

# **Болезни мозга: проблемы и решения**

**Под редакцией  
Е.И. Гусева, А.Б. Гехт**

Москва  
2021

ББК 56.1  
УДК 16.8(082)  
Б 79

### **Рецензенты**

Б.Д. Цыганков, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

О.В. Воробьева, профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)

**Болезни мозга: проблемы и решения** / под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – М.: ООО «Сам Полиграфист», 2021. 416 с.

Болезни мозга являются одним из наиболее актуальных и социально значимых направлений изучения в медицине. Настоящая коллективная монография включает ряд статей по современным достижениям в диагностике и лечении неврологических и психических расстройств, в том числе возникших на фоне или под влиянием новой коронавирусной инфекции COVID-19. Рассмотрен ряд актуальных вопросов диагностики и лечения эпилепсии, когнитивных нарушений и деменции, депрессии, демиелинизирующих, нервно-мышечных заболеваний, а также трансляционных исследований болезней мозга. В книге отражены результаты научных исследований ведущих отечественных и зарубежных неврологов, нейрохирургов, психиатров, терапевтов, геронтологов, специалистов в области фундаментальных наук.

Издание основано на материалах одноименной конференции с международным участием (Москва, 2021). Предназначено для врачей, научных сотрудников и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

***Организаторам и участникам научно-практической конференции  
с международным участием «Болезни мозга: проблемы и решения»***

**Глубокоуважаемые и дорогие коллеги!**

Президиум и Правление Всероссийского общества неврологов приветствует Вас с началом работы научно-практической конференции с международным участием «Болезни мозга: проблемы и решения». Данный форум проводится под эгидой Всероссийского общества неврологов и Департамента здравоохранения г. Москвы и организован кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ГБУЗ ГКБ им. В. М. Буянова ДЗМ и ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ. Важно отметить, что в работе конференции принимает участие Европейский офис ВОЗ по неинфекционным заболеваниям. Наряду с ведущими отечественными специалистами с докладами на ней также выступают наши зарубежные коллеги — ученые и представители авторитетных Международных профессиональных ассоциаций из Австралии, Венгрии, Израиля, Испании, Италии, Канады, Франции и Швейцарии. Конференция имеет междисциплинарный характер и в качестве участников ожидается несколько тысяч неврологов, нейрохирургов, психиатров, терапевтов, специалистов по функциональной диагностике, научных работников в области фундаментальных дисциплин и многих других.

Болезни мозга сегодня — это одно из стратегических направлений развития медицинской науки и практики во всем мире. Оно объединяют ряд сохраняющих неизменную актуальность проблем неврологии, психиатрии и многих смежных дисциплин, от успешной профилактики и терапии которых зависит глобальное здоровье общества, его способность развиваться и решать стоящие перед ним задачи. В связи с этим диагностика и лечение болезней мозга всегда предполагают мультидисциплинарный подход и взаимодействие врачей различных специальностей. Важное значение при этом имеют современные методики нейровизуализации, инструментальных и лабораторных исследований, технологии, основанные на принципах доказательной медицины.

В актуальной повестке наряду с традиционно обсуждаемыми нейродегенеративными, цереброваскулярными, нервно-мышечными заболеваниями, эпилепсией, депрессией, деменцией и др. большое внимание уделено влиянию новой коронавирусной инфекции COVID-19 на мозг. Системы здравоохранения во всем мире столкнулись не только с необходимостью спасения огромного числа человеческих жизней в остром периоде болезни, но и с не менее важной проблемой восстановления излечившихся от инфекции пациентов, страдающих от длительных проявлений постковидного синдрома, основными симптомами которого являются астения, когнитивные нарушения, расстройства тревожно-депрессивного спектра. В Москве создана гармоничная структура своевремен-

ной и качественной медицинской помощи, ориентированной на сохранение здоровья мозга, и этому уделено значительное внимание в программе.

Наряду с высокой ценностью научной составляющей конференции важно подчеркнуть и ее образовательный компонент. Организаторы являются признанными российскими лидерами в вопросах повышения квалификации врачей по неврологии и смежным дисциплинам. Образовательные мероприятия Всероссийского общества неврологов, кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н. И. Пирогова и ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ традиционно освещают последние достижения в области науки и практики, являются площадкой для выступлений и дискуссий ведущих специалистов. Сотрудничество медицинских и образовательных организаций обеспечивает слаженное научно-практическое взаимодействие и преемственность в работе, благодаря которым пациенты с самыми разными болезнями мозга получают полный цикл обследований и лечения — от методов интенсивного и высокотехнологичного лечения до поддерживающей и восстановительной терапии.

Приветствуя участников сегодняшнего представительного международного форума, хотелось бы вновь подчеркнуть высокую социальную значимость обсуждаемых вопросов, их значимую роль в структуре экономического бремени болезней. Желаем всем участникам успешной плодотворной работы, расширения международного сотрудничества, новых научных достижений и их эффективного внедрения в практическое здравоохранение!

