Abstract

Ischemic stroke caused by the obstruction of the artery of Percheron is a rare type of ischemic stroke, in which one arterial branch supplying blood to both thalamuses and the middle brain is occluded, which leads to the depression of consciousness, paresis of vertical vision, and cognitive impairment. Due to the atypical symptoms ("stroke-chameleon"), the diagnosis is often not verified in time, which deprives the patient of the most effective treatment – thrombolytic therapy. The review aims to increase clinicians' awareness of this subtype of stroke.

Keywords: stroke, Artery of Percheron, thrombolysis

For citation: Kulesh AA, Demin DA. Artery of Percheron stroke: A review. Consilium Medicum. 2024;26(11): 734–738. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203049

Введение

Все возможные клинические сценарии при поступлении в стационар пациента с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения можно разделить на четыре группы.

1. Симптомы похожи на инсульт – у пациента инсульт (например, острое развитие гемипареза у пациента с фибрилляцией предсердий).

2. Симптомы похожи на инсульт – у пациента не инсульт (маска/имитатор инсульта, например острое развитие гемипареза при гипогликемии).

3. Симптомы не похожи на инсульт – у пациента инсульт («инсульт-хамелеон», например псевдопериферический феномен «свисающей кисти»).

4. Симптомы не похожи на инсульт – у пациента не инсульт (например, невропатия лицевого нерва у молодого пациента) [1].

«Инсульт-хамелеон» является, несомненно, самым неблагоприятным событием, так как подразумевает запоздалую постановку верного диагноза и упущенные возможности лечения, в первую очередь реперфузионной терапии. Ранее мы писали о сложностях дифференциальной диагностики острых ишемических событий в вертебробазиллярном бассейне [2]. Редкий вариант данного инсульта – инсульт

в бассейне артерии Першерона (АП) [3] – по праву может считаться одним из самых грозных «хамелеонов», так как даже в наши дни при наличии мультимодальной нейровизуализации постановка правильного диагноза запаздывает более чем на сутки [4].

Анатомия

Таламус кровоснабжается множественными мелкими артериями, берущими начало от сегментов P1 и P2 задней мозговой артерии (ЗМА), а также от задней соединительной артерии. Несмотря на существенную вариабельность и наложения, можно выделить четыре васкулярные зоны таламуса: передняя, парамедианная, нижнелатеральная и задняя. Передняя зона кровоснабжается полярными (таламотуберальными) артериями, которые являются ветвями задней соединительной артерии. Парамедианная область получает кровоснабжение от парамедианных (таламоперфорирующих) артерий, отходящих от сегмента P1 ЗМА. Нижнелатеральная зона кровоснабжается таламогеникулярными артериями, являющимися ветвями сегмента P2 ЗМА. Наконец, задняя область получает кровоснабжение от задней ворсинчатой артерии, ветви сегмента P2 ЗМА. Парамедианные ветви особенно вариабельны с точки зре-

Информация об авторах / Information about the authors

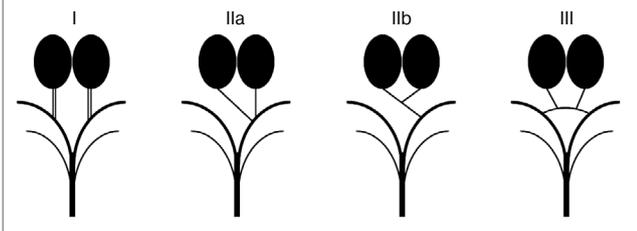
✉ **Кулеш Алексей Александрович** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера», зав. неврологическим отд-нием для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГАОУЗ ПК «ГКБ №4». E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Дёмин Дмитрий Алексеевич – канд. мед. наук, врач-невролог ФГБУ ФЦССХ

✉ **Aleksey A. Kulesh** – D. Sci. (Med.), Vagner Perm State Medical University, City Clinical Hospital No. 4. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Dmitry A. Demin – Cand. Sci. (Med.), Federal Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0003-2670-4172

Рис. 1. Варианты отхождения парамедианных (таламоперфорирующих) артерий.



ния числа, размера и кровоснабжаемого бассейна, что показано на рис. 1. Наиболее часто перфорирующие ветви к каждому таламусу отходят от соответствующей ЗМА (вариант I, 81% населения), реже – раздельно из одного сегмента P1 (вариант IIa, 9,5%). Редкая анатомия отхождения парамедианных артерий получила название «артерия Першерона» (вариант IIb, 4,8%) в честь французского невропатолога Жерара Першерона (Gerard Percheron, 1930–2011), внесшего значительный вклад в изучение васкуляризации таламуса и описавшего данный вариант в 1973 г. [5]. АП является единственной доминантной таламоперфорирующей артерией, которая кровоснабжает оба медиальных таламуса и ростральные отделы среднего мозга (в разной степени), что в случае ее окклюзии создает предпосылки для развития тяжелой клинической картины со снижением уровня бодрствования, когнитивными и глазодвигательными нарушениями. Кроме того, существует аркадный вариант кровоснабжения медиальных таламусов (вариант III, 4,8%), при котором артериальная дуга, соединяющая сегменты P1, отдает перфорирующие ветви [6–8] (см. рис. 1).

Эпидемиология

Распространенность инсульта в бассейне АП составляет 0,5% всех инсультов и 4–18% всех таламических инфарктов [4, 9, 10]. Средний возраст пациентов – 60 лет, отмечается небольшое преобладание мужчин [8].

Этиология и патогенез

К основным причинам развития инсульта в бассейне АП можно отнести церебральную микроангиопатию (на фоне артериальной гипертензии или/и сахарного диабета), атероматоз перфорантов и кардиоэмболию [10, 11]. У молодых пациентов причиной данного инсульта может служить парадоксальная эмболия или краниоцервикальная диссекция [12, 13].

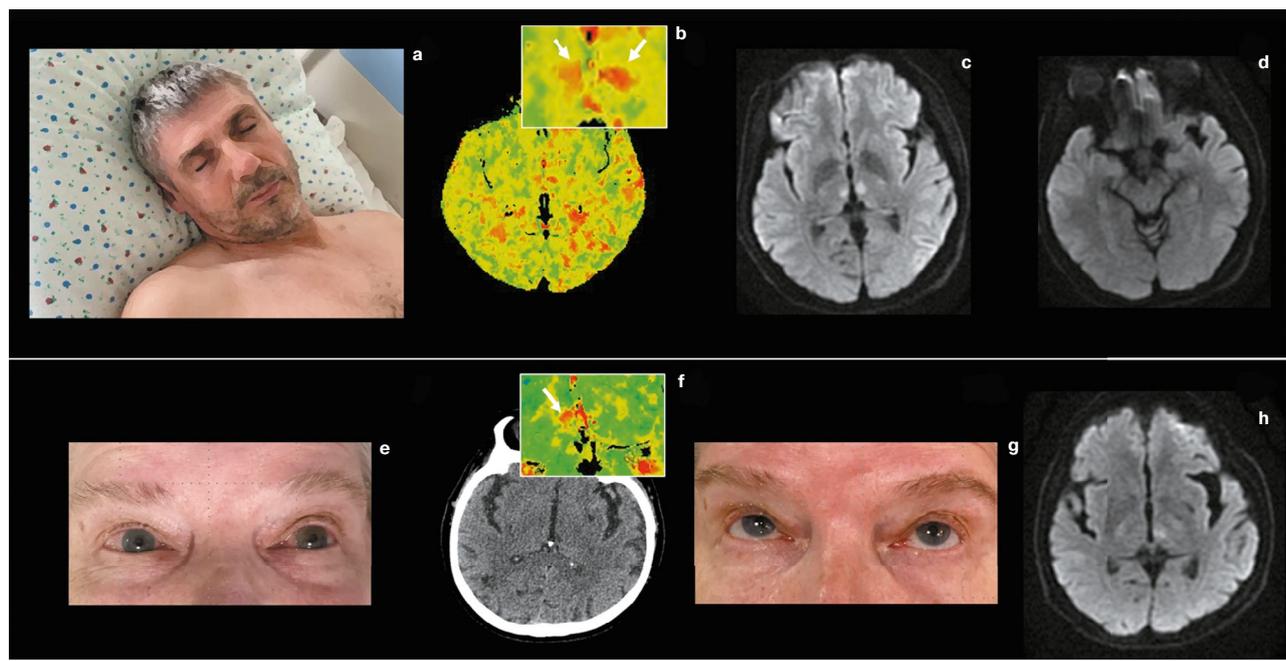
Клиническая картина

Классическая триада симптомов включает парез вертикального взора, угнетение сознания от сомноленции до комы, а также когнитивные/поведенческие нарушения [4, 8]. Умеренное снижение уровня бодрствования и амнезия характерны для двустороннего поражения медиальных таламусов, при этом длительность симптомов обычно составляет 3–24 часа. «Замешкавшись с сонным пациентом, вспомни про Першерона» – такой совет клиницисту дает профессор Sanjith Aaron в своей статье, посвященной данному типу инсульта [9]. Более выраженные и стойкие нарушения памяти развиваются при дополнительном поражении передних отделов таламуса. Развитие когнитивных нарушений при таламических поражениях обусловлено тем, что три его структуры связаны с функцией памяти: маммиллоталамический тракт, передние и дорсомедиальные ядра. Развитие пареза взора чаще всего указывает на вовлечение среднего мозга (таламопедункулярный синдром). В ряде случаев могут наблюдаться другие глазодвигательные

Рис. 2. Клинические случаи внутривенного тромболитика при инсульте в бассейне АП.

Случай 1. Мужчина 57 лет без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. После длительного переезда внезапно возникло двоение перед глазами. Позвонил родственнику, который позже застал пациента сонливым и вызвал бригаду скорой медицинской помощи. Поступил в стационар через 1,5 ч от развития симптомов сомноленции (a), продуктивный контакт не был возможен из-за снижения бодрствования и выраженных когнитивных нарушений. При проведении КТ и КТ-ангиографии патологии не выявили. По данным КТ-перфузии отмечена зона гипоперфузии в медиальных отделах обоих таламусов (b). Провели внутривенный тромболитик препаратом Фортелизин® с полным клиническим восстановлением. МРТ через сутки продемонстрировала зону ограничения диффузии в медиальных отделах обоих таламусов (c). Очаг в среднем мозге не сформировался (d). Пациент отказался от дальнейшего обследования и был выписан с диагнозом «ишемический инсульт неизвестной этиологии в бассейне АП». При этом анамнез заболевания позволяет думать о парадоксальной эмболии.

Случай 2. Женщина 73 лет с длительным анамнезом гипертонической болезни. В 8:00 внезапно появилось двоение перед глазами, вызвана бригадой скорой медицинской помощи. Во время транспортировки развилась слабость во всех конечностях, появились нечеткость речи, оглушение. Поступила в стационар через 2,5 ч от развития симптомов. В неврологическом статусе наблюдался вертикальный парез зрения (e), дизартрия и тетрапарез. При проведении КТ визуализирована лакуна в медиальных отделах левого таламуса (f). КТ-ангиография не выявила патологии. По данным КТ-перфузии отмечена зона гипоперфузии в медиальных отделах правого таламуса (f; в рамочке). Провели внутривенный тромболитик препаратом Фортелизин® с регрессом неврологического дефицита в течение часа (g; показано восстановление зрения вверх). МРТ через сутки продемонстрировала зону ограничения диффузии в медиальных отделах левого таламуса (h). В других зонах, связанных с клинической картиной, инфарктов не сформировалось. Установлен лакунарный инсульт в бассейне АП, однако второе событие в одном и том же бассейне повышает вероятность атероматоза перфоранта.



нарушения (ядро III черепного нерва), гемипарез, афазия, дизартрия, атаксия и экстрапирамидные симптомы (красное ядро). В последнем случае вероятно отхождение верхней менингеальной (рубральной) артерии от АП [6, 9, 10].

Нейровизуализация

При поступлении пациента в пределах «терапевтического окна» бесконтрастная компьютерная томография (КТ), как правило, имеет нормальный результат. На наш взгляд, наличие у пациента снижения уровня сознания (бодрствования) или/и глазодвигательных нарушений требует проведения КТ-ангиографии с оценкой венозной фазы для дифференциальной диагностики с синдромом верхушки базилярной артерии и тромбозом глубинной венозной системы мозга (см. ниже). Ранняя визуализация типичных для инсульта в бассейне АП зон ишемии возможна при применении КТ-перфузии [14] (рис. 2). Визуализация инфарктов на магнитно-резонансной томографии (МРТ), как правило, бывает запоздалой в отношении реперфузионной терапии. Можно выделить четыре МРТ-паттерна инфаркта при окклюзии АП:

- 1) билатеральный парамедианный таламический с вовлечением ростральных отделов среднего мозга (43% пациентов);
- 2) билатеральный парамедианный таламический без вовлечения среднего мозга (38% пациентов);
- 3) билатеральный парамедианный таламический с вовлечением переднего таламуса и среднего мозга (14% пациентов);
- 4) билатеральный парамедианный таламический с вовлечением переднего таламуса (5% пациентов).

Важным МРТ-признаком инсульта в бассейне АП является V-образная гиперинтенсивность сигнала на аксиальных срезах DWI и FLAIR вдоль пиальной поверхности среднего мозга в межжовковой ямке [6]. У 9 из 10 пациентов зоны инфаркта асимметричны [15].

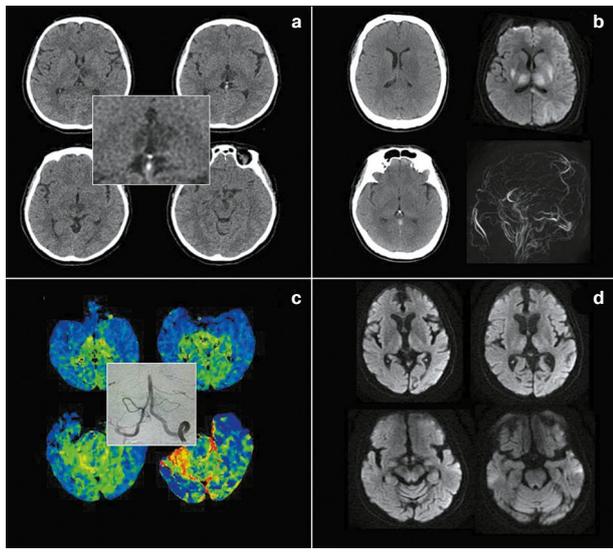
Дифференциальная диагностика

Инсульт в бассейне АП следует дифференцировать в первую очередь с синдромом верхушки базилярной артерии, тромбозом глубоких мозговых вен и энцефалопатией Вернике, реже – с синдромом осмотической демиелинизации и ромбэнцефалитом.

При окклюзии верхушки базилярной артерии, в основе которой обычно лежит кардиальная эмболия, наблюдается угнетение сознания (обычно до комы), вертикальный парез зрения, а также корковая слепота. Однако последние проявления не просто оценить по причине угнетения сознания, что затрудняет клиническую дифференциацию заболеваний. Единственными надежными методами диагностики являются КТ-ангиография и КТ-перфузия (рис. 3) [16].

При тромбозе вены Галена, Розенталя и прямого синуса также развивается двустороннее поражение таламусов. Клиническая картина характеризуется нарушением психического статуса (снижение уровня бодрствования, энцефалопатия или кома) и двигательным дефицитом (двусторонний или флуктуирующий альтернирующий парез), развитию которых часто предшествует головная боль и рвота. В анамнезе могут обнаруживаться прово-

Рис. 3. Дифференциальная диагностика инсульта в бассейне АП: *a* – пример КТ-визуализации при тяжелом инсульте в бассейне АП без реперфузионной терапии (билатеральный парамедианный таламический инфаркт с вовлечением переднего таламуса и среднего мозга); *b* – двусторонние венозные инфаркты базальных ядер и таламусов (КТ, диффузионно-взвешенная МРТ и бесконтрастная МР-ангиография) при тромбозе прямого синуса; *c* – картина КТ-перфузии при окклюзии верхушки базилярной артерии (в рамочке – селективная ангиография); *d* – двустороннее симметричное ограничение диффузии в медиальных отделах таламусов (симптом «хоккейной клюшки»), а также вокруг III желудочка и водопровода при тяжелой алкогольной энцефалопатии Вернике.



цирующие факторы (например, прием оральных контрацептивов) или предрасполагающие состояния (системные воспалительные или гематологические заболевания). При оценке результатов нативной КТ следует обращать внимание на наличие симптома плотного тромба в проекции прямого синуса или/и вены Галена (см. рис. 3, *b*, внизу слева), а также относительно симметричных двусторонних зон снижения плотности в базальных ядрах и таламусах (см. рис. 3, *b*, вверху слева). КТ-ангиография может демонстрировать отсутствие кровотока в прямом синусе. МРТ-картина характеризуется повышением МР-сигнала на FLAIR в данных зонах с менее выраженным, чем при артериальном инфаркте, и неоднородным ограничением диффузии (см. рис. 3, *b*, вверху справа). Могут наблюдаться зоны геморрагической трансформации [17–19].

Мнестические или/и поведенческие нарушения при наличии в анамнезе факторов, связанных с дефицитом тиамина (злоупотребление алкоголем, нутритивная недостаточность, hyperemesis gravidarum, опухоли, химиотерапия, заболевания и операции на желудочно-кишечном тракте, апногексия nervosa, голодание, инфекционные заболевания, сепсис, гемодиализ, тиреотоксикоз и др.) требуют исключения энцефалопатии Вернике – состояния, которое потенциально обратимо при своевременном назначении тиамина. К важным клиническим признакам заболевания относятся: симметричный горизонтальный вызванный взором нистагм (в том числе в сочетании с вертикальным нистагмом), двусторонний положительный импульсный тест поворота головы, туловищная атаксия, ходьба на широкой основе, абдуценс-парез (в том числе двусторонний), межъядерная офтальмоплегия, парез взора и полная наружная офтальмоплегия без птоза. КТ малоинформативна, типичные симметричные зоны изменения МР-сигнала наблюдаются в перивентрикулярных областях таламусов (симптом «хоккейной клюшки»), гипоталамуса, сосцевидных тел, околоводопроводной зоне и дне IV желудочка (см. рис. 3, *d*) [2].

Лечение

В силу поздней постановки диагноза лишь 7–11% пациентов с инсультом в бассейне АП получают внутривенный тромболитический [8, 20, 21]. При этом эффективность тромболитической терапии при данном инсульте потенциально высока, что связано с малым размером артерии и частым атеротромботическим или эмболическим механизмом развития. Важно отметить, что не следует ориентироваться на результат шкалы NIHSS при принятии решения о проведении тромболитической в данной ситуации, так как обусловленное сниженным уровнем бодрствования высокое значение шкалы по сути является отражением очагового неврологического дефицита, а не массивного поражения мозга. Клинические примеры внутривенного тромболитического при инсульте в бассейне АП представлены на рис. 2. Следует отметить, что в региональном сосудистом центре «ГКБ №4» отдается предпочтение болюсному тромболитическому с использованием неиммуногенной стафилокиназы (Фортелизин®), эффективность и безопасность которой доказана в рандомизированном клиническом исследовании FRIDA [22]. В центре накоплен существенный опыт проведения тромболитического неиммуногенной стафилокиназой [23], который показывает, что использование данного препарата сопряжено с меньшей вероятностью формирования инфаркта головного мозга и большей положительной динамикой неврологического статуса в сравнении с применением алтеплазы уже в рамках первого этапа лечения и реабилитации [24].

Прогноз

Прогноз при инфаркте в бассейне АП зависит от распространенности инфаркта. Хороший функциональный исход отмечается у 3/4 пациентов с поражением таламусов и лишь в 1/4 случаев при вовлечении среднего мозга [10]. Неблагоприятный исход при таламическом инфаркте обусловлен развитием стойких поведенческих и когнитивных нарушений [25].

Заключение

Таким образом инсульт в бассейне АП является грозным «инсультом-хамелеоном» и несет риск упущения возможностей реперфузионной терапии. Его следует подозревать при наличии у пациента вертикального пареза взора в сочетании с изменением сознания или/и когнитивных функций, а также у всех пациентов с необъяснимо сниженным уровнем бодрствования. Заболевание следует дифференцировать с окклюзией базилярной артерии, тромбозом глубокой венозной системы мозга и энцефалопатией Вернике. Диагностический протокол должен включать помимо нативной КТ головного мозга КТ-ангиографию и КТ-перфузию. При подозрении на инсульт в бассейне АП необходимо выполнение внутривенного тромболитического при соблюдении стандартных критериев.

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. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «СупраГен». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by SupraGen LLS. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

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

- Huff JS. Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am.* 2002;20(3):583-95. DOI:10.1016/s0733-8627(02)00012-3
- Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Дифференциальная диагностика ишемического инсульта в артериях вертебробазиллярной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(5):13-9 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Differential diagnosis of ischemic stroke in the arteries of the vertebrobasilar system. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(5):13-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-5-13-1
- Титов А.В., Мозговая О.Е. Таламический ишемический инсульт вследствие окклюзии артерии Першерона. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2020;101(2):121-5 [Titov AV, Mозговая ОЕ. Thalamic Ischemic Stroke as a Result of the Occlusion of the Artery of Percheron. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2020;101(2):121-5 (in Russian)]. DOI:10.20862/0042-4676-2020-101-2-121-125
- Ciacciarelli A, Francalanza I, Giamello F, et al. Prevalence, clinical features, and radiological pattern of artery of Percheron infarction: a challenging diagnosis. *Neurol Sci.* 2023;44(7):2413-9. DOI:10.1007/s10072-023-06681-4
- Percheron G. The anatomy of the arterial supply of the human thalamus and its use for the interpretation of the thalamic vascular pathology. *Z Neurol.* 1973;205(1):1-13. DOI:10.1007/BF00315956
- Lazzaro NA, Wright B, Castillo M, et al. Artery of percheron infarction: imaging patterns and clinical spectrum. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(7):1283-9.
- Kichloo A, Jamal SM, Zain EA, et al. Artery of Percheron Infarction: A Short Review. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019;7:2324709619867355. DOI:10.1177/2324709619867355
- Atallah O, Almealawy YF, Alabide AS, et al. Navigating the clinical landscape of artery of Percheron infarction: A systematic review. *eNeurologicalSci.* 2024;37:100521. DOI:10.1016/j.ensci.2024.100521
- Aaron S, Mani S, Prabhakar AT, et al. Stuck with a drowsy patient, evoke the Percheron. *Neurol India.* 2015;63(4):542-7. DOI:10.4103/0028-3886.162045
- Arauz A, Patiño-Rodríguez HM, Vargas-González JC, et al. Clinical spectrum of artery of Percheron infarct: clinical-radiological correlations. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(5):1083-8. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.011
- Agarwal N, Chaudhari A, Hansberry DR, Prestigiacomo CJ. Redefining thalamic vascularization vicariously through gerald percheron: a historical vignette. *World Neurosurg.* 2014;81(1):198-201. DOI:10.1016/j.wneu.2013.01.030
- Jumean K, Arqoub AA, Al Hadidi MA, et al. Bilateral thalamic stroke due to occlusion of the artery of Percheron in a patient with a patent foramen ovale. *J Nat Sci Biol Med.* 2016;7(1):109-12. DOI:10.4103/0976-9668.175108
- Zhang B, Wang X, Gang C, Wang J. Acute percheron infarction: a precision learning. *BMC Neurol.* 2022;22(1):207. DOI:10.1186/s12883-022-02735-w
- Qaiser A, Lozano D, Liguigli N, et al. CT Perfusion Imaging Guides Clinical Decision-Making in a Case of Thalamic Stroke: A Case Report. *Cureus.* 2023;15(9):e44846.
- Taydas O, Ogul Y, Ogul H. Association with clinic risk factors of Percheron artery infarction and magnetic resonance imaging involvement patterns. *Acta Neurol Belg.* 2022;122(2):411-5. DOI:10.1007/s13760-021-01697-z
- Sparaco M, Ciolli L, Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke-a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurol Sci.* 2019;40(10):1995-2006. DOI:10.1007/s10072-019-03977-2
- Van den Bergh WM, van der Schaaf I, van Gijn J. The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis. *Neurology.* 2005;65(2):192-6. DOI:10.1212/01.wnl.0000179677.84785.63
- Kalita J, Sachan A, Dubey AK, et al. A clinico-radiological study of deep cerebral venous thrombosis. *Neuroradiology.* 2022;64(10):1951-60. DOI:10.1007/s00234-022-02938-5
- Goyal S, Murumkar V, Kulanthaivelu K, et al. DC-CRP: Deep Cerebral Venous Thrombosis, Clinicoradiological Profile, and Treatment Outcome in Indian Population-A Tertiary Care Experience. *J Assoc Physicians India.* 2024;72(10):38-44. DOI:10.59556/japi.72.0610
- Macedo M, Reis D, Cerullo G, et al. Stroke due to Percheron Artery Occlusion: Description of a Consecutive Case Series from Southern Portugal. *J Neurosci Rural Pract.* 2022;13(1):151-4. DOI:10.1055/s-0041-1741485
- Ikramuddin SS, Coburn JA, Ramezani S, Streib C. Artery of Percheron Infarction: Clinical Presentation and Outcomes. *Neurol Clin Pract.* 2024;14(2):e200266. DOI:10.1212/CPJ.0000000000200266
- 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
- Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Крапивин С. Опыт применения неиммунотенной стафилокиназы для внутривенного тромболитика при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра. *Медицинский Совет.* 2023;17(3):24-9 [Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Krapivin S. Experience with non-immunogenic staphylokinase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):24-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2023-057
- Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Крапивин С., Астанин П.В. Сравнение эффективности применения неиммунотенной стафилокиназы и алтеплазы для внутривенного тромболитика при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(7):139-44 [Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Krapivin S, Astanin PV. Comparison of the effectiveness of non-immunogenic staphylokinase and alteplase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(7):139-44 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2024124071139
- Çetin FE, Kumral E, Dere B. The Clinical and Cognitive Spectrum of Artery of Percheron Infarction: 1-Year Follow-Up. *Can J Neurol Sci.* 2022;49(6):774-80. DOI:10.1017/cjn.2021.212

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2024



OMNIDOCTOR.RU

Реабилитация пациентов с COVID-ассоциированным инсультом с применением индивидуального когнитивного тренинга: разбор клинического случая

А.Р. Гасанбекова¹, И.П. Ястребцева^{✉1,2}, В.В. Белова¹, Е.А. Бочкова¹

¹ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия;

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

Аннотация

В статье приведен клинический случай реабилитации пациентки с умеренными когнитивными и двигательными нарушениями после перенесенного COVID-ассоциированного инсульта. Больная получала комплекс реабилитационных мероприятий с ежедневным индивидуализированным когнитивным тренингом. К концу курса медицинской реабилитации достигнуты поставленные цели: пациентка научилась самостоятельно принимать простые решения, совершать отдельно поставленные задачи, самостоятельно посещать занятия по лечебной физкультуре, физиопроцедуры, столовую, ходить по комнате без применения вспомогательных средств, подниматься на 2-й этаж без одышки. У больной отмечалось улучшение когнитивных функций: моторного, динамического и конструктивного праксиса, предметного гнозиса, зрительно-конструктивных навыков, внимания, абстрактного мышления и речи.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, ишемический инсульт, когнитивные нарушения, когнитивный тренинг

Для цитирования: Гасанбекова А.Р., Ястребцева И.П., Белова В.В., Бочкова Е.А. Реабилитация пациентов с COVID-ассоциированным инсультом с применением индивидуального когнитивного тренинга: разбор клинического случая. Consilium Medicum. 2024;26(11):739–743. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.202793

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Rehabilitation of patients with COVID-associated stroke using individual cognitive training: A case study

Alina R. Gasanbekova¹, Irina P. Yastrebtseva^{✉1,2}, Viktoria V. Belova¹, Yelena A. Bochkova¹

¹Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The article presents a clinical case of rehabilitation of a patient with moderate cognitive and motor impairment after a COVID-associated stroke. The patient received a complex of rehabilitation measures with daily individualized cognitive training. By the end of the course of medical rehabilitation, the set goals were achieved: the patient learned to make simple decisions on her own, perform separately assigned tasks, independently attend physical therapy classes, physiotherapy, a canteen, walk around the room without the use of aids, climb to the 2nd floor without shortness of breath. The patient showed an improvement in cognitive functions: motor, dynamic and constructive praxis, object gnosis, visual-constructive skills, attention, abstract thinking and speech.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, ischemic stroke, cognitive impairment, cognitive training

For citation: Gasanbekova AR, Yastrebtseva IP, Belova VV, Bochkova YeA. Rehabilitation of patients with COVID-associated stroke using individual cognitive training: A case study. Consilium Medicum. 2024;26(11):739–743. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.202793

Введение

Когнитивные нарушения и астения – наиболее частые симптомы пролонгированной инфекции COVID-19 [1]. По данным исследования, примерно 1/3 пациентов с новой коронавирусной инфекцией страдают от стойкой усталости [2]. Практически у 80% пациентов, госпитализированных с COVID-19, наблюдаются нарушения умствен-

ных функций [3]. Описаны случаи деменции у данного контингента больных [4]. В многоцентровом проспективном исследовании с участием 969 человек показано наличие легких когнитивных нарушений у 26% пациентов через 12 нед после перенесенной новой коронавирусной инфекции, усталости – у 19% [5], что выше общепопуляционных показателей. С развитием когнитивных наруше-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ястребцева Ирина Петровна** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ», проф. каф. медицинской реабилитации Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ip.2007@mail.ru

Гасанбекова Алина Рустамовна – аспирант каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ»

Белова Виктория Валентиновна – канд. мед. наук, доц., зам. глав. врача по медицинской части Клиники ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ»

Бочкова Елена Александровна – канд. мед. наук, врач-невролог Клиники ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ»

✉ **Irina P. Yastrebtseva** – D. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical University, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ip.2007@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3429-9640

Alina R. Gasanbekova – Graduate Student, Ivanovo State Medical University. ORCID: 0000-0001-5053-3305

Viktoria V. Belova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical University. ORCID: 0000-0003-4387-9433

Yelena A. Bochkova – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical University. ORCID: 0000-0001-8044-2121

ний коррелировали пожилой возраст, мужской пол, более низкий уровень образования и психоневрологические заболевания в анамнезе. Пациенты с астенией, наоборот, имели более молодой возраст и чаще – женский пол. Связи между когнитивными нарушениями и усталостью у больных в данном исследовании не выявлено. Одно из осложнений новой коронавирусной инфекции представлено сосудистыми заболеваниями головного мозга [6–8]. Вполне вероятно, что инфекция SARS-CoV-2 играет определенную роль в возникновении инсульта, учитывая, что инфекции в целом повышают риск инсульта [9]. COVID-ассоциированный инсульт – это острое нарушение мозгового кровообращения, обусловленное острой воспалительной васкулопатией и тромбозом крупных артерий головного мозга [10]. Особенностью данной патологии является то, что клиническая симптоматика не ограничивается острым периодом, а имеет продолженное развитие. По данным W. Luo и соавт., SARS-CoV-2 может вызывать долгосрочные осложнения в связи с развитием дегенеративных изменений в центральной нервной системе [6]. В результате этого пациенты, выписанные из больницы, могут иметь недиагностированные проблемы с памятью, мышлением, а также затруднения при концентрации внимания. Особенно неблагоприятно на когнитивных функциях сказывается тяжелое течение COVID-19. Условия клинического ведения этих пациентов также подвергают их высокому риску развития когнитивного дефицита [11]. Незначительные изменения умственных функций могут прогрессировать со временем и приводить к развитию деменции, а значит, к инвалидизации пациентов в будущем. Когнитивные нарушения оказывают серьезное влияние на повседневную жизнь, ее качество, а у молодых и лиц зрелого возраста – на работоспособность. Таким образом, разработка методов лечения когнитивных нарушений после COVID-19 имеет большое клиническое и социально-экономическое значение [12].

Цель работы – оценить эффективность комплекса реабилитационных мероприятий с применением индивидуализированного когнитивного тренинга на примере пациентки с умеренными нарушениями умственных и двигательных функций в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, развившегося на фоне COVID-19.

Материалы и методы

Пациентка С., 58 лет, поступила в октябре 2021 г. на II этап медицинской реабилитации в клинику ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» с диагнозом «цереброваскулярное заболевание. Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии от 21.08.2021, неуточненный вариант, ранний восстановительный период. Гипертоническая болезнь III стадии. Гипертрофия левого желудочка. Нестенозирующий атеросклероз церебральных артерий. Риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I-й степени. Функциональный класс I. Последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции от августа 2021 г., осложненной внебольничной двусторонней интерстициальной пневмонией, среднетяжелое течение (по компьютерной томографии – 2-я степень поражения легких). Дыхательная недостаточность 1–0-й степени. Легкий правосторонний центральный гемипарез. Правосторонняя гемипарезия. Умеренная статическая атаксия. Легкая моторная афазия. Умеренные когнитивные нарушения. Апраксия. Астеновегетативный синдром».

При поступлении пациентка нуждалась в помощи при выполнении простых повседневных задач, испытывала затруднения при одевании, раздевании, выполнении мероприятий по личной гигиене, сложных бытовых нагрузках, трудности при подборе слов, разговоре, письме и чтении. Большая отмечала слабость и снижение чувствительности в правых конечностях, затруднения при выполнении

точных движений кистью, неустойчивость при ходьбе (передвижение с опорой на трость); одышку при ходьбе в умеренном темпе на расстояние 400 м; на быструю утомляемость, общую слабость; проблемы с засыпанием, беспокойный ночной сон с частыми пробуждениями; снижение обоняния и вкуса; лабильное артериальное давление (от 100/60 до 150/90 мм рт. ст.).

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка заболела 04.08.2021: отмечались подъем температуры тела до 39,1°C, сухой кашель, пропали обоняние и вкус. За медицинской помощью не обращалась. С 14.08.2021 появились выраженная общая слабость, одышка при минимальной физической нагрузке. С 16.08.2021 по 30.08.2021 проходила лечение в ОБУЗ «ГКБ №2» г. Иваново с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная, среднетяжелая форма. Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония, по компьютерной томографии – 2-я степень поражения легких, дыхательная недостаточность I-й степени». Проведено лечение в соответствии с временными методическими рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции. На фоне проводимого лечения в стационаре 21.08.2021 развился ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии с развитием правостороннего центрального умеренного гемипареза, гемипарезии справа, умеренной моторной афазии.

Пациентка имеет высшее образование, проживает с мужем в квартире на 2-м этаже, до перенесенной инфекции COVID-19 работала хореографом в детском дошкольном учреждении, при поступлении на реабилитацию находилась на листе нетрудоспособности.

При поступлении на курс медицинской реабилитации проведен осмотр специалистами мультидисциплинарной реабилитационной команды: врачом физической и реабилитационной медицины, неврологом, психотерапевтом, логопедом, инструктором по лечебной физкультуре (ЛФК), медицинской сестрой. Проведено функциональное тестирование по шкалам и тестам: по Монреальской шкале когнитивной оценки, корректурной пробе Бурдона, тестам для оценки моторного, динамического и конструктивного праксиса, предметного гнозиса, Шкале Вассермана, Субъективной шкале оценки астении, тесту Френчай, Шкале комитета медицинских исследований, Шкале активностей повседневной жизни, тесту Берга, Шкале Борга, тесту шестиминутной ходьбы, самоопроснику качества жизни EuroQol-5d, Госпитальной шкале тревоги и депрессии (табл. 1), а также исследование функции внешнего дыхания для определения дыхательных объемов (табл. 2).

На основании комплексного осмотра поставлен реабилитационный диагноз «выраженное снижение уровня бытовой и социальной активности: снижение способности к усвоению и применению знаний, самостоятельному выполнению отдельных и многоплановых задач, повседневного распорядка, умеренные нарушения письма, чтения, вычисления, речи, передвижения, умеренное ограничение при самообслуживании (совершении мероприятий по личной гигиене и одевании), умеренные нарушения точных движений кисти; умеренное нарушение функции равновесия и ходьбы, мышечной силы, дыхания, толерантности к физическим нагрузкам, артериального давления, умственных функций (внимания, восприятия, мышления), экспрессивной речи, эмоций, сна, волевых и побудительных функций». Согласно шкале реабилитационной маршрутизации состояние пациентки соответствовало 4 баллам.

Реабилитационный резерв снижен за счет сопутствующей патологии: гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности I-й степени, последствий перенесенного COVID-19, нестенозирующего атеросклероза церебральных артерий.

Реабилитационный потенциал у пациентки соответствовал частичному восстановлению функционирова-

Таблица 1. Результаты функционального тестирования по шкалам за курс реабилитации

Шкалы/Тесты		При поступлении	При выписке
Тест шестиминутной ходьбы		335	410
Шкала Борга		14	12
Шкала комитета медицинских исследований	правая рука	4	5
	левая рука	5	5
	правая нога	4	5
	левая нога	5	5
Тест Френчай		4	5
Шкала активностей повседневной жизни		64	71
Тест Берга		40	43
Шкала Вассермана		24	18
Монреальская шкала когнитивной оценки	зрительно-конструктивные навыки	4	5
	называние	2	3
	внимание	1	5
	речь	0	2
	память	5	4
	абстрактное мышление	0	2
	ориентация	6	6
	общий балл	18	27
Корректурная проба Бурдона		2	10
Исследование праксиса и гнозиса	моторный праксис	4	5
	динамический праксис	4	5
	конструктивный праксис	0	2
	предметный гнозис	0	2
Субъективная шкала оценки астении	психическая астения	17	12
	физическая астения	14	11
	общая астения	19	14
	понижение активности	17	12
	снижение мотивации	17	12
	общий балл	84	61
Госпитальная шкала тревоги и депрессии	субшкала тревоги	10	9
	субшкала депрессии	15	13
Самоопросник EuroQoL-5d		7	4

Таблица 2. Результаты исследования функции внешнего дыхания за курс реабилитации

Показатель	ОФВ1, % от должного	ЖЕЛ, % от должного	МВЛ, % от должного	Сатурация кислорода
При поступлении	80	74	54	93
При выписке	105	93	111	96

Примечание. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, МВЛ – максимальная вентиляция легких.

ния. Долгосрочная цель реабилитации – возвращение к профессиональной деятельности. Цель индивидуальной медицинской реабилитации на курс лечения 14 дней – возможность самостоятельного выполнения отдельно поставленных задач, решения простых проблем, самостоятельного получения процедур и посещения столовой, самостоятельного передвижения по комнате без применения вспомогательных средств, подъем по лестнице на 2-й этаж без одышки.

В зависимости от поставленной цели медицинской реабилитации определены задачи: улучшение эмоционально-волевых и умственных функций, нормализация ночного сна, повышение речевой активности, толерантности к физическим нагрузкам, дыхательных объемов, оптимизация микроциркуляции и регионарного кровообращения, стимуляция процессов саногенеза, а также восстановление двигательного стереотипа ходьбы, обучение ходьбе без

опоры, улучшение навыков самообслуживания, адаптация к бытовым условиям жизни.

На основании выявленных нарушений активности и участия, функций, структурных повреждений составлена программа индивидуальной медицинской реабилитации: индивидуальный когнитивный тренинг, рациональная психотерапия, логопедические занятия с комплексом микродиплопедических упражнений при афазии, микрополяризация по лобно-сосцевидной методике на левое полушарие, магнитотерапия на правые конечности, аэроионотерапия, дыхательная гимнастика, лечебная гимнастика при заболеваниях центральной нервной системы индивидуально, ЛФК с использованием тренажеров КардиоМед 700 (велоэргометра для рук с реверсом, степпера, велоэргометра), тренажера THERA-Trainer, процедуры двигательного праксиса (стол и стелды для разработки мелкой моторики), эрготерапия, дозированная ходьба –

подъем по лестнице на 2-й этаж. Назначена медикаментозная терапия для вторичной профилактики инсульта: эналаприл 2,5 мг 2 раза в день, аторвастатин 20 мг вечером, ривароксабан 20 мг вечером; для нейропротекции: этилметилгидроксипиридина сукцинат 125 мг 3 раза в день; для нейрометаболической поддержки: цитиколин натрия 1000 мг утром 1 раз в день, для коррекции эмоционально-волевых функций: эсциталопрам 10 мг/сут. Общий курс реабилитации составил 14 дней.

Пациентка ежедневно проходила когнитивный тренинг с учетом выявленных нарушений зрительно-конструктивных навыков, внимания, речи, мышления. Продолжительность тренинга от 20 до 30 мин в день. Задания подбирались не только с учетом нарушенных функций и активности жизнедеятельности, но и в зависимости от степени расстройств, постепенно усложняясь в процессе реабилитации. К концу курса поставленные цели достигнуты: пациентка научилась самостоятельно принимать простые решения (ходить в магазин за ежедневными покупками), совершать отдельно поставленные задачи, самостоятельно посещать занятия по ЛФК, физиопроцедуры, столовую, ходить по комнате без применения вспомогательных средств, подниматься на 2-й этаж без одышки. Положительная динамика также отражена в изменении показателей функционального тестирования (см. табл. 1).

Обсуждение

После перенесенной инфекции COVID-19 наиболее часто развиваются нарушения памяти и внимания [1]. Механизмы развития данных симптомов до конца не изучены. Предполагается, что это может быть связано с непосредственным воздействием вируса на нервную ткань головного мозга, а также с вторичным повреждением нейронов и глиальных клеток на фоне выраженных воспалительных изменений, гипоксии головного мозга [7], поэтому у пациентов с тяжелой инфекцией чаще развиваются неврологические проявления. В клиническом случае степень перенесенной новой коронавирусной инфекции в остром периоде оценивалась как среднетяжелая. Чтобы улучшить когнитивные функции, головной мозг должен обладать пластичностью, т.е. способностью устойчиво изменять структуру или функцию в ответ на какой-либо тип внешнего воздействия [13, 14]. В рассмотренном случае индивидуальный подход реализовывался через выявление слабых звеньев когнитивной составляющей. Работа с применением когнитивного тренинга осуществлялась целенаправленно именно с нарушенными компонентами. Тренинг проводился по принципу усложнения для активизации процессов нейропластичности [14, 15], которые регулируются нейротрофическими факторами. Одним из наиболее известных является нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor – BDNF). Он играет важную роль в нейропластичности при когнитивных нарушениях [16]. BDNF оказывает положительное влияние на память, обучение и сон. В норме при активации ангиотензиновых рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 происходит увеличение уровня BDNF [17]. При новой коронавирусной инфекции вирус SARS-CoV-2, взаимодействуя с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2, уменьшает их активность, таким образом понижая уровень BDNF. В недавних исследованиях показано, что после перенесенной инфекции COVID-19 у пациентов с когнитивными нарушениями или с депрессией наблюдаются более низкие уровни BDNF [17, 18]. Снижение уровня нейротрофического фактора может способствовать нейродегенерации. После когнитивных тренировок у здоровых людей и больных с ишемическим инсультом наблюдается повышение уровня BDNF, что отражает процессы нейропластичности [16, 19]. В исследовании М. Ploughman и соавт. отмечалось повышение уровней BDNF и инсулиноподобного фактора роста-1

у пациентов с ишемическим инсультом на фоне когнитивного тренинга в сочетании с аэробными двигательными тренировками, причем высокий прирост уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в крови коррелировал со степенью улучшения когнитивных функций [19].

К настоящему времени остается нерешенным вопрос научно обоснованных подходов к лечению когнитивных расстройств после перенесенной инфекции COVID-19. Ранее в исследованиях авторы продемонстрировали эффективность когнитивной тренировки для реабилитации умственных функций у пациентов с дегенеративной, цереброваскулярной патологией, в частности с болезнью Альцгеймера, инсультом [7, 8]. Кроме того, она результативна при возраст-обусловленном снижении умственных функций. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при болезни Альцгеймера постоянный тренинг умственных функций оказывает лучшие долгосрочные эффекты по сравнению с интервальными тренировками по данным функциональной магнитно-резонансной томографии, однако оба типа воздействия оказывают положительный эффект на короткий промежуток времени после воздействия [15]. В систематическом обзоре, выпущенном в 2022 г., показана эффективность когнитивных занятий у пациентов с депрессивными расстройствами и нарушениями умственных функций [20]. В представленном клиническом случае проводимый тренинг направлен на нарушенные звенья когнитивной сферы, что у данной категории пациентов могло способствовать повышению сниженных нейротрофических факторов после перенесенной новой коронавирусной инфекции и улучшению умственных функций. Помимо когнитивного тренинга пациентка получала комплекс реабилитационных воздействий, включающий медикаментозную, логопедическую поддержку, физио- и кинезиотерапию. Положительное влияние препаратов нейрометаболического действия и адекватной физической активности на когнитивную составляющую ранее отмечалось исследователями [11, 19]. Данный подход способствовал улучшению нарушенных активности и участия пациентки в решении простых повседневных проблем и выполнении отдельно поставленных задач, качества ее жизни.

Заключение

В комплексе реабилитационных мер индивидуализированный когнитивный тренинг эффективен при нарушениях умственных функций у пациентов в раннем восстановительном периоде COVID-ассоциированного инсульта. В представленном клиническом случае у больной улучшились показатели праксиса, предметного гнозиса, зрительно-конструктивных навыков, внимания, абстрактного мышления, уменьшилась тревога и депрессия, астенические проявления, улучшилось качество сна. Все это в комплексе позитивно отразилось на качестве ее повседневной жизни. Пациентка научилась самостоятельно принимать простые решения, совершать отдельно поставленные задачи и посещать процедуры лечебно-реабилитационного курса.

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 cri-

teria. 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.

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

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

Источник финансирования. Финансирование за счет средств по приносящей доход деятельности ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» в рамках подготовки диссертационной работы.