С глубоким уважением,

Председатель Правления

Всероссийского общества неврологов,

Президент Национальной ассоциации

по борьбе с инсультом,

Академик РАН, профессор

Ученый секретарь

Всероссийского общества неврологов

Главный внештатный

специалист невролог Минздрава России,

Член-корреспондент РАН, профессор

Е. И. Гусев

М. Ю. Мартынов

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>ЧАСТЬ I</b> .....	9
<b>ГЛАВА I БОЛЕЗНИ МОЗГА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ</b> .....	9
Новые горизонты развития неврологии и Всемирной федерации неврологов (WFN) ..	11
У.М. Кэрролл (Перт, Австралия)	
Неврология – дисциплина, которая лечит.	
Европейская академия неврологии в наши дни .....	21
К.Л.А. Бассетти (Берн, Швейцария)	
Ишемия, глюкокортикоиды и гиппокамп: значение для клиники и доклинического моделирования ишемического инсульта .....	31
Н. В. Гуляева (Москва, Россия)	
<b>ГЛАВА II БОЛЕЗНИ МОЗГА И COVID-19</b> .....	53
К вопросу о зарождении пандемии COVID-19. Неидентифицированные «нулевые случаи» в Эльзасе (Франция) .....	55
Ж. Рейс <sup>1</sup> , Р. Фруто <sup>2</sup> , А. Буге <sup>3</sup> , А. ле Фау <sup>4</sup> , Г. Санднер <sup>1</sup> , Г. Роман <sup>5</sup> , П.С. Спенсер <sup>6</sup> ( <sup>1</sup> - Страсбург, Франция, <sup>2</sup> - Монпелье, Франция, <sup>3</sup> - Виллёрбан, Лион, Франция, <sup>4</sup> - Нанси, Франция, <sup>5</sup> - Хьюстон, США, <sup>6</sup> - Портленд, США)	
Неврологические проявления COVID-19: острые и подострые симптомы, признаки и заболевания .....	61
Э. Беги (Милан, Италия)	
Деменция и болезнь Альцгеймера в период COVID-19 .....	67
А. Корчин (Тель-Авив, Израиль)	
Оказание психиатрической помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами в период пандемии COVID-19 .....	73
М. С. Зинчук, Н. И. Войнова, Е. В. Пашнин, Г. В. Кустов, Р. Г. Акжигитов, А. С. Аведисова (Москва, Россия)	
Цереброваскулярные осложнения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) .....	85
В. В. Алферова, Н. А. Павлов, И. Л. Конорова (Москва, Россия)	
Миастения и COVID-19: клинические и иммунологические особенности. ....	101
С. И. Дедаев, Д. А. Тумуров (Москва, Россия)	
Неврологические осложнения коронавирусной инфекции у детей и подростков и тактика их медикаментозной коррекции (обзор литературы) .....	109
О. В. Быкова, Ю. А. Климов, С. В. Тихонов, М. В. Лалабекова, С. С. Дарбина, Т. Т. Батышева (Москва, Россия)	
<b>ГЛАВА III ВОПРОСЫ НЕЙРОПСИХИАТРИИ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ</b> ..	123
Программа VBM (Virtual Behavioural Medicine): изменение правил игры в терапии нейропсихиатрических симптомов деменции .....	125
М. Фридман (Торонто, Канада)	
Расстройства личности через призму МКБ-11 И DSM-5 .....	129
Г. В. Кустов, Е. В. Зинчук, Н. И. Войнова, С. Б. Попова, Р. Г. Акжигитов, А. С. Аведисова (Москва, Россия)	
Оценка и лечение негативных симптомов шизофрении .....	145
И. Биттер (Будапешт, Венгрия)	

Клиническая диагностика и варианты течения тревожного расстройства сепарации у взрослых в амбулаторной психиатрической практике . . . . .	153
А. С. Аведисова, И. А. Аркуша, Р. Г. Акжигитов, К. В. Захарова (Москва, Россия)	
Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у больных с тревожными расстройствами без артериальной гипертензии и при ее наличии . . . . .	169
М. А. Гасташева, В. Р. Мкртчян (Москва, Россия)	
Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные нарушения . . . . .	181
В. А. Парфенов (Москва, Россия)	
<b>ГЛАВА IV ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭНЦЕФАЛИТЫ . . . . .</b>	<b>199</b>
Осознанный выбор ПИТРС при ремиттирующем рассеянном склерозе в свете современных подходов к терапии . . . . .	201
Н. В. Хачанова (Москва, Россия)	
Иммунопрофилактика от COVID-19 у больных рассеянным склерозом . . . . .	213
М. В. Давыдовская (Москва, Россия)	
Энцефалиты у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, сложности дифференциальной диагностики. Обзор литературы и клинические наблюдения . . . . .	221
Н. В. Бронина, Е. В. Селиверстова, К. И. Киргизов, Г. О. Бронин, И. О. Щедеркина (Москва, Россия)	
<b>ГЛАВА V ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА . . . . .</b>	<b>239</b>
Корреляции фенотипа и генотипа в эпилептических энцефалопатиях развития . . . . .	241
Ф. Виджевано (Рим, Италия)	
Синдром эпилепсии, связанной с фебрильной инфекцией. . . . .	249
Н. Спеккио (Рим, Италия)	
Эпилептический миоклонус. . . . .	257
М. Б. Миронов, В. П. Зыков, Н. В. Чебаненко, Т. М. Красильщикова (Москва, Россия)	
Исследование реактивности мю-ритма пациентов с височной эпилепсией . . . . .	271
Е. Д. Каримова, С. Е. Буркитбаев, В. Ю. Мальцев, Ф. К. Ридер, Ю. В. Соломатин (Москва, Россия)	
Прогнозирование риска развития постинсультной эпилепсии у взрослых. Современное состояние проблемы . . . . .	291
Ф. К. Ридер (Москва, Россия)	
Психогенные неэпилептические приступы: гипотезы формирования, семиотика и диагностические подходы . . . . .	309
Е. В. Пашнин, М. С. Зинчук, Г. В. Кустов, Н. И. Войнова, Р. Г. Акжигитов (Москва, Россия)	
Время суток нанесения удара влияет на выраженность немедленных судорог и повышение уровня кортикостерона при моделировании черепно-мозговой травмы . . . . .	319
И. Г. Комольцев, С. О. Франкевич, Н. И. Широбокова, А. А. Волкова, Д. А. Башкатова, Д. В. Шальнева, П. А. Кострюков, О. Ю. Салып, М. Р. Новикова, Н. В. Гуляева (Москва, Россия)	

<b>ЧАСТЬ II</b> .....	<b>335</b>
<b>ГЛАВА I ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ И ИНСУЛЬТ</b> .....	<b>335</b>
<b>Нейронспецифическая энолаза, глиальный фибриллярный кислый белок и NR2-антитела в остром периоде ишемического инсульта</b> .....	<b>336</b>
А. Д. Чайковская, М. П. Топузова, Е. Б. Панина, Т. В. Вавилова, К. В. Симаков, Т. В. Сергеева, Т. М. Алексеева (Санкт-Петербург, Россия)	
<b>Нарушение внимания и управляющих функций и МРТ-маркеры при цереброваскулярном заболевании (литературный поиск)</b> .....	<b>340</b>
В. В. Захаров, О. О. Мартынова (Москва, Россия)	
<b>Использование системы виртуальной реальности при лечении постинсультного болевого синдрома</b> .....	<b>345</b>
С. А. Лихачев, Н. Н. Усова, И. П. Марьенко (Минск, Гомель, Беларусь)	
<b>Дисфункциональные цервикогенные болевые синдромы при синдроме позвоночной артерии</b> .....	<b>348</b>
А. В. Борисенко (Минск, Беларусь)	
<b>Прогнозирование исходов острого периода геморрагического инсульта на основе комплекса показателей и технологии машинного обучения</b> .....	<b>351</b>
И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, О.В. Евдокимова (Рязань, Россия)	
<b>Особенности атеросклеротических изменений брахиоцефальных сосудов при хронической ишемии мозга у пациентов с обструктивным сонным апноэ</b> .....	<b>355</b>
Б.Г. Гафуров, М.А. Алиева (Ташкент, Узбекистан)	
<b>Особенности венозной циркуляции головного мозга у больных с обструктивным сонным апноэ</b> .....	<b>358</b>
М. А. Алиева, Б. Г. Гафуров (Ташкент, Узбекистан)	
<b>Клинический случай болезни Моя-моя</b> .....	<b>360</b>
А. Г. Сахипова, Е. Б. Адильбеков (Нур-Султан, Казахстан)	
<b>ГЛАВА II НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19</b> .....	<b>365</b>
<b>COVID-19 и заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения в Центральном федеральном округе Российской Федерации</b> .....	<b>366</b>
В. А. Широков, А. С. Шастин, М. В. Лепилина, В. Г. Газимова (Екатеринбург, Россия)	
<b>Особенности высших психических функций у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию</b> .....	<b>370</b>
Л. А. Скипетрова, Н. Г. Малюкова, Л. И. Зотова, А. Е. Вишнева (Москва, Россия)	
<b>Вегетативная дисфункция после перенесенного COVID-19. Клинический случай</b> .....	<b>373</b>
М. Б. Чжу, О. В. Ульянова (Воронеж, Россия)	
<b>Влияние иммуносупрессивной терапии на течение COVID-19 у пациентов с миастенией</b> .....	<b>376</b>
З. А. Гончарова, О. В. Милованова (Ростов-на-Дону, Россия)	