Funding source. Financial support from income-generating activities of the Ivanovo State Medical University as part of preparing a thesis work.

Литература/References

- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. DOI:10.1101/2021.01.27.21250617
- Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135. DOI:10.1016/j.bbi.2021.12.020
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1-9. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Орлова С.Н., Шибачева Н.Н., Машин С.А., и др. Факторы риска неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2021;26(1):21-7 [Orlova SN, Shibacheva NN, Mashin SA, et al. Risk factors for unfavorable course of new coronavirus infection. *Vestnik Ivanovskoi Medicinskoi Akademii.* 2021;26(1):21-7 (in Russian)]. DOI:10.52246/1606-8157_2021_26_1_21
- Hartung TJ, Neumann C, Bahmer T, et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *E Clin Med.* 2022;53:101651. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101651
- Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2022;269(4):1731-40. DOI:10.1007/s00415-021-10837-7
- Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Rajic CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimer's Dis.* 2020;6(1):3-19. DOI:10.3233/JAD-200581
- Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell.* 2020;183(1):16-27.e1. DOI:10.1016/j.cell.2020.08.028
- Parikh NS, Merkler AE, Iadecola C. Inflammation, Autoimmunity, Infection, and Stroke: Epidemiology and Lessons From Therapeutic Intervention. *Stroke.* 2020;51:711-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.024157
- Широков Е.А. COVID-ассоциированный ишемический инсульт. *Клиническая медицина.* 2020;98(5):375-7 [Shirokov EA. COVID-associated ischemic stroke. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2020;98(5):375-7 (in Russian)]. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-5-375-377
- Левин О.С., Боголепова А.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(11):99-107 [Levin OS, Bogolepova AN. Poststroke motor and cognitive impairments: clinical features and current approaches to rehabilitation. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(11):99-107 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202012011199
- Wang CC, Chao JK, Wang ML, et al. Care for Patients with Stroke During the COVID-19 Pandemic: Physical Therapy and Rehabilitation Suggestions for Preventing Secondary Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(11):105182. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105182
- Park DC, Bischof GN. The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013;15(1):109-19. DOI:10.31887/DCNS.2013.15.1/dpark
- Мищенко В.Н., Забродина Л.П. Нейропластичность и постинсультные когнитивные нарушения (терапевтические возможности). *Международный неврологический журнал.* 2020;16(1):42-9 [Mishhenko VN, Zabrodina LP. Neuroplasticity and post-stroke cognitive impairment (therapeutic possibilities). *International Neurological Journal.* 2020;16(1):42-9 (in Russian)]. DOI:10.22141/2224-0713.16.1.2020.197330
- Hampstead BM, Stringer AY, Jordan AD, et al. Toward rational use of cognitive training in those with mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dement.* 2022;1-13. DOI:10.1002/alz.12718
- Travica N, Aslam H, O'Neil A, et al. Brain derived neurotrophic factor in perioperative neurocognitive disorders: Current evidence and future directions. *Neurobiol Learn Mem.* 2022;193:107656. DOI:10.1016/j.nlm.2022.107656
- Demir B, Beyazyüz E, Beyazyüz M, et al. Long-lasting cognitive effects of COVID-19: is there a role of BDNF? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;10:1-9. DOI:10.1007/s00406-022-01514-5
- Lorkiewicz P, Waszkiewicz N. Biomarkers of Post-COVID Depression. *J Clin Med.* 2021;10(18):4142. DOI:10.3390/jcm10184142
- Ploughman M, Eskes GA, Kelly LP, et al. Synergistic Benefits of Combined Aerobic and Cognitive Training on Fluid Intelligence and the Role of IGF-1 in Chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019;33(3):199-212. DOI:10.1177/1545968319832605
- Woolf C, Lampit A, Shahawaz Z, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Cognitive Training in Adults with Major Depressive Disorder. *Neuropsychol Rev.* 2022;32(2):419-37. DOI:10.1007/s11065-021-09487-3

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2024

Когнитивно-поведенческая терапия в лечении пациентов с хронической мигренью и эмоциональными нарушениями: проспективное рандомизированное исследование с двухлетним периодом наблюдения

В.А. Головачева✉, А.А. Головачева

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

Аннотация

Обоснование. Среди пациентов с хронической мигренью (ХМ) распространены эмоциональные нарушения (тревога, депрессия), которые поддерживают хроническое течение мигрени и затрудняют лечение. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) перспективна в комплексном лечении пациентов с ХМ и эмоциональными нарушениями. Однако проведено мало исследований по оценке эффективности КПТ у данной категории пациентов.

Цель. Оценить эффективность междисциплинарной программы, включающей КПТ, в лечении пациентов с ХМ и эмоциональными нарушениями (тревогой, депрессией).

Материалы и методы. В исследование включены 176 пациентов с ХМ и эмоциональными нарушениями (55 мужчин и 121 женщина), средний возраст 36,2±8,7 года. Со всеми пациентами проводилась клиническая беседа, неврологический осмотр и тестирование с помощью клинико-психологических методик. Пациентов рандомизировали в две группы: группа 1 получала стандартное лечение (фармакотерапию профилактическую и для купирования мигрени, рекомендации по образу жизни, физической активности в течение дня, дезинтоксикационную терапию при наличии лекарственно-индуцированной головной боли – ГБ) и КПТ в форме 10 индивидуальных очных сессий, направленных на лечение боли, улучшение эмоционального состояния и повседневной активности; группа 2 получала только стандартное лечение. У всех пациентов оценивали клинико-психологические показатели до лечения и на 3, 6, 12 и 24-м месяце после начала лечения.

Результаты. Через 3 мес лечения в группе 1 наблюдалось статистически значимое ($p<0,05$) улучшение: снижение частоты ГБ, частоты и кратности приема обезболивающих препаратов, показателей по шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность, шкале катастрофизации боли, шкале личностной и ситуативной тревоги Спилбергера–Ханина, шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований. Через 6, 12 и 24 мес от начала лечения достигнутые улучшения сохранились. В группе 2 через 3 мес лечения отмечалось статистически значимое улучшение только четырех показателей на 3-м месяце наблюдения – частоты ГБ, частоты и кратности приема обезболивающих препаратов, показателя по шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность. Но через 6, 12 и 24 мес наблюдения в группе 2 достигнутые улучшения не сохранились. Через 3 мес лечения клинического эффекта по ХМ (уменьшение частоты ГБ на 50% и более) в группе 1 достигли 74% пациентов, что статистически значимо больше, чем в группе 2 – 44% ($p<0,001$). Через 24 мес наблюдения в группе 1 клинический эффект по ХМ имели 80% пациентов, в группе 2 – 31%.

Заключение. Междисциплинарная программа, включающая КПТ, достоверно эффективнее стандартного лечения при ХМ и эмоциональных нарушениях в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: хроническая мигрень, эмоциональные нарушения, тревога, депрессия, лекарственно-индуцированная головная боль, коморбидные нарушения, лечение, междисциплинарный подход, когнитивно-поведенческая терапия

Для цитирования: Головачева В.А., Головачева А.А. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении пациентов с хронической мигренью и эмоциональными нарушениями: проспективное рандомизированное исследование с двухлетним периодом наблюдения. Consilium Medicum. 2024;26(11):745–751. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203055

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Хроническая мигрень (ХМ) – это тяжелое заболевание, которое значимо снижает трудоспособность пациентов, приводит к избыточному приему обезболивающих препаратов (ОП), к многочисленным обследованиям и консультациям у врачей, к неоднократным вызовам бригад скорой медицинской помощи из-за сильных приступов головной боли (ГБ), к госпитализациям [1–5]. ХМ диагностируют при наличии ГБ с частотой 15 и более дней в месяц более 3 мес, при этом не менее 8 дней в месяц ГБ соответствуют приступам мигрени [6]. Распространенность ХМ в России составляет 6,8% общей популяции [7]. ХМ встречается в

2 раза чаще у женщин, чем у мужчин, наблюдаются два возрастных пика заболеваемости – 18–29 и 40–49 лет [8]. ХМ занимает 6-е место среди ведущих причин нетрудоспособности взрослого населения и относится к ГБ с самыми высокими финансовыми затратами для системы здравоохранения, включающими прямые и непрямые расходы [9, 10].

Трансформация мигрени из эпизодической в хроническую форму ежегодно происходит у 2,5% пациентов [8]. К факторам риска хронизации мигрени относятся злоупотребление ОП, избыточное употребление кофе, дефицит сна, ожирение, стресс, эмоциональные нарушения,

Информация об авторах / Information about the authors

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

Головачева Анжелика Александровна – ассистент, аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

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

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

Cognitive-behavioral therapy in the treatment of patients with chronic migraine and emotional impairment: A prospective randomized trial with a two-year follow-up period

Veronika A. Golovacheva[✉], Anzhelika A. Golovacheva

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

Abstract

Background. Among patients with chronic migraine (CM), emotional disorders (anxiety, depression) are common, promoting the chronic course of migraine and making treatment challenging. Cognitive behavioral therapy (CBT) is promising in the complex treatment of patients with CM and emotional disorders. However, few randomized studies have been conducted to assess the effectiveness of CBT in this category of patients.

Aim. To evaluate the effectiveness of an interdisciplinary program, including CBT, in the treatment of patients with CM and emotional disorders (anxiety, depression).

Materials and methods. The study included 176 patients with CM and emotional disorders (55 males and 121 females), mean age 36.2 ± 8.7 years. All patients underwent clinical interviews, neurological examinations, and testing using clinical and psychological techniques. Patients were randomized into two groups: Group 1 received the standard of care (preventive and acute treatment pharmacotherapy, lifestyle recommendations, physical activity during the day, detoxification therapy in the presence of drug-induced headache – HA) and CBT in the form of 10 individual face-to-face sessions aimed at treating pain, improving emotional state and daily activity; Group 2 received only the standard of care. All patients were evaluated for clinical and psychological parameters before treatment and at 3, 6, 12, and 24 months after the start of treatment.

Results. After 3 months of treatment, a statistically significant ($p < 0.05$) improvement was observed in Group 1: a decrease in the HA frequency, the use frequency and daily doses of painkillers, points of the scale for assessing the effect of migraine on daily activity, the pain catastrophizing scale, the Spielberger-Khanin scale of personal and situational anxiety, the depression scale of the Center for Epidemiological Research. The improvements persisted after 6, 12, and 24 months from the start of treatment. After 3 months of treatment, Group 2 patients showed a statistically significant improvement in only four indicators at Month 3 of follow-up: the HA frequency, the use frequency and daily doses of painkillers, points of the scale for assessing the effect of migraine on daily activity. However, no improvements were observed after 6, 12, and 24 months of follow-up in Group 2. After 3 months of treatment, the clinical effect of CM (decrease in the HA frequency by 50% or more) in Group 1 was reported in 74% of patients vs 44% in Group 2, with a significant difference ($p < 0.001$). After 24 months of follow-up, 80% of patients in Group 1 had a clinical effect regarding CM, and 31% in Group 2.

Conclusion. An interdisciplinary program that includes CBT is significantly more effective than the standard of care for CM and emotional disorders in the short and long term.

Keywords: chronic migraine, emotional disorders, anxiety, depression, drug-induced headache, comorbid disorders, treatment, interdisciplinary approach, cognitive behavioral therapy

For citation: Golovacheva VA, Golovacheva AA. Cognitive-behavioral therapy in the treatment of patients with chronic migraine and emotional impairment: A prospective randomized trial with a two-year follow-up period. *Consilium Medicum*. 2024;26(11):745–751. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203055

особенности черт личности (перфекционизм, повышенная эмоциональная реактивность, нейротизм, сниженная стрессоустойчивость), инсомния, синдром апноэ во сне, скелетно-мышечные боли других локализаций [1, 8, 11]. Такие эмоциональные нарушения, как тревога и депрессия, одни из самых распространенных факторов хронизации мигрени. Наличие тревоги и депрессии не только провоцирует, но и поддерживает хроническое течение мигрени и усложняет процесс лечения пациентов. Единого терапевтического подхода для лечения пациентов с ХМ не разработано, а фармакотерапия, имеющая достоверную эффективность при ХМ, ограничивается тремя препаратами – моноклональными антителами к кальцитонин-ген-связанному пептиду и его рецепторам, ботулотоксинами типа А и топираматом [12–14]. Причем у пациентов с ХМ и коморбидными нарушениями данные препараты демонстрируют значимо меньшую эффективность [12].

Для лечения пациентов с ХМ и эмоциональными нарушениями (тревогой, депрессией) перспективен междисциплинарный подход, включающий когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) и стандартное лечение мигрени (фармакотерапия профилактическую и для купирования мигрени, рекомендации по образу жизни, физической активности в течение дня, дезинтоксикационную терапию при наличии лекарственно-индуцированной ГБ – ЛИГБ) [13]. В исследованиях зарубежных авторов и ранее опубликованных нами отмечен положительный эффект КПТ при ХМ, но нет данных о влиянии КПТ у пациентов с эмоциональными нарушениями, что и стало стимулом для настоящего исследования [13, 14].

Цель исследования – оценить эффективность междисциплинарной программы, включающей КПТ, в лечении па-

циентов с ХМ и эмоциональными нарушениями (тревогой, депрессией).

Материалы и методы

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). В исследование включались пациенты, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям исключения. Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании;
- 2) возраст пациента от 18 до 65 лет включительно;
- 3) мужской или женский пол;
- 4) диагноз ХМ;
- 5) наличие симптомов депрессии (18 и более баллов) по шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований (ШДЦЭИ) и/или наличие тревоги (31 и более баллов) по шкале личностной (ЛТ) и ситуативной тревоги (СТ) Spielbergera–Ханина (ШЛСТ);

6) пациент проходит амбулаторное или стационарное лечение в Клинике нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Критерии исключения пациентов в исследование:

- 1) беременность или кормление грудью;
- 2) наличие вторичной ГБ (кроме ЛИГБ);
- 3) наличие соматического, эндокринного или другого неврологического заболевания в стадии обострения или декомпенсации, которое превосходит по своей выраженности ХМ;
- 4) наличие тяжелого инфекционного заболевания;

5) наличие психического расстройства психотического регистра, требующего госпитализации в психиатрический стационар.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- 1) беременность или кормление грудью;
- 2) обострение или дебют соматического, эндокринного, психического или другого неврологического заболевания, которое превосходит по своей выраженности ХМ;
- 3) нежелание пациента продолжать участие в исследовании.

Методы исследования пациентов. Диагностика ХМ и ЛИГБ проводилась на основании диагностических критериев Международной классификации ГБ 3-го пересмотра (МКГБ-3) и исключения вторичной ГБ [6]. До начала лечения со всеми пациентами, включенными в исследование, проводили клиническую беседу, тестирование с помощью клинико-психологических методик, неврологический осмотр. В клинической беседе определялись социально-демографические и клинико-психологические характеристики пациентов.

Для оценки интенсивности ГБ применялась Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [15]. Уровни ЛТ и СТ оценивались с помощью ШЛСТ [16], симптомы депрессии – с помощью ШДЦЭИ [17], представления пациентов о боли – с помощью шкалы катастрофизации боли (ШКБ) [18]. Влияние ХМ на повседневную активность оценивалось по Шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность (ШОВМА) [19]. Всем пациентам предлагалось вести дневник ГБ в течение 24 мес.

Рандомизация и методы лечения пациентов. Все пациенты, включенные в исследование, рандомизированы с помощью метода случайных чисел в две терапевтические группы.

Пациенты группы 1 получали междисциплинарную программу лечения, включающую КПТ, стандартную терапию мигрени, стандартную терапию ЛИГБ (при наличии). Исследуемая междисциплинарная программа разработана на основании клинических рекомендаций по лечению мигрени, ЛИГБ, с учетом клинических рекомендаций по лечению тревожных и депрессивных расстройств, а также на основании результатов ранее опубликованных зарубежных клинических исследований по КПТ и междисциплинарным программам при мигрени, ХМ и собственного клинического опыта [13, 14, 20–35].

КПТ, направленная на лечение ХМ и цервикалгии, проходила в виде 10 индивидуальных сессий по 90 мин.

Структура программы по КПТ для лечения пациентов с ХМ и эмоциональными нарушениями (тревогой, депрессией) включала:

- 1) информирование о ГБ, тревоге, депрессии, злоупотреблении ОП, факторах хронизации мигрени. Мотивирование пациента к предлагаемому лечению. Формулирование целей и этапов их достижения;
- 2) рекомендации по образу жизни, сну, активности, питанию. Рекомендации по приему ОП при ГБ и их отмене при злоупотреблении;
- 3) поведенческая активизация (повышение физической активности в течение дня, планирование социальной и профессиональной активности, обсуждение целей и преимуществ регулярных занятий по лечебной гимнастике, внесение их в график дня);
- 4) ведение дневников самонаблюдения и выполнение домашних заданий;
- 5) формирование представлений о взаимосвязи негативных, катастрофичных мыслей (например, «ГБ никогда не пройдет»), «ГБ опасно терпеть»), негативных эмоций (например, тревога, страх, раздражительность, грусть, уныние), неприятных физических ощущений (например, ГБ, тошнота, головокружение) и дезадаптивного поведения (например, гиперкомпенсация – «прием ОП заранее, до раз-

вития ГБ», избегание – «замена занятия по лечебной гимнастике на просмотр сериала по интернету в телефоне»);

- 6) техники релаксации, упражнения по майндфулнесс;
- 7) когнитивная реструктуризация негативных автоматических мыслей о ГБ (изменение с помощью различных психологических техник негативных представлений о ГБ на альтернативные и более реалистичные представления о ГБ);
- 8) когнитивная реструктуризация негативных автоматических мыслей о теле и здоровье;
- 9) обучение навыкам по управлению такими модифицируемыми триггерами мигрени, как неблагоприятные режимы сна, неправильное питание, неадекватные двигательные режимы, избыточный прием ОП, эмоциональное перенапряжение, эмоциональная реактивность;
- 10) обучение способам преодоления стресса (поведенческие стратегии и функциональные способы мышления).

Пациенты группы 2 получали стандартное лечение, включающее стандартную терапию мигрени и ЛИГБ (при наличии), образовательную беседу о ГБ и цервикалгии. Стандартное лечение мигрени состояло из фармакотерапии профилактической и для купирования мигрени, рекомендаций по образу жизни. Лекарственная терапия мигрени назначалась с учетом клинических рекомендаций, предшествующего опыта лечения пациента, сопутствующих заболеваний, возможных побочных эффектов [13, 14]. Профилактическая фармакотерапия мигрени проводилась в течение 12 мес. Стандартное лечение боли дезинтоксикационной терапией включало следующие методы:

- 1) отмену ОП, принимаемых ранее пациентом в избыточном количестве;
- 2) терапию для облегчения симптомов отмены ОП (до 7 дней) – противорвотная терапия (метоклопрамид 10 мг 2–3 раза в день), терапия для ГБ «отмены» (альтернативный ненаркотический ОП, которым ранее пациент не злоупотреблял). При ЛИГБ, связанной с избыточным приемом рецептурных ОП или с приемом высоких доз ОП, в случаях рецидива ЛИГБ или опыта безуспешного отказа от избыточного приема ОП проводилась терапия дексаметазоном (8 мг на 250 мл физиологического раствора 1 раз в день в течение 5 дней) [32].

Оценка клинической эффективности лечения. Эффективность лечения оценивалась на 3, 6, 12 и 24-м месяце наблюдения по следующим параметрам: частота ГБ (количество дней с ГБ в месяц), влияние мигрени на повседневную активность по ШОВМА, частота приема ОП (количество дней в месяц с ОП), кратность приема ОП (количество доз ОП в месяц), эмоциональное состояние по ШДЦЭИ и ШЛСТ, катастрофизация боли по ШКБ. Клинический эффект в лечении ХМ считался достигнутым, если частота ГБ уменьшалась на 50% и более.

В исследование включены 176 пациентов с ХМ и эмоциональными нарушениями (55 мужчин и 121 женщина), средний возраст $36,2 \pm 8,7$ года. В группу 1 рандомизированы 88 пациентов (27 мужчин, 61 женщина, средний возраст $35,2 \pm 8,3$ года), в группу 2 – 88 пациентов (28 мужчин, 60 женщин, средний возраст $37,8 \pm 9,3$ года). Исходно, до лечения, группа 1 и группа 2 статистически значимо не различались по социально-демографическим и клинико-психологическим характеристикам (табл. 1).

Статистический анализ данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12. Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали по критерию Холмогорова–Смирнова и по критерию χ^2 . Выборка пациентов, включенных в исследование, по возрасту соответствовала нормальному распределению. Для статистического анализа и сравнения социально-демографических и клинико-психологических параметров в двух группах использовался t-критерий Стьюдента для не-

Таблица 1. Динамика клинико-психологических характеристик пациентов с ХМ и эмоциональными нарушениями (тревогой, депрессией) на фоне лечения

Показатели	Группа 1					Группа 2				
	до лечения	месяц после лечения				до лечения	месяц после лечения			
		3-й	6-й	12-й	24-й		3-й	6-й	12-й	24-й
Частота ГБ (количество дней в месяц), M±SD	22,4±6,5	10,2±5,1 ^a	8,4±5,6 ^a	6,2±4,3 ^a	5,1±3,2 ^a	23,7±7,5	13,2±8,4 ^b	16,5±9,2	18,6±8,7	18,9±9,4
Интенсивность ГБ по ВАШ, M±SD	8,9±0,4	8,1±1,1	8,2±0,6	8,2±0,7	8,1±0,6	9,1±0,6	8,5±1,5	8,6±1,4	8,9±0,8	9,2±0,5
Частота приема ОП (количество дней в месяц), M±SD	18,6±8,3	7,3±3,2 ^a	6,3±3,1 ^a	5,4±3,5 ^a	5,2±2,2 ^a	19,4±7,5	9,2±7,2 ^b	14,5±9,2	16,7±8,6	18,3±8,5
Кратность приема ОП (количество доз в месяц), M±SD	68,7±11,2	15,2±10,5 ^a	11,5±9,7 ^a	9,3±8,2 ^a	8,6±8,4 ^a	70,9±9,4	25,7±19,8 ^b	36,4±19,5	43,7±27,4	52,4±29,2
Влияние мигрени на повседневную активность по ШОВМА, M±SD	46,2±21,7	11,2±6,8 ^a	8,3±3,9 ^a	7,6±4,5 ^a	6,4±4,1 ^a	49,4±28,4	20,7±14,5 ^b	27,4±15,6	34,5±17,5	38,5±18,1
Катастрофизация боли по ШКБ, M±SD	22,1±10,7	7,2±5,14 ^a	5,2±3,8 ^a	4,6±2,4 ^a	4,2±2,5 ^a	24,2±11,7	13,6±8,7	16,4±10,8	18,7±11,5	20,1±12,1
Депрессия по ШДЦЭИ, M±SD	25,4±10,5	6,7±4,6 ^a	6,4±3,2 ^a	5,2±3,4 ^a	5,0±3,2 ^a	24,6±9,4	15,1±8,5	17,2±8,7	19,4±10,2	20,3±9,23
СТ по ШЛСТ, M±SD	52,8±10,5	23,1±8,5 ^a	20,4±8,6 ^a	19,1±7,2 ^a	20,4±7,1 ^a	50,7±12,8	32,7±12,6	38,7±14,58	40,2±15,7	43,5±15,2
ЛТ по ШЛСТ, M±SD	50,2±14,4	26,1±9,7 ^a	25,3±8,2 ^a	27,8±7,4 ^a	24,4±6,5 ^a	49,9±15,2	32,7±11,5	36,8±15,4	36,2±16,3	38,2±15,2
Пациенты с клиническим эффектом по ХМ, абс. (%)	–	65 (74) ¹	70 (80) ²	70 (80) ³	70 (80) ⁴	–	39 (44) ¹	35 (39) ²	32 (36) ³	27 (31) ⁴

Примечания. M – среднее, SD – стандартное отклонение; *1 доза = 1 терапевтическая доза ОП; ¹статистически значимое различие между параметром после лечения и параметром до лечения в группе 1 ($p < 0,05$); ²статистически значимое различие параметра после лечения и параметра до лечения в группе 2 ($p < 0,05$); ³статистически значимое различие по числу пациентов, достигших данного клинического эффекта, между группами 1 и 2 на 3-м месяце наблюдения ($p < 0,001$ при 95% ДИ); ⁴статистически значимое различие по числу пациентов, достигших данного клинического эффекта, между группами 1 и 2 на 6-м месяце наблюдения ($p < 0,001$ при 95% ДИ); ⁵статистически значимое различие по числу пациентов, достигших данного клинического эффекта, между группами 1 и 2 на 12-м месяце наблюдения ($p < 0,001$ при 95% ДИ); ⁶статистически значимое различие по числу пациентов, достигших данного клинического эффекта, между группами 1 и 2 на 24-м месяце наблюдения ($p < 0,001$ при 95% ДИ).

связанных и связанных выборок, логистическая регрессия, порядковая логистическая регрессия, тест Пирсона χ^2 , дисперсионный анализ (ANOVA). Достоверность различий между группами по небинарным признакам считалась при $p < 0,05$. При сравнении двух групп по бинарным признакам рассчитывались отношение шансов и 95% доверительный интервал (ДИ) при $p < 0,001$.

Результаты

Исходно, до лечения, у всех пациентов были неправильные представления о причинах, методах лечения и прогнозе ГБ. Все пациенты ошибочно считали, что боли связаны с органической патологией шейного отдела позвоночника (остеохондрозом, межпозвоноковыми грыжами, сдавлением невралных структур), с недостаточным кровоснабжением головного мозга из-за патологии сосудов, с какими-либо невыявленными новообразованиями головного мозга или с перенесенным в детстве сотрясением головного мозга. У всех пациентов были негативные, катастрофичные представления о прогнозе боли, например такие как «боль никогда не пройдет», «боль приведет к инвалидности», «такая сильная боль приведет к инсульту, деменции или тяжелому психиатрическому заболеванию». Все пациенты считали, что для лечения ГБ необходима только фармакотерапия. Все пациенты принимали ОП не менее 10 дней в месяц. Никто из пациентов не знал о факторах хронизации ГБ, о негативной связи ХМ и избыточного приема ОП, эмоцио-

нальных нарушений. Никому из пациентов ранее не проводилась КПТ ГБ.

ЛИГБ диагностирована у 64% ($n=56$) участников из группы 1 и у 66% ($n=58$) из группы 2. В группе 1 по результатам ШДЦЭИ легкая депрессия определялась у 44% ($n=39$) пациентов, умеренная – у 35% ($n=31$), тяжелая депрессия – у 20% ($n=18$). По данным ШЛСТ умеренная СТ выявлена у 18% ($n=16$), высокая СТ – у 82% ($n=72$), умеренная ЛТ – у 27% ($n=24$), высокая ЛТ – у 73% ($n=64$) пациентов. В группе 2 по результатам ШДЦЭИ депрессия отсутствовала у 8% ($n=7$) пациентов, легкая депрессия определялась у 48% ($n=42$) пациентов, умеренная депрессия – у 25% ($n=22$), тяжелая – у 19% ($n=17$). По данным ШЛСТ умеренная СТ выявлена у 11% ($n=10$), высокая СТ – у 89% ($n=78$), умеренная ЛТ – у 33% ($n=29$), высокая ЛТ – у 67% ($n=59$) участников исследования. Ни у кого из пациентов из групп 1 и 2 не было низких СТ и ЛТ.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, на фоне проводимого лечения в группе 1 наблюдалось статистически значимое улучшение всех клинико-психологических показателей (кроме интенсивности ГБ по ВАШ) в течение всего периода наблюдения за пациентами. В группе 2 через 3 мес лечения отмечалось статистически значимое улучшение только четырех показателей – частоты ГБ, частоты и кратности приема ОП, показателя по ШОВМА. С 6-го месяца наблюдения в группе 2 все клинико-психологические показатели (кроме интенсивности ГБ по ВАШ) ухудши-

лись до значений, которые статистически значимо не отличались от исходных показателей до начала лечения. Число пациентов, достигших клинического эффекта по ХМ и цервикалгии, статистически значимо больше в группе 1, чем в группе 2 на 3, 6, 12 и 24-м месяце наблюдения.

В результате лечения правильные представления о причинах и прогнозе ГБ, боли в шее сформировались и стабильно сохранялись в течение 24 мес наблюдения у 95% ($n=84$) пациентов из группы 1, что достоверно больше ($p<0,001$), чем в группе 2 – 28% ($n=25$) больных. В группе 1 значимо большее число пациентов следовали рекомендациям по образу жизни и физической активности в течение дня, чем в группе 2 (89%, $n=79$ и 34%, $n=30$ соответственно; $p<0,001$). К 24-му месяцу наблюдения продолжали злоупотреблять ОП и имели диагноз ЛИГБ 10% ($n=9$) пациентов в группе 1, что достоверно меньше ($p<0,001$), чем в группе 2 – 50% ($n=44$).

Обсуждение

В исследовании показана эффективность междисциплинарной программы, включающей КПТ, в лечении пациентов с ХМ и эмоциональными нарушениями (тревогой, депрессией). Клиническая эффективность в лечении ХМ и эмоциональных нарушений достигнута у большинства (74%) пациентов к 3-му месяцу наблюдения. Длительное наблюдение в течение 24 мес позволило показать не просто стойкое сохранение эффекта у этих пациентов, но и увеличение числа достигших клинической эффективности до 80%. У пациентов, получавших междисциплинарную программу лечения с КПТ, улучшилось эмоциональное состояние (значимо снизились показатели тревоги и депрессии) уже к 3-му месяцу лечения, а достигнутый эффект сохранился в течение всего периода наблюдения (24 мес). Продемонстрировано, что междисциплинарная программа, включающая КПТ, достоверно превосходит стандартное лечение ХМ и эмоциональных нарушений (тревоги, депрессии) как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

КПТ – это психологический метод, который широко применяется в зарубежных университетских центрах и клиниках боли и имеет доказанную высокую эффективность в лечении инсомнии, хронических болевых синдромов, депрессии, тревожных расстройств, зависимостей, расстройств личности [36]. Добавление КПТ к стандартному лечению перечисленных нарушений позволяет повысить качество оказания медицинской помощи, что и показано в проведенном исследовании на примере пациентов с ХМ. Но в нашей стране КПТ практически не используется в неврологической практике. Необходимо обучение соответствующих специалистов, широкое информирование врачей и пациентов о возможностях и эффективности КПТ, создание государственных университетских клиник для лечения боли с применением КПТ.

У большинства пациентов с ХМ встречаются эмоциональные нарушения (тревога, депрессия), которые оказывают негативное влияние на течение мигрени и усложняют лечение [1, 37]. ХМ, тревога и депрессия – это патофизиологически взаимосвязанные состояния, оказывающие негативное влияние друг на друга. Среди пациентов с мигренью тревога или депрессия встречаются в 3–5 раз чаще, чем в общей популяции [1, 38–40]. А сочетание тревоги и депрессии среди пациентов с мигренью встречается в 10 раз чаще, чем в общей популяции [40]. Тревога и депрессия могут выступать не только факторами хронизации, но и факторами риска дебюта мигрени как заболевания. Интересен тот факт, что и сама мигрень может выступать фактором риска дебюта тревожного или депрессивного расстройства [38, 40]. При ХМ тревожные расстройства и депрессия встречаются в 3–4 раза чаще, чем при эпизодической мигрени. По данным различных эпидемиологических исследований среди пациентов с ХМ распростра-

ненность депрессии и тревожных расстройств достигает 50–60% [38, 41, 42]. Данные нашего исследования согласуются с данными предшествующих исследований: у большинства пациентов выявлена высокая тревога и выраженная депрессия. В совокупности с исследованиями других авторов, проведенное нами исследование подчеркивает, что эмоциональные нарушения являются типичными характеристиками пациентов с ХМ. Становится очевидным, что улучшение эмоционального состояния играет важную роль в лечении пациентов с ХМ.

В связи с этим мы проводили оптимизацию тактики ведения пациентов с ХМ и эмоциональными нарушениями. Рассмотрим механизмы терапевтического действия КПТ у таких пациентов. С помощью КПТ удается корректировать факторы хронизации мигрени, что способствует ее обратной трансформации из хронической в эпизодическую форму. Подчеркнем, что у всех пациентов в проведенном исследовании были ошибочные представления о причинах, прогнозе и методах лечения ГБ. Пациенты считали, что ГБ является симптоматической (вторичной) и связана с какой-либо органической патологией, а прогноз заболевания неблагоприятен. Подобные ошибочные представления типичны для российских пациентов и продемонстрированы в ранее опубликованных исследованиях [20–25, 43]. Подобные представления приводят к развитию ошибочной негативной «внутренней картины болезни», которая способствует хронизации боли [43]. В КПТ ХМ выделяют два основных направления:

1) поведенческие методы, направленные на активизацию пациента, на нормализацию ночного сна и дневной активности, на индивидуальную профилактику приступов мигрени и умение справляться с ними;

2) когнитивные методы, с помощью которых работают с негативным мышлением в отношении болезни и жизненных перспектив пациента, с ошибочными представлениями о боли [20–25, 31, 44, 45].

В исследовании показано, что на фоне междисциплинарного лечения, включающего КПТ, статистически значимо снизились не только показатели по ГБ (ее частота, частота и кратность приема ОП, повседневная активность), но и показатели тревоги, депрессии, катастрофизации боли. На фоне стандартного лечения данные показатели статистически значимо не менялись. Удалось устойчиво сформировать правильные представления о причинах и прогнозе ХМ, приверженность рекомендациям по образу жизни и физической активности в течение дня у преобладающего большинства пациентов, получавших КПТ, и только у 1/3 пациентов со стандартным лечением. Вероятно, с устойчивой нормализацией представлений о ГБ и факторах хронизации, с формированием адаптивных поведенческих стратегий в отношении боли, повышением физической активности, улучшением эмоционального состояния на фоне КПТ связано длительное поддержание достигнутого клинического эффекта.

В соответствии с российским руководством по лечению мигрени КПТ рекомендуется пациентам с мигренью и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами [14]. Данная рекомендация имеет уровень убедительности 1А, но относится к пациентам с эпизодической мигренью. Уровень убедительности для рекомендации КПТ при самой ХМ в сочетании или без сопутствующих психических нарушений пока не установлен.

Ранее проведенные зарубежные клинические исследования показали эффективность КПТ при ХМ в отношении уменьшения частоты ГБ и улучшения эмоционального состояния [26–31, 44, 45]. Однако все они имели те или иные ограничения: малое число включенных пациентов, короткий период наблюдения за ними, отсутствие рандомизации и контрольной группы, неоднородность групп по диагнозу (включали пациентов с разной частотой мигрени и/или с

другими ГБ) и/или отсутствие данных о числе пациентов, достигших клинического эффекта, т.е. уменьшения частоты ГБ в месяц на 50% и более, отсутствие данных о катастрофизации боли, о представлениях пациентов о причинах и прогнозе заболевания. В настоящем исследовании КППТ направлена не только на ГБ, но и на эмоциональные нарушения. В сравнении с большинством других ранее проведенных исследований по КППТ при ХМ, наше исследование включало больше сессий по КППТ (10 встреч), сессии длились дольше (90 мин), контакт с пациентами сохранялся в течение более долгого периода (24 мес). Вероятно, с этим связан более высокий уровень клинического улучшения пациентов с ХМ в сравнении с работами других авторов.

В связи с недостаточным количеством рандомизированных контролируемых исследований по КППТ при ХМ систематические обзоры и метаанализы по эффективности КППТ при ХМ отсутствуют, а опубликованные посвящены изучению эффективности психологических методов в целом при мигрени или мигрени и ГБ напряжения, КППТ при мигрени различной частоты или первичных ГБ в целом [26–30]. Данные публикации показывают эффективность психологических методов (в частности, КППТ) в сокращении частоты ГБ и ее влияния на повседневную активность, в уменьшении тревоги и депрессии у пациентов с мигренью, что подтверждено и нашим исследованием.

В России клиническое изучение эффективности КППТ при ХМ ограничено собственными исследованиями, так как нет других специализированных государственных университетских центров боли и подготовленных специалистов по КППТ при ХМ. Имеются публикации собственных клинических исследований и наблюдений [20–25]. Представленное исследование – это первое отечественное исследование по оценке эффективности междисциплинарного лечения, включающего КППТ, у пациентов с ХМ и эмоциональными нарушениями. Преимущества настоящего исследования: однородность включенных пациентов по диагнозу ХМ, достаточный объем выборки, наличие рандомизации и группы сравнения, длительный период наблюдения (24 мес), оценка числа пациентов, достигших клинического эффекта по ХМ в соответствии с общепринятыми критериями. К ограничениям исследования относятся его выполнение в одном центре и проведение КППТ одним специалистом, поэтому целесообразно выполнение многоцентрового исследования с проведением КППТ разными специалистами.

Заключение

В лечении пациентов с ХМ и эмоциональными нарушениями (тревогой, депрессией) междисциплинарная программа, включающая КППТ, достоверно превосходит стандартное лечение по клинической эффективности в краткосрочной и долгосрочной перспективе. С помощью междисциплинарной программы удается значимо улучшить эмоциональное состояние (снизить тревогу, симптомы депрессии), повседневную активность и представления о боли, частоту и кратность приема ОП у данных 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 cri-

teria. 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 одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №10-19 от 17.07.2019. Одобрение и процедура проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Minutes No. 10-19 dated 17.07.2019). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Литература/References

- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin.* 2019;37(4):631-49. DOI:10.1016/j.ncl.2019.06.001
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured health care for headache is urgently needed. *Eur J Neurol.* 2014;21(5):758-65. DOI:10.1111/ene.12380
- Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, et al. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia.* 2003;23:519-27. DOI:10.1046/j.1468-2982.2003.00568.x
- Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Диагностика хронической мигрени и коморбидных неврологических расстройств в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(15):23-30 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR, Osipova VV. Diagnosis of chronic migraine and comorbid neurological disorders in real-life clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(15):23-30 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2024-15-23-30
- Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Типичная практика лечения пациентов с хронической мигренью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(15):31-7 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR, Osipova VV. Typical clinical practice of treating patients with chronic migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(15):31-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2024-15-31-37
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. DOI:10.1177/0333102417738202
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia.* 2012;32(5):373-81. DOI:10.1177/0333102412438977
- Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente A, et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain.* 2020;21(1):42. DOI:10.1186/s10194-020-01111-8
- Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain.* 2015;16:58. DOI:10.1186/s10194-015-0544-2
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):703-11. DOI:10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x
- Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache.* 2019;59(3):306-38. DOI:10.1111/head.13459
- Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2021;41(11-12):1222-39. DOI:10.1177/03331024211018137
- Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р., и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-4-4-14

14. Мигрень. Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/295_2. Ссылка активна на 24.09.2024 [Migren'. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/295_2. Accessed: 24.09.2024 (in Russian)].
15. Modarresi S, Lukacs MJ, Ghodrati M, et al; CATWAD Consortium Group. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021;38(2):132-48. DOI:10.1097/AJP.0000000000000999
16. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl. 11(0 11)):S467-72. DOI:10.1002/acr.20561
17. Henry SK, Grant MM, Cropsey KL. Determining the optimal clinical cutoff on the CES-D for depression in a community corrections sample. *J Affect Disord*. 2018;234:270-5. DOI:10.1016/j.jad.2018.02.071
18. Ikemoto T, Hayashi K, Shiro Y, et al. A systematic review of cross-cultural validation of the pain catastrophizing scale. *Eur J Pain*. 2020;24(7):1228-41. DOI:10.1002/ejp.1587
19. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl. 1):S20-8. DOI:10.1212/wnl.56.suppl_1.s20
20. Головачева В.А., Головачева А.А. Лечение хронической мигрени и боли в шее с помощью когнитивно-поведенческой терапии. Клинический случай. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):852-7 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Treatment of chronic migraine and neck pain with cognitive-behavioral therapy. Case report. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):852-7 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201137
21. Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А., и др. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):74-80 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA, et al. Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic migraine: a clinical case report. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):74-80 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-1-74-80
22. Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1528-32 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Chronic migraine treatment: multidisciplinary approach. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1528-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201247
23. Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г., Парфенов В.А. Когнитивно-поведенческая терапия при хронической мигрени и сочетанной хронической бессоннице: проспективное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(5 Вып. 2):110-7 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Parfenov VA. Cognitive behavioral therapy in the treatment of patients with chronic migraine and concomitant chronic insomnia: a prospective, randomized trial. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(5 Вып. 2):110-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2024124052110
24. Головачева В.А. Лечение хронической мигрени и бессонницы с помощью когнитивно-поведенческой терапии. *Медицинский Совет*. 2023;(3):68-76 [Golovacheva VA. Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy. *Medical Council*. 2023;(3):68-76 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2023-080
25. Головачева В.А. Междисциплинарное лечение, включающее когнитивно-поведенческую терапию и майндфулнесс, при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. *Медицинский Совет*. 2023;(10):80-8 [Golovacheva VA. Interdisciplinary treatment including cognitive behavioral therapy and mindfulness for chronic migraine and drug-induced headache. *Medical Council*. 2023;(10):80-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2023-216
26. Bae JY, Sung HK, Kwon NY, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;58(1):44. DOI:10.3390/medicina58010044
27. Harris P, Loveman E, Clegg A, et al. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br. J. Pain*. 2015;9(4):213-24.
28. Probyn K, Bowers H, Mistry D, et al. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016670. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016670
29. Lee HJ, Lee JH, Cho EY, et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2019;20(1):17. DOI:10.1186/s10194-019-0965-4
30. Sharpe L, Dudeney J, Williams ACC, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD012295. DOI:10.1002/14651858.CD012295.pub2
31. Onur OS, Ertem DH, Karsidag C, et al. An open/pilot trial of cognitive behavioral therapy in Turkish patients with refractory chronic migraine. *Cogn Neurodyn*. 2019;13(2):183-9. DOI:10.1007/s11571-019-09519-y
32. Табеева Г.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г., и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4-13 [Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2022-1-4-13
33. Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_3. Ссылка активна на 24.09.2024 [Depressivnyy epizod, Rekurrentnoe depressivnoe rasstroistvo. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_3. Accessed: 24.09.2024 (in Russian)].
34. Тревожно-фобические расстройства. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/455_3. Ссылка активна на 24.09.2024 [Trevozhno-fobicheskie rasstroistva. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/455_3. Accessed: 24.09.2024 (in Russian)].
35. Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/457_3. Ссылка активна на 24.09.2024 [Generalizovannoe trevozhnoe rasstroistvo. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/457_3. Accessed: 24.09.2024 (in Russian)].
36. Beck AT. A 60-Year Evolution of Cognitive Theory and Therapy. *Perspect Psychol Sci*. 2019;14(1):16-20. DOI:10.1177/1745691618804187
37. Torelli P, D'Amico D. An updated review of migraine and co-morbid psychiatric disorders. *Neurol Sci*. 2004;25(Suppl. 3):S234-5. DOI:10.1007/s10072-004-0294-4
38. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, et al. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology*. 2000;54(2):308-13. DOI:10.1212/wnl.54.2.308
39. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):741-9. DOI:10.1136/jnnp-2015-312233
40. Peres MFP, Mercante JPP, Toba PR, et al. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *J Headache Pain*. 2017;18(1):37. DOI:10.1186/s10194-017-0742-1
41. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(9):849-53. DOI:10.1001/archpsyc.1990.01810210057008
42. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013;260(8):1960-9. DOI:10.1007/s00415-012-6725-x
43. Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г., Володарская Е.А. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):28-35 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Volodarskaya EA. Illness perception in patients with chronic migraine: cognitive, emotional and behavioral aspects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):28-35 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-1-28-35
44. Smitherman TA, Walters AB, Davis RE, et al. Randomized Controlled Pilot Trial of Behavioral Insomnia Treatment for Chronic Migraine With Comorbid Insomnia. *Headache*. 2016;56(2):276-91. DOI:10.1111/head.12760
45. Knapp TW. Treating migraine by training in temporal artery vasoconstriction and/or cognitive behavioral coping: a one-year follow-up. *J Psychosom Res*. 1982;26(5):551-7. DOI:10.1016/0022-3999(82)90096-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2024



OMNIDOCTOR.RU

Опыт длительного применения интерферонов β в терапии ремиттирующего рассеянного склероза

Т.О. Симанив✉, А.А. Белкина, М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Современные подходы к терапии рассеянного склероза предусматривают достижение контроля над активностью заболевания. Несмотря на многообразие препаратов, которые доказали свою эффективность и вошли в практику в последнее десятилетие, в настоящее время остается актуальным применение препаратов из группы интерферонов β . В статье рассмотрены клинические случаи долгосрочного применения интерферонов β в лечении рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, ПИТРС, интерферон β , клинический случай

Для цитирования: Симанив Т.О., Белкина А.А., Захарова М.Н. Опыт длительного применения интерферонов β в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. Consilium Medicum. 2024;26(11):752–758. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203057

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Experience with the long-term use of interferons β in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Case report

Taras O. Simaniv✉, Anna A. Belkina, Mariya N. Zakharova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Current approaches to treating multiple sclerosis aim at controlling disease activity. Despite the variety of agents that have proven their effectiveness and were introduced in practice in the last decade, the use of the interferon β group remains relevant. The article presents clinical cases of long-term use of interferons β in treating multiple sclerosis.