<b>Неврологические проявления COVID-19 у детей</b> .....	<b>379</b>
М. Х. Миррахимова, Г. Т. Ишанходжаева, Н. И. Асомова (Ташкент, Узбекистан)	
<b>Постинфекционные энцефалопатии у детей с COVID-19</b> .....	<b>381</b>
Г. С. Рахимбаева, Г. Т. Ишанходжаева, Н. И. Асомова (Ташкент, Узбекистан)	
<b>ГЛАВА III АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БОЛЕЗНЕЙ МОЗГА</b> .....	<b>383</b>
<b>Организация эпилептологической службы в РФ и в мире</b> .....	<b>384</b>
А. В. Василенко, П. Д. Бубнова, А. Ю. Улитин (Санкт-Петербург, Россия)	
<b>Предикторы краткосрочного прогноза клинического течения фокальных лобных и фокальных височных эпилепсий</b> .....	<b>388</b>
Ю. И. Медведева, Р. А. Зорин, В. А. Жаднов, М. М. Лапкин (Рязань, Россия)	
<b>Влияние агонистов и антагонистов глутаматных рецепторов на жизнеспособность мононуклеаров периферической крови больных рассеянным склерозом</b> .....	<b>391</b>
А. В. Тухватуллин, У. Ш. Кузьмина, К. З. Бахтиярова, Ю. В. Вахитова (Уфа, Россия)	
<b>Гипотеза: психогенная активация термогенеза может быть первопричиной периваскулярного воспаления в ЦНС при рассеянном склерозе</b> .....	<b>395</b>
Т. К. Сухомлин (Москва, Россия)	
<b>Сопоставление нейробиологических и лабораторных данных при изучении активного аутоиммунного процесса у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией</b> .....	<b>399</b>
А. В. Гавриченко, М. Г. Соколова, А. А. Яковлев (Санкт-Петербург, Россия)	
<b>Морфологические изменения тимуса у пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге</b> ..	<b>402</b>
Т. М. Алексеева, В. В. Крючкова (Санкт-Петербург, Россия)	
<b>Зависимость уровня тревоги и депрессии от выраженности болевого синдрома у пациентов с множественной миеломой</b> .....	<b>403</b>
М. В. Линков, Д. К. Новик, Н. Н. Усова (Гомель, Беларусь)	
<b>Немоторные симптомы при болезни Паркинсона</b> .....	<b>406</b>
Х. М. Муталиева, М. А. Гельпей (Ростов-на-Дону, Россия)	
<b>Симптом «рождественской булочки» («hot cross bun») по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа</b> .....	<b>411</b>
Н. А. Шиянова, А. Е. Хрулев, Н. Ю. Линева (Нижний Новгород, Россия)	
<b>Клинический случай лихорадки Западного Нила в неврологической практике</b> .....	<b>413</b>
П. В. Катаев., Л. В. Тимченко, Ж. Ю. Давидян, А. Н. Торгашова (Краснодар, Россия)	

## **ГЛАВА I**

# **БОЛЕЗНИ МОЗГА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

# **НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИИ И ВСЕМИРНОЙ ФЕДЕРАЦИИ НЕВРОЛОГОВ (WFN)**

**У.М. Кэрролл**

Президент Всемирной федерации неврологии (WFN), Отделение неврологии больницы сэра Чарльза Гэрднера, Перт, Австралия

В статье обсуждены работа Всемирной федерации неврологов (WFN), а также последние достижения неврологии, в особенности по следующим направлениям: инсульт, мигрень, нейродегенеративные заболевания, редкие неврологические заболевания, рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Также дана информация о Всемирном дне мозга, неравенстве доступа к ресурсам здравоохранения и медикаментам, роли Регистра потребностей. Наконец, дан взгляд на место WFN в общей картине мира.

## **Всемирная федерация неврологии (WFN)**

План действий WFN включает в себя цели, средства их достижения и конкретные программы. Основные цели: просвещение о важности здоровья мозга и решение проблемы неравенства доступа к качественной неврологической помощи. Миссия WFN – развитие качественной неврологической помощи и охраны здоровья мозга по всему миру. Мы достигаем этого посредством пропаганды и образования. Наконец, конкретные программы, открытые для достижения этих целей, включают: увеличение публичности WFN, участие в образовательных программах, учебные центры, развитие партнерств, Регистр потребностей, а также Инициатива здоровья мозга.

Необходимо указать на связь WFN и Африканской академии неврологии (AFAN), самой молодой региональной организации внутри WFN, а также на так называемые «дни электронного образования». Эти дни являются, можно сказать, положительной стороной пандемии COVID-19, благодаря которой нам пришлось гораздо больше участвовать в виртуальных встречах и развивать электронное образование. В прошлом году WFN и AFAN провели первый день электронного образования, посвященный инсульту – корабельному и предотвращаемому заболеванию. В этом году 6 ноября состоялся второй день электронного образования, посвященный эпилепсии.

WFN также участвовала в проведении региональных курсов в Субсахарской Африке, в партнерстве с Европейской академией неврологии (EAN) и, с недавних пор, с AFAN. Большое число других организаций также оказали значительную поддержку проведению этих ежегодных курсов. В этом году курсы были проведены онлайн 10 и 11 сентября.

## Наши планы на будущее

- Оценка качества и пересмотр работы региональных учебных центров. В наших региональных центрах в Африке молодые стажеры проходят подготовку по неврологии и её более узким специальностям. У нас есть отделения в Марокко, Египте, Сенегале и Южной Африке, а также в Северной Америке (в Мексике).
- Мы стараемся расширять наши образовательные программы через EAN-WFN Continuum Programme, регулярные образовательные курсы в Африке, посещение неврологических отделений, ежегодные исследовательские гранты и программы стажировок.
- Мы всегда стремимся увеличить нашу поддержку инициатив ВОЗ, в особенности – инициативу профилактики неинфекционных заболеваний, список жизненно важных лекарственных средств, и, наконец, Межсекторальный глобальный план действий по борьбе с эпилепсией и другими неврологическими расстройствами.
- Мы стремимся укреплять наши связи и партнерства с сообществами-членами, в данный момент их 122, с региональными организациями, и Глобальным альянсом неврологов.
- Мы всегда занимаемся пропагандой здоровья мозга для улучшения публичности нашей организации и распространения нашего послыла о важности здоровья мозга и связи его с неврологическими заболеваниями. Мы увеличили длительность «Всемирного дня мозга» с одного дня до нескольких месяцев. Мы продвигаем Всемирный неврологический конгресс – мероприятие, проводимое дважды в год. Наконец, мы проводим ряд компаний по связи с общественностью, самая главная из которых фокусируется на важности здоровья мозга и Инициативы здоровья мозга.

## Инсульт

Достижения последних лет подают определенные надежды. Например, достижения в лечении инсульта, одного из трех главных неинфекционных заболеваний, являющихся ведущими причинами утраты работоспособности во всём мире. Отделения лечения инсульта совершили революцию в терапии его острого периода. Их работа воодушевила работников здравоохранения по всему миру, привела к снижению смертности и заболеваемости инсультом, и, что самое главное, помогла подчеркнуть важность мер профилактики инсультов. Эти меры, очевидно, доступны на данный момент в большинстве развитых странах, но также и в некоторых странах с низким уровнем дохода, порядка 18%, по данным опроса. В Европе другое исследование показало, что внутривенный тромболитический и эндоваскулярная терапия доступны в 42 и

40 странах из 44 опрошенных, соответственно. Это очень хороший уровень распространенности.

Регистр потребностей WFN провел исследование числа «инсультных» отделений внутри его членских организаций. Среди стран с высоким уровнем дохода и социально-демографическим индексом 0,75 - 1,0 (таких стран 46), в 90% из них существуют «инсультные» отделения, доступные населению. С другой стороны, в менее развитых странах с социально-демографическим индексом 0 - 0,25 доступ к «инсультным» отделениям у гораздо меньшего их числа. Даже среди стран со средне-низким уровнем дохода, почти у 80% недостаточно средств для создания таких отделений.

### **Мигрень**

Несмотря на большие достижения в этой области, мигрень по-прежнему остается одним из 3 основных неинфекционных заболеваний, ведущих причин потери работоспособности.

Многое было достигнуто в терапии эпизодической и хронической мигрени, дополнена терапия триптанами, что улучшило контроль над мигренью и профилактику приступов.

Нельзя недооценивать влияние мигрени на работоспособность, 45% людей с хронической мигренью не способны работать. Эпизодическая мигрень наиболее затрагивает все еще работающих людей, снижая производительность их труда.

В прошлом мы уже использовали препараты для профилактического лечения. В чем их недостаток? В опросе, проведенном Американским обществом головной боли, две причины отказа от терапии у больных эпизодической мигренью оказались наиболее весомыми: «терапия помогла мне недостаточно» и «у терапии были побочные эффекты». Те же самые причины указывали и больные хронической мигренью.

Одна из причин успехов в профилактике мигрени – разработка anti-CGRP моноклональных антител. Принимая высокие дозы эренумаба, 50% пациентов с эпизодической мигренью и 41% пациентов с хронической мигренью достигли 50% улучшения, что значительно выше чем в группе плацебо. При длительном приёме эренумаба, в течение 5 лет, 71% пациентов показали 50% ответ на терапию, 47,1% показали 75% ответ, и 35,5% показали 100% ответ, что является значительным улучшением эффективности терапии моноклональными антителами anti-CGRP.

Сравним anti-CGRP моноклональные антитела и топирамат, популярный пероральный препарат для профилактического лечения. И топирамат, и моноклональные антитела превзошли плацебо в снижении числа дней мигрени в месяц; однако, у топирамата есть ряд побочных эффектов, и он считается менее практичным по сравнению с моноклональными антителами.

При сравнении эффективности онаботулотоксина А и топирамата при лечении хронической мигрени онаботулотоксин оказался значительно лучше по всем показателям:  $p < 0,001$  при оценке головной боли по НИТ-6,  $p < 0,0001$  при оценке головной боли по FIMQ, продуктивность труда была выше, а депрессия ниже.

### Нейродегенеративные заболевания

Обратимся к третьей категории основных неинфекционных неврологических заболеваний, ведущих причин неработоспособности – нейродегенеративным заболеваниям, таким как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, таупатии, боковой амиотрофический склероз, прионные болезни. Обратим внимание на рост числа людей, которые будут жить с этими диагнозами, особенно с болезнью Альцгеймера, между 2018 и 2050 гг. – это 30 лет. Прогнозируется увеличение числа таких пациентов в три раза – с 50 миллионов до 152 миллионов по всему миру к 2050 году, это огромное бремя.

На последнем Всемирном неврологическом конгрессе профессор Giovanna Mallucci из Кембриджа прочла очень важную лекцию. Её группа и несколько других групп ученых изучали общие процессы в нейродегенерации. По её мнению, обнаружение таких процессов позволит разработать модифицирующие болезнь препараты, способные отложить развитие болезни и улучшить качество жизни для миллионов людей.

При потере 60% синапсов начинается манифестация ранних симптомов. При потере 75% синапсов у пациентов наблюдается клинически явная симптоматика. В то же время происходит накопление белка неправильной конформации в виде хорошо известных нам телец Леви и амилоида.