Keywords: multiple sclerosis, multiple sclerosis disease modifying drugs, interferon β , clinical case

For citation: Simaniv TO, Belkina AA, Zakharova MN. Experience with the long-term use of interferons β in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Case report. Consilium Medicum. 2024;26(11):752–758. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203057

Введение

Рассеянный склероз (РС) – наиболее частое хроническое демиелинизирующее иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы, является ведущей причиной нетравматической инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста [1]. Традиционно выделяют три типа течения этого заболевания:

- ремиттирующее (РРС), с чередованием обострений с полным или частичным восстановлением и ремиссий;
- вторично-прогрессирующее (ВПРС), когда после РРС наблюдается прогрессирование неврологического дефицита независимо от обострений;
- первично-прогрессирующее, когда нарастание неврологического дефицита начинается с дебюта заболевания, обострения при этом чаще всего отсутствуют [2].

В большинстве случаев (около 85%) заболевание носит ремиттирующий характер, и одна из целей лечения РС – предотвратить переход в ВПРС [3].

Стратегии терапии РС

В настоящее время имеется большое количество подходов, которые могут повлиять на течение заболевания,

в первую очередь РРС, и снизить его активность [4]. Первыми препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), которые показали эффективность в отношении снижения частоты обострений, стали препараты интерферонов β -1b (ИФН β -1b) в 1993 г. [5]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано более 15 ПИТРС, отличающихся механизмом действия, способом и кратностью введения, профилями эффективности и безопасности [6]. Однако, несмотря на это, продолжается непрерывный поиск новых терапевтических опций для лечения РС [7]. Современной идеальной целью терапии РС является достижение статуса No Evidence of Disease Activity (NEDA; «нет данных за активность заболевания»): отсутствие клинических обострений, отсутствие прогрессирования, определяемого как стабильный балл по расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS), отсутствие новых или увеличивающихся, или накапливающих контрастное вещество очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8].

По эффективности ПИТРС традиционно классифицируют по линиям терапии, хотя в настоящее время этот подход пересматривается.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Симанив Тарас Олегович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 6-го неврологического отд-ния Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН. E-mail: tarassimaniv@gmail.com

Белкина Анна Андреевна – врач-невролог Консультативно-диагностического отд-ния Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН

Захарова Мария Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. 6-м неврологическим отд-нием Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН

✉ **Taras O. Simaniv** – Cand. Sci. (Med.), Research Center of Neurology. E-mail: tarassimaniv@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7256-2668

Anna A. Belkina – neurologist, Research Center of Neurology. ORCID: 0000-0001-9444-0960

Mariya N. Zakharova – D. Sci. (Med.), Prof., Research Center of Neurology. ORCID: 0000-0002-1072-9968

К препаратам с умеренной эффективностью (1-я линия терапии) относят ИФНβ-1a для подкожного и внутримышечного введения, ИФНβ-1b для подкожного введения, пегилированные ИФНβ-1a (пегинтерферон β-1a и сампэгинтерферон β-1a), глатирамера ацетат, терифлуномид и диметилфумарат.

К препаратам с высокой эффективностью (2-я линия терапии) относят модуляторы сфингозин-1-фосфатных рецепторов (финголимод, сипонимод, озанимод), моноклональные антитела к CD20-рецептору лимфоцитов (окрелизумаб, офатумумаб, дивозилимаб), к субъединице α4 молекулы клеточной адгезии VLA-4 (натализумаб), к CD52-рецептору лимфоцитов (алемтузумаб), кладрибин, являющийся антиметаболитом – аналогом аденозина, и цитостатический препарат митоксантрон (применяется вне зарегистрированных показаний off-label) [9, 10].

Согласно клиническим рекомендациям по РС, пациентам без признаков высокой активности заболевания* терапию следует начинать с препаратов 1-й линии. В том случае, если имеются признаки высокой активности РС или отсутствует ответ на терапию 1-й линии, следует использовать ПИТРС 2-й линии [11].

Роль интерферонов β в лечении РС

Согласно данным национальных регистров, высокая активность РС встречается нечасто (5,7–8,5% всех случаев), поэтому применение ПИТРС 1-й линии остается широко распространенным и является оптимальным у пациентов с умеренной активностью заболевания [12, 13]. К преимуществам этой группы препаратов относятся известный и благоприятный профиль безопасности, возможность самостоятельного применения без посещения клиники и достаточно простой мониторинг клинического наблюдения [14]. Кроме того, препараты ИФНβ и глатирамера ацетата безопасны в отношении развития плода и могут применяться пациентками во время беременности, в том числе ранее получавшими другие ПИТРС [15].

Механизм действия ИФНβ заключается в связывании со специфическими рецепторами, что приводит к запуску антипролиферативных и иммуномодулирующих реакций, которые вызывают снижение экспрессии главного комплекса гистосовместимости класса II и колониестимулирующих факторов. Это, в свою очередь, приводит к снижению уровня презентации антигенов, снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, ингибированию активации CD4+ Т-лимфоцитов и индукции интерлейкина-10, который изменяет дифференцировку CD4+ Т-клеток в сторону противовоспалительного Th2-фенотипа и ограничивает Т-клеточную миграцию, а также стабилизирует гематоэнцефалический барьер за счет снижения уровня молекул адгезии и матричной металлопротеиназы 9. Кроме того, ИФНβ активируют транспортные белки и белки цитоскелета, поддерживают пролиферацию и дифференцировку клеток предшественников нейронов, олигодендроцитов и астроцитов, повреждают паттерн экспрессии микроРНК и участвуют в регуляции пути метаболизма витамина D [16–18]. Благодаря множественным механизмам действие ИФНβ развивается очень быстро и ожидаемый эффект от терапии наступает уже через 3–6 мес от начала лечения [19].

Препарат ИФНβ-1b для подкожного введения доказал свою эффективность в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 468 пациентов. У пациентов в группе ИФНβ-1b достоверно увеличилось время ремиссии, на 50% уменьшилось число больных с выраженными обострениями.

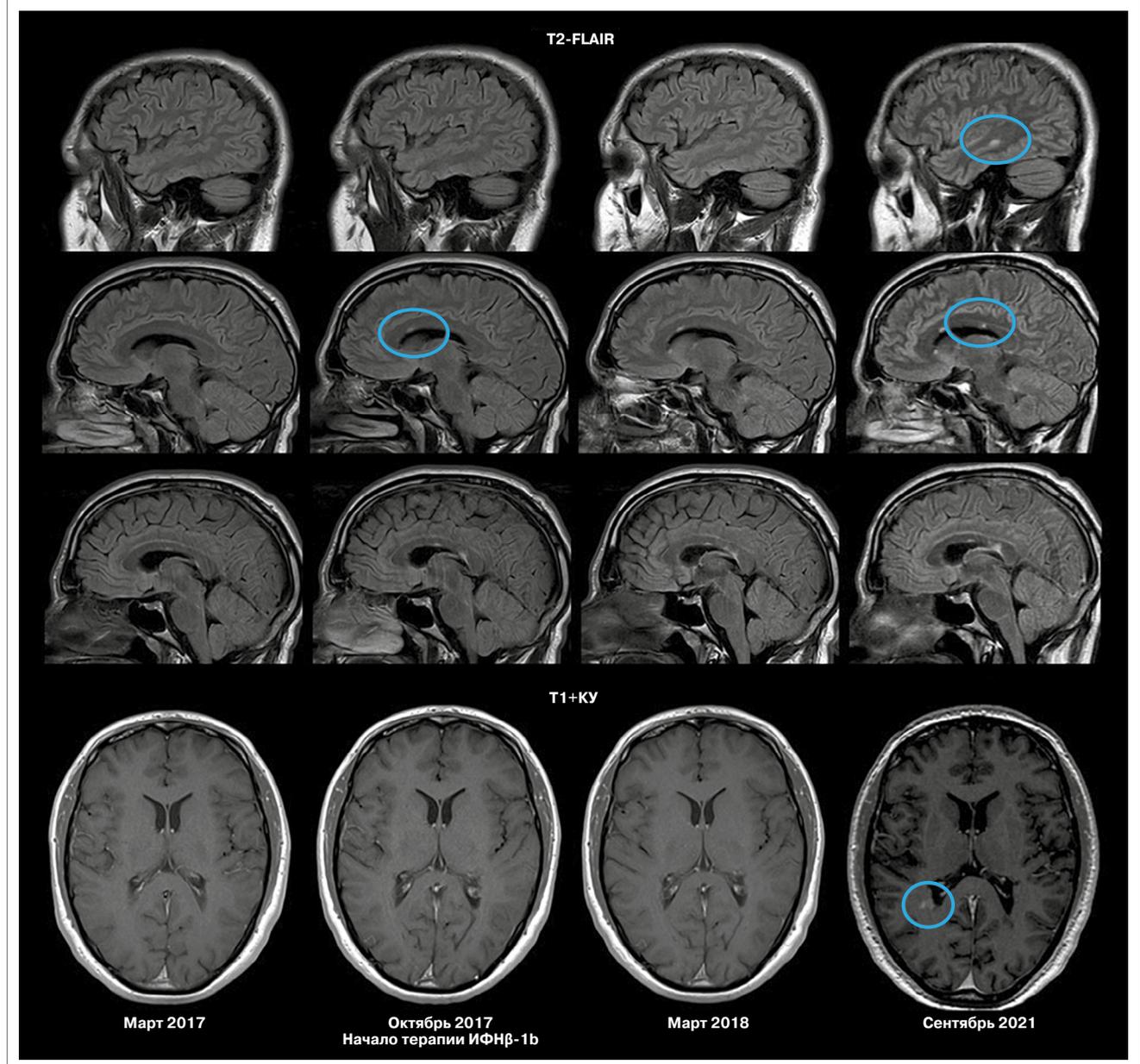
Снижение частоты обострений составило, по сравнению с плацебо, 31%. На МРТ эффект проявился в снижении общего объема очагов на T2-изображении и количества активных очагов, накапливающих контраст на T1-изображении [5]. Исследование ИФНβ-1a для подкожного введения завершено спустя 5 лет после ИФНβ-1b и проведено при участии 560 больных из 22 клиник в разных странах. Исследовались дозы 22 мкг и 44 мкг, клинические эффекты достигнуты в обоих случаях. Однако для 44 мкг они были более выраженными. Число обострений снизилось на 27 и 33% соответственно. Достоверно снизилась частота тяжелых обострений, а также активность процесса по данным МРТ [20]. Долгосрочные продолженные наблюдательные исследования достоверно подтверждают замедление трансформации РС в ВПРС на фоне терапии ИФНβ-1b и -1a [21, 22].

Эффективность долгосрочной терапии ИФНβ-1b продемонстрирована и в отношении клинически изолированного синдрома – первого клинического эпизода демиелинизации, не удовлетворяющего диагностическим критериям РС. В исследовании BENEFIT пациенты с клинически изолированным синдромом получали ИФНβ-1b (группа раннего начала терапии) или плацебо (группа отсроченного начала терапии). Через 2 года после трансформации в клинически достоверный РС все пациенты получали ИФНβ-1b. За 15 лет наблюдения 169 (67,6%) пациентов в группе раннего лечения и 118 (73,5%) пациентов в группе отсроченного лечения перешли в стадию клинически достоверного РС. Риск перехода в клинически достоверный РС на 30,5% был ниже в группе раннего начала терапии ($p=0,0029$). На 15-м году наблюдения средний балл EDSS в группах раннего лечения и отсроченного лечения составил 2,55 и 2,43 соответственно. Большинство пациентов в обеих группах лечения имели минимальную инвалидность (по EDSS ≤ 2,5 балла). Большинство (66,3%) были трудоустроены на 15-м году и не брали выходные на работе за последние 12 мес из-за РС независимо от того, находились они в группе раннего лечения или отсроченного лечения первоначальной когорты. Раннее начало терапии ИФНβ-1b оказывало благоприятное влияние не только на активность заболевания, но и на когнитивные функции, оцениваемые по шкале PASAT-3 (Paced Auditory Serial Addition Test). Увеличение показателей PASAT-3 от исходного уровня до 15-го года терапии оставалось высоким у пациентов с ранним началом лечения по сравнению с пациентами с отсроченным лечением ($p=0,0036$) [23].

В Российской Федерации широкое использование получил первый биоаналог отечественного производства ИФНβ-1b (Инфибета®, АО «Генериум»). В 2010–2011 гг. проведено сравнительное клиническое исследование, которое продемонстрировало сопоставимые результаты эффективности и безопасности в сравнении с референтным препаратом [24]. С 2011 г. данный препарат используется в рутинной клинической практике и демонстрирует достоверное снижение частоты обострений через 1 год от начала применения терапии, а также стабилизацию в отношении инвалидизации на долгосрочном этапе наблюдения свыше 8 лет. Проанализированы случаи 332 пациентов с диагнозом РС, получавших терапию ИФНβ-1b (Инфибета®) в течение не менее 8 лет (средний возраст 48,7 ± 10,2 года). Большинство (73,2%) пациентов, длительно применявших препарат Инфибета®, получали ИФНβ-1b в качестве 1-го ПИТРС. За 8 лет наблюдения только 2 (0,01%) пациента с РС на момент включения перешли в ВПРС на фоне терапии ИФНβ-1b. Доля пациентов без обострений выросла с 66% в 1-й год после начала лечения до 80% в последую-

* Два или более обострения с подтвержденным усилением инвалидизации и выявлением одного или более контрастируемого очага на T1-ВИ или увеличением количества очагов на T2-ВИ по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием за последний год.

Рис. 1. МРТ пациента Д. (клинический случай 1).



ющее время наблюдения. Через 8 лет лечения препаратом Инфибета® 86,9% пациентов с РРС не испытывали обострений. У 42% пациентов с РРС средний балл по шкале EDSS за 8 лет не изменился. Нарастание общего балла по шкале EDSS в группе РРС в течение 8 лет составило 1 балл (с 2,5 до 3,5 балла) [25, 26].

Рассмотрим три клинических случая пациентов с РРС из практики ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Клинический случай 1

Пациент Д., мужчина, 1986 г.р. Дебют заболевания в 2017 г. (возраст 30 лет), когда появилось двоение в глазах, головокружение, слабость в левой ноге. По данным МРТ головного мозга: множественные очаги в белом веществе головного мозга – перивентрикулярные, в том числе в мозолистом теле, юстакортикальные в мозжечке (рис. 1) и шейном отделе спинного мозга.

Неврологический статус

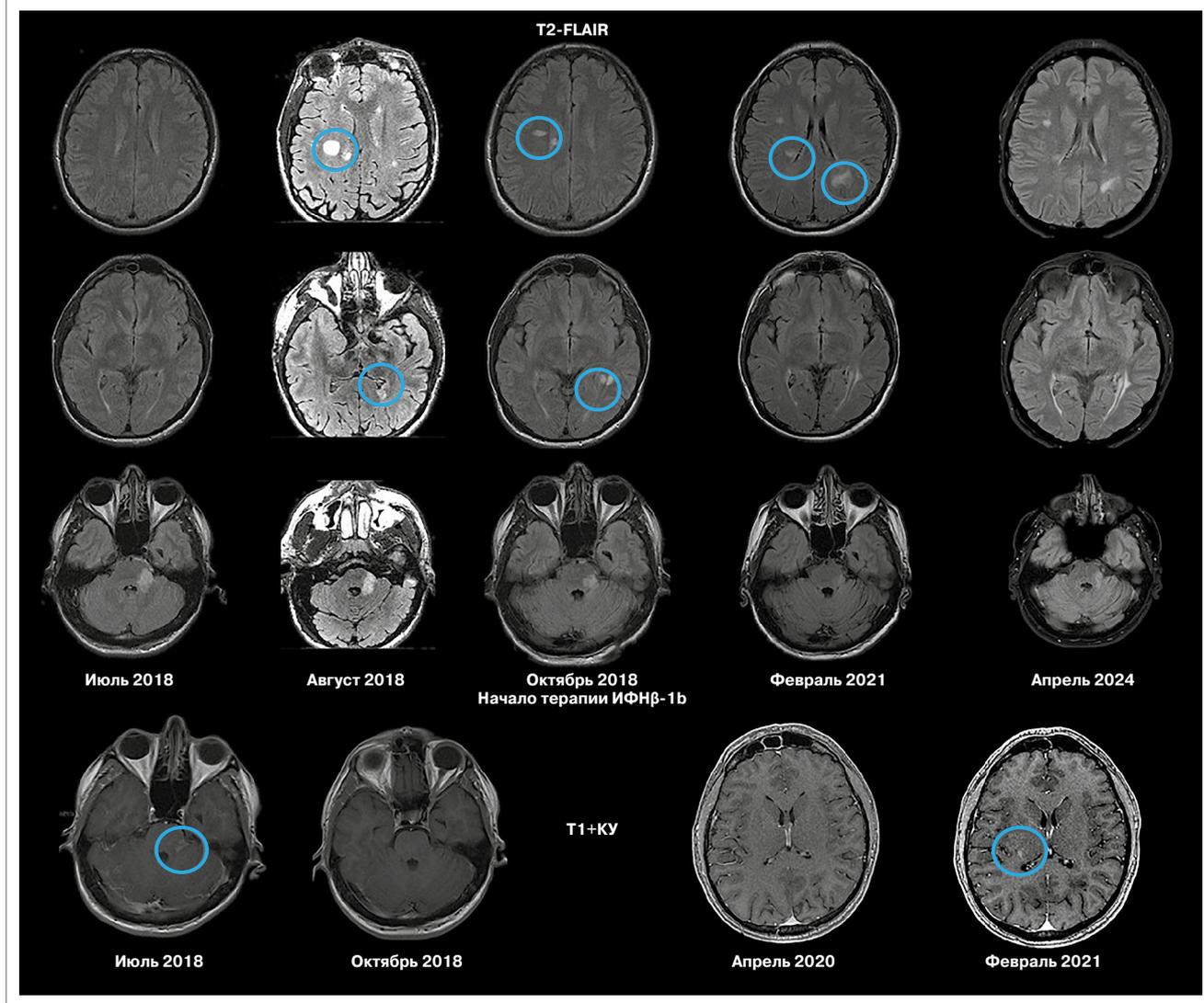
Черепные нервы (ЧН): движения глазных яблок не доводит до наружных спаек. Нистагм горизонтальный в крайних отведениях. Лицо симметрично. Глотание и фонация не нарушены. Язык по средней линии. Нижний парапарез, справа 4 балла проксимально, слева 3 балла прокси-

мально. Мышечный тонус не изменен. Клонуса стоп нет. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет с интенционным тремором и дисметрией. Неустойчив в пробе Ромберга. Походка паретико-атакическая, опорой не пользуется. Сухожильные и периостальные рефлексы в руках и в ногах высокие, акцент слева. Патологические рефлексы Бабинского с двух сторон. Рефлексов орального автоматизма нет. Легкая гипестезия в стопах, парестезии в них. Тазовые функции контролирует. EDSS – 3,5 балла.

Выполнено исследование сыворотки и ликвора на олигоклональные антитела, тип синтеза 2. Поставлен диагноз «РС, ремиттирующее течение».

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе 6 г с положительным эффектом, зарегистрировано снижение балла EDSS до 2,5. Назначен ПИТРС ИНФβ-1b (Инфибета®, АО «Генериум») 9,6 млн МЕ подкожно через день. На фоне 7 лет терапии препаратом Инфибета® клинических обострений не зарегистрировано. Отмечалась активность по данным МРТ в виде появления нового очага перивентрикулярно в течение первых 6 мес от начала терапии и в 2021 г. – появление очага перивентрикулярно, накапливающего контрастное вещество (см. рис. 1). С пациентом обсуждалась возможность замены терапии на

Рис. 2. МРТ пациента Ш. (клинический случай 2).



другой ПИТРС. Однако он принял решение продолжить лечение ИФНβ-1b. При повторных исследованиях до 2024 г. радиологическая активность отсутствует, EDSS остается стабильным – 2,0 балла.

Клинический случай 2

Пациент Ш., мужчина, 1990 г.р. Дебют заболевания в июле 2018 г. (возраст 28 лет), когда резко возникло головокружение системного характера, шаткость при ходьбе, падобный эпизод повторился на следующий день. Через несколько дней появилось онемение правой половины тела. По данным МРТ головного мозга выявлено образование в левой средней ножке мозжечка, левой половине моста, частично накапливало контрастное вещество, подозрение на глиому левой средней ножки мозжечка. Консультирован в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» и ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». При выполнении МРТ головного мозга в динамике через 1 мес выявлены 2 новых очага в мозолистом теле и перивентрикулярно (рис. 2). По данным МР-спектроскопии убедительных данных за наличие опухолевого процесса не получено. Присоединились жалобы на дискоординацию в правых руке и ноге.

Неврологический статус

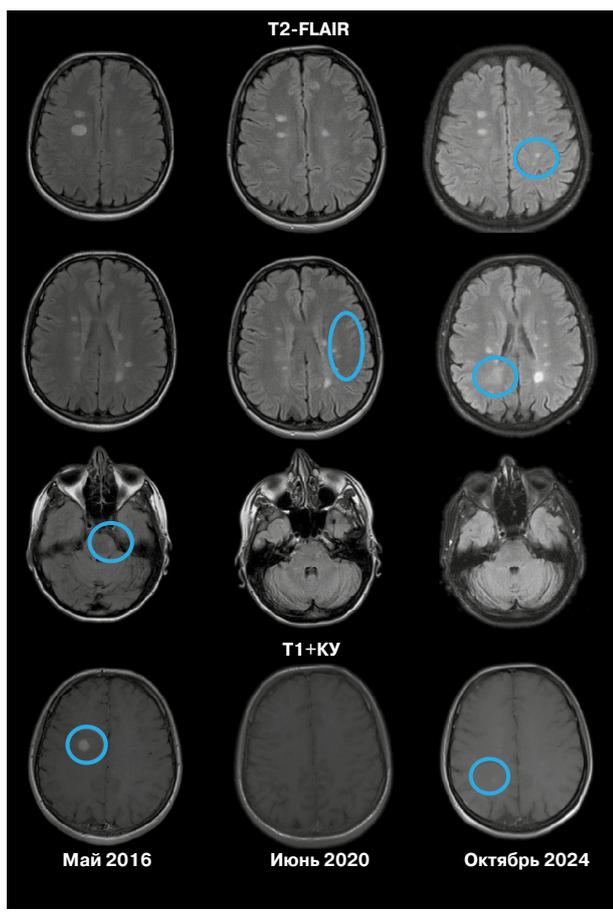
ЧН: движения глазных яблок в полном объеме. Нистагм среднеамплитудный горизонтальный с ротаторным компонентом. Конвергенция ослаблена. Лицо симметрично. Глотание и фонация не нарушены. Элементы скандированной речи. Язык по средней линии. Легкий правосторонний

гемипарез до 4 баллов. Мышечный тонус снижен. Клонуса стоп нет. Координаторные пробы выполняет с интentionным тремором и дисметрией, хуже справа. Не стоит в пробе Ромберга. Походка атаксическая, опорой не пользуется. Сухожильные и периостальные рефлексы оживленные, D=S. Патологические рефлексы Бабинского с двух сторон. Рефлексов орального автоматизма нет. Чувствительность изменена по мозаичному типу. Корешковых синдромов нет. Тазовые функции контролирует. EDSS – 3,0 балла.

Выполнено исследование сыворотки и ликвора на олигоклональные антитела, тип синтеза 2. Поставлен диагноз «РС, ремиттирующее течение, псевдотуморозная форма».

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе 6 г с положительным эффектом, зарегистрировано снижение балла EDSS до 2,0. Назначен ПИТРС ИФНβ-1b (Инфивета®, АО «Генериум») 9,6 млн МЕ подкожно через день. В первые 2 мес пациент отмечал частое развитие гриппоподобного синдрома с повышением температуры до 39,2°C, слабостью, мышечной и суставной болью, периодическим онемением в правой ноге. В дальнейшем данные нежелательные реакции не наблюдались. На фоне 6-летней терапии клинических обострений не зарегистрировано. С середины декабря 2020 по январь 2021 г. в связи с задержками поставок препарата был вынужденный перерыв в лечении. Возобновление применения препарата осуществлялось с титрацией дозы. По данным МРТ головного мозга (февраль 2021 г.): отрицательная динамика в виде появления очага на границе таламуса и задних отделов наружной

Рис. 3. МРТ пациентки М. на фоне терапии ИФНβ-1b с 2015 г. (клинический случай 3).



капсулы, накапливающего контраст (см. рис. 2). При повторных исследованиях до 2024 г. радиологическая активность отсутствует, EDSS остается стабильным – 1,5 балла.

Клинический случай 3

Пациентка М., женщина, 1991 г.р. Дебют заболевания в 2015 г. (возраст 24 года), когда появилось онемение в стопах, спустя несколько дней онемение распространилось полностью на ноги и нижнюю часть живота. По данным МРТ головного мозга: множественные очаги в белом веществе головного мозга (перивентрикулярные, юстакортикальные, в том числе с накоплением контрастного вещества одним очагом), в левой половине моста (рис. 3), а также в грудном отделе спинного мозга на уровне Th_v–Th_{vI}.

Неврологический статус

ЧН: движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицо симметрично. Глотание и фонация не нарушены. Язык по средней линии. Легкий правосторонний гемипарез до 4 баллов. Мышечный тонус не изменен. Клонуса стоп нет. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно. Устойчива в пробе Ромберга. Походка не изменена, опорой не пользуется. Сухожильные и периостальные рефлексы в руках и ногах высокие, акцент справа. Патологический рефлекс Бабинского справа. Рефлексов орального автоматизма нет. Умеренное снижение чувствительности по проводниковому типу с уровня Th_{vIII}. Тазовые функции контролирует. EDSS – 3,5 балла.

Выполнено исследование сыворотки и ликвора на олигоклональные антитела, тип синтеза 2. Поставлен диагноз «РС, ремиттирующее течение».

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе 3 г с положительным эффектом, зарегистрировано снижение балла EDSS до 2,0. Назначен ПИТРС ИФНβ-1b (Инфибета®, АО «Генериум») 9,6 млн МЕ подкожно через

день. На фоне лечения (8 лет терапии) клинических обострений не зарегистрировано. Отмечалась активность по данным МРТ в виде появления новых очагов перивентрикулярно в течение первых 6 мес от начала терапии. В 2023 г. на фоне терапии наступила беременность, протекала без осложнений, завершена естественными родами без осложнений. После родоразрешения пациентка продолжила прием препарата. В 2024 г. появились перивентрикулярные очаги, один из которых накапливал контрастное вещество (см. рис. 3). В настоящее время пациенткой принято решение также продолжать лечение ИФНβ-1b. EDSS остается стабильным – 1,5 балла.

Обсуждение

Описанные клинические случаи подтверждают долгосрочную эффективность и благоприятный профиль применения ИФНβ-1b. Выбор в пользу ИФНβ-1b сделан на основании клинической картины заболевания: полисимптомное инвалидизирующее течение в дебюте, в том числе псевдотуморозная форма в случае 2, вовлечение спинного мозга (в случаях 1 и 3). При этом раннее начало терапии после первого обострения позволило предотвратить клиническую активность заболевания на долгосрочный период (6–8 лет). Минимальная радиологическая активность наблюдалась во всех трех случаях, но в двух из них ассоциирована с внешними причинами: приостановка терапии и послеродовой период. Случай 3 представляет интерес с точки зрения планирования семьи на фоне РС: терапия проводилась непрерывно на всем протяжении беременности и в послеродовом периоде.

Заключение

Выбор ПИТРС необходимо проводить на основании клинических рекомендаций. Однако в каждом конкретном случае необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента и клинического течения РС. Результаты клинических исследований подтверждают реальную клиническую практикой: длительное применение ИФНβ демонстрирует долгосрочный стойкий положительный эффект в отношении активности заболевания при раннем начале терапии РС. Данный препарат может быть рекомендован пациентам с полисимптомным дебютом, когда требуется быстро взять заболевание под контроль, и пациенткам, которые планируют беременность. Применение ИФНβ-1b разрешено как во время беременности и ее планирования, так и в период грудного вскармливания [27, 28]. Пациентам с РС даже при наличии стабильного клинического состояния необходимо проводить динамическое наблюдение с целью оценки эффективности, безопасности и приверженности лечению. Только в этом случае терапия будет максимально результативной.

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. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «Генериум». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Generium JSC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

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. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-80. DOI:10.1056/NEJMra1401483
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86. DOI:10.1212/WNL.0000000000000560
3. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis – success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(1):53-8. DOI:10.1038/s41582-018-0082-z
4. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021;325(8):765-79. DOI:10.1001/jama.2020.26858
5. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993;43(4):655-61. DOI:10.1212/wnl.43.4.655
6. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. Научно-практическое руководство. Монография в 2 т. М.: РООИ Здоровье человека, 2020 [Gusev EI, Boiko AN. Rasseiannyi skleroz. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo. Monografiya v 2 tt. Moscow: ROOI Zdorov'e cheloveka, 2020 (in Russian)].
7. Bierhansl L, Hartung HP, Aktas O, et al. Thinking outside the box: non-canonical targets in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(8):578-600. DOI:10.1038/s41573-022-00477-5
8. Newsome SD, Binns C, Kaunzner UW, et al. No Evidence of Disease Activity (NEDA) as a Clinical Assessment Tool for Multiple Sclerosis: Clinician and Patient Perspectives [Narrative Review]. *Neurol Ther*. 2023;12(6):1909-35. DOI:10.1007/s40120-023-00549-7
9. Журавлева М.В., Давыдовская М.В., Луцинина Е.В., и др. Сравнение клинических преимуществ препаратов второй линии, изменяющих течение рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):148-53 [Zhuravleva MV, Davydovskaya MV, Luchinina EV, et al. Comparison of the clinical benefits of second-line drugs modifying the course of multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8):148-53 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2020120081148
10. Yang JH, Rempé T, Whitmire N, et al. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022;13:824926. DOI:10.3389/fneur.2022.824926
11. Рассеянный склероз. Клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1/ Ссылка активна на 10.11.2024 [Rasseiannyi skleroz. Klinicheskie rekomendatsii. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1/ Accessed: 10.11.2024 (in Russian)].
12. Laakso SM, Viitala M, Kuusisto H, et al. Multiple sclerosis in Finland 2018-Data from the national register. *Acta Neurol Scand*. 2019;140(5):303-11. DOI:10.1111/ane.13145
13. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One*. 2020;15(5):e0231846. DOI:10.1371/journal.pone.0231846
14. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):225-40. DOI:10.1016/j.mayocp.2013.11.002
15. Hellwig K, Thiel S, Haben S, et al. Glatiramer acetate or IFN- β bridging therapy in women with relapsing multiple sclerosis planning a pregnancy. *Neurodegener Dis Manag*. 2023;13(4):223-34. DOI:10.2217/nmt-2022-0032
16. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, et al. Interferon β for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(11):a032003. DOI:10.1101/cshperspect.a032003
17. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(Suppl. 1):S17-24. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181c97d99
18. Hojati Z, Kay M, Dehghanian F. Mechanism of Action of Interferon Beta in Treatment of Multiple Sclerosis. In: Multiple Sclerosis. 2016; p. 365-92. DOI:10.1016/b978-0-12-800763-1.00015-4
19. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(4):329-33. DOI:10.1016/j.msard.2015.04.006
20. Ebers GC. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-504. DOI:10.1016/S0140-6736(98)03334-0
21. Zettl UK, Rommer PS, Aktas O, et al. Interferon beta-1a sc at 25 years: a mainstay in the treatment of multiple sclerosis over the period of one generation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(11):1343-59. DOI:10.1080/1744666X.2023.2248391
22. Clafin SB, Tan B, Taylor BV. The long-term effects of disease modifying therapies on disability in people living with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:101374. DOI:10.1016/j.msard.2019.08.016
23. Kappos L, Edan G, Freedman MS, et al.; BENEFIT and BENEFIT 15 Study Groups. Long-term clinical outcomes in patients with CIS treated with interferon beta-1b: results from the 15-year follow up of the BENEFIT trial. *J Neurol*. 2024;271(7):4599-609. DOI:10.1007/s00415-024-12417-x
24. Попова Е.В., Бойко А.Н., Васильев А.В., и др. Результаты сравнительного клинического исследования российского биоаналога – интерферона-1b (инфибета). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(5):56-61 [Popova EV, Boiko AN, Vasil'ev AV, et al. Results of a comparative clinical trial of the Russian – interferon-1b bioanalogue (infibeta). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(5):56-61 (in Russian)].
25. Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В., и др. Опыт применения российского биоаналога интерферона бета-1b (инфибета) в Московском городском центре рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(10-2):93-6 [Popova EV, Boiko AN, Davydovskaya MV, et al. The first experience of the use the Russian interferon-1b biosimilar (infibeta) in the daily practice of the Moscow Center of Multiple Sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(10-2):93-6 (in Russian)].
26. Коробко Д.С., Барабанова М.А., Бахтиярова К.З., и др. Долгосрочная терапия рассеянного склероза интерфероном бета-1b. Результаты ретроспективного открытого наблюдательного исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(7-2):96-103 [Korobko DS, Barabanova MA, Bakhtiyarova KZ, et al. Long-term treatment for multiple sclerosis with interferon beta-1b. Outcomes of an open, retrospective, observational study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7-2):96-103 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202212207296
27. Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol*. 2019;19(2):106-14. DOI:10.1136/practneurol-2018-002060
28. Hellwig K, Duarte Caron F, Wicklein EM, et al. Pregnancy outcomes from the global pharmacovigilance database on interferon beta-1b exposure. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420910310. DOI:10.1177/1756286420910310

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2024



OMNIDOCTOR.RU

Мультиmodalный подход к лечению болевой формы диабетической нейропатии

Е.В. Мандра[✉], А.Д. Ким

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

Аннотация

При болевой форме диабетической полинейропатии (ДПН) эффективен комплексный подход, включающий кинезиотерапию, гигиену сна, образовательную программу, при показаниях – лекарственные средства. Представлено наблюдение пациентки с сахарным диабетом 1-го типа, длительно страдающей болевой формой ДПН. Продолжительное время пациентка проходила курсы метаболической терапии, принимала антиконвульсант в дозах, не соответствующих максимально безопасным при диабетической нефропатии. В неврологическом центре пациентке скорректированы дозировки принимаемых анальгетиков, подобрана комплексная терапия для коррекции сопутствующих патологий. Через 3 мес на фоне проводимой терапии у пациентки наблюдалось снижение интенсивности нейропатического болевого синдрома в ногах, отмечались снижение уровня гиподинамии, частичная нормализация эмоционального состояния и нормализация качества сна. В статье обсуждаются факторы риска развития нейропатической боли при ДПН, эффективные методы ее коррекции в рамках мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль, кинезиотерапия, лечебная гимнастика, когнитивно-поведенческая терапия, хроническая инсомния, эмоциональные нарушения

Для цитирования: Мандра Е.В., Ким А.Д. Мультиmodalный подход к лечению болевой формы диабетической нейропатии. Consilium Medicum. 2024;26(11):759–762. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.202819

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

A multimodal approach to the treatment of painful diabetic neuropathy. Case report

Ekaterina V. Mandra[✉], Alina D. Kim

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

Abstract

In painful diabetic polyneuropathy (DPN), an integrated approach is effective, including kinesiotherapy, sleep hygiene, an educational program, and pharmacological agents if indicated. A case of a patient with type 1 diabetes mellitus and a painful DPN is presented. The patient received metabolic therapy for a long time, an anticonvulsant at doses that are not the safest in diabetic nephropathy. At the neurological center, the patient's dosage of analgesics was adjusted, and a complex therapy was tailored to improve comorbidities. After 3 months, during therapy, the patient reported decreased neuropathic pain in the legs, decreased hypodynamia level, partial normalization of her emotional state, and normalization of sleep quality. Risk factors for developing neuropathic pain in DPN and effective methods for its treatment as part of a multidisciplinary approach are discussed.

Keywords: diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, kinesiotherapy, therapeutic gymnastics, cognitive behavioral therapy, chronic insomnia, emotional disorders

For citation: Mandra EV, Kim AD. A multimodal approach to the treatment of painful diabetic neuropathy. Case report. Consilium Medicum. 2024;26(11):759–762. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.202819

Введение

Сахарный диабет (СД) остается одним из наиболее распространенных заболеваний в мире, и число больных продолжает неуклонно расти. По прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 г. 1 из 8 взрослых, т.е. примерно 783 млн человек, будет жить с СД [1]. Среди многочисленных осложнений диабетическая полинейропатия (ДПН) занимает лидирующие позиции: по данным современных исследований, ее распространенность достигает 77% уже при предиабете [2].

Практически во всех развитых странах существуют свои клинические рекомендации по ведению пациентов с ДПН. В каждом из них в основе лечения лежат контроль гликемии, коррекция образа жизни и соблюдение правил ухода

за стопами [3]. Особая роль отводится лечению нейропатического болевого синдрома, который развивается примерно у 20% пациентов с ДПН и является одним из наиболее инвалидизирующих осложнений СД [4].

Адьювантные анальгетики (габапентиноиды, антидепрессанты) относят к 1-й линии медикаментозной терапии болевой формы ДПН [3]. Однако их назначение имеет значительные ограничения у пациентов с другим частым осложнением СД – диабетической нефропатией, что требует рассмотрения альтернативных нелекарственных методов терапии. Комплексное (мультидисциплинарное) ведение пациентов, основанное на выявлении и коррекции сочетанных заболеваний, рассматривается в международной литературе как наиболее эффективный подход к лечению

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Мандра Екатерина Владимировна** – ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: emandra97@mail.ru

Ким Алина Дмитриевна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉]**Ekaterina V. Mandra** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: emandra97@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5397-9422

Alina D. Kim – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0001-7337-3700

различных болевых синдромов [5]. Несмотря на то что первоначальная патология нервов при ДПН возникает на периферии, нейропатическая боль затрагивает и центральную нервную систему посредством механизмов центральной сенситизации. Следовательно, к состояниям, усугубляющим течение ДПН, относятся патологии, потенциально влияющие на реактивность центральной нервной системы: эмоциональные нарушения, хроническая инсомния, гиподинамия и когнитивные расстройства [6].

В зарубежных источниках широко освещаются случаи успешной коррекции невротического болевого синдрома при помощи мультимодального подхода. Так, регулярные занятия кинезиотерапией в течение 4 нед значимо снижают все проявления нейропатии, в том числе нейропатическую боль [7]. Улучшение психологического статуса пациентов, а именно коррекция тревоги, депрессии, снижает проявления «катастрофизации боли» и «болевого поведения» [8].

К сожалению, сопутствующим ДПН состояниям зачастую не уделяется должного внимания. При этом часто применяются неэффективные методы лечения, пациенты редко информируются о целесообразности поддержания физической активности, необходимости изменения образа жизни. В Клинике нервных болезней (КНБ) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) широко применяют мультидисциплинарный подход с использованием кинезиотерапии, когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и образовательных программ, позволяющий помогать пациентам с ДПН, которые не имеют положительного эффекта от лечения по месту жительства.

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 57 лет, предъявляла жалобы на ощущение жжения в стопах, усиливающееся в ночное время суток, онемение в ногах до уровня середины голени, частые ночные болезненные судороги в ногах, редкие эпизоды несистемного головокружения при вертикализации.

В возрасте 6 лет пациентке поставлен диагноз «СД 1-го типа (СД 1)». Контроль и поддержание уровня глюкозы в крови в течение последних 15 лет осуществляется с использованием инсулиновой помпы, а именно непрерывного подкожного введения аналога инсулина ультракороткого действия. При подобранной схеме сахароснижающей терапии процент гликированного гемоглобина не превышал 6,5–7,5. Обращали на себя внимание эпизоды тяжелой гипогликемии (до 1,8 ммоль/л), возникающие у пациентки 1–2 раза в месяц, а также легкие гипогликемии, беспокоящие пациентку 2–3 раза в неделю, преимущественно после физической нагрузки.

Впервые онемение в пальцах стоп возникло у пациентки около 10 лет назад, постепенно данное ощущение распространилось на стопы и голени. Семь лет назад пациентка отметила неприятные ощущения в стопах по типу «покалывания», «мурашек», которые постепенно трансформировались в ощущение жжения. Первоначально боли беспокоили пациентку преимущественно в вечернее время суток, сопровождалась болезненными судорогами икроножных мышц, однако в течение последних 4 лет нейропатическая симптоматика приобрела постоянный характер. Пациентке неоднократно проводили курсы метаболической терапии, витаминотерапии с краткосрочным положительным эффектом. На момент первичного осмотра пациентка в течение 4 мес принимала габапентин 300 мг 3 раза в сутки, без эффекта в отношении болевого синдрома.

На момент осмотра в КНБ интенсивность боли достигала 6–7 баллов по Визуальной аналоговой шкале. При обследовании в соматическом статусе обращает на себя внимание избыточная масса тела (индекс массы тела – ИМТ – 25,9 кг/м²). Уровень реактивной и личностной тревожности по шкале

Спилбергера–Ханина составил 22 (низкая) и 48 (высокая) баллов соответственно. При тестировании по шкале депрессии Бека отклонение от допустимых значений не обнаружено (6 баллов). У пациентки отмечается нарушение качества сна – 9 баллов в соответствии с Питтсбургским опросником на определение индекса качества сна. При первичном опросе пациентка набрала 10 баллов по опроснику физической активности.

В неврологическом статусе патологии черепно-мозговых нервов, парезов, координаторных нарушений не обнаружено. При исследовании выявлены: снижение коленных рефлексов, отсутствие ахилловых рефлексов с двух сторон; гипестезия в нижних конечностях с уровня середины голени, анестезия пальцев ног; снижение вибрационной чувствительности с уровня медиальных лодыжек до 3 баллов, с уровня коленных суставов – 5–6 баллов; положительная проба Ромберга. При проведении когнитивного тестирования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций получено 30 из 30 возможных баллов. Проведена ортостатическая проба, результат которой расценен как положительный.

По результатам общего анализа крови отклонения от референсных значений не выявлены. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание значимое повышение уровней креатинина – 168 мкмоль/л (при норме 44–97 мкмоль/л), скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕП) – 29 мл/мин/1,73 м². В общем анализе мочи выявлено повышение уровня общего белка до 0,293 г/л. Соотношение альбумин/креатинин: 43,97 мг/ммоль (при норме <3 мг/ммоль). Уровень гликированного гемоглобина составил 6,5% (<7,5%).

Электронейромиография продемонстрировала симметричное аксональное поражение моторных и сенсорных волокон нервов нижних конечностей. При проведении количественного сенсорного тестирования в зоне иннервации малоберцового нерва с двух сторон определяется снижение порогов болевой и температурной чувствительности, признаки температурной дизестезии, что указывает на поражение тонких мало- и немиелинизированных нервных волокон. Проведенная проба Вальсальвы подтверждает результаты ортостатической пробы и фиксирует кардиоваскулярную форму автономной нейропатии.

В совокупности анамнез, клиническая картина, данные инструментальных и лабораторных методов исследования позволили поставить клинический диагноз «СД 1». Дистальная симметричная преимущественно сенсорная ДПН. Автономная кардиоваскулярная нейропатия. Нейропатический болевой синдром».

В период пребывания в эндокринологическом стационаре пациентке проведено комплексное лечение СД, направленное прежде всего на нормализацию показателей гликемии. Кроме того, проведена образовательная программа, включающая рекомендации по диете, правила ухода за стопами.

В рамках неврологической помощи пациентке предложена замена фармакотерапии нейропатического болевого синдрома, а именно отмена габапентина, прием максимально безопасной дозы прегабалина – 150 мг 1 раз в сутки (с учетом высоких показателей креатинина – 168 мкмоль/л, скорости клубочковой фильтрации – 29 мл/мин/1,73 м² в биохимическом анализе крови). Обозначена необходимость ношения компрессионного трикотажа как эффективный метод профилактики ортостатических состояний.

В связи с исходно ограниченными возможностями лекарственной терапии наибольшее внимание уделялось образовательной программе. С пациенткой проведены 4 очные сессии, включающие: формирование 15-минутного индивидуального комплекса упражнений (с возможностью самостоятельного амбулаторного выполнения) и элементы КПТ, направленные на нормализацию эмоционального состояния, улучшение качества сна. Давались

рекомендации по увеличению общей физической активности, а именно рекомендовалось постепенное включение в режим умеренной физической нагрузки, интересной пациенту (ходьба, плавание, езда на велосипеде), не менее 100–300 мин/нед. Комплекс гимнастики включая упражнения на расслабление, растяжение, силу мышц нижних конечностей и упражнения на поддержание равновесия. Образовательная программа включала инструкции по гигиене сна – ограничение времени пребывания в постели, соблюдение распорядка дня, необходимость ежедневной физической активности, исключение дневного сна, создание ритуала отхода ко сну. Кроме того, пациентка обучена техникам релаксации (техника мышечной релаксации по Джекобсону, техника двухминутного контроля дыхания).

После выписки из стационара пациентка продолжила профессиональную деятельность, регулярно выполняла лечебную гимнастику, рекомендации по двигательной активности, применяла предложенные методики релаксации, соблюдала правила гигиены сна. На фоне проводимого комплексного лечения осмотр через 3 мес показал регресс нейропатического болевого синдрома в стопах до 2–3 баллов по Визуальной аналоговой шкале. Снизился уровень гиподинамии пациентки (повышение балла по шкале физической активности до 15). Кроме того, отмечено улучшение показателей эмоционального состояния. По опроснику Спилбергера–Ханина: 11 баллов по шкале реактивной тревожности (низкая), 31 балл по шкале личностной тревожности (умеренная). По шкале депрессии Бека – без изменений (6 баллов, норма). Питтсбургский индекс качества сна снизился с 9 до 5 баллов, что все еще соответствует нарушению качества сна, однако наблюдается положительная динамика.