Обратим внимание на два патологических механизма, на которых фокусировалась профессор. Реакция на неупорядоченные белки регулируется протеинкиназой R-подобной ЭПР киназой (PERK) и его продуктом – эукариотическим фактором инициации трансляции 2а (eLF2a-P). Это главные преобразователи стресса эндоплазматического ретикулума. В результате прекращается синтез белка, включая синаптические белки, после чего следует смерть клетки. В результате развивается нейродегенерация.

Если же снизить концентрацию eLF2a-P, можно восстановить синтез белка, что защищает нейроны и повышает их выживаемость. Некоторого успеха удалось добиться с использованием лекарства «молекула GSK2606414», но оказалось, что оно панкреотоксично.

Следующим шагом было обнаружение ингибитора интегрированной стрессовой реакции (ISR1), восстанавливающего синтез белка лишь частично, что куда более безопасно. Был проведен поиск лекарственного вещества. Авторы просмотрели библиотеку малых лекарственных молекул Национального института здоровья на предмет PERK-активности. Было найдено две молекулы: траз-

одон, родственный селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, и дибензолметан (DBM). Оба лекарства были успешно применены для нейропротекции у мышей, больных прионными болезнями и таупатиями. Очень захватывающее и многообещающее открытие. Тразодон и DBM блокируют снижение синтеза белка. Эти примененные не по классическому назначению лекарства являются нейропротектором у мышей с фронто-темпоральной деменцией.

Потеря структурной пластичности синапсов происходит до снижения синтеза синаптического белка, и, развиваясь до определенной степени, приводит к смерти клеток. Было показано, что способность нейронов к регенерации снижена у пациентов с прионными болезнями и семейными формами болезни Альцгеймера. Было показано, что холодовой шок снижает активность синтеза белков и замедляет метаболизм, кроме белков холодового шока, синтез которых, напротив, активируется. То же самое верно и для RBM3 (RNA-связывающий мотив 3) и RTM3, синтез которых повышается при гипотермии, они недостаточны у мышей, больных прионными болезнями и болезнью Альцгеймера.

Исследователи обнаружили, что этот ответ не мог быть вызван в поздних стадиях дегенеративных заболеваний, что RBM3 восстанавливает структурную пластичность, и что раннее охлаждение имеет защитный эффект за счет подъема уровня RBM3. Те же результаты были достигнуты введением RBM3 посредством вирусного вектора. Таким образом, удалось установить, что путь к RBM3 и RTM3 может быть модифицирован посредством BDNF, TrkB-P и PLC1gamma.

Если оба описанных пути работают – и даже в случае, когда работает лишь один – возможно замедление прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. Клинические исследования в этом направлении более чем оправданы.

### **Редкие неврологические заболевания**

Редкие неврологические заболевания весьма важны и широко освещаются в прессе, но не всегда с нужной стороны, главным образом из-за их высокой затратности. На самом деле, стоило бы чаще говорить о том, что эти заболевания – спинальная мышечная атрофия, дистрофия Дюшенна (как минимум, некоторые её подтипы), поздняя младенческая болезнь Баттена, заболевание спектра нейрооптикомиелита – могут быть излечимы с применением указанных препаратов. Они все разные, между ними нет ничего общего, но самое главное, что вышеописанные открытия дают надежду людям, страдающим этими заболеваниями, и им семьям.

### **Рассеянный склероз**

Кто занимался лечением рассеянного склероза длительное время, знает, что раннее и длительное лечение эффективно. Первым исследованием, доказавшим это, было длительное наблюдение пациентов, получавших бетаферон. Спустя 21 год, почти все пациенты, участвовавшие в исследовании – 98% – были най-

дены, они проходили терапию интерфероном  $\beta$ -1b по поводу ремиттирующего-рецидивирующего рассеянного склероза. Риск смерти вне зависимости от её причины был снижен на 47% у пациентов, прошедших активную терапию на протяжении 5 лет, по сравнению с теми, кто начал то же лечение позже. Как вы можете заметить, пациенты, прошедшие раннее лечение, имеют куда лучший прогноз, чем те, кто начали лечиться поздно. Этот исход является жесткой конечной точкой, и при неизбежной смерти в исходе заболевания такое улучшение является весьма значительным. Другие исследования показали, что раннее длительное лечение самым эффективным известным модифицирующим течение болезни препаратом, таким, как алемтузумаб, крайне эффективно по данным, собранным за 9 лет.

Совсем недавно в нашем распоряжении оказались постмаркетинговые данные, подтверждающие эти тренды. Здесь будут приведены данные, представленные профессором Maria Trojano из Италии на последнем Всемирном неврологическом конгрессе. Её постмаркетинговые данные подтверждают вышеописанные тренды и позволяют клиницистам принимать терапевтические решения с большей уверенностью. Длительное лечение в рамках терапии, модифицирующей течение рассеянного склероза, замедляет развитие инвалидности и отсрочивает преобразование рассеянного склероза во вторичный прогрессирующий рассеянный склероз. Раннее лечение лучше сказывается на сроках развития инвалидности чем позднее лечение. И, наконец, раннее лечение высокоэффективными модифицирующими течение болезни препаратами наиболее благоприятно повлияло на пациентов с активным рассеянным склерозом и привело к лучшему прогнозу, чем режим постепенного усиления терапии.

Крупнейшее из этих исследований включает почти 12000 пациентов с ремиттирующим-рецидивирующим рассеянным склерозом и последующим наблюдением на протяжении 13 лет. Это исследование также включало данные Big MS Data, Итальянский регистр рассеянного склероза и Шведские неврологические регистры. Оценивались 4 вида исхода заболевания: подтвержденное усугубление инвалидности на 3-й и 12-й месяцы, и необратимое достижение 4 и 6 баллов в расширенной шкале нарушений жизнедеятельности (EDSS); 6 баллов, как вам известно, означает потерю способности ходить без посторонней помощи. Лечение, начатое ближе к началу заболевания, обеспечивает более положительный прогноз по всем исходам.

Другие исследования показали, что более действенная модифицирующая болезнь терапия лучше для прогноза больных, чем терапия средней эффективности. У пациентов, лечившихся таким образом, доля развития прогрессирующего рассеянного склероза была ниже.

При сравнении ранней интенсивной терапии и так называемой «эскалации терапии», в первом случае наблюдался лучший прогноз. «Эскалация терапии»

предполагает «погоною» за заболеванием, тогда как ранняя интенсивная терапия позволяет «обгонять» его.

Кроме того, в последние годы на рынок вышло множество препаратов для лечения рассеянного склероза. До недавних пор их выбор был ограничен из-за особенностей проведения исследований для их регистрации как лекарственных средств.

Пересмотр данных, полученных до 2006 года, вкупе со смягчением политики FDA привели к расширению ассортимента доступных препаратов для лечения рассеянного склероза. Ряд препаратов, ранее предназначенных для лечения ремиттирующего рассеянного склероза, стали доступны и для лечения активного, прогрессирующего рассеянного склероза. Четкая граница между двумя формами рассеянного склероза была стерта, и клиницисты получили возможность продолжить лечение пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом и требующих нейропротекции.

Мы посчитали эти данные настолько важными, что во Всемирный день мозга 2021 мы сделали акцент на рассеянном склероза с помощью компании «Остановим рассеянный склероз». Сравнение терапии алемтузумабом и подкожного введения интерферона 1a показало, что у наших пациентов к концу 9 года наблюдения подтвержденное усугубление инвалидности наступило лишь у небольшой их доли. И, что более важно, подтвержденное улучшение способности к самообслуживанию наступило у многих пациентов этой группы, к нашему удивлению.

Итак, на 8-й Всемирный день мозга 2021, посвященный лечению рассеянного склероза, когда WFN сотрудничала с Международной федерацией рассеянного склероза (MSIF), следующее можно сказать с уверенностью:

- за последние 25 лет терапия рассеянным склерозом преобразилась с введением новых, все более эффективных модифицирующих течение болезни лекарственных средств;
- современная высокоэффективная терапия настолько подавляет воспаление, что собственная регенерация организма приводит к подтвержденному уменьшению инвалидизации;
- трагична недоступность этих широко распространенных и эффективных лекарственных средств даже в развитых странах, с еще более печальной ситуацией в странах со средним и низким уровнем дохода.

Пример этой недоступности – список жизненно необходимых лекарственных средств ВОЗ, не включающий ни одного модифицирующего болезнь препарата для лечения рассеянного склероза. Это необходимо исправить.

Данные Регистра потребностей WFN от 117 из 122 членских организаций позволяют оценить наличие, фактическую и финансовую доступность модифицирующих болезнь препаратов (хотя бы инъекционных форм). Первая группа включила те страны, где препараты были доступны хотя бы 70% населения.

В этой группе большинство составили страны с высоким уровнем дохода, и страны с низким уровнем дохода в нее не вошли. Страны с низким уровнем дохода полностью вошли в группу, где препараты не были доступны совсем. Впереди еще большая работа по улучшению доступности этих препаратов во многих странах мира.

### **Регистр потребностей WFN**

Онлайн-опрос 117 из 122 сообществ-членов Федерации (96%) касался их ресурсов и потребностей. Эти данные предоставлены практикующими неврологами, а не правительством или бюрократической системой. Сбор данных завершился ранее в этом году, данные были проверены и в данный момент курируются. Ведется анализ этих данных. Мне кажется, они предоставят отличный инструмент и рычаг для исправления вышеописанного неравенства.

### **Глобальный план действий по борьбе с эпилепсией и другими неврологическими расстройствами**

Министерство здравоохранения РФ заслужило большие поздравления, оно внесло неоценимый вклад в работу над резолюцией 73.10 ВОЗ о Межсекторальном глобальном плане действий по борьбе с эпилепсией и другими неврологическими расстройствами (IGAP). Ранее в этом (2021) году ВОЗ выпустила документ на обсуждение после соответствующей просьбы Всемирной ассамблеи здравоохранения. ВОЗ пригласила к дискуссии партнерские организации. WFN участвовала в обсуждении по многим направлениям, в особенности в сотрудничестве со Всемирной организацией инсульта, Международным сообществом головной боли, и Международным сообществом болезней движения и болезни Паркинсона. Мы предложили наши комментарии к документу. WFN также работала с ILAE (Международной лигой по борьбе с эпилепсией), Международным бюро против эпилепсии, и Международной ассоциацией детской неврологии над предложением важных тем для дальнейшей дискуссии в рамках развития IGAP.