Обсуждение

Представленное наблюдение отражает типичную врачебную практику, когда при болевой форме ДПН в основе проводимой терапии лежат препараты с недостаточной доказательной базой, не оцениваются сопутствующие патологии, не используется кинезиотерапия, не обсуждаются вопросы, которые потенциально влияют на усиление интенсивности болевого синдрома. Все это способствует хроническому течению заболевания, ошибочному представлению пациента о неизбежности происходящих процессов, невозможности их коррекции и, как следствие, усугублению эмоциональных расстройств. Представленное наблюдение указывает на типичные ошибки амбулаторной практики: акцент на лекарственную терапию, в том числе препаратами с неустановленной эффективностью, отсутствие коррекции коморбидных патологий.

Оценка коморбидности является ключевым фактором в лечении и профилактике нейропатического болевого синдрома при ДПН. К факторам риска развития болевой формы ДПН в первую очередь относят возраст (более 50 лет) [9] и женский пол [10]. Хотя данные факторы имеют ограниченное значение для практических врачей в связи с невозможностью их коррекции, их следует учитывать в рамках своевременного информирования пациентов из группы риска, а также в изучении патогенетических основ развития нейропатического болевого синдрома [11].

Подтвержденной ассоциации между типом СД и развитием нейропатического болевого синдрома по сей день не обнаружено [11]. Доказанной на настоящий момент считается взаимосвязь между стажем СД и формированием болевой формы ДПН [12]. К факторам риска развития последней также относят: низкий уровень контроля гликемии, повышение гликированного гемоглобина, артериальную гипертензию, ретинопатию, нефропатию и сердечно-сосудистые патологии [9, 13]. В представленном случае имеется большая часть из указанных факторов риска, соответствующих в большей степени стажу СД 1 (51 год).

Образ жизни вносит значительный вклад в течение СД в целом и в формирование его осложнений, в частности в развитие ДПН. Так, четкая взаимосвязь прослеживается между ИМТ, а именно ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), и формированием нейропатической боли у пациентов с СД [14]. Схожая корреляция имеется между длиной окружности талии и ДПН [15]. Учитывая описанные исследования, роль коррекции гиподинамии в лечении ДПН сложно переоценить. В рамках проводимой нами образовательной программы особый акцент делался на регулярности аэробной физической активности, что привело к снижению гиподинамии и удовлетворительным результатам не только в отношении боли, но и в отношении общего состояния пациентки, степени ее устойчивости при ходьбе (субъективная оценка). Схожие результаты описываются и зарубежными авторами [16]. Несколько когортных исследований демонстрируют эффективное применение регулярных аэробных физических упражнений в лечении ДПН: у пациентов значительно снизилось восприятие боли, а также регрессировала общая слабость, повышенная утомляемость [17, 18].

Влияние инсомнии при формировании болевого синдрома при ДПН также широко освещается в литературе. Снижение качества сна ведет к интенсификации болевого синдрома пациентов, значимой катастрофизации собственных жалоб [19], что отчетливо наблюдалось в описанном клиническом случае. Кроме того, имелось и обратное влияние болевого синдрома на сон: пациентка длительно не могла заснуть в связи с ощущением выраженного «жжения» в стопах. За счет формирования данной двунаправленной взаимосвязи пациенты попадают в порочный круг, выходом из которого может служить только комплексный подход с использованием как стандартных методов терапии нейропатической боли (адьювантные анальгетики), так и методик КПТ. Эффективность КПТ в лечении инсомнии подтверждена в крупном метаанализе [20]. В случае нашей пациентки проводилось обучение лишь отдельным техникам КПТ, а также формировались индивидуальные привычки по соблюдению гигиены сна. Тем не менее в связи с наличием нескольких сессий, на которых обсуждались успехи и неудачи применения различных методик и трудности в соблюдении гигиены сна, пациенткой достигнуты значимые успехи в повышении качества сна и снижении интенсивности болевого синдрома. Эффективность расширенной терапии в сравнении с однократным обучением гигиене сна также соответствует как мировому опыту по коррекции инсомнии [21], так и опыту нашей клиники [22, 23].

Взаимосвязь эмоциональных нарушений с болью опосредуется общими нейромедиаторными системами, а именно серотониновой и норадреналиновой. Следовательно, депрессия, тревога, неудовлетворенность качеством жизни и социальными взаимодействиями повышают риски развития нейропатического болевого синдрома при ДПН [24]. Клинический случай подтверждает это: у пациентки отмечался повышенный уровень тревоги, частично регрессировавший через 3 мес на фоне комплексной терапии. Необходимость коррекции эмоциональных расстройств подчеркивают также D. Кес и соавт., которые выявили более высокую распространенность симптомов депрессии и тревоги при болевой форме ДПН в сравнении с безболевогой формой [25]. Кроме того, необходимость особого подхода к лечению болевого синдрома при наличии коморбидной тревоги подчеркнута в исследовании нашей клиники [26].

К сожалению, до лечения в КНБ пациентку не информировали о влиянии сопутствующих состояний на течение нейропатического болевого синдрома и необходимости их коррекции. Это во многом способствовало неуклонному прогрессированию жалоб и ассоциированным с ними частыми периодами временной нетрудоспособности.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует эффективность комплексного мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов с болевой формой ДПН. Безусловно, в основе ее лечения у пациентов с СД 1 лежит коррекция уровня гликемии. Однако недооценка сопутствующих состояний в формировании болевого синдрома является серьезной ошибкой в ведении таких пациентов. Многие врачи отдают предпочтение исключительно лекарственным методам терапии, не учитывая ограничений назначения адъювантных анальгетиков и применяя в своей практике средства с недоказанной эффективностью. Внедрение в клиническую практику мультидисциплинарного подхода, включающего кинезиотерапию, образовательную программу по гигиене сна, КПТ, позволит помочь большему числу пациентов с ДПН не только в снижении боли, но и в улучшении их функциональной активности.

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

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

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

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

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

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

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

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

Литература/References

- International Diabetes Federation. 2024. Available at: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>. Accessed: 15.05.2024.
- Kirithi V, Perumbalath A, Brown E, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002040. DOI:10.1136/bmjdc-2020-002040
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54. DOI:10.2337/dc16-2042
- Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia*. 2020;63(5):891-7. DOI:10.1007/s00125-020-05085-9
- Shi Y, Wu W. Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress. *BMC Med*. 2023;21(1):372. DOI:10.1186/s12916-023-03076-2
- Marshall AG, Lee-Kubli C, Azmi S, et al. Spinal Disinhibition in Experimental and Clinical Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetes*. 2017;66(5):1380-90. DOI:10.2337/db16-1181
- Holmes CJ, Hastings MK. The Application of Exercise Training for Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Clin Med*. 2021;10(21):5042. DOI:10.3390/jcm10215042
- Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022;98(1):31-43. DOI:10.1212/WNL.00000000000013038
- AlQuliti K. Predictors of painful diabetic neuropathy in Saudi patients with type 2 diabetes. *J Pain Relief*. 2015;4:181. DOI:10.4172/21670846.1000181
- Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2220-4. DOI:10.2337/dc11-1108
- Hébert HL, Veluchamy A, Torrance N, Smith BH. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. *Pain*. 2017;158(4):560-8. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000785
- Abdissa D. Prevalence and associated factors of painful diabetic peripheral neuropathy among diabetic patients on follow up at Jimma University Medical Center. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):1407-13. DOI:10.1007/s40200-020-00661-7
- Themistocleous AC, Ramirez JD, Shillo PR, et al. The Pain in Neuropathy Study (PINS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain*. 2016;157(5):1132-45. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000491
- Jambart S, Ammache Z, Haddad F, et al. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients with diabetes mellitus in the Middle East region. *J Int Med Res*. 2011;39(2):366-77. DOI:10.1177/147323001103900204
- Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, et al. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain*. 2009;13(6):582-7. DOI:10.1016/j.ejpain.2008.07.007
- Kluding PM, Bareiss SK, Hastings M, et al. Physical Training and Activity in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: Paradigm Shift. *Phys Ther*. 2017;97(1):31-43. DOI:10.2522/ptj.20160124
- Yoo M, D'Silva LJ, Martin K, et al. Pilot Study of Exercise Therapy on Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pain Med*. 2015;16(8):1482-9. DOI:10.1111/pme.12743
- Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, et al. Safety of aerobic exercise in people with diabetic peripheral neuropathy: single-group clinical trial. *Phys Ther*. 2015;95(2):223-34. DOI:10.2522/ptj.20140108
- Полуэтов М.Г., Головатюк А.О. Нарушения сна при острой и хронической боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):125-30 [Poluektov MG, Golovatyuk AO. Sleep disorders in acute and chronic pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):125-30 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-3-125-130
- Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(3):191-204. DOI:10.7326/M14-2841
- Drake CL, Kalmbach DA, Arnedt JT, et al. Treating chronic insomnia in postmenopausal women: a randomized clinical trial comparing cognitive-behavioral therapy for insomnia, sleep restriction therapy, and sleep hygiene education. *Sleep*. 2019;42(2):zsy217. DOI:10.1093/sleep/zsy217
- Головачева В.А., Головачева А.А., Голубев В.Л. Практические принципы лечения хронической неспецифической боли в нижней части спины и коморбидной хронической инсомнии: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2021;10(10):164-70 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Golubev VL. Practical principles of treatment of chronic nonspecific pain in the lower back and comorbid chronic insomnia: clinical observation. *Medical Council*. 2021;10(10):164-70 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-10-164-170
- Головатюк А.О., Полуэтов М.Г. Эффективность дистанционных методов когнитивно-поведенческой терапии хронической инсомнии и возможности применения комбинированных подходов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(5-2):58-62 [Golovatyuk AO, Poluektov MG. The effectiveness of remote methods of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia and the possibility of using combined approaches. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues*. 2023;123(5-2):58-62 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202312305258
- D'Amato C, Morganti R, Greco C, et al. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13(6):418-28. DOI:10.1177/1479164116653240
- Kec D, Rajdova A, Raputova J, et al. Risk factors for depression and anxiety in painful and painless diabetic polyneuropathy: A multicentre observational cross-sectional study. *Eur J Pain*. 2022;26(2):370-89. DOI:10.1002/ejp.1865
- Головачева В.А., Табеева Г.Р., Фатеева Т.Г. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский Совет*. 2022;23(6):60-6 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Fateeva TG. Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety. *Medical Council*. 2022;23(6):60-6 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66

Статья поступила в редакцию /
The article received: 03.06.2024

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 27.11.2024

Лечение неспецифической торакалгии с использованием стандартной и комплексной терапии

А.Н. Баринов^{✉1}, Е.В. Яковлева²

¹АО «Группа компаний „Медси“», Москва, Россия;

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

Аннотация

Обоснование. При хронической неспецифической торакалгии (ХНТ) широко используются нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, массаж, физиотерапевтические процедуры (стандартная терапия – СТ). Более эффективна при ХНТ комплексная терапия (КТ), включающая дополнительно персонализированную кинезиотерапию, психологические методы лечения и введение анестетиков и кортикостероидов в область выявленных источников боли.

Цель. Сравнить эффективность СТ и КТ при ХНТ.

Материалы и методы. Наблюдались 104 пациента с ХНТ, из них у 52 пациентов (19 мужчин и 33 женщины, средний возраст – 49±14,6 года) применялась СТ, у 52 пациентов (20 мужчин и 32 женщины, средний возраст составил 47±15,8 года) – КТ. Интенсивность боли оценивали по цифровой рейтинговой шкале, наличие психических расстройств – по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), функциональное состояние – по опроснику Освестри, качество жизни – по опроснику SF-12.

Результаты. Через 6 мес терапии наблюдались: снижение интенсивности боли по цифровой рейтинговой шкале с 6,32±0,48 до 3,53±1,9 балла в группе СТ и с 6,64±0,75 до 2,67±3,2 балла в группе КТ ($p<0,001$), уменьшение выраженности депрессии по шкале HADS с 7,78±0,46 до 6,36±2,6 балла в группе СТ и с 7,69±3,4 до 5,83±3,4 балла в группе КТ ($p<0,001$), уменьшение выраженности тревожности по шкале HADS с 10,47±0,63 до 7,63±2,5 балла в группе СТ с 10,53±0,58 до 6,42±4,2 балла в группе КТ ($p<0,001$), уменьшение функциональных нарушений по шкале Освестри с 41,14±0,78 до 22,07±14,2% в группе СТ и с 40,91±0,56 до 19,1±17,4% – в группе КТ ($p<0,001$), повышение качества жизни по опроснику SF-12 с 35,01±0,84 до 19,3±21,2 балла в группе СТ и с 35,12±0,03 до 13,7±9,8 балла в группе КТ ($p<0,001$).

Заключение. При ХНТ КТ в сравнении с СТ существенно уменьшает боль, улучшает функциональное и эмоциональное состояние пациентов, повышает качество жизни. Рекомендуются широкое внедрение КТ ХНТ в реальную клиническую практику.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, хроническая неспецифическая торакалгия, нестероидные противовоспалительные средства, кинезиотерапия, комплексная терапия

Для цитирования: Баринов А.Н., Яковлева Е.В. Лечение неспецифической торакалгии с использованием стандартной и комплексной терапии. Consilium Medicum. 2024;26(11):763–766. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.202821

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Боли в спине занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю количества лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1–5]. Неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в грудной клетке (торакалгия) может быть вызвана поражением мышц, межпозвоночных дисков, фасеточных суставов, сочетанием этих факторов [2]. При хронической неспецифической торакалгии (ХНТ) наиболее эффективна комплексная терапия (КТ), которая включает не только назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов, физиотерапевтических процедур (стандартная терапия – СТ), но и персонализированную кинезиотерапию, психологические методы терапии и введение анестетиков и кортикостероидов в область выявленных источников боли («лечебные блокады»), выработку эффективных для преодоления боли моделей поведения [4, 6, 7].

При ведении пациентов с ХНТ наиболее часто используется СТ. Мало исследований по сравнению эффективности СТ и КТ при ХНТ, что и стало целью нашего исследования.

Цель – сравнить эффективность СТ и КТ при ХНТ.

Материалы и методы

В исследование, проведенное в период с января 2021 по июнь 2023 г., включены 104 пациента. В 1-ю группу

вошли 52 пациента, среди которых 19 мужчин и 33 женщины, средний возраст – 49±14,6 года, применялась СТ. Во 2-й группе, также включавшей 52 пациента (20 мужчин и 32 женщины, средний возраст – 47±15,8 года), использовалась КТ. Все пациенты проходили стационарное лечение в неврологических отделениях Клиники нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) или в АО «ГК «Медси»».

СТ включала применение лекарственных средств, массаж мышц спины, групповые занятия лечебной гимнастикой. При КТ добавлялись персонализированная кинезиотерапия, психологические методы терапии и введение анестетиков и кортикостероидов в область выявленных источников боли. Пациентам проводили неврологическое обследование, а также нейроортопедическое обследование, направленное на выяснение возможных причин ХНТ, для диагностики и лечения местных причин боли – введение анестетиков и кортикостероидов в область возможных причин боли. У всех пациентов интенсивность боли оценивали по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), функциональное состояние – по шкале оценки степени нарушения жизнедеятельности (опросник Освестри), наличие психических расстройств выявляли по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), качество жизни оценивали по опроснику SF-12.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Баринов Алексей Николаевич – канд. мед. наук, зав. каф. неврологии и психиатрии Медицинской академии АО «ГК «Медси»». E-mail: rusiaspim@gmail.com

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

[✉]Aleksey N. Barinov – Cand. Sci. (Med.), Medsi group JSC. E-mail: rusiaspim@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7146-2024

Evgeniya V. Iakovleva – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5043-1517

Treatment patients with musculoskeletal chest wall pain using standard and complex therapy

Aleksey N. Barinov^{✉1}, Evgeniya V. Iakovleva²

¹Medsigroup JSC, Moscow, Russia;

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

Abstract

Background. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, massage, physiotherapy procedures (standard therapy –ST) are widely used in chronic the chest wall pain syndrome (CWPS). Complex therapy (CT) is more effective with CWPS, including additionally personalized kinesiotherapy, psychological treatment methods and the introduction of anesthetics and corticosteroids into the area of identified sources of pain. There are few studies comparing the effectiveness of standard and complex therapy in CWPS, which was the purpose of our study.

Aim. To compare the effectiveness of ST and CT for patients with CWPS.

Materials and methods. One hundred four patients with CWPS were observed, of which 52 patients (19 men and 33 women, 49±14.6 y.o.) received ST, 52 patients (20 men and 32 women, 47±15.8 y.o.) received CT. Pain intensity was assessed using a digital rating scale, the presence of mental disorders – according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), functional status – according to the Oswestry questionnaire, quality of life – according to the SF-12 questionnaire.

Results. After 6 months of therapy, the decreases were observed in the intensity of pain from 6.32±0.48 to 3.53±1.9 points in the ST group and from 6.64±0.75 to 2.67±3.2 points in the CT group ($p<0.001$). A decrease in the severity of depression on the HADS scale from 7.78±0.46 to 6.36±2.6 points in the ST group and from 7.69±3.4 to 5.83±3.4 points in the CT group ($p<0.001$). A decrease in the severity of anxiety on the HADS scale from 10.47±0.63 to 7.63±2.5 points in the ST group from 10.53±0.58 to 6.42±4.2 points in the CT group ($p<0.001$). Reduction of functional disorders on the Oswestry scale from 41.14±0.78 to 22.07±14.2% in the ST group and from 40.91±0.56 to 19.1±17.4% in the CT group ($p<0.001$). Improvement of the quality of life according to the SF-12 questionnaire from 35.01±0.84 to 19.3±21.2 points in the ST group and up to 35.12±0.03 to 13.7±9.8 points in the CT group ($p<0.001$).

Conclusion. CT in comparison with ST reduces pain more significantly, improves the functional and emotional state of patients, and improves the quality of life. Widespread introduction of CT CWPS into real clinical practice is recommended.

Keywords: musculoskeletal pain, chronic chest wall pain syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, kinesiotherapy, complex therapy

For citation: Barinov AN, Iakovleva EV. Treatment patients with musculoskeletal chest wall pain using standard and complex therapy. Consilium Medicum. 2024;26(11):763–766. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.202821

Все пациенты проходили обследование до лечения и через 6 мес (±10 дней) терапии.

Анализ собранных данных проводили с помощью методов описательной и непараметрической статистики. Нормальность распределения переменных оценивалась с использованием теста Шапиро–Уилка. Для сравнения групп по количественным переменным использовался U-критерий Манна–Уитни. Для тестирования гипотез о частоте встречаемости признаков для бинарных переменных и переменных, имеющих больше двух категорий, использовались критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля, точный критерий Фишера и тест хи-квадрат Пирсона. Для сравнения показателей во времени в рамках одной группы использовался критерий Фридмана с последующими попарными сравнениями с помощью критерия Уилкоксона. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation). При оценке результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p<0,05$.

Результаты

Группы пациентов, получавших СТ и КТ, не отличались по основным клиническим характеристикам, что отражено в табл. 1. Основные результаты лечения представлены в табл. 2.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали достоверное преимущество КТ над СТ у пациентов с ХНТ. КТ привела к более существенному, чем СТ, снижению боли по ЦРШ, увеличению функциональных возможностей пациентов (по шкале Освестри) [8], повышению качества жизни пациентов (по шкале SF-12) [9, 10], а также улучшению их эмоционального состояния (по шкале HADS); $p<0,05$ [11]. Полученные данные согласуются с имеющимися данными о преимуществе терапии, включающей лекарственные средства, кинезиотерапию, психологические методы терапии и локальное обезболивание, над СТ, основанной преимущественно на лекарственной терапии [12–14].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ХНТ

Параметры	Группа СТ	Группа КТ	p
Возраст, лет	49,2±14,6	47,1±15,8	<0,001
ЦРШ, баллы	6,32±0,48	6,64±0,75	<0,946
HADS (тревога), баллы	10,47±0,63	10,53±0,58	<0,897
HADS (депрессия), баллы	7,78±0,46	7,69±0,69	<0,918
Шкала Освестри, %	41,14±0,78	40,91±0,56	<0,885
SF-12, баллы	35,01±0,84	35,12±0,73	<0,684

Таблица 2. Клинические показатели пациентов с ХНТ, получивших СТ и КТ, исходно и через 6 мес терапии

Клинические показатели	Исходно	Через 6 мес (±10 дней)	p
ЦРШ (СТ), баллы	6,32±0,48	3,53±1,9	<0,001
ЦРШ (КТ), баллы	6,64±0,75	2,67±3,2*	<0,001
Опросник Освестри (СТ), %	41,14±0,78	22,07±14,2*	<0,001
Опросник Освестри (КТ), %	40,91±0,56	19,1±16,4*	<0,001
SF-12 (СТ), баллы	35,01±0,84	19,3±21,2	<0,001
SF-12 (КТ), баллы	35,12±0,73	13,7±9,8*	<0,001
HADS, депрессия (СТ), баллы	7,78±0,46	6,36±2,6*	<0,048
HADS, депрессия (КТ), баллы	7,69±0,69	5,83±3,4*	<0,001
HADS, тревога (СТ), баллы	10,47±0,63	7,63±2,5*	<0,001
HADS, тревога (КТ), баллы	10,53±0,58	6,42±4,2*	<0,001

*Достоверные различия ($p\leq0,05$) между группами СТ и КТ.

В настоящее время кинезиотерапия расценивается как наиболее эффективное направление лечения боли в спине различной локализации [15–17], при этом отмечается эффективность ее комбинации с психологическими методами терапии [18, 19]. Увеличение физической активности, вызванное проведением кинезиотерапии, ассоциируется со снижением риска развития сердечно-сосудистых и ряда других заболеваний, поэтому расценивается как одно из приоритетных направлений современной медицины [17, 18, 20].

Наблюдаемые пациенты проинформированы о доброкачественном характере ХНТ, целесообразности сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, избегать постельного режима, что во многом определило эффективность КТ над СТ, на это указывают и другие авторы [21–23]. Важно отметить: пациенты часто связывали боль с имеющимися изменениями в грудном отделе позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии, поэтому имели ошибочные представления о прогнозе заболевания, нередко избегали физической активности из-за опасения увеличения патологических изменений в позвоночнике. Большое значение в группе КТ могли иметь повторные разъяснения пациентам причин ХНТ, эффективности и безопасности лечебных упражнений, целесообразности избегания чрезмерных статических и физических нагрузок.

Полученные данные об уменьшении тревоги и депрессии согласуются с имеющимися данными о том, что основанная на кинезиотерапии, образовательной программе и локальном обезболивании КТ улучшает эмоциональное состояние пациентов, снижает чувство страха, ослабляет проявления «болевого поведения» [19, 22, 24]. Большое значение при различных локализациях боли в спине могут иметь образовательные программы для пациентов по болям в спине, психологические методы терапии, когнитивно-поведенческая терапия [25–27]. Схожие результаты получены в ходе исследования M. van Beek и соавт. [16], в котором 60 пациентов с неспецифической болью в грудной клетке получали КТ, включающую фармакотерапию, индивидуально подобранные лечебные упражнения, поведенческую психотерапию, методы релаксации, а 53 пациента – медикаментозное лечение. Через 6 мес от начала лечения у группы пациентов с неспецифической болью в грудной клетке, получавших междисциплинарное лечение, снизилась интенсивность болевого синдрома, улучшились функциональный статус и качество жизни, уменьшилась выраженность депрессии и тревоги, в то время как у пациентов с неспецифической болью в грудной клетке с СТ снизилась интенсивность болевого синдрома и улучшились функциональный статус и качество жизни, при этом выраженность депрессии и тревоги значительно не изменились.

Результаты нашего исследования демонстрируют необходимость разработки комплексного персонализированного подхода, который учтет как фенотип неспецифической боли в грудной клетке, так и психотип пациента. Данная тактика целесообразна для имплементирования комплаентности пациента.

К сожалению, на территории Российской Федерации КТ редко используется в клинической практике при ведении пациентов с болью в спине, что во многом связано с отсутствием в имеющихся стандартах оказания медицинской помощи психологических методов терапии, персонализированной кинезиотерапии. Пациенты с хронической болью в спине редко информируются о благоприятном прогнозе заболевания и целесообразности сохранения двигательной и социальной активности [5, 25, 26].

Заключение

Таким образом, КТ при ХНТ позволяет более существенно, чем СТ, уменьшить боль, улучшить функциональное и эмоциональное состояние пациентов, повысить качество жизни. Требуется более широкое внедрение КТ ХНТ в реальную клиническую практику.

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 одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), выписка из протокола №01-21 заседания от 22.01.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Minutes No. 01-21 dated 22.01.2021. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессору, доктору медицинских наук, заведующему кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, директору Клиники нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Парфенову Владимиру Анатольевичу.

Acknowledgments. The authors wish to express their sincerest gratitude to Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Director of the Clinic of Nervous Diseases of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Parfenov Vladimir Anatolyevich.

Литература/References

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743–800. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60692-4
- 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(25):7–16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):7–16 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-25-7-16
- Hawker GA. The assessment of musculoskeletal pain. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl. 107(5):8–12.
- Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62–7 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62–7 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2022-4-62-67

5. Головачева В.А., Табеева Г.Р., Головачева А.А. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):85-94 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85-94 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-3-85-94
6. Sletten CD, Kurklinsky S, Chinburapa V, Ghazi S. Economic analysis of a comprehensive pain rehabilitation program: a collaboration between Florida Blue and Mayo Clinic Florida. *Pain Med*. 2015;16(5):898-904. DOI:10.1111/pme.12679
7. Яхно Н.Н. Боль, практическое руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2022 [Iakhno NN. Bol, prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: MEDpress-inform, 2022 (in Russian)].
8. Бахтадзе М.А., Лусникова И.В., Канаев С.П., Расстригин С.Н. Боль в нижней части спины: какие шкалы и опросники выбрать? *Российский журнал боли*. 2020;18(1):22-8 [Bakhtadze MA, Lusnikova IV, Kanaev SP, Rasstrigin SN. Low back pain: which scales and questionnaires are preferable? *Russian Journal of Pain*. 2020;18(1):22-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/pain20201801122
9. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: Руководство для врачей и научных работников. Под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. М.: Антидор, 2002 [Shkaly testy i oprosniki v meditsinskoj reabilitatsii: Rukovodstvo dlia vrachei i nauchnykh rabotnikov. Pod red. AN Belovoi, ON Shechetovoi. Moscow: Antidor, 2002 (in Russian)].
10. Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D. A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *J Public Health Med*. 1997;19(2):79-86. DOI:10.1093/oxfordjournals.pubmed.a024606
11. Herrmann C. International experiences with the hospital anxiety and depression scale – A review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res*. 1997;42(1):17-41. DOI:10.1016/S0022-3999(96)00216-4
12. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD000963. DOI:10.1002/14651858.CD000963.pub3
13. Takahashi N, Omata JJ, Iwabuchi M, et al. Therapeutic efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy versus exercise therapy in patients with chronic nonspecific low back pain: a prospective study. *Fukushima J Med Sci*. 2017;63(1):8-15. DOI:10.5387/fms.2016-12
14. Şengül M, Tekeli Şengül S. Efficacy of trigger point injection therapy in noncardiac chest pain: A randomized controlled trial. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2024;70(1):98-104. DOI:10.5606/tftrd.2024.12716
15. Головачева А.А., Головачева В.А., Парфенов В.А. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):89-96 [Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89-96 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2022-1-89-96
16. Van Beek MH, Oude Voshaar RC, Beek AM, et al. A brief cognitive-behavioral intervention for treating depression and panic disorder in patients with noncardiac chest pain: a 24-week randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2013;30(7):670-8. DOI:10.1002/da.22106
17. Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Verhagen AP, et al. Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(2):193-204. DOI:10.1016/j.berh.2010.01.002
18. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Nonpharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493-505. DOI:10.7326/M16-2459
19. Richmond H, Hall AM, Copey B, et al. The Effectiveness of Cognitive Behavioural Treatment for Non-Specific Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134192. DOI:10.1371/journal.pone.0134192
20. Magalhães MO, Comachio J, Ferreira PH, et al. Effectiveness of graded activity versus physiotherapy in patients with chronic nonspecific low back pain: midterm follow up results of a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(1):82-91. DOI:10.1016/j.bjpt.2017.07.002
21. Feher R. A comparison of usual care physiotherapy, a pedometer-based walking intervention and a combination of both to treat patients suffering from nociceptive or neuropathic chronic lower back pain: A Randomised Controlled Trial. University of Bath, 2021. Available at: <https://researchportal.bath.ac.uk/en/studentTheses/a-comparison-of-usual-carephysiotherapy-a-pedometer-based-walkin>. Accessed: 27.05.2024.
22. Williams ACC, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD007407. DOI:10.1002/14651858.CD007407.pub4
23. Парфенов В.А., Ламкова И.А. Эффективность кинезиотерапии при хронической неспецифической люмбагии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(3):35-42 [Parfenov VA, Lamkova IA. Effectiveness of kinesiotherapy in chronic non-specific low back pain. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(3):35-42 (in Russian)]. DOI:10.54101/ACEN.2021.3.4
24. Hung CI, Liu CY, Fu TS. Depression: an important factor associated with disability among patients with chronic low back pain. *Int J Psychiatry Med*. 2015;49(3):187-98. DOI:10.1177/0091217415573937
25. Chambers JB, Marks EM, Russell V, Hunter MS. A Multidisciplinary, Biopsychosocial Treatment for Non-Cardiac Chest Pain. *Int J Clin Pract*. 2015;69(9):922-7. DOI:10.1111/ijcp.12533
26. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, Cook AJ. Effects of mindfulness-based stress reduction vs cognitive-behavioral therapy and usual care on back pain and functional limitations among adults with chronic low back pain: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(12):124-9. DOI:10.1001/jama.2016.2323
27. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397(10289):2098-110. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00392-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2024

Агенезия мозолистого тела в сочетании с церебральными аномалиями: клиничко-диагностические особенности

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Т.С. Антипова², О.О. Мирсалимова², М.А. Земур³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²Федеральная сеть центров ядерной медицины «ПЭТ-Технолджи», Москва, Россия;

³Онкордиологический центр «ПЭТ-Технолджи», Подольск, Россия

Аннотация

Обоснование. Агенезия мозолистого тела (АМТ) – полное или частичное отсутствие МТ, которое является одним из наиболее распространенных врожденных пороков развития головного мозга (ГМ) с частотой встречаемости 1,4 случая на 10 тыс. живорождений.

Цель. Представить клинические и диагностические особенности 4 пациентов с АМТ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 4 пациента с АМТ в возрасте 11, 12, 13 и 50 лет, из них 3 – лица мужского пола, 1 – девочка 13 лет. Всем больным проведены неврологическое обследование с оценкой когнитивных, психических расстройств и электроэнцефалография. Для выявления повреждений анатомической структуры ГМ пациентам выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) в стандартных режимах. С этой целью применяли магнитно-резонансный томограф с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл.

Результаты. У 2 пациентов – мужчины 50 лет и мальчика 12 лет – заболевание протекало бессимптомно. В других 2 случаях имелся явный неврологический и когнитивный дефицит. У мальчика 11 лет родители, бабушка и дедушка умерли от хронического алкоголизма. При неврологическом обследовании у него выявлены признаки поражения пирамидного пути, а также выраженные когнитивные нарушения в виде глубокой умственной отсталости, включая задержку психоречевого развития. Девочка 13 лет страдает тяжелой умственной отсталостью с нарушением речи. В обоих случаях АМТ ассоциировалась с эпилепсией с частотой приступов от 6 раз в год у девочки и до 15 раз в месяц у мальчика. Наличие грубого неврологического и когнитивного дефицита представляет социальные трудности, поскольку такие пациенты нуждаются в реабилитации и постоянном уходе. Во всех случаях диагноз АМТ поставлен по результатам МРТ ГМ, которая является методом выбора. МРТ позволяет оценить анатомическую структуру МТ и наличие других аномалий ГМ. Полная агенезия установлена в 3 случаях, включая девочку, а у 1 пациента – мальчика 12 лет – выявлена частичная агенезия с сохранением валика. У всех больных агенезия сочеталась с врожденными пороками развития ГМ, а именно с отсутствием прозрачной перегородки, межполушарной и порэнцефалической кистой, платибазией и венозной мальформацией лобной доли.

Заключение. АМТ является редкой врожденной аномалией развития ГМ. Согласно полученным данным агенезия преобладает у лиц мужского пола. Полная АМТ диагностирована у 3 пациентов, частичная – у 1. К факторам риска следует отнести употребление алкоголя матерью во время беременности. Клиническая картина является разнообразной: от бессимптомного течения до выраженных когнитивных нарушений в виде тяжелой и глубокой умственной отсталости, эпилепсии и аутистических расстройств с неврологическим дефицитом, включая поражение пирамидного пути. Основным методом диагностики является МРТ, которая позволяет выявить анатомические изменения МТ и других структур ГМ.

Ключевые слова: церебральные аномалии, сочетание, агенезия мозолистого тела, клиника, диагностика, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Мирсалимова О.О., Земур М.А. Агенезия мозолистого тела в сочетании с церебральными аномалиями: клиничко-диагностические особенности. Consilium Medicum. 2024;26(11):767–775. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203032

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Агенезия мозолистого тела (АМТ) – это состояние, при котором комиссуральные волокна не могут пересечь срединную линию. Истинную распространенность агенезии установить весьма трудно, поскольку многие клинические проявления, особенно при ее изолированном характере, протекают бессимптомно. Кроме того, значительное количество антенатально диагностированных случаев агенезии сопровождается прерыванием беременности или мертворождением [1, 2]. Согласно имеющимся литературным данным полная или частичная АМТ представляет собой

наиболее распространенную врожденную аномалию головного мозга (ГМ) у людей с частотой 1,4 случая на 10 тыс. живорождений [3]. Среди детей с пороками развития она составляет 2,3% [4]. По данным аутопсий 1 случай агенезии приходится на 19–20 тыс. вскрытий [5, 6].

МТ является крупнейшей комиссурой переднего мозга у людей и содержит около 200 млн мозолистых аксонов. Его главная роль заключается в интеграции сенсорной, моторной, зрительно-моторной информации и передаче ее между полушариями, что обеспечивает многие высшие психические функции, такие как память, речь, эмоции и поведение [7].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, д-р юрид. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; SPIN-код: 3576-3592

Антипова Татьяна Сергеевна – врач-рентгенолог, радиолог Федеральной сети центров ядерной медицины «ПЭТ-Технолджи»

Мирсалимова Ольга Олеговна – врач-радиолог, рентгенолог Федеральной сети центров ядерной медицины «ПЭТ-Технолджи»

Земур Михаил Александрович – врач-рентгенолог Онкордиологического центра «ПЭТ-Технолджи»

[✉]**Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), D. Sci. (Jur.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Tatiana S. Antipova – radiologist, Federal Network of Nuclear Medicine Centers "PET-Technology". ORCID: 0000-0003-4165-8397

Olga O. Mirsalimova – radiologist, Federal Network of Nuclear Medicine Centers "PET-Technology". ORCID: 0009-0007-8600-7586

Mikhail A. Zemur – radiologist, PET-Technology Oncoradiology Center. ORCID: 0009-0003-6492-7008

Agenesis of the corpus callosum combined with cerebral abnormalities: Clinical and diagnostic features

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Tatiana S. Antipova², Olga O. Mirsalimova², Mikhail A. Zemur³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Federal Network of Nuclear Medicine Centers "PET-Technology", Moscow, Russia;

³PET-Technology Oncoradiology Center, Podolsk, Russia

Abstract

Background. Agenesis of the corpus callosum (ACC) is the total or partial absence of CC, one of the most common congenital brain malformations, with an incidence rate of 1.4 cases per 10,000 live births.

Aim. To describe the clinical and diagnostic features of 4 patients with ACC.

Materials and methods. Four patients with ACC aged 11, 12, 13, and 50 years were managed, of whom 3 were males, and 1 was a 13-year-old girl. All patients underwent a neurological examination, which assessed cognitive and mental disorders and electroencephalography. Patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) in standard modes using a magnetic resonance imaging scanner with a magnetic field intensity of 1.5 T to detect damage to the brain's anatomical structure.

Results. The disease was asymptomatic in 2 patients (a 50-year-old man and a 12-year-old boy). In the other 2 cases, there was an apparent neurological and cognitive deficit. The boy's parents and grandparents died of chronic alcoholism at the age of 11. During a neurological examination, he showed signs of damage to the pyramidal tract, as well as pronounced cognitive impairment with profound mental retardation, including delayed psychospeech development. The 13-year-old girl suffers from severe mental retardation with speech impairment. In both cases, ACC was associated with epilepsy with a seizure frequency ranging from 6 times a year in the girl and up to 15 times a month in the boy. The gross neurological and cognitive deficits cause social difficulties since such patients need rehabilitation and ongoing care. In all cases, the diagnosis of ACC is based on the results of brain MRI, which is the method of choice. MRI enables assessment of the CC anatomical structure and the presence of other brain abnormalities. Complete agenesis was established in 3 cases, including a girl, and in one patient – a 12-year-old boy – partial agenesis with intact splenium was detected. In all patients, agenesis was combined with brain congenital malformations, namely with the absence of the septum pellucidum, interhemispheric and porencephalic cyst, basilar invagination, and venous malformation of the frontal lobe.

Conclusion. ACC is a rare congenital brain malformation. According to the data, agenesis is more common in males. Complete ACC was diagnosed in 3 patients and partial ACC in 1. Risk factors include maternal alcohol consumption during pregnancy. The clinical presentation is diverse: from an asymptomatic course to severe cognitive impairment with severe and profound mental retardation, epilepsy, and autistic disorders with neurological deficits, including damage to the pyramidal tract. The primary diagnostic method is MRI, which detects anatomical changes in CC and other brain structures.

Keywords: cerebral anomalies, combination, agenesis of the corpus callosum, clinical presentation, diagnosis, magnetic resonance imaging

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS, Mirsalimova OO, Zemur MA. Agenesis of the corpus callosum combined with cerebral abnormalities: Clinical and diagnostic features. *Consilium Medicum*. 2024;26(11):767–775. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203032

В обзорных статьях высказываются суждения о наличии гендерных различий в заболеваемости АМТ с преобладанием лиц мужского пола в различных исследуемых группах населения при медиане возраста 33 года [8, 9]. Соотношение мужчин и женщин составляет 2:1 [10, 11]. Однако другие исследователи показали при этой аномалии небольшую разницу в указанном соотношении – 1:0,9 [12].

В МТ анатомически различают 4 основные части: клюв, колено, тело и валик. Нервные тракты из 6 сегментов МТ обеспечивают связь корковых областей между полушариями мозга. Клюв и колено связывают лобную и премоторную области коры ГМ, тело и перешеек соединяют моторную, соматосенсорную и теменную области, а валик интегрирует височную и затылочную кору обоих полушарий [7].

Развитие МТ начинается с 12-й недели беременности, а завершается и распознается к 14–15-й неделе, в то время как валик становится заметным в более позднем периоде – к 18–19-й неделе [7]. По данным магнитно-резонансной трактографии вентральные части МТ, в частности колено, развиваются раньше и более заметны, чем задние [13], что обуславливает более позднюю визуализацию валика, равно как и проведение ультразвукового исследования (УЗИ) ГМ в качестве скрининга агенезии в антенатальном периоде.

Вопросы этиологии АМТ недостаточно изучены. Известно, что ее возникновение обусловлено нарушением процесса нейроразвития. Непосредственные факторы, способствующие развитию данной аномалии, не известны. Ряд авторов выделяют наследственные, экзогенные и эндогенные факторы. Наследственные синдромы, которые часто сочетаются с агенезией, представлены хромосомной аномалией и приводят к анеуплоидии, например трисомия 18, 13, 8, неанеуплоидии – синдромы Айкариди, АпERTA, Люд-

жина–Фринса, а также к другим порокам ГМ – аномалия Киари II, гетеротопия серого вещества, голопроэнцефалия, кольпоцефалия, межполушарные кисты [14–18].

К экзогенным причинам относят наличие сахарного диабета и фенилкетонурии у матери, применение некоторых лекарственных препаратов – салицилатов, метотрексата, статинов, а также ионизирующее излучение [19].

Употребление алкоголя матерью во время беременности является фактором риска развития АМТ и других аномалий центральной нервной системы (ЦНС) [6, 20]. Однако в подавляющем большинстве (70%) случаев причина возникновения остается неизвестной [21].

АМТ может возникать как изолированная аномалия либо в сочетании с другими пороками ГМ или системными аномалиями развития [14, 22].

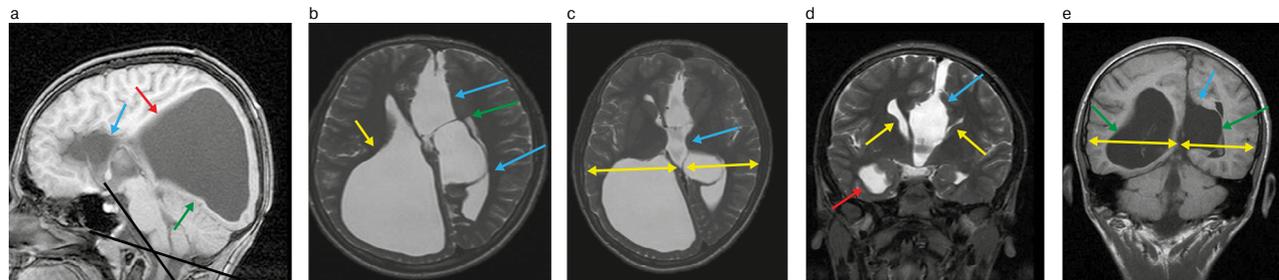
Согласно результатам J. Morris и соавт. (2019 г.), АМТ в 52% случаев встречается как самостоятельная изолированная аномалия, в то время как у 25% пациентов она ассоциирована с другими пороками развития, а у 23% человек носит синдромальный, генетический характер [22].

Клинические проявления АМТ весьма разнообразны и зависят от распространенности поражения (полной или частичной), а также от наличия других внутримозговых пороков развития [23, 24].

По данным авторов, АМТ может сопровождаться нарушениями общего физического и психомоторного развития, формирования и становления речевых навыков, а также различными неврологическими проявлениями – аутизмом, эпилептическими припадками [12, 25, 26].

В литературных источниках указывается, что АМТ сопровождается нарушением координации, зрительной, слуховой памяти, гидроцефалией, различными проявлениями, такими как сенсорные дефициты [27–30].

Рис. 1. Больной Ф., 11 лет. МРТ ГМ: *a* – T1-взвешенное последовательное изображение в сагиттальной плоскости: полное отсутствие МТ (голубая стрелка); anomальная поясная извилина (красная стрелка); порэнцефалическая киста (зеленая стрелка); угол Богарта 140° (черные линии); *b* – T2-взвешенное последовательное изображение в аксиальной плоскости: межполушарная менингеальная киста (голубые стрелки); перегородка межполушарной менингеальной кисты (зеленая стрелка); порэнцефалическая киста (оранжевая стрелка); *c* – T2-взвешенное последовательное изображение в аксиальной плоскости: размеры полушарий большого мозга на уровне III желудочка, справа – 73 мм, слева – 67 мм – наибольшее измерение (желтые стрелки), тело III желудочка (голубая стрелка); *d* – T2-взвешенное последовательное изображение в коронарной плоскости: межполушарная менингеальная киста (голубая стрелка); порэнцефалическая киста (красная стрелка); вертикально расположенные передние рога латеральных желудочков мозга – симптом «шлем викинга» (желтые стрелки); *e* – T1-взвешенное последовательное изображение в коронарной плоскости: межполушарная менингеальная киста (голубая стрелка); латеральные желудочки мозга (зеленые стрелки); асимметрия полушарий большого мозга (желтые стрелки).



Спектр когнитивных нарушений, наблюдаемых у лиц с АМТ, варьирует от глубокого интеллектуального дефицита до нормального интеллекта [31].

Некоторые авторы считают, что изолированная АМТ является безобидным состоянием и часто протекает бессимптомно. Тем не менее тонкие нейропсихологические дефициты могут проявляться в подростковом возрасте, когда формирование МТ завершается и функционально оно становится максимально значимым [24, 28]. В связи с этим все пациенты с АМТ, которым диагноз поставлен в ante- и постнатальном периодах, требуют длительного диспансерного наблюдения с применением обязательного нейропсихологического обследования [14, 28].

Ввиду редкости рассматриваемой патологии, познания практических врачей о неврологических и когнитивных проявлениях рассматриваемой аномалии ограничены, что приводит к снижению качества оказания медицинской помощи этим пациентам, особенно это касается реабилитационных мероприятий [28].

Для диагностики АМТ применяют 2 основных вида нейровизуализации – УЗИ и магнитно-резонансную томографию (МРТ) ГМ с контрастированием в периоды антенатального, постнатального развития и новорожденности [32]. Антенатальная диагностика включает УЗИ, как этап скрининга, начиная с 20-й недели внутриутробного развития и далее у детей в период новорожденности до закрытия большого родничка. Данный метод позволяет выявить ряд признаков, указывающих на АМТ и другие мозговые аномалии [14, 33]. К ним относятся параллельный ход боковых желудочков, кольпоцефалия и расширение III желудочка [32].

В настоящее время МРТ ГМ является методом выбора оценки МТ и наличия других пороков развития ЦНС при постановке диагноза АМТ [32, 34]. При этом методе нейровизуализации описаны специфические признаки структурных нарушений анатомии МТ и других отделов ГМ, которые позволяют выявить различные варианты его поражения [31, 34].

Так, по данным W. Shwe и соавт. (2022 г.), результаты антенатальной диагностики АМТ в 73% случаев подтверждены в первый год после рождения [35].

Именно широкое применение МРТ ГМ позволило увеличить частоту случайного обнаружения АМТ у взрослого населения при отсутствии клинической картины [29].

К перспективным методам диагностики АМТ следует отнести магнитно-резонансную морфометрию и магнитно-резонансную трактографию – уникальные неинвазивные прижизненные методы визуализации проводящих путей ГМ с оценкой их структурной целостности [36].

Цель исследования – представить клинические и диагностические особенности у 4 пациентов с АМТ.

Материалы и методы

В исследование включены 4 пациента. Контингент больных представлен 2 мальчиками в возрасте 11, 12 лет, 13-летней девочкой и 50-летним мужчиной.

Всем больным проведены неврологическое обследование, оценка психического статуса, когнитивных функций, наличия эпилептических и аутистических расстройств.

Для диагностики АМТ, а также ассоциированных с ней различных аномалий развития ГМ применяли МРТ с контрастированием в стандартных режимах. Среди способов нейровизуализации МРТ является методом выбора.

С целью уточнения характера эпилептических проявлений осуществляли электроэнцефалографию (ЭЭГ).

Приведем клинические наблюдения.

Случай 1

Мальчик Ф., 11 лет. Сбор анамнеза затруднен. От его бабушки и из скудной медицинской документации известно, что ребенок родился от первой unplanned беременности в семье хронических алкоголиков. На протяжении всей беременности мать злоупотребляла алкоголем, а впоследствии умерла от хронического алкоголизма.

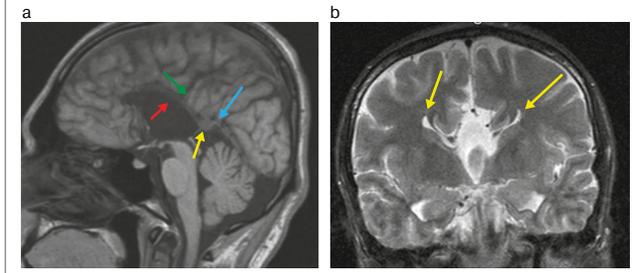
Со слов бабушки, сразу после родов у ребенка появились судороги, проблемы с кормлением, затем приступы эпилепсии, а впоследствии задержка физического и психического развития, по поводу чего мальчик в течение года находился на лечении в детской больнице. Диагноз АМТ поставлен по результатам МРТ ГМ в возрасте 18 мес. Постоянно проводится симптоматическая терапия.

При объективном осмотре ребенок контакту не доступен, речь не членораздельная, не ходит, сам себя не обслуживает, нуждается в постоянном уходе.

Консультирован неврологом. Имеются патологические сгибательные рефлексы: нижний Россолимо, Бехтерева–Менделя, Жуковского–Корнилова и Бехтерева. Данные рефлексы патогномоничны для поражения пирамидного пути. Страдает эпилепсией, приступы случаются до 10–15 раз в месяц, трудно поддаются медикаментозной коррекции. Выполнена ЭЭГ. Достоверных изменений эпилептиформного характера не выявлено.

Выполнена МРТ ГМ с контрастированием. На серии T1–T2-взвешенных томограмм в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях получены изображения ГМ. Отмечается асимметрия полушарий большого мозга D>S, на уровне дна III желудочка размеры составляют: справа – 73 мм, слева – 67 мм, дорсальнее асимметрия более выра-

Рис. 2. Больной Б., 12 лет. МРТ ГМ: а – T1-взвешенное последовательное изображение: в сагиттальной плоскости: отсутствие вентральных отделов МТ (красная стрелка); валик (МТ) и ленточная извилина (желтая стрелка); расширение крыши III желудочка (голубая стрелка); аномальная поясная извилина (зеленая стрелка); б – T2-взвешенное последовательное изображение в коронарной плоскости: симптом «шлем викинга» – поясная извилина вывернута в виде суженных и удлинненных лобных рогов.



жена. МТ и прозрачная перегородка в сагиттальной проекции не визуализируются. Межполушарно в вентральных отделах определяется жидкостное образование размером 101×34×77 мм, компримирует латеральные желудочки. Высокое расположение III желудочка по типу «шлема викинга».

В правой височно-теменно-затылочной области имеется жидкостное образование, связанное с полостью правого латерального желудочка, размером 77×62×84 мм. Определяется аномальная поясная извилина. Визуализируются миелинизированные пучки Пробста. Гиппокамп закруглен на аксиальных срезах. Угол Богарта 140°. Хиазмальная область без особенностей, гипофиз в размерах не увеличен.

Заключение: МРТ-картина полной АМТ и прозрачной перегородки. Межполушарная менингеальная киста типа 2а. Порэнцефалическая киста правой височно-теменно-затылочной области. Признаки платибазии (рис. 1).

Случай 2

Мальчик Б., 12 лет. Жалоб нет. При тщательном сборе анамнеза у матери стало известно, что ребенок рос и развивался соответственно возрасту. Хронических заболеваний нет. Положительный семейный анамнез относительно наследственных заболеваний отсутствует. Каких-либо токсических воздействий, а также инфекций во время беременности мать не отмечает. Употребление алкоголя в этот период отрицает. Успеваемость в школе хорошая. Затруднений в обучении нет. Мальчик успешно занимается боксом. В своей весовой категории он один из лучших спортсменов. При проведении медицинской диспансеризации, с учетом вида спорта, выполнена МРТ ГМ, по результатам которой очаговых и диффузных изменений вещества ГМ не выявлено. В сагиттальной проекции все отделы МТ, кроме валика, не визуализируются. Прозрачная перегородка отсутствует. Имеется расширение крыши III желудочка. Межполушарная борозда спускается вниз до крыши III желудочка. Определяется аномальная поясная извилина.

Визуализируются пучки Пробста. Гиппокамп закруглен в аксиальных срезах. Боковые желудочки имеют параллельный ход, расстояние между ними – 44 мм, III и IV желудочки не расширены.

Передние рога латеральных желудочков имеют вертикальный ход, длина правого и левого составляет 23 и 24 мм соответственно – симптом «шлема викинга».

Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия, не выступая за его пределы.

Заключение: МРТ-картина частичной АМТ с сохранением валика и ленточной извилины (рис. 2, 3).

Больной консультирован неврологом. Физическое развитие – без особенностей, нарушения речи отсутствуют. Признаков неврологического и когнитивного дефицита нет. Выполнена ЭЭГ. Изменений биоэлектрической активности



Рис. 3. Больной Б., 12 лет. МРТ ГМ: T2-взвешенное последовательное изображение в аксиальной плоскости: симптом «гоночного автомобиля» – расширенное расстояние между латеральными желудочками (красные стрелки); миелинизированные пучки Пробста располагаются медиальнее боковых желудочков (желтые стрелки).

не выявлено. Поставлен окончательный диагноз «частичная АМТ, отсутствие прозрачной перегородки».

Случай 3

Больная К., 13 лет. Воспитывается в детском доме с момента рождения. Родители не известны, соответственно, из-за отсутствия информатора собрать достоверный семейный анамнез не представляется возможным. Согласно имеющейся медицинской документации после рождения отмечались трудности с кормлением, отставание в физическом, психическом, речевом развитии, а впоследствии когнитивные нарушения в виде тяжелой умственной отсталости. Страдает эпилепсией с 6 мес с частотой приступов до 6–8 раз в год. Букв не знает, считает до 20. Самостоятельно употребляет пищу и частично обслуживает себя. В 2 года при МРТ ГМ установлена полная АМТ, по поводу чего проводится симптоматическая терапия. В плане динамического наблюдения выполнена МРТ ГМ с контрастированием.

На серии T1–T2-взвешенных томограмм в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях получены изображения ГМ. Очаговых и диффузных изменений вещества ГМ не выявлено.

В срединной сагиттальной проекции МТ и прозрачная перегородка, равно как и комиссуры, не визуализируются. Определяется расширение крыши III желудочка, к которому спускается межполушарная борозда. Имеется аномальная поясная извилина. Медиальная борозда имеет спицеобразную форму.

Визуализируются миелинизированные пучки Пробста. Гиппокамп закруглен в аксиальных срезах.

Боковые желудочки параллельные, ассиметричные, расширены за счет задних рогов в наибольшем измерении: правый – до 35 мм, левый – до 25 мм без перивентрикулярной инфильтрации, III и IV желудочки не расширены.

Передние рога латеральных желудочков имеют вертикальный ход, длина правого и левого составляет 17 и 16 мм соответственно.

Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия, не выступая за его пределы.

Заключение: МРТ-картина полной АМТ и прозрачной перегородки (рис. 4).

Консультирована неврологом, по результатам обследования которого выявлено, что рефлексы не нарушены, имеются выраженные расстройства аутистического спектра, нарушение речевого развития, когнитивный дефицит в виде тяжелой умственной отсталости. При ЭЭГ достоверных изменений эпилептиформного характера не выявлено.

На основании изложенного поставлен окончательный диагноз «сочетанная полная АМТ с агенезией прозрачной перегородки, тяжелая умственная отсталость, ассоциированная с эпилепсией».

Случай 4

Больной П., 50 лет. На момент осмотра жалоб не предъявлял. Из анамнеза и анализа доступной представленной медицинской документации указаний на наличие неврологических, психологических расстройств или психиатри-

Рис. 4. Больная К., 13 лет. МРТ ГМ: *a* – T1-взвешенное последовательное изображение в сагиттальной плоскости: полное отсутствие МТ (голубая стрелка); расширение крыши III желудочка (красная стрелка); аномальная поясная извилина (желтая стрелка); *b* – T2-взвешенное последовательное изображение в коронарной плоскости. Симптом «шлем викинга» – поясная извилина вывернута в виде суженных и удлинненных лобных рогов (голубые стрелки); *c* – T2-взвешенное последовательное изображение в аксиальной плоскости: симптом «гоночного автомобиля» – расширенные латеральные желудочки, правый – до 35 мм, левый – до 25 мм (желтые стрелки).

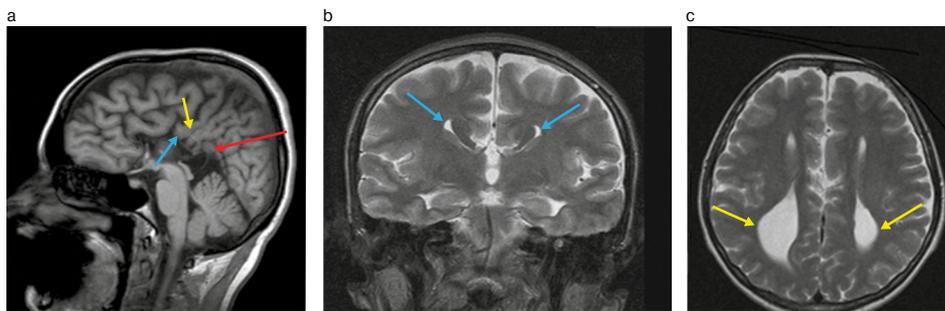
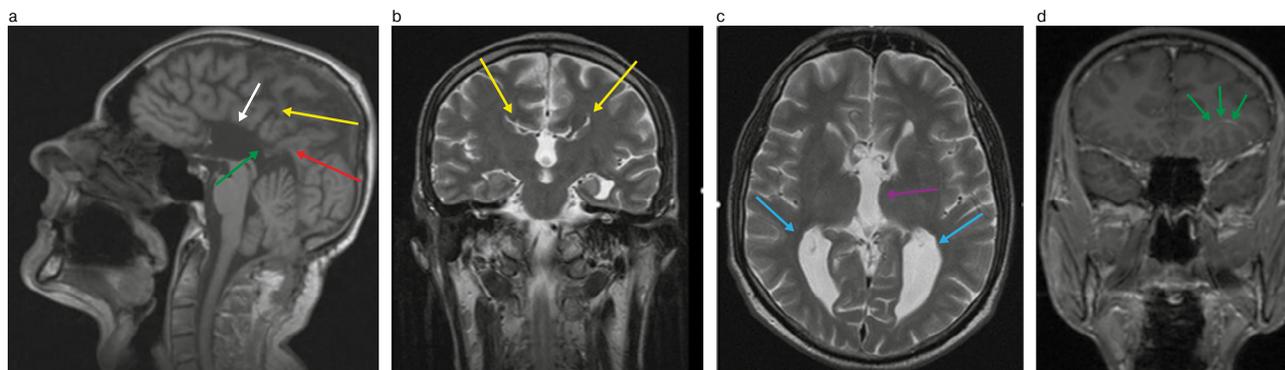


Рис. 5. Больной П., 50 лет. МРТ ГМ: *a* – T1-взвешенное последовательное изображение в сагиттальной плоскости: полное отсутствие МТ (белая стрелка); расширение крыши III желудочка (красная стрелка); аномальная поясная извилина (желтая стрелка); нижний сагиттальный синус (зеленая стрелка); *b* – T2-взвешенное последовательное изображение в коронарной плоскости: симптом «шлем викинга» – поясная извилина вывернута в виде суженных и удлинненных лобных рогов (желтые стрелки); *c* – T2-взвешенное последовательное изображение в аксиальной плоскости. Боковые желудочки мозга расширены за счет задних рогов: справа – 15 мм, слева – до 21 мм (голубые стрелки); III желудочек расширен до 13 мм – симптом «гоночного автомобиля» (розовые стрелки); *d* – T1-взвешенное последовательное изображение в коронарной плоскости с контрастированием. Отмечена венозная аномалия развития лобной доли в виде мальформации (зеленая стрелка).



ческих заболеваний не установлено. С его слов, родился в семье вторым ребенком. Мать алкоголь не употребляла. Наследственных заболеваний в семье у близких родственников нет. Имеет высшее образование. Является начальником цеха крупного предприятия с вредными условиями труда. При проведении углубленной диспансеризации пациенту выполнена МРТ ГМ.

По данным МРТ ГМ срединные структуры не смещены. Очаговых и диффузных изменений вещества ГМ не выявлено.

В сагиттальной проекции выявлено отсутствие МТ. Прозрачная перегородка не определяется. На этом фоне боковые желудочки мозга симметричны, расширены преимущественно за счет задних рогов справа до 16 мм, слева – до 21 мм. Медиальные стенки боковых желудочков параллельны друг другу, III желудочек расширен до 13 мм, располагается между боковыми желудочками.

Длина передних рогов латеральных желудочков справа и слева составляет по 25 мм.

Имеется расширение крыши III желудочка. Межполушарная борозда спускается вниз до крыши III желудочка. Определяется аномальная поясная извилина.

Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия, не выступая за его пределы.

При внутривенном контрастировании отмечается венозная мальформация в левой лобной доле протяженностью <30 мм.

Заключение: МРТ-картина полной АМТ. Отсутствие прозрачной перегородки. Венозная мальформация в левой лобной доле (рис. 5).

Консультирован неврологом. Признаков неврологического и когнитивного дефицита не установлено. Выполнена ЭЭГ. Изменений биоэлектрической активности не выявлено.

Окончательный диагноз «сочетанная полная АМТ с отсутствием прозрачной перегородки и венозной мальформацией в левой лобной доле».

Результаты

Симптомы АМТ могут значительно варьировать и зависят от степени анатомических изменений ее структуры, причем изолированная АМТ часто может протекать бессимптомно. В то же время клиническая картина при полной агенезии, особенно в комбинации с другими церебральными пороками развития, весьма разнообразна. Некоторые из возможных симптомов могут включать задержку общего, психомоторного развития, речи и языковых навыков, эпилептические приступы, а также различные неврологические проявления и нарушения когнитивной способности разной степени выраженности.

Согласно полученным данным бессимптомное течение отмечалось у 12-летнего мальчика и 50-летнего пациента при наличии сочетанной полной АМТ. В первом наблюдении связанная аномалия представлена отсутствием прозрачной перегородки. У мужчины 50 лет в качестве ассоциированных церебральных пороков развития выступают агенезия прозрачной перегородки и венозная мальформация в лобной доле. У 11-летнего мальчика и девочки 13 лет наблюдались выраженные неврологические расстройства в виде поражения пирамидного пути, задержки психоречевого развития, когнитивный дефицит, достигающий глубо-

Таблица 1. Проявления неврологического и когнитивного дефицита у больных с АМТ, n=4

Дефицит	Возраст (лет)			
	11, м.	12, м.	13, ж.	50, м.
Нарушение речи	Есть	Нет	Есть	Нет
Поражение пирамидного пути	Есть	Нет	Нет	Нет
Аутистические расстройства	Нет	Нет	Есть	Нет
Эпилепсия	Есть	Нет	Есть	Нет
Умственная отсталость		Нет		Нет
тяжелая			Есть	
глубокая	Есть			

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: м. – мужской пол, ж. – женский пол.

Таблица 2. Сочетание АМТ с врожденными пороками ЦНС, n=4

Пороки	Возраст (лет)			
	11, м.	12, м.	13, ж.	50, м.
Отсутствие прозрачной перегородки	Да	Да	Да	Да
Межполушарная киста типа 2а	Есть	Нет	Нет	Нет
Порэнцефалическая киста	Есть	Нет	Нет	Нет
Платибазия	Есть	Нет	Нет	Нет
Венозная мальформация лобной доли	Нет	Нет	Нет	Есть

кой и тяжелой степени умственной отсталости, патологии ассоциированы с эпилепсией в обоих случаях (табл. 1).

При изучении структуры аномалии МТ с помощью МРТ в срединной сагиттальной плоскости полная агенезия выявлена у 3 пациентов, а неполная, с сохранением валика, диагностирована у мальчика 12 лет. Согласно полученным данным у всех 4 пациентов с АМТ обнаружено сочетание ее с другими пороками развития ЦНС (табл. 2).

Среди сопутствующих пороков развития ЦНС, который отмечался во всех случаях, самым распространенным является отсутствие прозрачной перегородки. У 50-летнего пациента полная АМТ сочеталась с отсутствием прозрачной перегородки и наличием венозной мальформации в лобной доле слева (см. рис. 5). Максимальное количество внутримозговых пороков развития в количестве 5 выявлено у 11-летнего мальчика. Представленный случай является уникальным, поскольку полная агенезия наблюдалась в комбинации с отсутствием прозрачной перегородки, наличием межполушарной и порэнцефалической кист, а также платибазии. Следует отметить, что при этом у него диагностированы грубые неврологические и когнитивные нарушения, ассоциированные с эпилепсией (см. табл. 1).

В настоящее время основой диагностической нейровизуализации нарушений строения МТ, а также других внутримозговых пороков развития является МРТ ГМ, которая признана методом выбора. Оценка структурных анатомических изменений МТ осуществляется в соответствии с МРТ-семиотикой, многообразие их можно сгруппировать по следующим направлениям:

1) желудочки

- идут параллельно, передние рога и тела боковых желудочков широко расставлены, что придает особую ориентацию – симптом «гоночного автомобиля»;

- передние рога узкие, остроугольные, задние рога часто диспропорционально увеличены (кольпоцефалия), медиальные границы боковых желудочков вогнутые – симптом «шлем викинга», или «голова лося», на коронарных срезах;

- III желудочек расширен и высоко расположен;

Таблица 3. МРТ-семиотика АМТ, собственные данные, n=4

Признаки	Возраст (лет)			
	11, м.	12, м.	13, ж.	50, м.
Отсутствие МТ	–	–	–	–
полное	Да	–	Да	Да
частичное	–	Да	–	–
Спицевидная ориентация извилин на медиальной поверхности полушарий мозга	Есть	Есть	Есть	Есть
Параллельный ход боковых желудочков ГМ с увеличением расстояния между ними	Есть	Есть	Есть	Есть
Высокое расположение III желудочка	Есть	Есть	Есть	Есть
Отсутствие прозрачной перегородки	Да	Да	Да	Да
Кольпоцефалия	Есть	Есть	Есть	Есть
Наличие пучка Пробста	Есть	Есть	Есть	Есть

- спицевидный, радиальный ход борозд и извилин, отходящих от крыши III желудочка;

2) кора ГМ

- пучки Пробста;
- аномальная поясная извилина;

3) лимбическая система

- гипопластические своды;
- гипопластический гиппокамп.

По нашим данным, изложенная МР-семиотика послужила основанием для постановки диагноза АМТ (табл. 3).

Обсуждение

МТ является частью белого вещества ГМ, которое соединяет 2 полушария и участвует в реализации множественных психических функций [37].

АМТ – один из наиболее распространенных врожденных пороков развития ГМ, который представляет собой полное или частичное отсутствие МТ.

По данным нейровизуализации аномалии МТ имеют распространенность в диапазоне 0,3–0,7% с преобладанием у лиц мужского пола [38, 39].

Согласно полученным данным нами выявлены гендерные различия. Так, из представленных на обсуждение 4 пациентов 3 были представителями мужского пола в возрасте 11, 12 и 50 лет.

В настоящее время различают ряд факторов риска, способствующих развитию АМТ, таких как употребление алкоголя матерью в период беременности, фенилкетонурия и сахарный диабет у матери, а также генетические факторы, представленные синдромами, передающимися по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типам [20, 40].

Факторы риска развития АМТ мало изучены, однако одним из важных факторов окружающей среды является фетальный алкогольный синдром [41].

Среди представленных пациентов у мальчика 11 лет мать злоупотребляла алкоголем во время беременности, а впоследствии умерла от хронического алкоголизма. У него выявлена полная АМТ в совокупности с 5 различными пороками ЦНС. Описанный нами случай позволяет расценивать употребление матерью алкоголя в период беременности как причинно-следственную связь риска возникновения множественных церебральных пороков развития.

Наряду с изолированным вариантом агенезии МТ может быть связана с другими мозговыми или экстракраниальными пороками внутриутробного развития, причем сочетанные врожденные аномалии встречаются чаще [42].

В своем исследовании К. Marathu и соавт. (2024 г.) представили 10-летние результаты ретроспективного исследования МРТ плода у беременных женщин с целью диагностики АМТ и сопутствующих аномалий. При этом чаще всего выявлялась полная агенезия – у 79,1%, гипоплазия – у 12,5%, тогда как дисплазия и сочетание гипоплазии с дисплазией наблюдались с одинаковой частотой, составляя 4,2%. Изолированный вариант АМТ диагностирован у 17% пациентов, в то время как в большинстве (83%) случаев она сочеталась с другими внутримозговыми пороками развития или системными аномалиями [17].

Во всех 4 описанных нами случаях наблюдалась АМТ в сочетании с другими врожденными пороками ГМ, причем по 2 из них диагностированы у 2 пациентов – 12-летнего мальчика и 13-летней девочки, 3 порока обнаружены у мужчины 50 лет, а 5 врожденных аномалий, описанных далее, – у 11-летнего мальчика.

Межполушарная киста, наряду с АМТ, является одной из самых распространенных врожденных пороков развития ЦНС [15, 43]. Существует несколько классификаций такого сочетания. Самой используемой среди них является классификация, предложенная А. Barkovich (2001 г.), согласно которой выделяют 2 основных типа. Кисты 1-го типа сообщаются с боковыми или III желудочками, а кисты 2-го типа носят локальный характер, без связи с желудочковой системой [15].

У 11-летнего пациента с полной АМТ нами диагностирована межполушарная киста типа 2a размером 101×34×77 мм, не связанная с желудочковой системой.

Прозрачная перегородка простирается от рострума, колена и передней части тела МТ до свода. Она разделяет передние рога боковых желудочков и имеет два слоя, которые сращены друг с другом [44]. Отсутствие прозрачной перегородки относится к врожденным внутримозговым аномалиям и редко бывает изолированным. Чаще всего отсутствие ее также наблюдается в сочетании с другими аномалиями, в частности с АМТ.

У всех 4 пациентов, представленных в статье, по поводу АМТ по данным МРТ ГМ отмечено отсутствие прозрачной перегородки.

Платибазия относится к врожденным нарушениям развития основания черепа. Термин «платибазия» впервые применил в 1857 г. Рудольф Вирхов. Причинами ее развития являются генетическая детерминированность и различные тератогенные факторы: радиационное излучение, курение, ряд лекарственных препаратов, включая употребление алкоголя матерью во время беременности, перенесенные инфекции [45]. При платибазии происходит увеличение угла Богарта [46].

Мы наблюдали полную АМТ у 11-летнего пациента, ассоциированную с платибазией, причем величина угла Богарта составила 140°.

Порэнцефалическая киста – редкое врожденное заболевание, поражающее ЦНС, которая представляет собой полость внутри полушария ГМ с гладкой стенкой. Этиопатогенез четко не определен. Одной из причин является употребление алкоголя матерью во время беременности.

Признаки и симптомы часто проявляются уже на первом году жизни в виде спастичности и судорог с последующим нарушением речи, интеллектуальной отсталостью [47].

Мы наблюдали порэнцефалическую кисту в виде полости в правой височно-теменно-затылочной области при полной АМТ у 11-летнего мальчика размером 77×84×62 мм, сообщающейся с правым боковым желудочком.

Клинические симптомы агенезии весьма разнообразны и переменны, выраженность которых зависит от степени нарушения структуры МТ и различных отделов ГМ. В ряде случаев полная изолированная агенезия может протекать бессимптомно, что может привести к запоздалой диагностике, а клинические проявления, если они есть, носят сглаженный характер [48]. При частичной агенезии большие

могут иметь нормальный интеллект с наличием минимальных когнитивных нарушений. Агенезия, ассоциированная с другими пороками развития ЦНС, носит разнонаправленный характер, что может привести к множественным неврологическим и когнитивным дефицитам различной степени выраженности, включая социальные и поведенческие аспекты [12, 49].

Тем не менее в литературе описаны случаи нормального развития общего интеллекта в постнатальном периоде. Так, Р. Guadarrama-Ortiz и соавт. (2020 г.) описали случай полной АМТ у мальчика 8 лет с диагнозом, поставленным в антенатальном периоде с помощью УЗИ и МРТ. В раннем детстве никаких нейропсихиатрических расстройств или умственной отсталости у него не отмечалось. В возрасте 4 лет по данным МРТ ГМ подтверждена полная АМТ. По результатам объективного обследования признаков неврологического и когнитивного дефицита не выявлено. Коэффициент интеллекта соответствовал возрастным нормам [27].

АМТ обычно диагностируется в течение первых 2 лет жизни еще без выраженных нейропсихических проявлений. Изначально симптомы этого порока включают судороги, затем появляются проблемы с кормлением, а также задержка психомоторного развития общего характера, как правило, тяжелой степени.

В молодом возрасте клинические симптомы в виде неврологического и когнитивного дефицита носят более легкий характер. В более позднем периоде жизни АМТ диагностируется как случайная находка при применении методов нейровизуализации.

Мы наблюдали яркие клинические проявления неврологического и когнитивного дефицита у 11-летнего мальчика в виде поражения пирамидных путей и наличия глубокой умственной отсталости, а также выраженные аутистические расстройства и тяжелую умственную отсталость у девочки 13 лет. Оба случая ассоциированы с эпилепсией.

Согласно полученным данным бессимптомное течение заболевания нами отмечено в 2 случаях – у 12-летнего мальчика и 50-летнего мужчины – при частичной АМТ у мальчика и полной АМТ у мужчины, ассоциированных с другими аномалиями развития ЦНС.

Во втором наблюдении отсутствовала прозрачная перегородка, а в четвертом – у мужчины 50 лет – наряду с агенезией диагностирована венозная мальформация в левой лобной доле и отсутствие прозрачной перегородки.

В зависимости от выраженности симптомов выделяют группу пациентов с синдромальной АМТ, включая наличие тяжелой когнитивной и интеллектуальной инвалидности. Наряду с этим у них могут быть видимые проявления внутримозговых и внемозговых пороков развития, а также прогрессирующие неврологические и системные симптомы [50].

За последние годы растет количество публикаций, свидетельствующих о возможности развития нейропсихиатрических проявлений при АМТ, таких как бред, галлюцинации, шизофрения, эпилепсия, униполярная и биполярная депрессия и психоз, особенно при изолированном варианте [27, 51]. При этом в литературе имеются указания на наличие корреляционной зависимости между ними [8].

М. Ghavipisheh и соавт. (2023 г.) описали пациентку 28 лет с полной АМТ с диагнозом «шизофрения». В пренатальном периоде каких-либо факторов риска не наблюдалось. Семейный анамнез, включая употребление алкоголя и наркотиков, был отрицательным. Родители отмечали судороги в подростковом возрасте, которые купировали лекарственной терапией. Психические расстройства расценивали как шизофрению. Выполнена МРТ ГМ, по результатам которой выявлены признаки полной АМТ [26].

Предложены различные классификации АМТ, в основу которых положены анатомические или функциональные признаки [18, 31, 52].

Различают полную агенезию, гипоплазию без дисплазии, дисплазию и гипоплазию с дисплазией. Полная агенезия характеризуется отсутствием МТ в сагиттальной плоскости [31].

Р. Наппа и соавт. (2011 г.) усовершенствовали классификацию аномалий МТ в кровнородственных семьях, основанную на результатах срединной сагиттальной МРТ ГМ, согласно которой они выделяют 3 основных класса аномалий МТ, таких как:

- 1) полная агенезия, которая характеризуется полным отсутствием МТ;
- 2) гипоплазия с незавершенным формированием;
- 3) дисгенезия – дефектное развитие.

В свою очередь, различают 3 подтипа гипоплазии.

1. Гипоплазия без дисплазии. Имеется генерализованная гипоплазия на всем протяжении с сохранением морфологии МТ.

2. Гипоплазия и укорочение заднего отдела МТ в виде «яблочного огрызка».

3. Агенезия средней и задней части МТ с сохранением переднего отдела, при которой МТ имеет внешние морфологические нарушения при отсутствии признаков гипогенезии, что представляет собой так называемый передний остаток.

Авторы выделяют также гипоплазию с дисплазией и нарушением общей анатомической формы, которая представлена 2 подтипами морфологических изменений – так называемым полосатым и перекрученным, с явным перегибом в одном или нескольких местах [31].

В обсуждаемых случаях диагноз АМТ поставлен в постнатальном периоде, во всех случаях – с помощью МРТ. Полная агенезия диагностирована у 3 пациентов, частичная – у 1, с отсутствием 3 отделов МТ с сохранением валика.

Пренатальная диагностика АМТ осуществляется в основном с помощью УЗИ с 18-й по 22-ю неделю беременности, которая позволяет установить полный или частичный дефект, и МРТ [47]. МРТ плода позволяет лучше визуализировать МТ [53]. Так, К. Marathu и соавт. (2024 г.) считают, что применение МРТ для целей нейровизуализации плода является ценным альтернативным методом выявления различных вариантов аномалии белого вещества ГМ на антенатальном этапе [17].

В постнатальном периоде с целью окончательной постановки диагноза используют комплексное обследование по системам, включая МРТ ГМ [51]. Кроме того, применяется генетическое исследование околоплодных вод [54].

Среди различных методов медицинской визуализации, которые применяются для диагностики АМТ, МРТ является методом выбора. На срединной сагиттальной, аксиальной и коронарных проекциях выделяют следующие характерные признаки, свидетельствующие о наличии данного порока развития:

1) особая ориентация лобных и затылочных рогов бокового желудочка, получившая название симптома «гоночного автомобиля»;

2) на коронарных проекциях лобные рога имеют вертикальный ход, что обеспечивает формирование симптома «шлем викинга», или «голова лося»;

3) сагиттальная проекция имеет внешний вид в виде солнечных лучей за счет извилин, расходящихся радиально от желудочков мозга из-за отсутствия МТ;

4) каплевидные боковые желудочки кажутся параллельными друг другу на увеличенном расстоянии;

5) наличие кольцецефалии – расширения треугольников и затылочных рогов;

6) высоко расположенный III желудочек;

7) наличие распространенного белого вещества (пучков Пробста) [27, 34].

Указанная семиотика позволяет оценить состояние желудочков, различных отделов ГМ, а также лимбической системы, составляющих основу постановки диагноза АМТ.

Вентрикуломегалия, кольцецефалия, наличие пучков Пробста и отсутствие прозрачной перегородки являются вторичными признаками по отношению к аномалии МТ.

Заключение

В клинической практике АМТ встречается редко. Согласно полученным данным отмечается преобладание лиц мужского пола – соотношение мужчин к женщинам составляет 3:1.

Клиническая картина полной агенезии многолика: от бессимптомного течения с нормальным развитием интеллекта и отсутствием неврологического дефицита у 2 пациентов до тяжелой и глубокой умственной отсталости с наличием множественных неврологических дефицитов, ассоциированных с эпилепсией с социальными и поведенческими проблемами, у 2 человек. По данным исследования во всех случаях выявлена полная АМТ.

Среди способов нейровизуализации МРТ является методом выбора диагностики АМТ и связанных с ней других структурных аномалий ГМ. Увеличение частоты обнаружения агенезии обусловлено широким внедрением в клиническую практику МРТ ГМ при наличии общей мозговой симптоматики. При этом МРТ-семиотика по оценке желудочков, коры и лимбической системы ГМ составляет основу постановки диагноза агенезии. У 3 человек диагностирована полная АМТ, а у 1 пациента – частичная АМТ с сохранением валика.

У всех больных отмечалось сочетание агенезии с другими внутримозговыми пороками развития ГМ, такими как отсутствие прозрачной перегородки, межполушарная киста, платигазия, порэнцефалическая киста и венозная мальформация. Наличие 2 аномалий развития выявлено у 2 пациентов – у мальчика 12 лет и девочки 13 лет, 3 порока диагностированы у 50-летнего мужчины, а 5 различных аномалий ГМ – у 11-летнего мальчика.

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. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов, а также согласие взрослого пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. The authors obtained the written consent of the patients' legal representatives as well as consent of the adult patient for the analysis and publication of medical data and photographs.

Литература/References

1. Weise J, Heckmann M, Bahlmann H, et al. Analyses of pathological cranial ultrasound findings in neonates that fall outside recent indication guidelines: results of a population-based birth cohort: survey of neonates in Pommerania (SNIp-study). *BMC Pediatr.* 2019;19(1):476. DOI:10.1186/s12887-019-1843-6

2. Милованова О.А., Тараканова Т.Ю., Проничева Ю.Б., и др. Агенезия мозолистого тела, ассоциированная с наследственными синдромами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;10(2):62-7 [Milovanova OA, Tarakanova TYu, Pronicheva YuB, et al. Agenesis of the corpus callosum associated with hereditary syndromes. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;10(2):62-7 (in Russian)].
3. Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M, et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(19):2501-11. DOI:10.1002/ajmg.a.32476
4. Jeret JS, Serur D, Wisniewski K, Fisch C. Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr Neurosci*. 1985;12(2):101-3. DOI:10.1159/000120229
5. Grogono JL. Children with agenesis of the corpus callosum. *Dev Med Child Neurol*. 1968;10(5):613-6. DOI:10.1111/j.1469-8749.1968.tb02944.x
6. Kumar P, Burton B. Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management. 2007.
7. De León Reyes NS, Bragg-Gonzalo L, Nieto M. Development and plasticity of the corpus callosum. *Development*. 2020;147(18):dev189738. DOI:10.1242/dev.189738
8. Popoola O, Olayinka O, Azizi H, et al. Neuropsychiatric Manifestations of Partial Agenesis of the Corpus Callosum: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Psychiatry*. 2019;2019:5925191. DOI:10.1155/2019/5925191
9. Nagwa S, Saran S, Sharma Y, Kharbanda A. Imaging features of complete agenesis of corpus callosum in a 3-year-old child. *Sudan J Paediatr*. 2018;18(2):69-71. DOI:10.24911/SJP.106-1523336915
10. Gaillard F, Walizai T, Campos A, et al. Dysgenesis of the corpus callosum. Reference article. Radiopaedia.org. DOI:10.53347/rID-864. Accessed: 18.10.2024.
11. Smith CJ, Smith ZG, Rasool H, et al. Unravelling the Clinical Co-Morbidity and Risk Factors Associated with Agenesis of the Corpus Callosum. *J Clin Med*. 2023;12:3623. DOI:10.3390/jcm12113623
12. Kier EL, Truwit CL. The normal and abnormal genu of the corpus callosum: an evolutionary, embryologic, anatomic, and MR analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(9):1631-41.
13. Das JM, Geetha R. Corpus Callosum Agenesis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540986>. Accessed: 18.10.2024.
14. Mahmoud Q. Agenesis of the corpus callosum with interhemispheric cyst. Case study. Radiopaedia.org. DOI:10.53347/rID-171818. Accessed: 18.10.2024.
15. Barkovich AJ, Simon EM, Walsh CA. Callosal agenesis with cyst: a better understanding and new classification. *Neurology*. 2001;56(2):220-7. DOI:10.1212/wnl.56.2.220
16. Ho M, Walizai T, Campos A, et al. Porencephaly. Reference article. Radiopaedia.org. DOI:10.53347/rID-7281. Accessed: 18.10.2024.
17. Marathu KK, Vahedifard F, Kocak M, et al. Fetal MRI Analysis of Corpus Callosal Abnormalities: Classification, and Associated Anomalies. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(4). DOI:10.3390/diagnostics14040430
18. Аминофф М.Дж., Гринберг Д.А., Саймон Р.П. Клиническая неврология. М.: МЕДпресс-информ, 2009 [Aminoff MDzh, Grinberg DA, Saimon RP. Klinicheskaja nevrologija. Moscow: MEDpress-inform, 2009 (in Russian)].
19. Sowell ER, Mattson SN, Thompson PM, et al. Mapping callosal morphology and cognitive correlates: effects of heavy prenatal alcohol exposure. *Neurology*. 2001;57(2):235-44. DOI:10.1212/wnl.57.2.235
20. Tang PH, Bartha AI, Norton ME, et al. Agenesis of the corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(2):257-63. DOI:10.3174/ajnr.A1331
21. Stevenson RE, Hall JG. Human Malformations and Related Anomalies. NY: Oxford University Press, 2006.
22. Morris JK, Wellesley DG, Barisic I, et al. Epidemiology of congenital cerebral anomalies in Europe: a multicentre, population-based EUROCAT study. *Arc Dis Child*. 2019;104(12):1181-7. DOI:10.1136/archdischild-2018-316733
23. Brown WS, Paul LK. The Neuropsychological Syndrome of Agenesis of the Corpus Callosum. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019;25(3):324-30. DOI:10.1017/S135561771800111X
24. Mitchell TN, Free SL, Williamson KA, et al. Polymicrogyria and absence of pineal gland due to PAX6 mutation. *Ann Neurol*. 2003;53(5):658-3. DOI:10.1002/ana.10576
25. Милованова О.А., Тараканова Т.Ю., Проничева Ю.Б., и др. Агенезия мозолистого тела, ассоциированная с наследственными синдромами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(2):62-7 [Milovanova OA, Tarakanova TYu, Pronicheva YuB, et al. Agenesis of the corpus callosum associated with hereditary syndromes. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(2):62-7 (in Russian)].
26. Ghavipisheh M, Jahromi LR, Ahrari I, Jahromi MG. Complete agenesis of corpus callosum with a rare neuropsychiatric presentation: A case report. *Radiol Case Rep*. 2023;18(4):1442-45. DOI:10.1016/j.radcr.2023.01.031
27. Guadarrama-Ortiz P, Choreño-Parra JA, de la Rosa-Arredondo T. Isolated agenesis of the corpus callosum and normal general intelligence development during postnatal life: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):28. DOI:10.1186/s13256-020-2359-2
28. Bhattacharyya R, Sanyal D, Chakraborty S, Bhattacharyya S. A case of corpus callosum agenesis presenting with recurrent brief depression. *Indian J Psychol Med*. 2009;31(2):92-5. DOI:10.4103/0253-7176.63580
29. Doherty D, Tu S, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Health-related issues in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Child Care Health Dev*. 2006;32(3):333-42. DOI:10.1111/j.1365-2214.2006.00602.x
30. Des Portes V, Rolland A, Velazquez-Dominguez J, et al. Outcome of isolated agenesis of the corpus callosum: A population-based prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(1):82-92. DOI:10.1016/j.ejpn.2017.08.003
31. Hanna RM, Marsh SE, Swistun D, et al. Distinguishing 3 classes of corpus callosal abnormalities in consanguineous families. *Neurology*. 2011;76(4):373-82. DOI:10.1212/WNL.0b013e318208f492
32. Neal JB, Filipi CG, Mayeux R. Morphometric variability of neuroimaging features in children with agenesis of the corpus callosum. *BMC Neurol*. 2015;15:116. DOI:10.1186/s12883-015-0382-5
33. Severino M, Tortora D, Reid C, et al. Imaging characteristics and neurosurgical outcome in subjects with agenesis of the corpus callosum and interhemispheric cysts. *Neuroradiology*. 2022;64(11):2163-17. DOI:10.1007/s00234-022-02990-1
34. Cherian EV, Shenoy KV, Bukelo MJ, Thomas DA. Racing car brings tear drops in the moose. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. DOI:10.1136/bcr-2012-008165
35. Shwe WH, Schlatteer SD, Williams J, et al. Outcome of Agenesis of the Corpus Callosum Diagnosed by Fetal MRI. *Pediatr Neurol*. 2022;135:44-51. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2022.07.007
36. Никогосова А.К., Ростовцева Т.М., Берегов М.М., и др. Магнитно-резонансная трактография: возможности и ограничения метода, современный подход к обработке данных. *Медицинская визуализация*. 2022;26(3):132-48 [Nikogosova AK, Rostovtseva TM, Beregov MM, et al. Magnetic resonance tractography: possibilities and limitations, modern approach to data processing. *Medical Visualization*. 2022;26(3):132-48 (in Russian)]. DOI:10.24835/1607-0763-1064
37. David AS, Wacharasindhu A, Lishman WA. Severe psychiatric disturbance and abnormalities of the corpus callosum: review and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(1):85-93. DOI:10.1136/jnnp.56.1.85
38. Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol*. 2006;34(3):186-93. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.008
39. Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, et al. Isolated corpus callosum agenesis: a ten-year follow-up after prenatal diagnosis (how are the children without corpus callosum at 10 years of age?). *Prenat Diagn*. 2012;32(3):277-83. DOI:10.1002/pd.3824
40. Osbun N, Li J, O'Driscoll MC, et al. Genetic and functional analyses identify DISC1 as a novel callosal agenesis candidate gene. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(8):1865-76. DOI:10.1002/ajmg.a.34081
41. Morton PD, Ishibashi N, Jonas RA. Neurodevelopmental Abnormalities and Congenital Heart Disease: Insights Into Altered Brain Maturation. *Circ Res*. 2017;120(6):960-77. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.309048
42. Pashaj S, Merz E. Detection of Fetal Corpus Callosum Abnormalities by Means of 3D Ultrasound. *Ultraschall Med*. 2016;37(2):185-94. DOI:10.1055/s-0041-108565
43. Radzwicki T, Campos A, Mahmoud Q, et al. Interhemispheric cyst. Reference article. Radiopaedia.org. DOI:10.53347/rID-15526. Accessed: 18.10.2024.
44. Winter T, Toscano MM. Proper latin terminology for the cavum septi pellucidi. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(6):W1170. DOI:10.2214/AJR.11.7152
45. Gaillard F, Iqbal S, Sharma R, et al. Platybasia. Reference article. Radiopaedia.org. DOI:10.53347/rID-1892
46. Новикова Л.Б., Акопян А.П., Гайнанов А.Ф. Краниовертебральные аномалии в амбулаторной практике невролога. Архивная копия от 19.05.2011 на Wayback Machine [Novikova LB, Akopian AP, Gainanov AF. Kraniovertebralnye anomalii v ambulatornoj praktike nevrologa. Arkhivnaia kopija ot 19.05.2011 na Wayback Machine (in Russian)].
47. Falchek SJ, duPont AI. Malformed Cerebral Hemispheres. Reviewed/Revised. Available at: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-neurologic-anomalies/malformed-cerebral-hemispheres>. Accessed: 18.10.2024.
48. Dong X, Bai C, Nao J. Clinical and radiological features of Marchiafava-Bignami disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(5):e9626. DOI:10.1097/MD.0000000000009626
49. Paul LK, Brown WS, Adolphs R, et al. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(4):287-99. DOI:10.1038/nrn2107
50. Sztrihla L. Spectrum of corpus callosum agenesis. *Pediatr Neurol*. 2005;32(2):94-101. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.007
51. Neupane H, Adhikari S, Dhungana S. Complete agenesis of the corpus callosum in paranoid schizophrenia-a case report. *Clin Case Rep*. 2021;9(10):e04911. DOI:10.1002/ccr3.4911
52. Santo S, D'Antonio F, Homfray T, et al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(5):513-21. DOI:10.1002/uog.12315
53. Manor C, Rangasami R, Suresh I, Suresh S. Magnetic Resonance Imaging Findings in Fetal Corpus Callosal Developmental Abnormalities: A Pictorial Essay. *J Pediatr Neurosci*. 2020;15(4):352-5. DOI:10.4103/jpn.JPN_174_19
54. Palmer EE, Mowat D. Agenesis of the corpus callosum: a clinical approach to diagnosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166C(2):184-97. DOI:10.1002/ajmg.c.31405

Статья поступила в редакцию /

The article received:

25.10.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

27.11.2024



OMNIDOCTOR.RU

Распространенность и структура нарушений сна в неврологическом, психиатрическом и соматическом стационарах

Д.С. Петелин✉, А.О. Головатюк, Б.А. Волель, М.Ю. Бровко, О.Ю. Сорокина, Д.В. Трошина, Д.О. Рожков, Н.М. Буланов, П.С. Соколова, М.Г. Полуэктов

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

Аннотация

Обоснование. В настоящий момент известно, что структура нарушений сна, а также частота жалоб на нарушение сна, разнятся у людей, страдающих заболеваниями различного профиля. Немаловажными факторами, влияющими на развитие нарушений сна, являются эмоциональные и поведенческие особенности, различающиеся в зависимости от направленности заболевания.

Цель. Сравнить распространенность нарушений сна в зависимости от профиля заболевания и оценить эмоциональные и психологические факторы, оказывающие влияние на нарушения сна.

Материалы и методы. Всего в исследовании участвовали 300 пациентов: 100 пациентов из неврологического стационара, 100 – из психотерапевтического, 100 – из пульмонологического. Для оценки качества сна использовались данные Питтсбургского индекса качества сна, для оценки личностных и эмоциональных факторов – данные шкалы тревоги Спилбергера, 5-факторного опросника личности, анкеты по оценке копинг-стратегий (стратегии преодоления).

Результаты. Больные из группы психотерапевтического профиля чаще предъявляли жалобы на нарушения сна в целом и имели средний балл Питтсбургского индекса качества сна выше, чем пациенты из неврологического и соматического стационаров. В группе пациентов неврологического профиля чаще наблюдались нарушения сна вследствие громкого храпа, у пациентов соматического профиля чаще выявлялось пробуждение из-за нарушения дыхания во сне. Факторы ситуационной и личностной тревожности оказали влияние на структуру нарушений сна вне зависимости от профиля заболевания.

Заключение. Использование различных копинг-стратегий в наибольшей степени оказывает влияние на наличие нарушений сна в группе пациентов соматического профиля, в меньшей степени – в группе неврологического профиля.

Ключевые слова: психиатрия, сомнология, Питтсбургский индекс качества сна, тревога, инсомния

Для цитирования: Петелин Д.С., Головатюк А.О., Волель Б.А., Бровко М.Ю., Сорокина О.Ю., Трошина Д.В., Рожков Д.О., Буланов Н.М., Соколова П.С., Полуэктов М.Г. Распространенность и структура нарушений сна в неврологическом, психиатрическом и соматическом стационарах. *Consilium Medicum*. 2024;26(11):776–781. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203022

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence and structure of sleep disorders in neurological, psychiatric and somatic hospitals

Dmitry S. Petelin✉, Andrey O. Golovatyuk, Beatrice A. Volel, Mikhail Yu. Brovko, Olga Yu. Sorokina, Daria V. Troshina, Dmitri O. Rozhkov, Nikolay M. Bulanov, Paraskovya S. Sokolova, Mikhail G. Poluektov

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

Abstract

Background. Today it is well known that the structure of sleep disorders and frequency of complaints about sleep disorders depend on the diseases profile. Emotional and behavioral features of patients with different disease profile are important factors affecting the development of sleep disorders. **Aim.** To estimate difference of sleep disorders according to the profile of the disease and to assess the emotional and psychological factors that may influence sleep disorders.

Materials and methods. A total of 300 patients participated in the study: 100 from every department (neurological, psychiatric and pulmonological). To assess the quality of sleep Pittsburgh Sleep Quality Index was used; data from the Spielberger anxiety scale, a 5-factor personality questionnaire, and a questionnaire for evaluating coping strategies (coping strategies) were used to assess personal and emotional factors.

Results. Patients from the psychotherapeutic group appeared to be more likely to complain of sleep disorders in general. They also had an average Pittsburgh Sleep Quality Index score higher than patients from neurological and somatic hospitals. In the group of patients with a neurological profile loud snoring is more often reason for sleep disturbing. Awakenings due to difficulties in breathing were more often detected in the group of somatic profile. Situational and personal anxiety influenced the structure of sleep disorders regardless of the disease profile.

Conclusion. The use of various coping strategies has the greatest impact on the presence of sleep disorders in the group of patients with a somatic profile, to a lesser extent – in the group of neurological profile.

Keywords: psychiatry, somnology, Pittsburgh sleep quality index, anxiety, insomnia

For citation: Petelin DS, Golovatyuk AO, Volel BA, Brovko MYu, Sorokina OYu, Troshina DV, Rozhkov DO, Bulanov NM, Sokolova PS, Poluektov MG. Prevalence and structure of sleep disorders in neurological, psychiatric and somatic hospitals. *Consilium Medicum*. 2024;26(11):776–781. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203022

Информация об авторах / Information about the authors

✉Петелин Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент каф. психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: petelinhome1@yandex.ru

✉Dmitry S. Petelin – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: petelinhome1@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2228-6316

Введение

В настоящий момент известно, что заболевания самого различного профиля могут сопровождаться расстройствами сна, что приводит к ухудшению качества жизни больных и неблагоприятному прогнозу. Например, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) расстройства сна по типу инсомнии встречаются у 33% пациентов по сравнению с 21% в контрольной группе. В качестве возможных причин рассматривались респираторные симптомы во время сна (кашель и повышенная продукция мокроты), употребление или, напротив, отмена никотина, гипоксия, повышенная симпатическая активность, повышение уровня тревоги и/или депрессии, использование теофиллина. В исследовании R. Budhiraja и соавт. (2015 г.) также показано, что частота встречаемости синдрома беспокойных ног при ХОБЛ в 3 раза выше, чем в общей популяции, однако неясно, чем обусловлены такие различия [1].

У больных с нарушениями психики расстройства сна инсомнического характера встречаются еще чаще. При депрессивных расстройствах они входят в критерии диагноза, а распространенность нарушений сна среди таких пациентов достигает 90% [2]. У пациентов с шизофренией инсомния может встречаться в любой стадии заболевания: в продромальном периоде, в первом эпизоде, во время острого рецидива и даже в стадии стойкой ремиссии. Показано, что наличие инсомнии сопряжено со степенью нарушения когнитивных функций при этом заболевании. У больных шизофренией часто встречаются расстройства циркадианного ритма сон-бодрствование, которые могут быть связаны со снижением чувствительности к свету, расстройством секреции мелатонина и дисфункцией супрахиазматических ядер гипоталамуса. В исследовании T. Overbeek и соавт. показано, что паническое расстройство сопровождается инсомнией: 67% в сравнении с 20% в общей популяции [3].

У больных неврологического профиля тип преобладающего расстройства сна определяется нозологической формой поражения нервной системы. При эпилепсии часто встречаются расстройства сна инсомнического характера. Это справедливо и для пациентов с головными болями (до 86% больных), в этой группе также встречается синдром обструктивного апноэ сна, который может приводить к возникновению или учащению головных болей [4]. Расстройства циркадианного ритма сон-бодрствование встречаются у 40% пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера. У 70% больных этим недугом также выявляется синдром обструктивного апноэ сна, являющийся фактором худшего прогноза [5]. При болезни Паркинсона наиболее частым расстройством сна является инсомния (в 80% случаев), у них также часто встречаются и расстройства бодрствования – избыточная дневная сонливость (50% пациентов) и эпизоды непреднамеренного засыпания за рулем (23% случаев). В этих случаях отмечено снижение содержания орексина (активирующего нейромедиатора) в спинномозговой жидкости [6].

Целью работы явилось изучение распространенности нарушений сна при различных формах патологии и оценка относительной роли психологических факторов в развитии этих расстройств.

Материалы и методы

В период с сентября 2017 по март 2018 г. проведен сплошной опрос пациентов, находившихся на лечении в Университетской клинической больнице №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в следующих отделениях: неврологическом, отделении пульмонологии и психотерапевтическом. Для этого сформирован протокол, включавший вопросы из: опросника качества сна Питтсбургского университета (Питтсбургский

Информация об авторах / Information about the authors

Головатюк Андрей Олегович – врач-невролог Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Волель Беатриса Альбертовна – д-р мед. наук, дир. Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Бровко Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, проректор по международной деятельности ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Сорокина Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, зав. психотерапевтическим отд-нием Университетской клинической больницы №3 Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Трошина Дарья Викторовна – канд. мед. наук, специалист по научно-методической работе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Рожков Дмитрий Олегович – глав. врач Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Буланов Николай Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Соколова Праксодья Сергеевна – студентка Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Полуэктов Михаил Гурьевич – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии, зав. отд-нием медицины сна Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Andrey O. Golovatyuk – neurologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-6304-3479

Beatrice A. Volel – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1667-5355

Mikhail Yu. Brovko – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-0023-2701

Olga Yu. Sorokina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-8863-8241

Daria V. Troshina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5046-6699

Dmitri O. Rozhkov – Chief doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0951-5284

Nikolay M. Bulanov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3989-2590

Paraskovya S. Sokolova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7428-1464

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

индекс качества сна – ПИКС) [7], шкалы тревоги Спилбергера [8], 5-факторного опросника личности [9], анкеты по оценке копинг-стратегий (стратегии преодоления – модели поведения, используемые для преодоления кризисных ситуаций) [10]. По достижении целевого числа в 100 пациентов из каждого отделения опрос прекращался.

Всего таким образом обследованы 300 больных (110 мужчин, 190 женщин, средний возраст – 49,8±16,8 года). Среди 100 больных неврологического отделения (32 мужчины, 68 женщин, средний возраст – 55,7±16,7 года) фигурировали следующие формы патологии: дисциркуляторная энцефалопатия (20 случаев), люмбалгия (16 случаев), первичные головные боли (12 случаев), полинейропатии, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз (по 6 случаев), болезнь моторного нейрона, мононейропатии (по 5 случаев), миастения (4 случая), эпилепсия (3 случая), паразитоз неясной этиологии, болезнь Фабри, фронтотемпоральная атрофия (по 2 случая), болезнь Вильсона–Коновалова, последствия детского церебрального паралича, последствия черепно-мозговой травмы, панические атаки, пароксизмальная миоплегия, тазовые боли, последствия серозного менингита, эссенциальный тремор, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, нарколепсия, нейросаркоидоз (по 1 случаю).

У больных, находившихся на лечении в психотерапевтическом отделении (31 мужчина, 69 женщин, средний возраст – 40,9±15,2 года), присутствовали следующие диагнозы: депрессивный эпизод (27 случаев), дистимия и соматизированная депрессия. Лучше распределить таких больных по депрессивному эпизоду и дистимии (по 14 случаев), генерализованное тревожное расстройство и паническое расстройство (по 11 случаев), маскированная депрессия (6 случаев), ипохондрическое расстройство (5 случаев), а также неврастения, навязчивости, соматоформное расстройство, конверсионное расстройство, смешанное расстройство поведения и эмоций, депрессивный эпизод в рамках рекуррентной депрессии расстройством адаптации, биполярная депрессия (по 1 случаю).

У пациентов пульмонологического отделения (47 мужчин, 53 женщины, средний возраст – 52,7±14,8 года) присутствовали следующие диагнозы: саркоидоз (42 случая), хронический бронхит (22 случая), хронический альвеолит (14 случаев), бронхиальная астма (7 случаев), ХОБЛ (5 случаев), бронхоэктатическая болезнь, пневмония (по 3 случая), интерстициальный фиброз (2 случая), альвеолярный протеиноз и болезнь Стилла (по 1 случаю).

За наличие нарушений сна принималось значение ПИКС>5 баллов [7]. Для определения наличия нарушений сна инсомнического характера использовалось наличие ответа «3 раза в неделю или чаще» на вопросы 5а и/или 5б по соответствующей шкале. Для оценки наличия апноэ сна отдельно определялось число пациентов, отмечавших паузы между вдохами во время сна, замечавшиеся другими людьми, 3 раза в неделю или чаще (вопрос 10б). Для подтверждения наличия дневной сонливости использовался положительный ответ на вопрос о наличии сонливости 3 раза в неделю или чаще (вопрос 8). Наличие привычного храпа оценивалось по положительному ответу на вопрос о частом, 3 раза в неделю или чаще, храпе (вопрос 10а). Число больных с нарушениями сна, выявленных с применением этой методики, представлены по отделениям в табл. 1. В табл. 2 представлены значения средних баллов симптомов, связанных с нарушением ночного сна, по отделениям и результаты их сравнения.

Данные представлены в виде среднего и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Нормальность распределения признака оценивалась по критерию Колмогорова–Смирнова. Поскольку во всех случаях распределение признака соответствовало нормальному, то статистическая обработка проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

Таблица 1. Частота жалоб на нарушения сна и бодрствования в зависимости от профиля стационара

	Н (n=100)	П (n=100)	С (n=100)
Наличие нарушения сна	67*	82**	57*
Инсомния	60	65	55
Храп	22#	11**	45**
Апноэ во сне	17#	17*	34**
Дневная сонливость	66*	97**	23*
Здесь и далее в табл. 2: * – достоверное ($p < 0,05$) отличие П от С, # – Н от С, * – Н от П.			

Таблица 2. Выраженность симптомов, связанных с нарушением сна

	Н (n=100)	П (n=100)	С (n=100)
Подъем в туалет	3,0±1,1*	2,6±1,2**	3,1±1,1*
Затруднение дыхания	1,9±1,2*	1,9±1,2*	2,3±1,3**
Кашель/Храп	2,2±1,2**	1,7±1,0**	2,8±1,3**
Кошмары	1,9±1,1	2,2±1,1*	1,8±1,0*
Качество сна	2,5±0,8*	2,8±0,8**	2,5±0,8*
Прием снотворных	1,8±1,2*	2,5±1,4**	1,4±0,9*
Сонливость днем	2,3±1,2*	2,8±1,2**	2,3±1,2*
Уровень энергии	2,0±1,0*	2,9±1,0**	2,2±1,0*
Громкий храп	2,2±1,3*	1,7±1,1**	2,1±1,2*
Спутанность сознания	1,3±0,6*	1,5±0,8**	1,2±0,5*
Сумма ПИКС	9,1±4,2*	11,0±4,7**	8,5±3,4*

Для выявления причинно-следственных связей использовался метод множественной линейной регрессии. За достаточный уровень достоверности отличий принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность и выраженность нарушений сна

Результаты представлены в табл. 1, 2. В наибольшей степени нарушения сна выражены в группе больных с расстройствами психической сферы – П [82% против 67% в неврологической – Н ($p=0,015$) и 57% в пульмонологической (соматической – С; $p=0,0001$) группах]. При этом достоверного отличия у группы П по частоте встречаемости инсомнии в сравнении с двумя другими группами не получено ($p=0,46$ для группы Н; $p=0,15$ для группы С), однако в отношении дневной сонливости группа П отличалась как от группы Н ($p=0,002$), так и от группы С ($p=0,0008$). Между С и Н по этому же показателю достоверных отличий выявить не удалось ($p=0,72$). По показателю наличия храпа группа С достоверно отличалась от обеих групп ($p=0,005$ для Н и $p=0,00$ для П). То же справедливо и для показателя наличия апноэ во сне ($p=0,005$ для Н и П). По показателю наличия храпа в группе Н достоверно чаще встречалось данное нарушение, чем в группе П ($p=0,03$).

Суммарное значение ПИКС в группе П оказалось достоверно наиболее высоким ($p=0,00$ в сравнении с данными группы С; $p=0,019$ – для Н). Кроме того, больные группы П имели более выраженные признаки нарушения сна по ряду других показателей: для показателя частоты подъема в туалет в ночное время – $p=0,004$ и $p=0,017$ для С и Н соответственно; для качества сна в целом – $p=0,002$ и $p=0,005$ для С и Н соответственно; для уровня сонливости днем – $p=0,001$ и $p=0,003$ для С и Н соответственно; $p=0,00$ для групп Н и С при анализе различий по уровню энергии днем; для спутанности сознания днем показатель p составил для группы С $p=0,001$, а для группы Н – $p=0,004$. При этом больные группы П чаще прибегали к использованию снотворных препаратов для улучшения качества ночного

сна как по сравнению с Н ($p=0,00$), так и с С ($p=0,00$) группами. Однако больные из группы П реже жаловались на громкий храп, чем пациенты из Н ($p=0,013$) и С ($p=0,019$) групп. То же справедливо и для частоты пробуждения вследствие храпа/кашля: $p=0,00$ для группы С и $p=0,007$ для группы Н.

Группа Н отличалась от больных из группы П большей частотой выявления громкого храпа ($p=0,02$). У пациентов из группы С сон чаще нарушался из-за затруднения дыхания в сравнении с пациентами из П ($p=0,019$) и Н ($p=0,011$) групп. По показателю, отражающему нарушение сна вследствие ночных кошмаров, больные групп Н и П отличий не имели, в то время как пациенты группы П предьявляли жалобы чаще, чем больные группы С ($p=0,008$).

Роль психологических факторов в развитии инсомнических нарушений

Далее с использованием метода регрессионного анализа нами проведено определение влияния особенностей личности и эмоционального реагирования на развитие нарушений сна инсомнического характера.

Фактор ситуационной и личностной тревожности определял развитие нарушений сна в целом (суммарный балл ПИКС >5) у больных Н, П и С-профилей. Для ситуационной тревожности этот показатель составил в группе С ($\beta=0,395$; $p=0,000$), Н ($\beta=0,470$; $p=0,000$), П ($\beta=0,333$; $p=0,001$) соответственно. Для личностной – в группе С ($\beta=0,333$; $p=0,001$), в группе Н ($\beta=0,433$; $p=0,001$), в группе П ($\beta=0,210$; $p=0,036$). Такие личностные характеристики, как нейротизм, определяли развитие нарушений сна в группе С ($\beta=0,257$; $p=0,010$) и Н ($\beta=0,361$; $p=0,000$). В группе Н также в развитии нарушений сна играл роль фактор экстравертированности ($\beta=-0,290$; $p=0,003$).

Наличие нарушений засыпания оказалось связано с ситуационной тревожностью в группе С ($\beta=0,241$; $p=0,016$), с личностной тревогой и фактором нейротизма – в группе Н ($\beta=0,324$; $p=0,001$ для личностной тревожности, $\beta=0,297$; $p=0,003$ – для нейротизма). У больных группы П не выявлено влияния этих и других факторов на выраженность нарушений засыпания.

Во всех группах обнаружена связь между частотой пробуждений и ситуационной и личностной тревожностью: в группе С для ситуационной тревожности ($\beta=0,272$; $p=0,006$), для личностной ($\beta=0,355$; $p=0,000$); в группе Н ($\beta=0,226$; $p=0,024$) для ситуационной и ($\beta=0,206$; $p=0,040$) для личностной тревожности; в группе П для ситуационной ($\beta=0,279$; $p=0,005$) и для личностной тревожности ($\beta=0,303$; $p=0,002$). Влияние нейротизма проявилось в группах С ($\beta=0,230$; $p=0,021$) и Н ($\beta=0,202$; $p=0,044$). Показатель экстраверсии оказался связан с частотой пробуждений только в группе С ($\beta=-0,224$; $p=0,025$).

На качество сна пациентов влияет фактор ситуационной тревожности независимо от профиля патологии (для С – $\beta=0,401$; $p=0,000$; Н – $\beta=0,302$; $p=0,003$; П – $\beta=0,330$; $p=0,001$). Однако личностная тревожность и фактор нейротизма оказывает свое влияние на этот показатель только у пациентов из групп Н ($\beta=0,362$; $p=0,000$ для личностной тревожности, $\beta=0,307$; $p=0,002$ для нейротизма) и С ($\beta=0,362$; $p=0,000$ для личностной тревожности, $\beta=0,211$; $p=0,035$ для нейротизма). Экстраверсия оказалась связана с качеством сна только в группе Н ($\beta=-0,222$; $p=0,029$).

Особенности копинг-стратегий у больных с нарушением сна

Кроме особенностей личности на развитие нарушений сна могут влиять используемые пациентами копинг-стратегии. Оценено взаимовлияние использования копинг-стратегий в зависимости от наличия или отсутствия нарушений сна на основании баллов, набранных по ПИКС (вывод о наличии нарушения сна производился при

итоговом балле >5 по ПИКС). Так, в группе С выявлялась взаимосвязь между наличием нарушений сна и использованием таких копинг-стратегий, как концентрация на эмоциях и их активное выражение ($\beta=0,401$; $p=0,000$), обращение к религии ($\beta=0,267$; $p=0,007$) и поведенческий уход от проблемы ($\beta=0,232$; $p=0,019$). В группе Н удалось выявить связь с использованием инструментальной социальной поддержки ($\beta=0,259$; $p=0,009$) и обращением к религии ($\beta=0,212$; $p=0,034$). В группе П связи между нарушениями сна и использованием копинг-стратегии не выявлялись.

Выводы

1. Частота жалоб на нарушения сна зависит от профиля заболевания. В наибольшей степени расстройства сна подвержены больные психотерапевтического стационара, в наименьшей – люди с болезнями органов дыхания и нервной системы.

2. Такие эмоциональные факторы, как личностная и ситуационная тревожность, вызывали нарушение сна (ПИКС >5 баллов), влияли на частоту пробуждений у всех групп пациентов независимо от профиля патологии.

3. Эмоциональные факторы и особенности личности, такие как уровень нейротизма, экстравертированности и личностной тревожности, в наибольшей степени влияли на характеристики сна и бодрствования у больных неврологического профиля. Это справедливо для нарушений сна в целом, нарушений засыпания, частоты пробуждений и качества сна.

4. В группе пациентов соматического профиля влияние эмоциональных и личностных факторов было менее весомым. Фактор нейротизма оказал влияние на нарушения сна в целом, частоту пробуждений и качество сна. Факторы ситуационной и личностной тревожности оказали влияние на нарушение засыпания и качество сна соответственно.

5. Структуры используемых копинг-стратегий у больных с заболеваниями различного профиля различаются. Наибольшее влияние используемых стратегий на возможность развития нарушений сна наблюдается у больных соматического профиля.

Обсуждение

В результате проведенного исследования обнаружено, что в группе П чаще наблюдаются нарушения сна и дневного бодрствования. Это может отражать как низкое качество ночного сна, не приносящего должного восстановления, так и являться проявлением основного заболевания.

Достоверных различий в отношении показателя частоты встречаемости такого нарушения сна, как инсомния, среди пациентов соматического, психотерапевтического и неврологического стационаров выявить не удалось. Однако данный показатель среди пациентов всех профилей оказался выше в сравнении с общей популяцией, где жалобы на нарушения сна инсомнического характера встречаются у 1/3 опрошенных [11]. Необходимо учитывать высокую представленность пациентов с депрессивными расстройствами в группе П, вследствие чего следует ожидать у них и большую встречаемость расстройств сна по типу инсомнии, как и продемонстрировано в исследовании М. Eттенсоhn и соавт. [2], где инсомния встречалась у 90% людей с депрессивными расстройствами. В нашем исследовании частота встречаемости инсомнии составила 65%, что, возможно, обусловлено гетерогенностью группы больных с психическими нарушениями.

Количество ночных пробуждений вследствие храпа и кашля у пациентов из неврологического и соматического стационаров оказалось выше, чем в группе больных психотерапевтического профиля. Существуют возрастные особенности этих пациентов, которые оказались в среднем старше больных из психотерапевтического стационара, что соответствует данным С. Li-Pang и соавт., согласно ко-

торым пик встречаемости храпа среди общего населения приходится на возраст от 50 до 59 лет как у мужчин, так и у женщин [12].

Различий по встречаемости расстройств дыхания во сне среди пациентов неврологического и пульмонологического стационара выявить не удалось. Это можно объяснить тем, что в развитии таких расстройств важную роль играют морфологические факторы, а состояние центральной нервной системы имеет минимальное значение. В исследовании R. Budhiraja и соавт. [1] в качестве одной из возможных причин повышенной частоты инсомнии среди пациентов с заболеваниями органов дыхания рассматривались более частые приступы кашля и храпа в ночное время.

При оценке взаимосвязи между особенностями личности и нарушениями сна, определяемыми по шкале ПИКС, удалось выявить, что чем выше фактор ситуационной и личностной тревожности, тем более вероятно наличие нарушений сна, в том числе ночных пробуждений, у пациентов вне зависимости от профиля патологии. Кроме того, у пациентов из групп С и Н выявлена положительная обратная связь факторов личностной тревожности и нейротизма с качеством сна в целом. Таким же образом связаны факторы ситуационной и личностной тревожности с ночными пробуждениями: чем выше вес этих факторов, тем выше вероятность возникновения ночных пробуждений у пациентов всех профилей. Аналогичная взаимосвязь определялась между факторами нейротизма и нарушениями сна в целом в группах больных С и Н. И, напротив, чем ниже фактор экстравертированности, тем более вероятно наличие нарушений сна и ниже качество сна, однако такую связь удалось обнаружить только в группе Н. В группе пациентов психотерапевтического стационара связи между такими факторами личности, как нейротизм и экстраверсия, и нарушениями сна выявить не удалось. Во всех группах факторы добросовестности, открытости опыту и сотрудничеству в целом не оказывали влияние на качество сна. Таким образом, полученные нами данные соответствуют данным M. Hintsanen и соавт., которые оценивали связь между факторами личности и нарушениями сна на основании двух популяционных исследований из Финляндии и Австралии [13], однако в данном исследовании в отличие от нашего не оценивалась роль факторов личностной и ситуационной тревожности.

Анализ взаимосвязи использования копинг-стратегий и нарушений сна позволил выявить, что в группе пациентов с пульмонологической патологией стратегия концентрации на эмоциях имела положительную связь с нарушениями сна. Та же связь выявлена со стратегией обращения к религии. В группе пациентов с неврологической патологией обнаружена положительная обратная связь между наличием нарушений сна и использованием инструментальной социальной поддержки и обращения к религии, т.е. чем чаще данные пациенты прибегали к использованию этих копинг-стратегий, тем чаще у них встречались нарушения сна. Несмотря на парадоксальность этих находок, они хорошо согласуются с данными литературы. В ряде исследований показана двоякая роль религиозного мировоззрения в психологическом благополучии населения. В то время как наличие глубокого религиозного мировоззрения рассматривается в качестве предиктора отсутствия психопатологической симптоматики, религиозные сомнения способствуют развитию ряда симптомов, в том числе тревоги и инсомнии [14].

У пациентов психотерапевтического профиля связи между частотой использования копинг-стратегий и нарушениями сна не обнаружено. В предшествовавших нашей работе исследованиях копинг-стратегий при нарушениях сна продемонстрирована положительная обратная связь между частотой нарушений сна и использованием концентрации на эмоциях. Авторы также обнаружили связь от-

рицания и мысленного ухода от проблемы с показателями сна. При этом в упомянутом исследовании проводилась более точная оценка качества сна не только по ПИКС, но и по результатам дневника сна и методом актиграфии [15].

Заключение

Преимуществом проведенного исследования является прямое сравнение частоты встречаемости различных нарушений сна у пациентов различных профилей. Кроме того, проведена сравнительная оценка влияния как эмоциональных, так и личностных факторов на нарушение сна в форме инсомнии и нарушения дыхания во сне, а также их сравнение между группами пациентов с разными профилями патологии.

В качестве недостатка данного исследования стоит отметить отсутствие объективизации ночного сна пациентов, вывод о наличии расстройств сна делался только на основании данных анкетирования. Следует отметить, что опрос пациентов проводился исключительно во время пребывания в стационаре, где их сон мог ухудшаться на фоне непривычного окружения, распорядка или медицинских манипуляций. Относительным ограничением является то, что в группу пациентов с соматической патологией включены только пациенты с заболеваниями дыхательной системы, что позволяет определить группу как «соматическую» очень условно.

Тем не менее данные нашего исследования позволили выделить ряд ранее неизвестных связей психологических факторов с нарушениями сна у стационарных больных различного профиля. Для дальнейшего уточнения роли этих факторов возможно проведение дальнейших исследований с использованием более точных инструментов объективизации сна.

Благодарность. Авторы выражают благодарность студентам ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), принимавшим участие в наборе материала.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the students of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), who contributed to data collection.

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. Budhiraja R, Siddiqi A, Quan F. Sleep Disorders in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Etiology, Impact, and Management. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(3):259-70. DOI:10.5664/jcsm.4540
2. Ettensohn M, Soto Y, Bassi B, Khurshid KA. Sleep problems and disorders in patients with depression. *Psychiatr Ann*. 2016;46(7):390-5. DOI:10.3928/00485713-20160502-01
3. Overbeek T, van Diest R, Schruers K, et al. Sleep complaints in panic disorder patients. *J Nerv Ment Dis*. 2005;193(7):488-93. DOI:10.1097/01.nmd.0000168233.43673.0e
4. Ju Y, Videnovic A, Vaughn B. Comorbid Sleep Disturbances in Neurologic Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(4, Sleep Neurology):1117-31. DOI:10.1212/CON.0000000000000501
5. Troussiere A, Charley C, Salleron J, et al. Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(12):1405-8. DOI:10.1136/jnnp-2013-307544
6. Ondo W, Vuong K, Khan H, et al. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(8):1392-6. DOI:10.1212/wnl.57.8.1392
7. Buysse D, Reynolds C, Monk T, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatr Res*. 1989;28(2):193-213. DOI:10.1016/0165-1781(89)90047-4
8. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press 1970 Jan.
9. Goldberg LR. An alternative "description of personality": the big-five factor structure. *J Pers Soc Psychol*. 1990;59(6):1216-29. DOI:10.1037//0022-3514.59.6.1216
10. Folkman S, Lazarus R. Coping as a mediator of emotion. *J Pers Soc Psychol*. 1988;54(3):466-75.
11. Ohayon MM. Epidemiological Overview of sleep Disorders in the General Population. *Sleep Med Res*. 2011;2(1):1-9. DOI:10.17241/smr.2011.2.1.1
12. Chuang LP, Lin SW, Lee LA, et al. The gender difference of snore distribution and increased tendency to snore in women with menopausal syndrome: a general population study. *Sleep Breath*. 2017;21(2):543-7. DOI:10.1007/s11325-016-1447-4
13. Hintsanen M, Puttonen S, Smith K, et al. Five-factor personality traits and sleep: evidence from two population-based cohort studies. *Health Psychology*. 2014;33(10):1214-23. DOI:10.1037/hea0000105
14. Ellison CG, Bradshaw M, Storch J, et al. Religious Doubts and Sleep Quality: Findings from a Nationwide Study of Presbyterians. *Rev Relig Res*. Author manuscript. PMC. 2012.
15. Kozusznik W, Puig-Perez S, Kozusznik B, et al. The Relationship Between Coping Strategies and Sleep Problems: The Role of Depressive Symptoms. *Ann Behav Med*. 2021;55(3):253-65. DOI:10.1093/abm/kaaa048

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2024

Последовательное применение инъекционных и пероральных хондропротекторов у пациентов с остеоартритом и болью в нижней части спины

О.А. Шавловская^{✉1}, И.Д. Романов^{1,2}, И.А. Бокова³

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

²Сеть медицинских центров ООО «МД Клиник», Москва, Россия;

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

Аннотация

Остеоартрит (ОА) – это заболевание всего сустава, включающее структурные изменения в гиалиновом суставном хряще, субхондральной кости, связках, капсуле, синовиальной оболочке и околосуставных мышцах. Одной из причин развития неспецифической хронической боли в нижней части спины (БНЧС) является ОА фасеточных суставов. В терапии ОА и БНЧС на фоне ОА фасеточных суставов широко используются средства с хондропротективным действием – хондроитин сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), неденатурированный коллаген II типа (НК-II) и их комбинации. Цель статьи – систематизация возможностей практического применения Хондрогард® ТРИО у пациентов с ОА разных фенотипов и различной локализации. Представлен опыт последовательного назначения ХС у пациентов (n=11) с ОА и БНЧС с коморбидными заболеваниями. На начальном этапе терапии ХС (Хондрогард®) назначали внутримышечно по схеме, далее назначали ХС, ГС и НК-II перорально в составе фармаконутрицевтика (Хондрогард® ТРИО). Оригинальный фармаконутрицевтик Хондрогард® ТРИО содержит рекомендованные дозы ХС (1200 мг), ГС (1500 мг), НК-II (40 мг). Клинические случаи применения последовательного назначения хондропротекторов (I этап – внутримышечно Хондрогард®, II этап – перорально Хондрогард® ТРИО) демонстрируют клиническую эффективность предложенной схемы лечения у пациентов разных возрастных групп и фенотипов ОА (посттравматический, метаболический).

Ключевые слова: остеоартрит, боль в нижней части спины, симптоматические лекарственные средства замедленного действия, хондроитин сульфат, глюкозамина сульфат, неденатурированный коллаген II типа, хондропротекторы, Хондрогард®, Хондрогард® ТРИО

Для цитирования: Шавловская О.А., Романов И.Д., Бокова И.А. Последовательное применение инъекционных и пероральных хондропротекторов у пациентов с остеоартритом и болью в нижней части спины. Consilium Medicum. 2024;26(11):782–787. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203037

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Consistent use injectable and oral chondroprotectors in patients with osteoarthritis and lower back pain. Case report

Olga A. Shavlovskaya^{✉1}, Igor D. Romanov^{1,2}, Irina A. Bokova³

¹International University of Restorative Medicine, Moscow, Russia;

²"MD Clinic" LLC, Moscow, Russia;

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

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a disease of the entire joint, including structural changes in hyaline articular cartilage, subchondral bone, ligaments, capsule, synovial membrane and periarticular muscles. One of the causes of the development of nonspecific chronic lower back pain (LBP) is OA of the facet joints. In the treatment of OA and LBP against the background of OA facet joints, the chondroprotective agents are widely used: chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate, undenatured type II collagen and their combinations. The aim of the article is to systematize the possibilities of practical application of Chondroguard TRIO® in patients with OA of different phenotypes and different localization. The experience of sequential administration of CS in patients (n=11) with OA and LBP with comorbid diseases is presented. At the initial stage of therapy, CS (Chondroguard®) was prescribed intramuscularly according to the scheme, then CS was prescribed perorally as part of a pharmaconutraceutical (Chondroguard® TRIO). The original pharmaconutraceutical Chondroguard® TRIO contains recommended doses of CS (1200 mg), glucosamine sulfate (1500 mg), undenatured type II collagen (40 mg). Clinical cases of the use of sequential administration of chondroprotectors (stage 1 – intramuscularly Chondroguard®, stage 2 – perorally Chondroguard® TRIO) demonstrate the clinical effectiveness of the proposed treatment regimen in patients of different age groups and OA phenotypes (posttraumatic, metabolic).

Keywords: osteoarthritis, low back pain, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured type II collagen, chondroprotectors, Chondroguard®, Chondroguard® TRIO

For citation: Shavlovskaya OA, Romanov ID, Bokova IA. Consistent use injectable and oral chondroprotectors in patients with osteoarthritis and lower back pain. Case report. Consilium Medicum. 2024;26(11):782–787. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203037

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шавловская Ольга Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. восстановительной медицины и медицинской реабилитации АНО ВО МУВМ. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Романов Игорь Дмитриевич – гл. специалист отд. методического обеспечения программ дополнительного профессионального образования АНО ВО МУВМ, невролог, рук. по научной и консультативной неврологической помощи ООО «МД Клиник»

Бокова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

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

Igor D. Romanov – neurologist, International University of Restorative Medicine, "MD Clinic" LLC. ORCID: 0009-0003-0874-2834

Irina A. Bokova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1640-1605

Введение

Остеоартрит (ОА) – это заболевание всего сустава, включающее структурные изменения в гиалиновом суставном хряще, субхондральной кости, связках, капсуле, синовиальной оболочке и околосуставных мышцах [1]. Одной из причин развития неспецифической хронической боли в нижней части спины (БНЧС) является ОА фасеточных суставов, поэтому при выявлении данной патологии с помощью клинических тестов и инструментальной визуализации, особенно при сопутствующем ОА коленных (КС) и/или тазобедренных суставов, рекомендуется применение продуктов, которые могут быть отнесены к болезнью-модифицирующим средствам для лечения ОА (disease-modifying osteoarthritis drugs – DMOADs) [2].

В терапии ОА и БНЧС на фоне ОА фасеточных суставов широко используются симптоматические лекарственные средства замедленного действия (СЛСЗД) – хондроитин сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС) [3], неденатурированный коллаген II типа (НК-II) [4–6] и их комбинации, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, витаминные группы В [7] в зависимости от выраженности симптомов. При выборе СЛСЗД на I этапе (стартовой терапии) следует отдавать предпочтение инъекционным формам ХС [8, 9], на II этапе можно перейти на прием пероральных фармаконутрицевтиков (ФН) с хондропротективным действием [3, 10]. Некоторые СЛСЗД, которые обладают структурно-модифицирующим эффектом, применяют как потенциальные DMOADs [11]. Как перспективное направление терапии ОА рассматривают применение хондропротективных средств с уже доказанной эффективностью, содержащих ХС, ГС, в комбинации с новой перспективной молекулой – НК-II [11].

Комбинированный фармаконутрицевтик Хондрогард® ТРИО содержит компоненты, являющиеся потенциальными DMOADs, эффективность и безопасность применения которых при скелетно-мышечной боли доказаны в интервенционных и наблюдательных исследованиях, а также в систематических обзорах и метаанализах [2]. Оригинальный ФН Хондрогард® ТРИО содержит рекомендованные дозы ХС (1200 мг), ГС (1500 мг), НК-II (40 мг), что позволяет широко его применять в различных областях медицины [12].

Хондрогард® ТРИО может быть рекомендован:

1) для поддержания дальнейшего эффекта предшествующей терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, достигнутого при применении парентерального ХС (курс терапии с помощью парентеральной формы высокоочищенного ХС в препарате Хондрогард®);

2) на ранних стадиях развития ОА – для улучшения метаболических процессов в суставном хряще;

3) в периоперационный период при выполнении эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей – для защиты суставного хряща здоровых суставов контралатеральной нижней конечности в условиях повышенной функциональной нагрузки;

4) при обострениях хронической боли в спине и суставах при ОА, особенно у пациентов пожилого возраста и с сопутствующей патологией (сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями почек, печени и пр.);

5) с профилактической целью у лиц, не имеющих ОА, но испытывающих болевые ощущения в суставах на фоне интенсивных физических нагрузок.

Последовательный режим применения хондропротекторов (ХП), включающий предшествующую терапию препаратом Хондрогард® (парентеральная форма) с последующим применением ФН Хондрогард® ТРИО, особенно рекомендован пациентам с абсолютными и относительными противопоказаниями к назначению НПВП [12].

В клинической практике в течение многих лет применяются ХС, ГС и их комбинации [2]. В последнее время в

научной литературе все чаще упоминается НК-II как перспективная молекула для терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов. В ряде экспериментальных, доклинических и клинических исследований показаны эффективность и безопасность применения НК-II при ОА. Стандартизированные экстракты НК-II оказывают противовоспалительный, иммунорегуляторный, хондропротективный эффекты, способствующие снижению болевых проявлений ОА. При индуцированном ОА на фоне приема НК-II наблюдается статистически значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α), С-реактивного белка в сыворотке крови и матричных протеиназ и нуклеарного фактора каппа-би – в синовиальной жидкости КС. НК-II статистически значимо ингибирует продукцию простагландина E₂ (на 20%) и экспрессию генов, кодирующих провоспалительные белки [6, 13].

В связи с чем представляет интерес собственный опыт назначения ФН, содержащего ХС, ГС и НК-II (Хондрогард® ТРИО), пациентам с ОА и БНЧС в рутинной амбулаторно-клинической практике в качестве самостоятельного средства, а также в режиме последовательного применения после предшествующей терапии инъекционным ХС (Хондрогард®).

Целью написания данной статьи послужила необходимость систематизации клинических возможностей практического применения Хондрогард® ТРИО у пациентов с ОА разных фенотипов и различной локализации в соответствии с основными положениями резолюций Советов экспертов [2, 12].

Описание наблюдений из практики

Приведен опыт наблюдения за 11 пациентами, которые в течение длительного времени последовательно (инъекции, затем перорально) получали ХП. Пациенты в ряде случаев принимали НПВП по требованию. Все больные осмотрены на амбулаторно-поликлиническом приеме в период с октября 2023 по июль 2024 г. (включительно), были даны рекомендации и оценена динамика выраженности болевого синдрома (БС) и мобильности (табл. 1).

Пациент 1. Больной Н. 27 лет наблюдается в поликлинике по месту жительства с диагнозом посттравматического остеоартрита (ПТОА) левого КС I-II степени, подтвержден рентгенологически. Из анамнеза известно, что в возрасте 9 лет перенес велосипедную травму левого КС. В детстве нередко отмечал боли в левом колене при беге и физической нагрузке. Увлекается спортом (плаванием, любительским боксом, фитнесом). В 24 года после подъема в горы отметил усиление боли и ограничение подвижности в левом КС. Ранее медикаментозно не лечился, периодически для купирования БС в колене использует топические НПВП. Хронические заболевания отрицает. Терапия: на I этапе назначен Хондрогард® внутримышечно через день по схеме: первые 3 инъекции (1, 3, 5-й день) по 1 мл (100 мг), далее начиная с 4-й инъекции (7-й день) – по 2 мл (200 мг) через день курсом 25 инъекций; на II этапе – в качестве нутритивной поддержки сустава перорально рекомендован ФН Хондрогард® ТРИО (1 пакетик в день) курсом 2 мес. На фоне внутримышечной терапии препаратом Хондрогард® пациент после 4-й инъекции отметил уменьшение выраженности БС в левом КС, улучшение функционального состояния, увеличение подвижности КС; нежелательных явлений (НЯ) не зафиксировано. На фоне перорального приема ФН Хондрогард® ТРИО НЯ не зарегистрированы.

Пациент 2. Больной Ф. 57 лет наблюдается по месту жительства с диагнозом ПТОА левого КС II степени, БНЧС, контролируемой артериальной гипертензией (АГ). Из анамнеза известно, что в возрасте 7 лет получен компрессионный перелом тела IV грудного позвонка при падении с высоты 2-этажного дома. В 14 лет перенес острый диссеминированный остеомиелит левой бедренной кости с дли-

Таблица 1. Краткая характеристика группы наблюдаемых пациентов

Показатель	Пациент										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Возраст, лет	27	57	48	72	31	35	53	66	58	49	58
Пол	Мужской	Мужской	Женский	Женский	Мужской	Мужской	Женский	Женский	Женский	Женский	Мужской
Основной диагноз	ПТОА КС	ПТОА КС, БНЧС	ОА ПС	КА	Метаболический ОА	ОА КС, БНЧС	ГОА, синовит	ОА КС, БНЧС	КА, БНЧС	ОА МСК	ОА КС, БНЧС
Коморбидные заболевания	-	АГ	-	ГЭРБ	Ожирение	-	АГ СН	АГ	АГ	-	АГ
Рутинные ограничения	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Режим назначения ХП	Хондрогард®	Хондрогард®	Хондрогард®	-	-	Хондрогард®	Хондрогард®	-	Хондрогард®	-	Хондрогард®
	Хондрогард® ТРИО	Хондрогард® ТРИО	Хондрогард® ТРИО	Хондрогард® ТРИО	Хондрогард® ТРИО	Хондрогард® ТРИО	Хондрогард® ТРИО				

Примечание. ГОА – генерализованный остеоартрит, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, СН – сердечная недостаточность.

тельной (6 мес) иммобилизацией и последующим формированием фиброзирующего анкилоза левого КС. В школьные и студенческие годы занимался спортом. С 37 лет периодически беспокоят боли в КС и пояснице. Для купирования боли использовал НПВП/анальгетики (перорально и/или топически). За последние 10 лет – постепенное увеличение массы тела, с чем связывает учащение приступов БНЧС и боли в КС. 8 мес назад стал отмечать учащение и усиление выраженности болей в левом КС, БНЧС. Рекомендована 2-этапная схема: I этап – внутримышечно через день Хондрогард® №25, на II этапе – перорально Хондрогард® ТРИО 2 мес. На фоне назначенного лечения отметил уменьшение выраженности БС в КС и нижней части спины, увеличение мобильности. НЯ не отмечены.

Пациент 3. Больная Р. 48 лет наблюдается в поликлинике по месту жительства с диагнозом ОА левого плечевого сустава (ПС) I-II степени, подтвержден рентгенологически. Из анамнеза известно, что в течение 15 лет работает инструктором по вождению с постоянным вынужденным положением левой руки. Через 3 года от начала работы стали беспокоить постоянные ноющие боли в левом плече, усиливающиеся после сна, припухлость в области сустава. В качестве терапии использовала топические НПВП, физиотерапию. Коморбидные заболевания отрицает. Рекомендована 2-этапная схема ХП: I этап – внутримышечно через день Хондрогард® №25, на II этапе – перорально Хондрогард® ТРИО 2 мес. На фоне внутримышечной терапии препаратом Хондрогард® после 4-й инъекции отметила уменьшение выраженности БС в левом ПС, на период 10-й инъекции наблюдала увеличение подвижности в суставе до прежнего объема. Через 2 нед после окончания курса внутримышечной терапии больная начала прием Хондрогард® ТРИО перорально. При повторном осмотре пациентка отметила нивелирование БС и оценила терапию как высокоэффективную. НЯ не зафиксированы.

Пациент 4. Больная М. 72 лет наблюдается в поликлинике по месту жительства с диагнозом коксартроза (КА) обоих суставов II степени, подтвержден рентгенологически. Из анамнеза известно, что никогда не курила, не употребляла алкоголь и кофе, соблюдает диету. Такие коморбидные заболевания, как АГ, ишемическая болезнь сердца, отрицает, сообщила, что наблюдается по месту жительства с диагнозом «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» и имеет противопоказания к приему НПВП. Из анамнеза

известно, что большую часть жизни работала на мало-подвижной работе (бухгалтер). С 56–57 лет стала отмечать, что затруднены повороты и наклоны тела из-за боли и скованности в нижней части спины. С 63 лет заметила, что изменилась походка (ходит «вперевалочку как утка», прихрамывая). Указала, что 2 года назад стала пользоваться тросточкой. Ранее медикаментозно не лечилась, использовала массаж, гимнастику, санаторно-курортное лечение. В 70 лет принимала перорально биологически активную добавку к пище с гидролизированным коллагеном в течение 1 мес. Эффект оценила как минимальный. От внутримышечной терапии отказалась, так как пациентка субтильного телосложения и избегает инъекций. Рекомендован ФН Хондрогард® ТРИО 2 мес. На повторном осмотре сообщила, что на 5-й день от начала приема ФН Хондрогард® ТРИО отметила уменьшение боли и скованности, к 10-му дню все симптомы нивелировались. Через 2 мес приема ФН Хондрогард® ТРИО пациентка сообщила, что стала лучше ходить и не использует тросточку, повороты и наклоны не вызывают дискомфорта. НЯ не отметила.

Пациент 5. Больной И. 31 года наблюдается с ОА правого КС I степени на фоне метаболического синдрома. Из анамнеза известно, что в течение 2 последних лет произошло постепенное увеличение массы тела на 8 кг на фоне стресса личного характера. За этот период стали периодически беспокоить боли в КС при быстрой ходьбе, подъеме по лестнице на 3-й этаж. Ранее медикаментозно не лечился. Усиление БС отметил полгода назад. Рекомендовано соблюдать диету, подобрать режим двигательной активности. Рекомендован перорально прием ФН Хондрогард® ТРИО 2 мес. При повторном осмотре сообщил, что на 5-й день от начала приема отметил усиление боли, к 7-му дню приема препарата БС нивелирован. Похудел на 1,3 кг. Подъем по лестнице на 2-й этаж в размеренном темпе не вызывает боли, при подъеме еще на этаж выше наблюдает легкий дискомфорт. НЯ не зарегистрированы. Рекомендовано соблюдение диеты, повторный курс приема препарата Хондрогард® ТРИО через полгода.

Пациент 6. Больной Т. 35 лет наблюдается в поликлинике по месту жительства с диагнозом ОА левого КС I-II степени, БНЧС. В течение последних 5,5 года работает грузчиком. С 31 года стал отмечать БНЧС после физической нагрузки, при наклонах вперед и поворотах, что сам пациент связывает с работой. Усиление боли отметил прибли-

зительно 6–7 мес назад. Перешел на облегченный режим работы. Ранее медикаментозно не лечился, иногда область КС и поясницу растирает бальзамом, содержащим жгущие вещества. Рекомендована 2-этапная схема ХП: I этап – внутримышечно через день Хондрогард® №25, на II этапе – пероральный прием Хондрогард® ТРИО курсом 2 мес. На фоне курса внутримышечной терапии и перорального приема ФН боль существенно уменьшилась, больной стал более мобильным. За период наблюдения не использовал растирания. НЯ не отмечены.

Пациент 7. Больная Я. 53 лет наблюдается с диагнозом ПТОА правого КС II степени, ОА локтевых суставов I-II степени, мелких суставов кисти (МСК), АГ, сердечная недостаточность ПА-степени. Из анамнеза стало известно, что пациентка неоднократно (в 45, 48, 50 лет, 51 год) получала травму правого КС при падении с последующим развитием синовита в КС. Усиление БС в КС и локтевых суставах отметила в последние 4 мес. Ранее лечилась курсами: внутрисуставно бетаметазон, гиалуроновая кислота; использовала топические НПВП, физиотерапию. Эффект оценила как незначительный, кратковременный. В 2023 г. получала внутримышечно лечение препаратом Хондрогард® через день №25. Пациентка отметила эффект как значимый: уменьшились БС, хруст в правом КС и проявления синовита (подтверждено ультразвуковым исследованием), восстановилась функциональная активность в локтевых суставах и МСК. Для закрепления эффекта препарата Хондрогард® рекомендован пероральный прием Хондрогард® ТРИО курсом 2 мес. К 10-му дню боль нивелировалась. НЯ не зарегистрированы.

Пациент 8. Больная В. 66 лет наблюдается по месту жительства с диагнозом ОА левого КС II степени, БНЧС, АГ. Из анамнеза известно, что большую часть жизни у паци-

ентки была малоподвижная работа (на фабрике в швейном цехе). С 42 лет стала отмечать БНЧС и боли в левом КС. При обострении БС в спине и колене использовала топические и пероральные НПВП, физиотерапию, ежегодно проходила санаторно-курортное лечение. Настоящее ухудшение состояния отметила примерно полгода назад. Перорально рекомендован ФН Хондрогард® ТРИО курсом на 2 мес. В течение 14 дней БС нивелировался, увеличилась двигательная активность. НЯ не отмечены. Пациентка оценила эффект от терапии как хороший.

Пациент 9. Больная Б. 58 лет наблюдается в поликлинике по месту жительства с диагнозом КА обоих суставов II степени (подтверждено рентгенологически), БНЧС, АГ. Диагноз КА выставлен 3 года назад (в 55 лет). Пациентка ведет малоподвижный, преимущественно сидячий, образ жизни (корректор в издательстве), имеет избыточную массу тела. С 50 лет, в период гормональной перестройки, стала отмечать прихрамывание при ходьбе на правую ногу, периодически отмечает обострение БНЧС (скованность в пояснице). Длительное время к врачам не обращалась. Ранее проводимая терапия – курсами: физиотерапия, массаж, санаторно-курортное лечение. Настоящее обострение КА, БНЧС приблизительно полгода назад после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. Рекомендовано: на I этапе – Хондрогард® внутримышечно через день №25, на II этапе – перорально прием Хондрогард® ТРИО курсом на 2 мес. Соблюдение низкокалорийной диеты. На фоне проведенного внутримышечного курса терапии на 8-й день лечения пациентка отметила уменьшение выраженности боли, улучшение функционального состояния, уменьшилась скованность в пояснице. Однако у больной сохраняется прихрамывание на правую ногу. НЯ не отмечены. Рекомендовано соблюдать диету и повторить вну-

тримышечный курс терапии препаратом Хондрогард® через полгода.

Пациент 10. Больная М. 49 лет наблюдается с ОА МСК обеих кистей I-II степени. Из анамнеза известно, что пациентка в течение последних 25 лет работает машинисткой в машинописном бюро. Режим работы ненормированный. С 32 лет стала отмечать припухлость и боли в МСК обеих рук, которые периодически возникают в период повышенной печатной нагрузки. В настоящий момент БС не выраженный. В качестве нутритивной поддержки рекомендован перорально прием Хондрогард® ТРИО курсом 2 мес. На фоне приема ФН обострения БС не было. НЯ не зарегистрированы.

Пациент 11. Больной Н. 58 лет наблюдается с ОА обеих КС II степени, БНЧС, АГ. С 28 лет работает водителем грузовых машин. Впервые боли в КС и БНЧС отметил в возрасте 39 лет после переохлаждения на рейсе. С 55 лет вышел на пенсию. Ранее использовал пероральные и топические НПВП, анальгетики, физиотерапию, неоднократно проходил санаторно-курортное лечение. Настоящее усиление БС в коленях и пояснице произошло примерно 7 мес назад. Рекомендовано: на I этапе – Хондрогард® внутримышечно через день №25, на II этапе – перорально прием Хондрогард® ТРИО курсом 2 мес. На фоне внутримышечной терапии после 4-й инъекции отметил уменьшение выраженности БС в КС и скованности в пояснице, улучшение функционального состояния, увеличение подвижности в суставах. К 7-му дню БС уменьшился, функциональная активность восстановилась. На фоне приема Хондрогард® ТРИО НЯ не отмечены.

Заключение

ХС является наиболее распространенной молекулой суставного хряща. Европейская лига по борьбе с ревматизмом – ранее European League Against Rheumatism, теперь European Alliance Associations for Rheumatology – присвоила ХС наивысший уровень рекомендаций, ХС рассматривается как структурно-модифицирующий препарат при ОА [14]. ХС, ГС, НК-II, подавляя активность провоспалительных цитокинов и процесс воспаления, относятся к болезнью-модифицирующим молекулам. НК-II дополнительно обладает иммуномодулирующей активностью [13, 15], является жизненно важным компонентом хрящевого матрикса.

В тех случаях, когда скелетно-мышечная боль вызвана поражением суставов, может быть эффективен курс приема ХП на I этапе – инъекционно, на II этапе – перорально. Приведенные клинические случаи этапного применения ХП (I этап – внутримышечно Хондрогард®, II этап – перорально Хондрогард® ТРИО) демонстрируют клиническую эффективность предложенной схемы лечения у пациентов разных возрастных групп и фенотипов ОА (ПТОА, метаболического ОА, воспалительного ОА с проявлениями синовита).

Компоненты Хондрогард® ТРИО (ХС, ГС, НК-II) обладают потенциальными модифицирующими заболеванием свойствами, такими как подавление нуклеарного фактора каппа-би, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли α и циклооксигеназы-2, что можно рассматривать как дополнительную нутритивную поддержку, модифицирующую заболевание [16].

Таким образом, новый ФН Хондрогард® ТРИО может быть рекомендован широкому кругу пациентов с ОА и БНЧС (в том числе при коморбидной патологии, ограничениях к применению НПВП), а также лицам с повышенной физической нагрузкой на суставы и позвоночник.

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. Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма "Сотекс"».

Funding source. Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma.

Раскрытие интересов. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма "Сотекс"». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Disclosure of interest. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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. Oo WM, Hunter DJ. Repurposed and investigational disease-modifying drugs in osteoarthritis (DMOADs). *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2022;14:1759720X221090297. DOI:10.1177/1759720X221090297
2. Алексеева Л.И., Барулин А.Е., Бахтадзе М.А., и др. Место и роль болезнью-модифицирующей терапии и адьювантной поддержки в комплексной терапии хронической неспецифической боли в нижней части спины. Резолюция мультидисциплинарного совета экспертов. *Российский журнал боли.* 2024;22(3):108-16 [Alekseeva LI, Barulin AE, Bakhtadze MA, et al. Disease-modifying therapy and adjuvant support in complex therapy of chronic non-specific low back pain. Resolution of the Multidisciplinary Board of Experts. *Russian Journal of Pain.* 2024;22(3):108-16 (in Russian)]. DOI:10.17116/pain2024202422031110
3. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337-50. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
4. Prabhu R, Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: A review. *Int J Res Orthop.* 2018;4(5):684-9. DOI:10.18203/issn.2455-4510
5. Shiojima Y, Takahashi M, Takahashi R, et al. Efficacy and safety of dietary undenatured type II collagen on joint and motor function in healthy volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *J Am Nutr Assoc.* 2023;42(3):224-41. DOI:10.1080/07315724.2021.2024466
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Шавловская О.А. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. *Современная ревматология.* 2022;16(4):111-6 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Shavlovskaya OA. On the prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(4):111-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-4-111-116
7. Зиновьева О.Е., Баринов А.Н. Патогенетическое лечение неспецифической боли в спине. *Медицинский совет.* 2018;9:25-8 [Zinovieva OE, Barinov AN. Pathogenetic treatment of non-specific back pain. *Medical Council.* 2018;9:25-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-9-25-28
8. Лила А.М., Ткачева О.Н., Наумов А.В., и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный консенсус. *РМЖ.* 2021;6:68-74 [Lila AM, Tkacheva ON, Naumov AV, et al. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: Multidisciplinary consensus. *RMJ.* 2021;6:68-74 (in Russian)].
9. Шавловская О.А., Кузнецов С.Л. Инъекционная форма хондроитина сульфата в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(5):126-33 [Shavlovskaya OA, Kuznetsov SL. Chondroitin sulfate injection in neurolog-

- ical practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(5):126-33 (in Russian). DOI:10.17116/jnevro2019119051126
10. Шавловская О.А., Романов И.Д., Прокофьева Ю.С. Опыт применения хондроитина сульфата в комплексной терапии боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):75-81 [Shavlovskaya OA, Romanov ID, Prokofyeva YuS. Experience with chondroitin sulfate in the combination therapy of lower back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):75-81 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-3-75-81
11. Шавловская О.А., Громова О.А., Кочиш А.Ю., и др. Болезнь-модифицирующие остеоартрит препараты (DMOADs) – новые тенденции в терапии пациентов с остеоартритом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(3):482-99 [Shavlovskaya OA, Gromova OA, Kochish AYU, et al. Disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs): New trends in osteoarthritis therapy. *Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(3):482-99 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.207
12. Данилов А.Б., Лиля А.М., Маджидова Е.Н., и др. Новый фармаконутрицевтик Хондрогард® ТРИО для профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция Первого мультидисциплинарного двустороннего экспертного совета. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):134-46 [Danilov AB, Lila AM, Majidova YN, et al. New pharmacnutraceutical Chondroguard® TRIO for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: An assessment of clinical options. Resolution of the Multidisciplinary Expert Council. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):134-46 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-2-134-146
13. Шавловская О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю. Точки приложения неденатурированного коллагена II типа в терапии скелетно-мышечных болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):40-5 [Shavlovskaya OA, Gromova OA, Torshin IYu. Points of undenatured type II collagen application in musculoskeletal pain syndromes treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(11):40-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20221221140
14. Żęgota Z, Goździk J, Głogowska-Szeląg J. Efficacy of herbal and naturally-derived dietary supplements for the management of knee osteoarthritis: A mini-review. *Wiad Lek*. 2021;74(8):1975-83. DOI:10.36740/WLek202108134
15. Шавловская О.А., Юхновская Ю.Д., Романов И.Д., Бокова И.А. Фармаконутрицевтик Хондрогард® ТРИО – хондропротектор, обладающий иммуномодулирующим действием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):105-11 [Shavlovskaya OA, Yukhnovskaya YuD, Romanov ID, Bokova IA. Pharmacnutraceutical Chondroguard® TRIO – chondroprotector with immunomodulatory activity. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):105-11 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-4-105-111
16. Романов И.Д., Шавловская О.А., Бокова И.А. На приеме пациент со скелетно-мышечной болью после перенесенного COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):109-14 [Romanov ID, Shavlovskaya OA, Bokova IA. Admitting a patient with musculoskeletal pain following COVID-19 disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):109-14 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-6-109-114

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2024



OMNIDOCTOR.RU

Переломы позвонков и периферических костей у больных ревматоидным артритом (по материалам длительного наблюдения)

П.С. Коваленко[✉], И.С. Дыдыкина, П.О. Постникова, С.И. Глухова, А.В. Смирнов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация

Введение. При ревматоидном артрите (РА) переломы происходят в среднем в 2–3 раза чаще, чем в популяции. Сведения о частоте переломов позвонков при РА противоречивы и зависят от метода, с помощью которого они выявлялись.

Цель. Определить частоту переломов позвонков и периферических костей у больных РА при длительном проспективном наблюдении.

Материалы и методы. В проспективное многолетнее когортное неинтервенционное исследование включены 120 женщин с РА (средний возраст при включении – 54,3±8,9 года), длительность наблюдения составила 9,5±1,9 года. Исходно и в динамике проведено клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование: рентгеноморфометрия позвоночника по методу Genant, рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника (L₁–L₄) и шейки бедра.

Результаты. За период наблюдения произошло 104 низкоэнергетических перелома у 64 (53%) пациентов: 69 (66%) переломов позвонков и 35 (34%) периферических переломов. Два и более перелома произошли у 25 (39%) пациентов. У 30 (25%) больных 52 перелома произошли повторно. Среди периферических переломов наиболее частой локализацией стали переломы дистального отдела предплечья и костей голени. Пациенты, перенесшие переломы за период наблюдения, чаще имели переломы и до включения в исследование, имели исходно большую длительность РА, среднесуточную, кумулятивную дозу и продолжительность приема глюкокортикоидов, меньшую минеральную плотность костной ткани в основных отделах скелета, определенную при денситометрии. Не отмечено влияния активности РА по DAS-28, позитивности по ревматоидному фактору или антителам к циклическому цитруллированному пептиду на переломы.

Заключение. Более чем у 1/2 больных за период наблюдения произошли низкоэнергетические переломы, среди которых преобладали переломы позвонков, дистального отдела предплечья, костей голени; отмечена высокая частота повторных переломов. Анализ факторов риска показал, что большая длительность РА, среднесуточная, кумулятивная доза и длительный прием глюкокортикоидов, низкоэнергетические переломы в анамнезе, низкая минеральная плотность кости ассоциируются с возникновением переломов у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, проспективное многолетнее наблюдение, переломы позвонков, периферические переломы, рентгеноморфометрия, денситометрия, глюкокортикоиды

Для цитирования: Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Постникова П.О., Глухова С.И., Смирнов А.В. Переломы позвонков и периферических костей у больных ревматоидным артритом (по материалам длительного наблюдения). Consilium Medicum. 2024;26(11):788–793. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203043

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее часто встречающихся хронических аутоиммунных системных заболеваний соединительной ткани. Характерным проявлением РА является развитие эрозивного полиартрита, системного поражения внутренних органов, локальной и генерализованной потери костной ткани с деструкцией, деформацией и снижением функции суставов, возникновением остеопороза (ОП) и переломов [1]. Частота переломов при РА в 2–3 раза выше, чем в популяции [2, 3]. T. van Staa и соавт., анализируя сведения на 30 262 пациентов Британской базы данных общей практики, установили, что у пациентов с РА относительный риск переломов позвонков в анамнезе составил 2,4 (95% доверительный интервал – ДИ 2,0–2,8), а бедра – 2,0 (95% ДИ 1,8–2,3), по сравнению с пациентами без РА [4]. В метаанализе,

включавшем 13 исследований, опубликованных за период с 1993 по 2014 г., подтвержден более высокий риск переломов у пациентов с РА (относительный риск 2,25; 95% ДИ 1,76–2,87); наиболее высокий риск переломов отмечен в позвоночнике и в проксимальном отделе бедра [5].

Сведения о распространенности переломов позвонков при РА противоречивы и зависят от метода, с помощью которого они определялись (клинический, рентгенологический, рентгеноморфометрический). По данным китайских исследователей, частота переломов позвонков у больных РА составила 20,2% [6], по данным других авторов [7, 8] – 36,4 и 24,1%, в то время как в контрольной группе (популяционный контроль) – 22,6 и 16,0% соответственно. Значимыми факторами риска переломов при РА являются женский пол, пожилой возраст, прием глюкокортикоидов (ГК), низкий индекс массы тела, большая длительность

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Коваленко Полина Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». E-mail: polina_dydykina@mail.ru

Дыдыкина Ирина Степановна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Постникова Полина Олеговна – мл. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Глухова Светлана Ивановна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Смирнов Александр Викторович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. инструментальной диагностики ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

[✉]Polina S. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: polina_dydykina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6076-4374

Irina S. Dydykina – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-2985-8831

Polina O. Postnikova – Res. Assist., Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0003-4600-7534

Svetlana I. Glukhova – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-4285-0869

Alexander V. Smirnov – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0001-7418-9369

Fractures of vertebrae and peripheral bones in patients with rheumatoid arthritis (based on long-term observation)

Polina S. Kovalenko✉, Irina S. Dydykina, Polina O. Postnikova, Svetlana I. Glukhova, Alexander V. Smirnov

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. In rheumatoid arthritis (RA), fractures occur on average 2–3 times more often than in the general population. Data on the incidence of vertebral fractures in RA is controversial and depends on the detection method.

Aim. To determine the incidence of vertebral and peripheral bone fractures in patients with RA during long-term prospective follow-up.

Materials and methods. A prospective multi-year cohort non-interventional study included 120 women with RA (mean age at enrollment 54.3 ± 8.9 years), with a follow-up of 9.5 ± 1.9 years. Initially and then repeatedly, a clinical, laboratory and radiological examination was performed: X-ray morphometry of the spine according to the Genant method, X-ray densitometry of the lumbar spine (L_1-L_{IV}) and femoral neck.

Results. During the follow-up period, there were 104 low-energy fractures in 64 (53%) patients: 69 (66%) vertebral fractures and 35 (34%) peripheral fractures. Two or more fractures occurred in 25 (39%) subjects. In 30 (25%) patients, 52 fractures occurred repeatedly. Among peripheral fractures, the most frequent localization was fractures of the distal forearm and lower leg bones. Patients with fractures during the follow-up period were also more likely to have fractures before enrollment in the study, had an initially longer duration of RA, a mean daily dose, cumulative dose, and duration of glucocorticoid administration, and a lower bone mineral density in the main parts of the skeleton, determined by densitometry. There was no effect of RA activity on DAS-28, rheumatoid factor positivity, or antibodies to cyclic citrullinated peptide on fractures.

Conclusion. More than half of the patients had low-energy fractures during the observation period, the most common being fractures of the vertebrae, distal forearm, and lower leg bones; a high frequency of repeated fractures was reported. The analysis of risk factors showed that a long duration of RA, a mean daily dose, cumulative dose, and prolonged use of glucocorticoids, a history of low-energy fractures, and low bone mineral density were associated with the occurrence of fractures in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, prospective long-term observation, vertebral fractures, peripheral fractures, X-ray morphometry, densitometry, glucocorticoids

For citation: Kovalenko PS, Dydykina IS, Postnikova PO, Glukhova SI, Smirnov AV. Fractures of vertebrae and peripheral bones in patients with rheumatoid arthritis (based on long-term observation). *Consilium Medicum*. 2024;26(11):788–793. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203043

основного заболевания, начало РА в молодом возрасте и др. [4, 9, 10].

Подавляющее большинство исследований по изучению переломов при РА – это одномоментный ретроспективный анализ данных. В литературе представлены единичные публикации по результатам проспективного наблюдения за больными РА и оценкой новых или повторных случаев переломов, в том числе позвонков. Следует отметить, что мощность выборки в этих исследованиях и продолжительность наблюдения небольшие [11, 12].

Целью исследования является определение частоты переломов позвонков и периферических костей у больных РА при длительном наблюдении.

Материалы и методы

В проспективное многолетнее когортное неинтервенционное исследование включены 120 женщин, страдающих РА, проживающих в Москве. Диагноз РА ставился в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологии / Европейской лиги против ревматизма 2010 г. [13]; диагноз ОП – в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации остеопороза 2012 г. [14]. Всем больным в 2011–2014 гг. после подписания информированного согласия проведено обследование в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» по Программе изучения вторичного ОП при РА у женщин. В исследование не включались беременные и кормящие грудью женщины, пациенты, отказавшиеся от наблюдения и обследования в динамике.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол №32 от 06.12.2012, №2 от 31.01.2013); одобрено и является фрагментом фундаментальной темы №1021051503137-7.

У всех больных определялись показатель активности РА по DAS-28, функциональный класс, оценка состояния здоровья, внесуставные проявления и осложнения РА, количество и локализация низкоэнергетических переломов, произошедших за период проспективного наблюдения. Определены основные показатели общего и биохимического анализа крови, С-реактивный белок, ревматоидный

фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови. При изучении вертебральных переломов анализировались в динамике показатели рентгеноморфометрии грудного и поясничного отдела позвоночника с использованием полуколичественного метода Genant [15]. Деформации позвонков со снижением высоты тел позвонков на 20% и более (индекс тел позвонков $<0,8$) приравнивались к переломам [16–18]. Исследование минеральной плотности костной ткани (МПК) в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_{IV}) и в шейке бедра (ШБ) в динамике выполнено на аппарате Hologic Discovery. Полученные анамнестические, клинические и инструментальные данные, сведения о проводимой терапии исходно и в динамике внесены в базу данных.

При статистической обработке использовался пакет статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft, США) с применением общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные переменные описывались числом пациентов, средним арифметическим значением (M) и стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ) в виде $M \pm \delta$, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (Me), 25 и 75-го перцентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для сравнения качественных показателей применяли χ^2 -критерий Пирсона, критерий Фишера; для количественных показателей – парный и непарный t -критерий Стьюдента. Для количественных показателей с ненормальным распределением использовали непараметрические тесты: критерий Манна–Уитни, критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно при включении в исследование средний возраст больных составил $54,3 \pm 8,9$ года, длительность РА – $14,0 \pm 9,8$ года. Продолжительность проспективного наблюдения составила $9,5 \pm 1,9$ года. Диагноз ОП поставлен 83 (69%) больным. Всем пациентам с ОП рекомендовано антиостеопорозное лечение (бисфосфонаты или деносумаб).

При обследовании в динамике число больных ОП увеличилось до 95 (79%) человек. Выполняли рекомендации по лечению ОП 94% больных, среди которых 36% пациентов получали лечение более 3 лет непрерывно. Остальные принимали антиостеопорозные препараты прерывистыми курсами. Средняя длительность антиостеопорозной терапии составила 43 мес (3,5 года).

При оценке состояния пациентов в динамике отмечено снижение активности РА по DAS-28, увеличение числа больных с IV стадией по Штейнброкеру, уменьшение числа больных, получающих ГК. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика основных клинко-рентгенологических показателей больных РА.

За период наблюдения у 64 (53%) больных произошло 104 низкоэнергетических перелома, в том числе 52 (50%) перелома повторно у 30 (25%) больных. Выявлено 69 (66%) переломов позвонков (в грудном или поясничном отделе позвоночника) и 35 (34%) переломов периферических костей. Локализация переломов представлена в табл. 2.

За период наблюдения увеличилось число пациентов с переломами позвонков. Исходно переломы позвонков выявлены у 21 (17%) пациента, при повторном обследовании число увеличилось до 57 (47%) человек ($p < 0,001$). Достоверно снизился (ухудшился) индекс деформации позвонков как в грудном, так и в поясничном отделе. У 26 (22%) больных зарегистрированы впервые возникшие переломы позвонков, у 23 (19%) больных – повторные. В грудном отделе позвоночника на момент повторного обследования чаще всего встречались деформации Th_{VI} и Th_{VII}-позвонков – у 13 (11%) и 12 (10%) пациентов соответственно. Не выявлено деформаций в Th_I и Th_{III}. В поясничном отделе позвоночника чаще всего отмечалась деформация в L_{III} и L_{IV} – у 3 (2,5%) пациентов, реже – в L_{II} и L_V – у 1 (0,8%) пациента. Анализ представлен в табл. 3.

Сравнительный анализ 1-й группы – пациентов с переломами, произошедшими за период наблюдения ($n=64$), со 2-й группой – больных без переломов в течение этого периода ($n=56$) показал, что до включения в исследование в анамнезе пациентов 1-й группы переломы отмечались чаще, чем в анамнезе пациентов 2-й группы – 30 (47%) человек vs 12 (21%) человек соответственно ($p=0,004$). Пациенты 1-й группы имели большую длительность РА; среднесуточная доза ГК (исходно и в динамике), кумулятивная доза ГК, продолжительность приема ГК оказались больше по сравнению со 2-й группой. По результатам рентгеноморфометрии в динамике в 1-й группе оказался достоверно ниже (хуже) индекс деформации позвонков в грудном отделе позвоночника – $0,73 \pm 0,09$ vs $0,78 \pm 0,06$ ($p < 0,0001$). МПК в изучаемых отделах скелета как исходно, так и в динамике оказалась ниже в 1-й группе. Результаты сравнительного анализа представлены в табл. 4. Не отмечено влияния активности РА по DAS-28, позитивности по РФ или АЦЦП как исходно, так и в динамике на переломы.

Обсуждение

Частота переломов, в том числе позвонков, у пациентов, страдающих РА, выше, чем у людей того же возраста и пола в общей популяции [8, 18–21]. За последние 20 лет терапевтическая стратегия при РА значительно изменила долгосрочные результаты заболевания. Кроме того, в ряде исследований продемонстрировано, что синтетические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) могут остановить потерю костной массы, связанную с системным воспалением [22]. Однако сведения о переломах костей и позвонков у больных РА, в том числе по данным проспективных наблюдений, ограничены [12, 23–25]. Шведское исследование показало повышенный риск низкоэнергетических периферических переломов при РА как в 1990-х, так и в 2000-х годах, несмотря на то, что пациенты в 2000-х годах получали мощное

Таблица 1. Основные клинко-рентгенологические показатели исходно и на момент повторного обследования ($n=120$)

Показатель	Исходно	При повторном обследовании
DAS-28, баллы $M \pm \Delta$	4,4 \pm 1,2	3,6 \pm 1,1*
РФ, абс. (%)	91 (75,8)	80 (66,7)
АЦЦП, абс. (%)	45 (37,5)	85 (70,8)
Стадия РА рентгенологическая, абс. (%)		
I	4 (3,3)	3 (2,5)
II	40 (33,3)	35 (29,2)
III	47 (39,2)	29 (22,2)*
IV	29 (22,2)	53 (44,1)*
Степень активности РА по DAS-28, абс. (%)		
0	3 (2,5)	13 (10,8)*
1	15 (12,5)	31 (25,8)*
2	68 (56,7)	59 (49,2)
3	34 (28,3)	17 (14,2)*
Прием ГК, абс. (%)	61 (51)	52 (43)
Кумулятивная доза ГК, мг М (min; max)	10339 (0; 79200)	19006 (0; 94500)
Средняя суточная доза ГК, мг/сут М (min; max)	3,5 (0; 20)	2,5 (0; 15)
Менопауза, абс. (%)	93 (77)	111 (92)
Пациенты с диагнозом ОП, абс. (%)	83 (69)	95 (79)
Пациенты, принимающие анти-ОП терапию, абс. (%)	28 (34)	78 (94)*

*При $p < 0,05$.

Таблица 2. Количество и локализация переломов, случившихся у пациентов за период исследования

Локализация перелома	Число больных с переломом	Количество переломов
Позвонок	49	69
Плечевая кость	4	4
Дистальный отдел предплечья	8	9
Кости голени	7	7
Кости таза	4	4
Проксимальный отдел бедра	2	2
Ребра	3	3
Другое	6	6
Всего	–	104

Таблица 3. Динамика деформаций в позвоночнике ($n=120$)

Показатель	Исходно	При повторном обследовании	P
Индекс деформации позвонков в грудном отделе, $M \pm \Delta$	0,78 \pm 0,04	0,75 \pm 0,08	<0,0001
Индекс деформации позвонков в поясничном отделе, $M \pm \Delta$	0,79 \pm 0,03	0,78 \pm 0,03	0,04
Пациенты с переломом позвонков хотя бы в одном отделе позвоночника, абс. (%)	21 (17)	57 (47)	<0,001
Пациенты с переломом позвонков в грудном отделе, абс. (%)	16 (13)	53 (44)	<0,001
Пациенты с переломом позвонков в поясничном отделе, абс. (%)	6 (5)	10 (8)	>0,05

Таблица 4. Основные различия между пациентами в группах с переломами и без переломов за период исследования (n=120)

Показатель	1-я группа – пациенты с переломами (n=64)	2-я группа – пациенты без переломов (n=56)	p
Возраст исходно, лет M±Δ	55,3±7,1	53,2±10,5	>0,05
Возраст в динамике, лет M±Δ	64,3±6,8	62,9±9,7	>0,05
Длительность РА исходно, лет M (min; max) Me [25%; 75%]	16,4 (2,0; 44,0) 14,0 [10,0; 21,5]	11,2 (0,1; 37,0) 10,0 [5,0; 15,0]	0,001
Длительность РА исходно, абс. (%)			
>10 лет	46 (72)	24 (43)	0,002
>5 лет	57 (89)	40 (71)	0,02
>3 лет	62 (97)	47 (84)	0,03
DAS-28 исходно, баллы M±Δ	4,3±1,2	4,6±1,2	>0,05
DAS-28 в динамике, баллы M±Δ	3,6±1,1	3,7±1,2	>0,05
Ремиссия по DAS-28 исходно, абс. (%)	2 (3,1)	1 (1,8)	>0,05
Ремиссия по DAS-28 в динамике, абс. (%)	8 (12,5)	5 (8,9)	>0,05
Высокая активность исходно DAS-28, абс. (%)	16 (25)	18 (32,1)	>0,05
Высокая активность в динамике DAS-28, абс. (%)	11 (17,2)	6 (10,7)	>0,05
Прием БПВП исходно, абс. (%)	51 (79,7)	46 (82,1)	>0,05
Прием БПВП в динамике, абс. (%)	43 (67,1)	39 (69,6)	>0,05
Прием ГИБП исходно, абс. (%)	7 (10,9)	16 (28,6)	0,015
Прием ГИБП в динамике, абс. (%)	17 (26,5)	22 (39,2)	>0,05
Среднесуточная доза ГК в течение года при включении в исследование, мг M (min; max) Me [25%; 75%]	3,9 (0; 20,0) 5 [0; 5]	3,1 (0; 20,0) 0 [0; 5]	0,04
Среднесуточная доза ГК в течение года при обследовании в динамике, мг M (min; max) Me [25%; 75%]	3,1 (0; 10,0) 3,1 [0; 5]	1,8 (0; 15,0) 0 [0; 2,5]	0,01
Кумулятивная доза ГК при включении, мг M (min; max)	13 140 (0; 79 200)	7137 (0; 37 800)	0,02
Кумулятивная доза ГК в динамике, мг M (min; max)	23 742 (0; 94 500)	13 594 (0; 70 200)	0,006
Общая продолжительность приема ГК, мес M (min; max) Me [25%; 75%]	132 (0; 420) 133 [14; 228]	81 (0; 264) 43 [0; 144]	0,008
Индекс деформации в грудном отделе позвоночника в динамике, M±Δ	0,73±0,09	0,78±0,06	<0,0001
МПК L ₁ -L _{IV} исходно, г/см ² M±Δ	0,88±0,15	0,93±0,15	0,04
МПК ШБ исходно	0,66±0,10	0,72±0,13	0,009
МПК бедро общее исходно	0,75±0,12	0,84±0,14	0,002
МПК ШБ в динамике	0,60±0,10	0,66±0,11	0,006
МПК бедро общее в динамике	0,72±0,11	0,80±0,15	0,007

фармакологическое лечение уже в начале заболевания [24]. Сообщено о тенденции к росту частоты переломов бедра у испанских пациентов с РА в период с 1999 по 2015 г., несмотря на снижение скорректированной по возрасту заболеваемости среди населения Испании в целом [26, 27].

В нашем исследовании у более чем 1/2 (53%) больных выявлено 104 низкоэнергетических перелома, произошедших за период наблюдения (9,5±1,9 года), в том числе 69 (66%) переломов позвонков (в грудном или поясничном отделе позвоночника) и 35 (34%) периферических переломов. У 30 (25%) больных переломы произошли повторно.

В большинстве исследований возраст рассматривается в качестве независимого фактора риска переломов, однако мы не выявили достоверных различий по возрасту (исходно и в динамике) в группе пациентов с переломами и без переломов, произошедших за период наблюдения. Переломы в анамнезе до включения в исследование встречались чаще у пациентов в группе с переломами, произошедшими за период наблюдения. Аналогичные результаты получены и в другом проспективном исследовании. S. Kerkeni и соавт. [28] показали, что количество и тяжесть переломов позвонков оказывают влияние на дальнейший риск вертебральных переломов у женщин в постменопаузе с ОП.

Наши данные о влиянии длительности РА на риск возникновения переломов согласуются с данными T. van Staa и соавт. [4]. В нашем исследовании повышенный риск пе-

реломов оказался у пациентов с длительностью РА >10 лет, получены достоверные различия между пациентами с переломами и без при длительности РА >5 и >3 лет. При этом связь с активностью РА по DAS-28 не установлена.

У пациентов с переломами, произошедшими за период наблюдения, среднесуточная доза ГК, кумулятивная доза ГК, продолжительность приема ГК оказались больше, чем у пациентов без переломов, что подтверждает негативное воздействие ГК на кость при РА [29, 30]. МПК в L₁-L_{IV}, в области ШБ и проксимальном отделе бедра исходно и в динамике у пациентов с переломами оказалась ниже. Следует отметить, что в исследовании B. Buehring и соавт. 26,3% больных РА с переломами позвонков имели нормальную МПК в поясничном отделе позвоночника [7]. Исследователи из Южной Кореи не выявили значимой разницы МПК у пациентов с РА с переломами и без [31].

Обращает на себя внимание несоблюдение рекомендаций по приему антиостеопорозной терапии большинством пациентов в долгосрочной перспективе. Только 1/3 выполняли рекомендации и принимали бисфосфонаты или деносумаб более 3 лет непрерывно.

Заключение

Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с РА продемонстрировали высокую частоту переломов позвонков и периферических костей, в том чис-

ле повторных. Всего произошло 104 низкоэнергетических перелома у более чем 1/2 пациентов – 64 (53%) человек: 69 (66%) переломов позвонков и 35 (34%) периферических переломов, 52 перелома у 30 (25%) больных произошли повторно. Установлено, что у пациентов с переломами МПК ниже в L₁–L_{IV} в проксимальном отделе и в ШБ, а средне-суточная и кумулятивная доза ГК выше, а также больше продолжительность приема ГК. Длительное течение РА является фактором риска переломов. Связь переломов с активностью РА по DAS-28 не установлена. Обращает на себя внимание низкая приверженность пациентов с РА и ОП длительной антиостеопорозной терапии.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол №32 от 06.12.2012, №2 от 31.01.2013). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the ethics principles. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Nasonova Research Institute of Rheumatology (Minutes No. 32 dated 06.12.2012, No. 2 dated 31.01.2013). Protocol approval and procedure were obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках Государственного задания по выполнению фундаментальных научных исследований ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» 2022–2024 по теме «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии». Государственная регистрация №1021051503137-7 ПК 122040400051-3.

Funding source. The study was conducted as part of the State Assignment for the implementation of fundamental scientific research of the Nasonova Research Institute of Rheumatology, 2022–2024, on the topic "Development of a personalized program for the treatment of refractory rheumatoid arthritis based on the study of molecular genetic and molecular biological predictors. Development and testing of a register of patients with rheumatoid arthritis resistant to disease-modifying anti-rheumatic therapy". State registration No. 1021051503137-7 ПК 122040400051-3.

Литература/References

1. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология под ред. Е.Л. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Nasonov EL. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya pod red. EL Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
2. Amin S, Gabriel SE, Achenbach SJ, et al. Are young women and men with rheumatoid arthritis at risk for fragility fractures? A population-based study. *J Rheumatol*. 2013;40(10):1669-76. DOI:10.3899/jrheum.121493
3. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R154. DOI:10.1186/ar3107
4. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3104-12. DOI:10.1002/art.22117
5. Xue AL, Wu SY, Jiang L, et al. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(36):e6983. DOI:10.1097/MD.0000000000006983
6. Tong JJ, Xu SQ, Zong HX, et al. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(2):357-64. DOI:10.1007/s10067-019-04787-9
7. Buehring B, Thomas J, Wittkämper T, et al. Evaluation des Trabecular Bone Score (TBS) in der täglichen Praxis bei Patienten mit entzündlich rheumatischen und nichtentzündlichen Erkrankungen: Korrelation mit konventioneller Knochendichtemessung und Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen. *Z Rheumatol*. 2020;79(10):1067-74. DOI:10.1007/s00393-020-00764-9
8. Guañabens N, Olmos JM, Hernández JL, et al. Vertebral fractures are increased in rheumatoid arthritis despite recent therapeutic advances: a case-control study. *Osteoporos Int*. 2021;32(7):1333-42. DOI:10.1007/s00198-021-05824-7
9. Подворотова М.М., Дыдыкина И.С., Таскина Е.А., и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой Программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):154-8 [Podvorotova MM, Dydykina IS, Taskina EA, et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program "Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment"). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):154-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2013-643
10. Ozen G, Pedro S, Wolfe F, Michaud K. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1041-7. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215328
11. Vis M, Haavardsholm EA, Bøyesen P, et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTR cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2413-9. DOI:10.1007/s00198-010-1517-6
12. Lin PH, Yu SF, Chen JF, et al. Risk factor analysis of fragility fractures in rheumatoid arthritis: A 3-year longitudinal, real-world, observational, cohort study. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0255542. DOI:10.1371/journal.pone.0255542
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81. DOI:10.1002/art.27584
14. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Под ред. проф. О.М. Лесняка; кол. авторов; Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: Литера, 2012 [Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniiu bolnykh s osteoporozom. Pod red. prof. OM Lesniak; kol. avtorov; Rossiiskaia assotsiatsiia po osteoporozu. Iaroslavl: Litera, 2012 (in Russian)].
15. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137-48. DOI:10.1002/jbmr.5650080915
16. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;2(4):4-7 [Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;2(4):4-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/osteo12930
17. Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика первичного остеопороза. *Современная ревматология*. 2011;5(1):47-52 [Smirnov AV. X-ray diagnosis of primary osteoporosis. *Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1):47-52 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2011-651
18. Kim D, Cho SK, Choi CB, et al. Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2016;36(9):1205-14. DOI:10.1007/s00296-016-3453-z
19. Jin S, Hsieh E, Peng L, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29(6):1263-75. DOI:10.1007/s00198-018-4473-1
20. Liu Y, Jiang J, Mo M, et al. Incidence and risk factors for vertebral fracture in rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(5):1313-22. DOI:10.1007/s10067-021-06046-2
21. Дыдыкина И.С., Алексеева Л.И. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2011;5:13-7 [Dydykina IS, Alekseeva LI. Osteoporoz pri revmatoidnom artrite: diagnostika, faktory riska, perelomy, lechenie. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;5:13-7 (in Russian)].
22. Zerbinì CAF, Clark P, Mendez-Sanchez L, et al. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2017;28(2):429-46. DOI:10.1007/s00198-016-3769-2

23. Lin YC, Li YH, Chang CH, et al. Rheumatoid arthritis patients with hip fracture: a nationwide study. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):811-7. DOI:10.1007/s00198-014-2968-y
24. Nyhäll-Wählin BM, Ajeganova S, Petersson IF, Andersson M. Increased risk of osteoporotic fractures in Swedish patients with rheumatoid arthritis despite early treatment with potent disease-modifying anti-rheumatic drugs: a prospective general population-matched cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(6):431-8. DOI:10.1080/03009742.2019.1611918
25. Mazzucchelli R, Pérez Fernandez E, Crespi-Villarías N, et al. Trends in hip fracture in patients with rheumatoid arthritis: results from the Spanish National Inpatient Registry over a 17-year period (1999-2015). TREND-AR study. *RMD Open.* 2018;4(1):e000671. DOI:10.1136/rmdopen-2018-000671
26. Mazzucchelli R, Pérez Fernández E, Crespi Villarías N, et al. East-west gradient in hip fracture incidence in Spain: how much can we explain by following the pattern of risk factors? *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):115. DOI:10.1007/s11657-019-0665-3
27. Pueyo-Sánchez MJ, Larrosa M, Suris X, et al. Secular trend in the incidence of hip fracture in Catalonia, Spain, 2003-2014. *Age Ageing.* 2017;46(2):324-8. DOI:10.1093/ageing/afw196
28. Kerkeni S, Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C. Spinal deformity index (SDI) is a good predictor of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2009;20(9):1547-52. DOI:10.1007/s00198-008-0832-7
29. Kim D, Cho SK, Park B, et al. Glucocorticoids are associated with an increased risk for vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45(5):612-20. DOI:10.3899/jrheum.170054
30. Wang Y, Zhao R, Gu Z, et al. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020;31(8):1401-9. DOI:10.1007/s00198-020-05360-w
31. Choi YJ, Chung YS, Suh CH, et al. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(45):e8661. DOI:10.1097/MD.00000000000008661

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2024

Пентоксифиллин (Вазонит®) – патогенетический подход для коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях

Н.В. Титова^{✉1,2}, И.А. Путятин¹

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

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

Аннотация

Когнитивные нарушения являются одним из ключевых проявлений хронических цереброваскулярных заболеваний. Среди факторов, способствующих их развитию, следует выделить расстройства микроциркуляции, изменения реологических свойств крови, эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс. Обзор посвящен анализу возможностей клинического применения неспецифического ингибитора фосфодиэстеразы пентоксифиллина (Вазонит®) в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга с целью коррекции гемореологических и гемодинамических факторов. Рассматриваются данные экспериментальных и клинических исследований, указывающих на возможность и патогенетическую обоснованность использования пентоксифиллина (Вазонит®) в комплексной терапии когнитивных расстройств, связанных с цереброваскулярными заболеваниями. Описывается собственный опыт применения препарата Вазонит® у пациента с сосудистыми когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, когнитивные нарушения, деменция, микроциркуляция, гемореология, пентоксифиллин, Вазонит®

Для цитирования: Титова Н.В., Путятин И.А. Пентоксифиллин (Вазонит®) – патогенетический подход для коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. *Consilium Medicum*. 2024;26(11):794–801. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203069

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Pentoxifylline (Vasonit®) – a pathogenetic approach for the correction of cognitive impairment in cerebrovascular diseases. A review

Nataliya V. Titova^{✉1,2}, Ilya A. Putyatin¹

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

²Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Abstract

Cognitive impairment is one of the key manifestations of chronic cerebrovascular diseases. Among the factors contributing to their development are microcirculatory disturbances, changes in blood rheological properties, endothelial dysfunction and oxidative stress. This review is devoted to the analysis of the clinical application potential of the nonspecific phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline (Vasonit®) in the therapy of patients with chronic cerebral ischaemia in order to correct haemorheological and haemodynamic factors. Data from experimental and clinical studies indicating the possibility and pathogenetic validity of the use of pentoxifylline (Vasonit®) in the complex therapy of cognitive disorders associated with chronic cerebrovascular diseases are considered. The authors describe their own experience of using Vasonit® in a patient with vascular cognitive impairment.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, dementia, microcirculation, hemorrheology, pentoxifylline, Vasonit®

For citation: Titova NV, Putyatin IA. Pentoxifylline (Vasonit®) – a pathogenetic approach for the correction of cognitive impairment in cerebrovascular diseases. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(11):794–801. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.203069

Когнитивные расстройства являются самым распространенным клиническим синдромом хронической ишемии мозга (ХИМ). Они выявляются у 85–90% пациентов уже на начальных стадиях заболевания и представлены нарушением внимания, памяти, трудностями при планировании какой-либо деятельности, снижением темпа мышления, когнитивной утомляемостью, что определяется как дизрегуляторный нейropsychологический профиль [1]. Описанные механизмы действия пентоксифиллина послужили основанием для изучения эффективности препарата

у пациентов с когнитивными нарушениями при цереброваскулярной патологии.

Пентоксифиллин – препарат, представляющий собой синтетическое производное метилксантина, который на протяжении десятилетий используют для лечения хронических окклюзионных заболеваний сосудов [2].

Основной механизм действия пентоксифиллина опосредован неселективным ингибированием мембраносвязанной фосфодиэстеразы (ФДЭ). Под действием ФДЭ-катализируемого гидролиза происходит расщепление

Информация об авторах / Information about the authors

✉Титова Наталья Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», науч. сотр. отд. нейродегенеративных заболеваний ФГБУ ФЦМН ФМБА России. E-mail: nattitova@yandex.ru

Путятин Илья Александрович – клин. ординатор каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

✉Nataliya V. Titova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies. E-mail: nattitova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7044-3013

Ilya A. Putyatin – Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0009-2418-9577

циклических нуклеотидов, например циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) под действием ФДЭ 4-го типа. Ингибиторы ФДЭ блокируют данную гидролитическую активность, что приводит к накоплению цАМФ в клетке и, как следствие, к активации цАМФ-зависимых протеинкиназ и фосфорилированию белков, играющих важную роль во многих функциях клетки. Основные фармакодинамические эффекты пентоксифиллина обусловлены повышением деформируемости эритроцитов и снижением вязкости крови [3]. В настоящее время активно изучаются и другие эффекты препарата, такие как противомембранный, противовоспалительный, иммуномодулирующий. В ряде исследований показано, что пентоксифиллин может модулировать функцию аденозиновых рецепторов, связанных с G-белком, что вызывает активность аденилатциклазы, повышая внутриклеточный уровень цАМФ независимо от ФДЭ [2].

Роль гемореологических и гемодинамических факторов в этиопатогенезе ХИМ и их коррекция пентоксифиллином

Согласно результатам исследований изменения реологических свойств крови со склонностью к тромбообразованию играют важную роль в этиопатогенезе хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Так, показано, что при хронических ЦВЗ повышаются вязкость крови, уровень гематокрита, способность эритроцитов к агрегации и концентрация фибриногена плазмы [4, 5]. Нарушения кровотока в микроциркуляторном русле головного мозга (ГМ) могут приводить к локальной гипоксии и образованию небольших клинически бессимптомных очагов ишемии [5]. Изучение данных показателей и их роли в патофизиологии ХИМ продолжает оставаться актуальной задачей для исследователей.

Среди гемореологических показателей особого внимания заслуживает деформируемость эритроцитов, которая определяет их способность приспосабливать свою форму к динамически меняющимся условиям кровотока с целью минимизации сопротивления потоку. Снижение деформируемости приводит к ухудшению перфузии и доставки кислорода к тканям, в том числе к ткани ГМ [6]. Основными факторами, определяющими деформируемость эритроцитов, являются структурные свойства белков цитоскелета и их взаимодействие друг с другом и с интегральными трансмембранными комплексами, внутриклеточная вязкость, взаимодействие площади поверхности и объема, структура цитоскелета, ионный состав цитоплазмы, который влияет на степень гидратации эритроцитов, а также метаболические процессы, контролируемые окислительно-восстановительное состояние и уровень аденозинтрифосфата (АТФ). Объяснением изменения гибкости эритроцитов является мембранный феномен, который сопровождается повышением внутриэритроцитарных уровней АТФ, снижением оттока калия и предотвращением агрегации эритроцитов. Улучшенная гибкость эритроцитов облегчает кровоток в капиллярах, которые меньше по диаметру (<5 мкм), чем эритроциты (приблизительно 7 мкм) [7].

Доказано, что недостаточная деформируемость эритроцитов может привести к нарушениям кровообращения на уровне капилляров, локальной гипоксии нервной ткани и образованию очагов бессимптомной ишемии. В некоторых исследованиях получены интересные данные о том, что одним из адаптивных механизмов, препятствующих усугублению ишемии ткани ГМ после ишемического инсульта (ИИ), может быть повышение эластичности эритроцитов. Вместе с тем стоит отметить, что недостаточная деформируемость может быть обусловлена такими часто встречающимися состояниями, как высокое артериальное давление, сахарный диабет (СД) и ишемическая болезнь сердца [5].

В первых работах, посвященных механизмам действия пентоксифиллина, отмечались преимущественно его гемореологические эффекты [3, 8, 9]. Действительно, пентоксифиллин может нормализовывать практически все указанные реологические показатели крови, отклонение которых наблюдается при хронических ЦВЗ.

В ряде исследований подтверждена способность пентоксифиллина повышать деформируемость эритроцитов у пациентов с ЦВЗ [10, 11]. Показана способность препарата снижать агрегацию эритроцитов, вязкость плазмы, а также уровень фибриногена и агрегацию тромбоцитов [12, 13] у пациентов с заболеваниями периферических артерий.

В одном исследовании влияние пентоксифиллина (пероральный прием 11–18 мг/кг) на нарушение реологических свойств крови изучено у 73 пациентов с цереброваскулярной недостаточностью. В течение 4 нед лечения наблюдали значительное улучшение свойств эритроцитов и подавление повышенной агрегации тромбоцитов. Кроме того, выявлено снижение уровня фибриногена плазмы и вязкости крови [11].

Согласно результатам другого исследования терапия препаратом Вазонит® (пентоксифиллином в таблетках с контролируемым высвобождением) в дозе 600 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней после ИИ приводит к увеличению эластичности мембраны эритроцитов, тогда как у пациентов из группы сравнения показатели оставались без изменений. Результаты микроскопического исследования клинически ассоциировались с менее выраженным неврологическим дефицитом по шкале NIHSS на 14-е сутки у пациентов, получавших Вазонит®, по сравнению с группой, в которой применяли только базисную терапию [14].

Имеется тесная взаимосвязь между повышением вязкости крови и снижением регионального мозгового кровотока [15]. Подобные изменения цереброваскулярной гемодинамики, в свою очередь, являются важным компонентом в патофизиологии когнитивных нарушений. Так, скорость мозгового кровотока была значительно ниже по сравнению со здоровыми людьми того же возраста у больных сосудистой деменцией и в меньшей степени у пациентов с болезнью Альцгеймера [16]. В 7-летнем проспективном исследовании с участием 181 пожилого добровольца показано, что у пациентов с мультиинфарктной деменцией показатели мозгового кровотока начали снижаться примерно за 2 года до появления симптомов [17].

В ряде исследований мозгового кровотока пациентов с ЦВЗ установлено, что прием пентоксифиллина увеличивает региональный и глобальный мозговые кровотоки. Как ранее показано при изучении периферической циркуляции [18], несмотря на то что наибольший эффект препарата регистрируется в плохо перфузируемых областях, важным преимуществом пентоксифиллина является отсутствие синдрома обкрадывания – перераспределения крови из нормально в плохо перфузируемые участки ГМ [19, 20]. В исследовании регионарного кровотока у пациентов с деменцией пентоксифиллин в дозе 1200 мг в день внутрь в течение 4 нед увеличивал его на 15,9% против 1,7% в контрольной группе. Особенно выраженные положительные изменения имели место в регионах сниженного кровоснабжения – на 20,1%, в зонах нормального кровоснабжения – на 15,9%, а в зонах увеличенного кровоснабжения – на 8,6% [3, 21].

С целью изучить влияние пролонгированной формы пентоксифиллина (Вазонит® 600 мг 2 раза в сутки) на микроциркуляторное русло у больных с последствиями ИИ использовали методику биомикроскопии бульбарной конъюнктивы глаза. После проведенного курса лечения отмечено уменьшение количества микрогеморрагий, что подтверждало улучшение процесса кровоснабжения тканей, устранение явлений гипоксии, нормализацию проницаемости сосудистой стенки. Под влиянием пентоксифил-

лина наблюдали активацию коллатерального кровотока бульбарной конъюнктивы с увеличением количества действующих капилляров, что проявлялось уменьшением «зон запустевания». Кровоток становился богаче, а сеть сосудов – более выраженной [22].

Еще одним положительным эффектом пентоксифиллина является то, что он не приводит к изменениям системного артериального давления, что показано в метаанализе 15 исследований [23].

Другие эффекты пентоксифиллина

Есть данные о том, что пентоксифиллин способен влиять на клеточное старение, снижая экспрессию связанных с этим процессом генов [24]. Согласно исследованиям сосудорасширяющее действие пентоксифиллина зависит от возраста животных и их исходного вазомоторного тонуса. Реакция животных на лечение пентоксифиллином была более выраженной, если они были старше [25]. Эритроциты, выделенные из крови молодых и старых крыс, также различались по чувствительности к воздействию пентоксифиллина [26].

В эксперименте показано, что пентоксифиллин способен подавлять выработку провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли α (ФНО- α), мононуклеарными клетками периферической крови человека [27], *in vivo* и *in vitro* снижать экспрессию молекул адгезии моноцитами человека [28]. Кроме того, есть данные о том, что пентоксифиллин обладает способностью подавлять дифференцировку, созревание незрелых дендритных клеток, что также может лежать в основе иммунорегулирующего действия пентоксифиллина [29]. В двойном слепом проспективном плацебо-контролируемом исследовании 64 пациента с острым коронарным синдромом рандомизированы для приема пентоксифиллина по 400 мг 3 раза в день или плацебо в течение 6 мес. Через 1 и 6 мес анализировали уровень про- и противовоспалительных маркеров. Лечение пентоксифиллином значительно снизило скорректированные уровни С-реактивного белка и ФНО- α по сравнению с плацебо через 6 мес, существенно замедлило снижение уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 и повысило уровень противовоспалительного цитокина трансформирующего фактора роста β 1 [30]. В экспериментальном исследовании пероральный прием пентоксифиллина (40 мг/кг) кроликами, которых кормили обогащенной холестерином пищей с целью формирования атеросклеротических бляшек, уменьшил площадь атеросклеротической бляшки в аорте на 38% без изменений в липидном составе сыворотки. Интересно, что подобный эффект препарата связан со снижением активных форм кислорода, который, вероятно, является не прямым эффектом пентоксифиллина, а опосредованным снижением провоспалительных цитокинов [31]. Соответственно, препарат снижает уровень молекул, играющих важную роль в механизмах развития атеросклероза [32], что может тормозить его прогрессирование и предупреждать развитие сердечно-сосудистых событий.

В открытом рандомизированном контролируемом проспективном одноцентровом пилотном исследовании у 102 пациентов с СД 2-го типа и хронической болезнью почек в течение 18 мес определяли динамику толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий и лодыжечно-плечевого индекса: в группах пациентов, принимавших пентоксифиллин, аспирин, и в контрольной группе. Через 18 мес в контрольной группе ТКИМ увеличилась на 0,015 мм (95% доверительный интервал – ДИ 0,008–0,024; $p < 0,01$), в группе пентоксифиллина – на 0,006 мм (95% ДИ -0,001–0,007; $p < 0,01$), в группе аспирина – на 0,014 мм (95% ДИ 0,004–0,019; $p < 0,01$). Соответственно, увеличение ТКИМ было значительно ниже в группе, принимавшей пентоксифиллин, чем в контрольной группе и группе, принимавшей аспирин ($p < 0,001$) [33].

Известно, что провоспалительные цитокины играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера при ХИМ [34]. В эксперименте показано, что введение пентоксифиллина в течение 6 ч после окклюзии средней мозговой артерии приводит к значительному уменьшению концентрации ФНО- α в ишемизированной коре, а также к снижению экстравазации эритроцитов и отека мозга в сравнении с контролем [35].

В ряде недавних исследований активно изучали антиоксидантные эффекты пентоксифиллина. Повышение уровня цАМФ в ГМ приводит к фосфорилированию ряда белков, играющих важную роль в защите клеток от окислительного стресса (ОС), например фактора-2, связанного с эритроидным ядерным фактором (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 – Nrf2), который при ОС перемещается в ядро, где связывается с элементами антиоксидантного ответа в генах, кодирующих антиоксидантные ферменты [36]. Введение крысам пентоксифиллина значительно улучшило двигательную активность и когнитивные функции, а также восстановило уровень дофамина и его метаболитов в мозге старых крыс. Кроме того, при введении препарата повышался уровень АТФ в митохондриях и активности митохондриальных комплексов I и V в мозге старых крыс [37]. В других исследованиях также подтверждено, что препарат улучшает энергетический обмен в нейронах [38]. Возвращаясь к вопросу о реологии крови, ОС может иметь тесную корреляцию с реологическим поведением эритроцитов и микроциркуляцией [39], например повышая жесткость мембран эритроцитов, что наблюдается у больных СД и/или артериальной гипертензией. В одном из исследований показано, что клинически значимые концентрации метаболитов пентоксифиллина, но не самого исходного препарата, значительно подавляют выработку супероксид анион-радикала активированными нейтрофилами [40].

Сказанное указывает на потенциальную возможность использования ингибиторов ФДЭ в лечении когнитивных нарушений.

Влияние пентоксифиллина на когнитивные функции

Учитывая комплексный гемореологический, противовоспалительный и иммунорегулирующий механизмы действия пентоксифиллина, препарат активно изучали в экспериментальных работах и в клинической практике на предмет его влияния на когнитивные функции.

В экспериментах показано, что пентоксифиллин может повышать обучаемость и устранять нарушения пространственной памяти у стареющих крыс [41], а также защищать мозговую ткань от повреждений и предотвращать ухудшение пространственной памяти в моделях гипоксически-ишемического повреждения ГМ, вызванного перевязкой сонной артерии у крыс [42].

В моделях сосудистой деменции у мышей продемонстрировано, что пентоксифиллин улучшает когнитивные функции в тестах на распознавание новых объектов, в Y-образном лабиринте и водном лабиринте Морриса. Кроме того, препарат уменьшает повреждения белого вещества в мозолистом теле и внутренней капсуле, что подтверждается гистологическим окрашиванием и анализом с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ). Электронная микроскопия показала большую толщину миелина в группе, получавшей пентоксифиллин, чем в контрольной группе [43].

Положительное влияние пентоксифиллина на обучение и память показано в экспериментальной работе с повреждением гиппокампа у крыс, вызванным глутаматом. Кроме того, негативное влияние на процессы памяти под действием глутамата устранялось предварительным введением пентоксифиллина. Глутамат вызывал структурное

поражение гиппокампа и снижение уровня цАМФ. Оба эффекта блокировались введением пентоксифиллина [44].

В 1980–90-е годы эффекты пентоксифиллина активно изучали у пациентов с деменцией. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность и безопасность пентоксифиллина у 80 пациентов с сосудистой деменцией. По данным нейропсихологических тестов, в группе активного лечения отмечены достоверные изменения когнитивного статуса по сравнению с группой плацебо. Аналогичное улучшение когнитивных функций также выявлено в подгруппе пациентов со ступенеобразным прогрессированием когнитивной дисфункции. Подчеркнута хорошая переносимость пентоксифиллина [45]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами пентоксифиллин (в дозе 400 мг 3 раза в день) назначали 64 пациентам с диагнозом, соответствующим критериям мультиинфарктной деменции (по DSM-III) в течение 36 нед. Целью исследования являлась проверка влияния пентоксифиллина на течение сосудистой деменции. В группе пентоксифиллина отмечено замедление ухудшения по «когнитивной» подшкале шкалы ADAS (шкалы оценки болезни Альцгеймера) [пункты ADAS 2–6, 8–10; $p=0,036$]. Для подгруппы из 40 пациентов, у которых были признаки, выявленные по результатам компьютерной томографии (КТ), и/или МРТ-признаки перенесенного инсульта, лечение пентоксифиллином связано со значительно более медленным ухудшением по общей шкале ADAS ($p=0,023$) и когнитивной подшкале ($p=0,020$), но не по некогнитивным подшкалам ($p=0,118$). Для подгруппы из 37 пациентов, у которых в анамнезе имелся хотя бы один клинический инсульт, лечение пентоксифиллином было связано со значительно меньшим ухудшением по общей шкале ADAS ($p=0,002$), по когнитивной подшкале ($p=0,001$), а также по «некогнитивной» подшкале ($p=0,017$) [46]. Для оценки эффективности пентоксифиллина у пациентов с мультиинфарктной деменцией с КТ-признаками сосудистого заболевания проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами. Диагноз выставляли в соответствии с критериями DSM-III-R. В исследование включены 289 пациентов, пентоксифиллин назначали по 400 мг 3 раза в день в течение 9 мес, эффективность оценивали каждые 3 мес. На фоне лечения при анализе «намерения лечить» (intention-to-treat analysis) отмечено статистически значимое улучшение когнитивного функционирования по пунктам, оценивающим когнитивные функции, шкалы GBS (Gottfries-Brane-Steen scale) и шкалы SCAG (Sandoz Clinical Assessment-Geriatric scale) [47]. Влияние пентоксифиллина на когнитивное функционирование изучено в плацебо-контролируемом исследовании, где препарат в течение 12 нед назначали 2 группам пациентов: с деменцией вследствие нейродегенеративного процесса и мультиинфарктной деменцией. У пациентов в группе сосудистой деменции отмечена статистически значимая динамика по сравнению с плацебо. В группе нейродегенеративной деменции достоверного улучшения когнитивного функционирования не выявлено [48]. Результаты описанных плацебо-контролируемых исследований пентоксифиллина при сосудистой деменции в отношении когнитивных эффектов комплексно проанализированы в систематическом обзоре. Выраженность и достоверность отличий возрастали при использовании более жестких критериев диагностики сосудистой деменции [49]. У пациентов с самыми начальными проявлениями деменции также показан клинический эффект пентоксифиллина в плацебо-контролируемом исследовании, в котором препарат назначали в дозе 400 мг 3 раза в день в течение двух 3-месячных периодов, разделенных 4-недельным перерывом. Нейропсихологические показатели и гемореологи-

ческие параметры оценивали в начале и в конце каждого этапа исследования. Согласно полученным результатам прием пентоксифиллина значительно улучшил психоинтеллектуальные показатели, снизил вязкость цельной крови и повысил фильтруемость эритроцитов [50]. Вопрос назначения пентоксифиллина с целью коррекции когнитивных функций при деменции и замедления ее прогрессирования требует проведения новых клинических исследований с учетом современных критериев, позволяющих дифференцировать умеренные когнитивные нарушения и синдром деменции.

У пациентов старше 65 лет с хронической недостаточностью мозгового кровообращения до лечения пропентофиллином и пентоксифиллином и через 3 мес после начала терапии оценивали изменения клинических симптомов. Выраженный терапевтический эффект проявлялся в уменьшении таких симптомов, как нарушение памяти, головокружение, головная боль, что ассоциировалось с улучшением кровотока в исследуемых зонах – в мозжечке, лобных, височных, теменных и затылочных долях, а также в таламусе по данным однофотонной эмиссионной КТ с использованием ^{123}I -IMP [51].

Стабилизация течения хронической церебральной сосудистой недостаточности на фоне пентоксифиллина показана в открытом сравнительном рандомизированном исследовании. Пентоксифиллин назначали курсами по 2 мес в дозе 300–400 мг/сут на фоне базовой терапии. На фоне терапии (3 курса в год) у пациентов снижался риск возникновения инсульта по сравнению с контрольной группой, получавшей базовую терапию, включающую комбинацию ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола [52, 53].

В других исследованиях также показан профилактический эффект пентоксифиллина в плане снижения повторных сосудистых событий. Сравнительное исследование по профилактике рецидивов транзиторных ишемических атак (ТИА) в течение 6-месячного периода наблюдения проведено у 73 пациентов, принимавших комбинацию ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола (1050 мг + 150 мг в день), и у 65 пациентов, принимавших пентоксифиллин (1200 мг в день). У 19 пациентов, принимавших аспирин и дипиридамола, зарегистрировано 80 рецидивов ТИА по сравнению с 19 такими эпизодами у 9 пациентов, принимавших пентоксифиллин [54]. В последующем более крупном исследовании, проведенном той же группой в течение 6 мес, у 14% человек, принимавших пентоксифиллин, и у 24,1% пациентов, принимавших аспирин и дипиридамола, наблюдали повторные ТИА [55].

Назначение пентоксифиллина в дозе 1200 мг/сут в течение 1 мес 55 пациентам с последствиями неинвалидирующего ИИ без тяжелого очагового неврологического дефицита сопровождалось положительным воздействием на когнитивные нарушения. Отмечены значимые улучшения памяти, внимания и других когнитивных функций, достоверное увеличение баллов по шкале MMSE, а также положительная динамика других неврологических показателей и снижение уровня фибриногена в крови [56]. С целью изучения клинических эффектов пентоксифиллина после инсульта проведено исследование, в котором Вазонит® (таблетки с контролируемым высвобождением) назначали в дозе 300 мг 2 раза в сутки в ранний восстановительный период лакунарного инсульта в течение 5 нед. По сравнению с базовой терапией на фоне приема препарата Вазонит® отмечены лучшее функциональное восстановление (больше число больных достигли полной независимости по индексу Бартела), более выраженное улучшение когнитивной деятельности (большой прирост баллов в тесте рисования часов и батарее тестов на лобную дисфункцию) [57].

Следовательно, в многочисленных клинических исследованиях подтверждено улучшение когнитивных функций на фоне пентоксифиллина.

Результаты исследований и длительный опыт практического использования пентоксифиллина показали его хорошую переносимость, отсутствие негативного влияния на жизненно важные функции и показатели центральной гемодинамики, редкое возникновение значимых побочных эффектов и высокий профиль безопасности у пациентов, в том числе у лиц пожилого возраста [18].

Пролонгированная форма пентоксифиллина (Вазонит®) и рекомендации по приему

Для уменьшения частоты приема пентоксифиллина создана ретардированная форма препарата – Вазонит® 600 мг. Пролонгированное высвобождение активного вещества обеспечивает более стабильный его уровень в крови на протяжении длительного периода времени, в том числе в ночные часы. При приеме таблеток препарата Вазонит® максимальная концентрация пентоксифиллина и его активных метаболитов достигается через 3–4 ч и сохраняется на терапевтическом уровне около 12 ч, что позволяет также предупредить ночные нарушения церебральной гемодинамики*. Постоянная концентрация пентоксифиллина в крови обеспечивает хорошую переносимость препарата, снижение рисков побочных эффектов. Показаны достоверно меньшая частота прекращения приема из-за нежелательных явлений, значимо более редкое возникновение побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошноты, рвоты, диспепсии, отрыжки, метеоризма) и центральной нервной системы (головокружения, головной боли), чем при приеме стандартного препарата [3, 58].

Вазонит® представлен в виде таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, содержит 600 мг пентоксифиллина и назначается 2 раза в сутки, что позволяет улучшить соблюдение режима лечения и compliance пациентов. Риска для деления таблетки позволяет индивидуализированно подбирать дозировку препарата. Препарат производят в соответствии с европейским стандартом качества GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащая производственная практика) в Австрии, что гарантирует высокое качество.

Вазонит® относится к категории «вазоактивных» препаратов, восстанавливающих ауторегуляторные механизмы сосудистой системы ГМ, который в отличие от большинства вазодилатирующих препаратов действует именно в зонах нарушенного кровообращения (не вызывает синдром обкрадывания), имеет собственную доказательную базу и может быть рассмотрен в качестве оптимального выбора для пациентов с ЦВЗ в дополнение к базовой терапии. Благодаря своим фармакологическим и клиническим преимуществам Вазонит® является современным представителем полимодальной фармакотерапии ХИМ с хорошей переносимостью и эффективным препаратом выбора при когнитивных нарушениях сосудистого генеза. Назначение Вазонита патогенетически оправдано при сосудистых легких и умеренных когнитивных нарушениях с целью улучшения когнитивных функций и снижения рисков развития сосудистой деменции, а также в сочетании с базовой противодementia терапией при выраженных когнитивных нарушениях [59]. Приведенные в обзоре экспериментальные и клинические исследования демонстрируют обоснованность и целесообразность включения пролонгированной формы пентоксифиллина (Вазонит®) в схему лечения пациентов с когнитивным дефицитом на фоне ЦВЗ в суточной дозировке 1200 мг (по 600 мг 2 раза в день). Рекомендованы повторные курсовые приемы препарата длительностью 2–3 мес. Длительность лечения может устанавливаться врачом индивидуально в зависимости от клинической картины и получаемого терапевтического эффекта. У пациентов

с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) и тяжелыми нарушениями функции печени суточную дозу уменьшают до 600 мг с учетом индивидуальной переносимости. Пациентам с тяжелой формой ишемической болезни сердца или с гемодинамически значимыми стенозами сосудов ГМ рекомендовано начинать лечение с малых доз и постепенно увеличивать дозировку*.

Клинический пример

Пациентка В., 60 лет. Работает на руководящей должности в деканате университета. Обратилась с жалобами на снижение памяти.

Из анамнеза известно, что в течение 4 лет страдает гипертонической болезнью, которая хорошо контролируется подобранной гипотензивной терапией. Показатели липидного профиля, уровни глюкозы крови и гликированного гемоглобина в норме. Не курит.

При детализации предъявляет жалобы на нарушение памяти, отмечает, что часто забывает фамилии известных актеров (потом вспоминает), а также то, зачем пришла в комнату, может в магазине не вспомнить, что надо было купить. Отмечает, что не может длительное время концентрироваться на работе, стала чаще делать перерывы, часто ошибается, но перепроверяет себя, находит самостоятельно ошибки и исправляет. Стала чаще записывать то, что надо не забыть. С работой справляется. При длительной работе с документами быстро утомляется. По данным ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей брахиоцефальных сосудов стенозов не выявлено. По данным МРТ ГМ обнаружены единичные «сосудистые» очаги в лобных долях обоих полушарий.

В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено. Психозомоциональные нарушения (депрессия, тревога) не обнаружены. Нарушений сна нет. Новой коронавирусной инфекцией не болела. При нейропсихологическом тестировании в тесте на запоминание 3 слова из 5 вспомнила самостоятельно, 2 слова – с категорической подсказкой. Тест рисования часов – норма. Семантическая речевая активность – 17 слов за 1 мин, фонетическая речевая активность – 9 слов за 1 мин. Общий балл по шкале MMSE составил 29, по шкале МОСА – 25. Соответственно, у пациентки выявлен дизрегуляторный нейропсихологический профиль, уровень когнитивных нарушений – умеренный. Данных за гиппокампальный (нейродегенеративный) тип когнитивных нарушений не получено. Выявленный тип когнитивного снижения соответствует когнитивным нарушениям сосудистого генеза у пациентки с отягощенным сосудистым анамнезом. Противодementia терапия не требуется с учетом умеренного уровня когнитивных нарушений.

Пациентке назначен Вазонит® по 600 мг 2 раза в день курсом 3 мес. На повторном осмотре отметила улучшение памяти, внимания, снижение утомляемости, стала лучше справляться с работой. Нейропсихологическое тестирование показало улучшение выполнения теста на память (4 слова вспоминает самостоятельно, 1 слово – с категорической подсказкой), а также теста на фонетическую речевую активность (13 слов за 1 мин). Увеличился балл по шкале МОСА, составив 27. Рекомендовано: через 4–6 мес повторить курс приема препарата Вазонит® по 600 мг 2 раза в день длительностью 3 мес, когнитивный тренинг, контроль сосудистых факторов риска.

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.

*Вазонит®, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг. Инструкция по медицинскому применению препарата. РУ: П N013693/01.

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

- Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Багманян С.Д. Хроническая ишемия мозга – междисциплинарная проблема. *Терапия*. 2021;5:149-56 [Chukanova EI, Chukanova AS, Bagmanyan SD. Chronic brain ischemia as an interdisciplinary problem. *Therapy*. 2021;5:149-56 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2021.5.149-156
- Khoury W, Trus R, Chen X, et al. Parsimonious Effect of Pentoxifylline on Angiogenesis: A Novel Pentoxifylline-Biased Adenosine G Protein-Coupled Receptor Signaling Platform. *Cells*. 2023;12(8):1199. DOI:10.3390/cells12081199
- Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs*. 1987;34(1):50-97. DOI:10.2165/00003495-198734010-00003
- Di Perri T, Guerrini M, Pasini FL, et al. Hemorheological factors in the pathophysiology of acute and chronic cerebrovascular disease. *Cephalalgia*. 1985;5(Suppl. 2):71-7. DOI:10.1177/03331024850050212
- Marcinkowska-Gapińska A, Siemieniak I, Kawalkiewicz W, et al. Interdependence of Rheological and Biochemical Parameters of Blood in a Group of Patients with Clinically Silent Multifocal Vascular Cerebral Lesions. *Biomedicines*. 2023;11(7):2063. DOI:10.3390/biomedicines11072063
- Barshtein G, Gural A, Arbell D, et al. Red Blood Cell Deformability Is Expressed by a Set of Interrelated Membrane Proteins. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12755. DOI:10.3390/ijms241612755
- Ugurel E, Goksel E, Cilek N, et al. Proteomic Analysis of the Role of the Adenylyl Cyclase-cAMP Pathway in Red Blood Cell Mechanical Responses. *Cells*. 2022;11(7):1250. DOI:10.3390/cells11071250
- Aviádo DM, Dettelbach HR. Pharmacology of pentoxifylline, a hemorheologic agent for the treatment of intermittent claudication. *Angiology*. 1984;35(7):407-17. DOI:10.1177/000331978403500703
- Marcel GA, George C. Pentoxifylline and cerebrovascular diseases. *Eur Neurol*. 1983;22(Suppl. 1):89-97. DOI:10.1159/000115656
- Martin P, Vives P. The effect of pentoxifylline on red cell deformability in cerebrovascular accidents. *Curr Med Res Opin*. 1980;6(8):518-22. DOI:10.1185/03007998009109480
- Ott E, Lechner H, Fazekas F. Hemorheological effects of pentoxifylline on disturbed flow behavior of blood in patients with cerebrovascular insufficiency. *Eur Neurol*. 1983;22(Suppl. 1):105-7. DOI:10.1159/000115658
- Angelkört B, Spürk P, Habbaba A, Mähder M. Blood flow properties and walking performance in chronic arterial occlusive disease. *Angiology*. 1985;36(5):285-92. DOI:10.1177/000331978503600504
- Strano A, Davi G, Avelone G, et al. Double-blind, crossover study of the clinical efficacy and the hemorheological effects of pentoxifylline in patients with occlusive arterial disease of the lower limbs. *Angiology*. 1984;35(7):459-66. DOI:10.1177/000331978403500709
- Белова Л.А., Машин В.В., Прошин А.Н., Костишко Б.Б. Воздействие вазонита на структурно-функциональное состояние цитоплазматической мембраны эритроцитов больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3):83-5 [Belova LA, Mashin VV, Proshin AN, Kostishko BB. The effect of vasonit on the structural/functional state of erythrocyte cytoplasmic membrane in patients with ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(3):83-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20151153183-85
- Santos-Galduróz RF, Bueno OF, Yamaga LI, et al. Influence of blood viscosity to cerebral blood flow in older humans compared to young subjects. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(1):117-20. DOI:10.1016/j.clinph.2011.05.025
- Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, et al. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. *Ageing Res Rev*. 2012;11(2):271-7. DOI:10.1016/j.arr.2011.12.009
- Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF, et al. Decreased cerebral blood flow precedes multi-infarct dementia, but follows senile dementia of Alzheimer type. *Neurology*. 1986;36(1):1-6. DOI:10.1212/wnl.36.1.1
- Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drugs Aging*. 1995;7(6):480-503. DOI:10.2165/00002512-199507060-00007
- Bowton DL, Stump DA, Prough DS, et al. Pentoxifylline increases cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 1989;20(12):1662-6. DOI:10.1161/01.str.20.12.1662
- Koppenhagen K, Wenig HG, Müller K. Measurement of cerebral blood flow following intravenous administration of pentoxifylline ("Trental"). *Curr Med Res Opin*. 1977;4(7):521-8. DOI:10.1185/03007997709109343
- Hartmann A. Effect of pentoxifylline on regional cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disease. *Pharmatherapeutica*. 1981;2(8):528-31.
- Исакова Е.В., Рябцева А.А., Котов С.В. Состояние микроциркуляторного русла у больных, перенесших ишемический инсульт. *РМЖ*. 2015;12:680 [Isakova EV, Ryabtseva AA, Kotov SV. Sostoianie mikrotsirkulatornogo rusla u bol'nykh, perenesших ishemichekii insul't. *RMZh*. 2015;12:680 (in Russian)].
- Brie D, Sahebkar A, Penson PE, et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2016;34(12):2318-39. DOI:10.1097/HJH.0000000000001086
- Lin Y, Xu Z, Zhou B, et al. Pentoxifylline Inhibits Pulmonary Fibrosis by Regulating Cellular Senescence in Mice. *Front Pharmacol*. 2022;13:848263. DOI:10.3389/fphar.2022.848263
- Kaapa P, Raj JU, Ibe BO, Anderson J. Effect of pentoxifylline in rabbit pulmonary circulation: influence of age and vasomotor tone. *Am J Physiol*. 1991;261(4 Pt. 2):H975-81. DOI:10.1152/ajpheart.1991.261.4.H975
- Seidler NW, Swislocki NI. The effects of pentoxifylline on the plasma membrane Ca²⁺ ATPase in age-separated rat and human erythrocytes. *J Clin Pharmacol*. 1992;32(4):332-7. DOI:10.1002/j.1552-4604.1992.tb03844.x
- Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):220-9. DOI:10.1681/ASN.2014010012
- Mohammadpour AH, Falsoleiman H, Shamsara J, et al. Pentoxifylline decreases serum level of adhesion molecules in atherosclerosis patients. *Iran Biomed J*. 2014;18(1):23-7. DOI:10.6091/ibj.1211.2013
- Zhang R, Bharadwaj U, Li M, et al. Effects of pentoxifylline on differentiation, maturation, and function of human CD14⁺ monocyte-derived dendritic cells. *J Immunother*. 2007;30(1):89-95. DOI:10.1097/01.cji.0000211323.53396.38
- Fernandes JL, de Oliveira RTD, Mamoni RL, et al. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – a randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):434-42. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.032
- Prasad K, Lee P. Suppression of hypercholesterolemic atherosclerosis by pentoxifylline and its mechanism. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):313-22. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.034
- Prasad K, Mishra M. Mechanism of Hypercholesterolemia-Induced Atherosclerosis. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(6):212. DOI:10.31083/j.rcm2306212
- Donate-Correa J, Ferri CM, Mora-Fernández C, et al. Pentoxifylline ameliorates subclinical atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomized pilot trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):314. DOI:10.1186/s12933-024-02393-x
- Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3):4-8 [Gusev EI, Chukanova AS. Modern pathogenetic aspects of development of cerebral chronic ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(3):4-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2015115314-8
- Vakili A, Mojarrad S, Akhavan MM, Rashidy-Pour A. Pentoxifylline attenuates TNF- α protein levels and brain edema following temporary focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res*. 2011;1377:119-25. DOI:10.1016/j.brainres.2011.01.001
- Шилловский Г.А., Сорокина Е.В., Орловский И.В. Транскрипционный фактор NRF2 – мишень активирующих антиоксидантную систему клетки препаратов: перспективы применения при возрастных заболеваниях. *Клиническая геронтология*. 2021;27(11-12):57-62 [Shilovskiy GA, Sorokina EV, Orlovskiy IV. Transcription factor NRF2 – a target of potential antioxidant drugs: prospects in treatment of age-related diseases. *Clin Gerontol*. 2021;27(11-12):57-62 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2499202111-12057-062
- Wang Y, Zhang T, Zhao H, et al. Pentoxifylline Enhances Antioxidative Capability and Promotes Mitochondrial Biogenesis in D-Galactose-Induced Aging Mice by Increasing Nrf2 and PGC-1 α through the cAMP-CREB Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6695613. DOI:10.1155/2021/6695613

38. Bluhm RE, Molnar J, Cohen MM. The effect of pentoxifylline on the energy metabolism of ischemic gerbil brain. *Clin Neuropharmacol*. 1985;8(3):280-5. DOI:10.1097/00002826-198509000-00009
39. Maruyama T, Hieda M, Mawatari S, Fujino T. Rheological Abnormalities in Human Erythrocytes Subjected to Oxidative Inflammation. *Front Physiol*. 2022;13:837926. DOI:10.3389/fphys.2022.837926
40. Crouch SP, Fletcher J. Effect of ingested pentoxifylline on neutrophil superoxide anion production. *Infect Immun*. 1992;60(11):4504-9. DOI:10.1128/iai.60.11.4504-4509.1992
41. Hu R, Yuan BX, Su LZ, et al. Pentoxifylline promotes learning and memory function of aging rats and mice with induced memory impairment. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2007;27(11):1734-7 (in Chinese).
42. Halis H, Bitiktas S, Bastug O, et al. Differential Effects of Pentoxifylline on Learning and Memory Impairment Induced by Hypoxic-ischemic Brain Injury in Rats. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019;17(3):388-99. DOI:10.9758/cpn.2019.17.3.388
43. Zheng L, Jia J, Chen Y, et al. Pentoxifylline alleviates ischemic white matter injury through up-regulating Merck-mediated myelin clearance. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):128. DOI:10.1186/s12974-022-02480-4
44. Cunha GM, Bezerra PJ, Saldanha MD, et al. Pentoxifylline improves learning and memory in glutamate-lesioned rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;66(4):687-94. DOI:10.1016/s0091-3057(00)00279-3
45. Blume J, Rühlmann KU, de la Haye R, Rettig K. Treatment of chronic cerebrovascular disease in elderly patients with pentoxifylline. *J Med*. 1992;23(6):417-32.
46. Black RS, Barclay LL, Nolan KA, et al. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(3):237-44. DOI:10.1111/j.1532-5415.1992.tb02075.x
47. European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study. *Eur Neurol*. 1996;36(5):315-21. DOI:10.1159/000117279
48. Ghose K. Oxpentifylline in dementia: a controlled study. *Arch Gerontol Geriatr*. 1987;6(1):19-26. DOI:10.1016/0167-4943(87)90035-5
49. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17(1):46-54. DOI:10.1097/00002093-200301000-00006
50. Parnetti L, Ciuffetti G, Mercuri M, et al. The role of haemorheological factors in the ageing brain: long-term therapy with pentoxifylline ('Trental' 400) in elderly patients with initial mental deterioration. *Pharmatherapeutica*. 1986;4(10):617-27.
51. Torigoe R, Hayashi T, Anegawa S, et al. Effect of propentofylline and pentoxifylline on cerebral blood flow using 123I-IMP SPECT in patients with cerebral arteriosclerosis. *Clin Ther*. 1994;16(1):65-73.
52. Чуканова Е.И. Фармакоэкономический анализ эффективности применения кавинтона, трентала и актовегина у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2001;3(4):140-4 [Chukanova EI. Farmakoeonomicheskii analiz effektivnosti primeneniia kavintona, trentala i aktovegina u bol'nykh s distsirkulatornymi entsefalopatiiami. *Psikhiatriia i Psikhofarmakoterapiia*. 2001;3(4):140-4 (in Russian)].
53. Чуканова Е.И., Татарина М.Ю., Соколова Н.А. Фармакоэкономические аспекты длительного лечения дисциркуляторной энцефалопатии Кавинтоном и другими препаратами цереброваскулярного действия. *РМЖ*. 2002;16:716 [Chukanova EI, Tatarinova Mlu, Sokolova NA. Farmakoeonomicheskii aspekty dlitel'nogo lecheniia distsirkulatornoi entsefalopatii Kavintonom i drugimi preparatami tserebrovaskuliarnogo deistviia. *RMZh*. 2002;16:716 (in Russian)].
54. Herskovits E, Famulari A, Tamaroff L, et al. Preventive treatment of cerebral transient ischemia: comparative randomized trial of pentoxifylline versus conventional antiaggregants. *Eur Neurol*. 1985;24(1):73-81. DOI:10.1159/000115765
55. Herskovits E, Famulari A, Tamaroff L, et al. Comparative study of pentoxifylline vs antiaggregants in patients with transient ischaemic attacks. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1989;127:31-5. DOI:10.1111/j.1600-0404.1989.tb01808.x
56. Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., и др. Коррекция реологических свойств крови – патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базилярной недостаточностью. *Врач*. 2005;6:45-9 [Boiko AN, Kamchatnov PR, Chugunov AV, et al. Korrektsiia reologicheskikh svoistv krovii – patogeneticheskii podkhod k lecheniiu bol'nykh s vertebral'no-baziliarnoi nedostatocnost'iu. *Vrach*. 2005;6:45-9 (in Russian)].
57. Дубенко О.Е., Кульгейко В.В., Сараева О.В., и др. Вазонит в терапии лакунарного инсульта. *Український неврологічний журнал*. 2008;(3):75-80 [Dubenko OE, Kul'geiko VV, Saraeva OV, et al. Vasonit v terapii lakunarnogo insul'ta. *Ukrains'kii Nevrologichnii Zhurnal*. 2008;(3):75-80 (in Russian)].
58. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Казаков А.Ю., и др. Лечение пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения: в фокусе пентоксифиллин. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):50-8 [Chugunov AV, Kamchatnov PR, Kazakov AY, et al. Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: pentoxifylline in focus. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):50-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2018.2.50-58
59. Ribaud G, Memo M, Gianoncelli A. Multi-target Natural and Nature-Inspired Compounds against Neurodegeneration: A Focus on Dual Cholinesterase and Phosphodiesterase Inhibitors. *Applied Sciences*. 2021;11(11):5044. DOI:10.3390/app11115044

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2024
Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2024



OMNIDOCTOR.RU

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «CONSILIUM MEDICUM»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

При подготовке рукописи авторам следует придерживаться «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

При рассмотрении статьи редакция производит обязательную проверку материала с помощью системы «Антиплагиат».

Журнал «CONSILIUM MEDICUM» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями, за исключением материалов о заболеваниях детей.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, клинические случаи, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Плата с авторов статей за публикацию рукописей не взимается.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Обязательно наличие официального направления организации (и), на базе которой (ых) выполнена работа.

Все материалы пересылаются в редакцию только по электронной почте editor@omnidocstor.ru

Отдельным вложением в формате PDF или JPEG высылаются:

- официальное направление учреждения;
- первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения;
- последняя страница с подписями всех авторов.

Все компоненты статьи должны быть в одном файле, в формате Word. Статья должна включать:

- 1) титульный лист;
- 2) резюме (для оригинальных статей) или аннотацию (для клинических наблюдений и обзоров) на русском и английском языках (не более 250 слов);
- 3) ключевые слова;
- 4) введение;
- 5) материалы и методы (для оригинальных статей);
- 6) результаты (для оригинальных статей);
- 7) обсуждение (для оригинальных статей);
- 8) заключение;
- 9) дисклеймеры на русском и английском языках: раскрытие интересов; сведения о финансировании; вклад авторов; этические протоколы (место проведения, дата, номер протокола); информированное согласие пациентов;
- 10) библиографию;
- 11) таблицы (если необходимо);
- 12) иллюстрации (если необходимо, в случае заимствования иллюстраций указать источники и тип лицензии);
- 13) подписи к рисункам.

Страницы рукописи должны быть пронумерованы.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи – информативное и достаточно краткое (на русском и английском языках; не более 250 знаков с пробелами, с указанием дизайна исследования в конце и через двоеточие).
2. Полные ФИО авторов на русском языке, полные ФИО авторов на английском языке согласно ORCID авторов.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (на русском и английском языках). Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>. Если авторов несколько и они работают в разных учреждениях (городах), то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению.
4. **Сведения об авторах:** фамилии, полностью имена и отчества, ученая степень, место работы, должность и звание, e-mail и телефоны всех авторов, ORCID*.

*При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>

ORCID – это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, связывающий исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. Это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов.

5. Полные фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, e-mail, номер телефона, ORCID автора, ответственного за контакты с редакцией.

6. Колонтитул (сокращенный заголовок) для размещения вверху страниц в журнале.

Ко всем оригинальным статьям прилагается структурированное резюме объемом от 200 до 250 слов, включающее рубрики: цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение и заключение (на русском и английском языках).

К клиническим случаям, лекциям и обзорным статьям необходимо приложить неструктурированную аннотацию (на русском и английском языках).

После резюме или аннотации приводятся «Ключевые слова» (от 5 до 10 слов или словосочетаний), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах (на русском и английском языках).

Текст

Объем оригинальной статьи (включая выходные данные и библиографию) не должен превышать 25 тыс. знаков с пробелами; объем клинических наблюдений – 20 тыс. знаков с пробелами; лекций и обзоров – 30 тыс. знаков с пробелами.

Структура оригинальных статей

Введение. Формулируется цель, обосновывается необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна.

Результаты. Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В тексте следует упоминать только наиболее важные данные из таблиц и рисунков. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Выделяются новые и важные аспекты результатов собственного исследования и по возможности сопоставляются с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение.

Раскрытие интересов. Отражаются все существенные конфликты интересов (после текста статьи, перед списком литературы). В случае их отсутствия отмечается: «Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов».

Литература/References. Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования. Инициалы авторов должны стоять перед фамилиями (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списке литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно. При составлении списка литературы приоритет должен отдаваться работам отечественных авторов.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в примечании к таблице.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) высылаются по возможности отдельными файлами в исходном формате и неужатом размере, с указанием номера рисунка, обозначением верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Редакция оставляет за собой право рекомендаций по сокращению и редактированию статей.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не публикуются.