Когда предложения были собраны, ВОЗ опубликовала резюме комментариев и мнений, присланных сообществами-участниками. В июне 2021 года стал доступен первый черновик Плана, и снова было открыто обсуждение. WFN в партнерстве с Всемирной организацией инсульта, Международным сообществом головной боли, и Международным сообществом болезней движения и болезни Паркинсона предоставили поддержку и внесли важные предложения к изменению плана. Главным предложением стал более сбалансированный взгляд на будущую работу IGAP, без приоритета эпилепсии в ущерб другим неврологическим расстройствам. По нашему мнению, они должны рассматриваться равнозначно, а в определенных обстоятельствах и в обратном порядке во имя более сбалансированного и гибкого подхода.

В данный момент мы ждем публикации второго черновика IGAP. Сразу же хочу отметить огромную помощь по этому вопросу, оказанную нам профессором Аллой Гехт.

### **Инициатива здоровья мозга**

Обратимся теперь к начатой WFN в этом году Инициативе здоровья мозга. Это глобальная кампания взаимодействия с общественностью, направленная на широкую публику. Идея заключается в том, что, говоря о здоровье мозга, мы наведём людей на размышления о неврологических заболеваниях и к лучшему их пониманию. Наиболее важная мысль – «как важно здоровье мозга», это относится к первому нашему модулю программы. «Что происходит, когда мозг нездоров» – это второй модуль. «Неинфекционные неврологические заболевания», о которых я уже говорил – инсульт, болезнь Альцгеймера и головная боль как ведущие причины утраты работоспособности. «Экономическая составляющая всемирного бремени неврологических заболеваний и доступность лечения», и, наконец, «Ключевая роль неврологов и пропаганды» важности здоровья мозга, а также более равного доступа к лечению. Мы считаем этот подход очень важным.

Наш подход является двунаправленным. Во главе мы имеем Межсекторальный глобальный план действий по борьбе с эпилепсией и другими неврологическими расстройствами, возглавляемый ВОЗ и призванный намного увеличить активность работы на национальном, региональном и институциональном уровнях. Мы считаем, что, несмотря на наше активное участие в этом проекте, он должен быть связан с Инициативой здоровья мозга для повышения грамотности населения в отношении неврологической патологии, наших целей, и повышения качества доступной помощи. Мы считаем, что Регистр потребностей WFN будет способствовать улучшению качества медицинской помощи в определенных группах стран и членских организаций. Таким образом, неврологию и WFN ждет светлое будущее.

## **НЕВРОЛОГИЯ – ДИСЦИПЛИНА, КОТОРАЯ ЛЕЧИТ. ЕВРОПЕЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕВРОЛОГИИ В НАШИ ДНИ**

**К.Л.А. Бассетти**

Президент Европейской академии неврологии (EAN),  
Университет Берна, Берн, Швейцария

Галилео Галилей много веков назад заявил научному сообществу своего времени, что Земля вращается вокруг Солнца. В этой статье я хочу рассказать вам о том, насколько ярким нам представляется будущее неврологии. На нас возложено тяжелое бремя болезни, но мы располагаем новыми методами лечения и способами предотвратить неврологические заболевания.

Я являюсь президентом Европейской академии неврологии (European Academy of Neurology, EAN). Хочу поблагодарить членов Всероссийского общества неврологов за их вклад в работу и жизнь нашего сообщества. У нас много активных участников, работающих с EAN, и мне было очень приятно увидеть такое большое количество посетивших наш виртуальный конгресс русских коллег. В 2020 году количество участников было феноменальным — 45000 человек, что, несомненно, было связано с тем, что это была первая настолько крупная международная встреча, к нам присоединились практически 1500 российских коллег.

В 2021 году виртуальный конгресс был скромнее, тем не менее, он остался крупнейшим в мире, к нам присоединились около 400 экспертов-неврологов из Вашей страны, спасибо, что Вы были с нами. Европейская академия неврологии стала своеобразным домом для тех, кто хочет обеспечить наилучший подход к пациентам. Домом для неврологов и специалистов в других областях. Наша миссия состоит в том, чтобы уменьшить бремя неврологических болезней. Мы представляем собой огромное объединение, состоящее из 47 национальных и 10 международных сообществ. Наше общество насчитывает 45000 членов, и мы продолжаем расти — молодые неврологи, ординаторы-неврологи, а также активные группы студентов.

Мы обозначили приоритеты на 2020–2024 года. Нашей конечной целью является увеличение доступности высокоспециализированной медицинской помощи. На данный момент мы хотим сфокусироваться на следующих элементах: образование, наука, членство и популяризация.

В области науки нами была открыта Научная школа, посвященная различным трансляционным темам. Нами проводятся исследования бремени неврологических заболеваний, а также начато большое европейское исследование, посвященное стоимости неврологических болезней. Когда мы популяризуем неврологию, нам хотелось бы иметь точные схемы и числа для того, чтобы представить их нашим участникам. Россия принимает большое участие в нашей деятельности, и сейчас мы работаем над международным

регистром осложнений после COVID-19, который называется ENERGY. Мы также работаем над созданием опросника и выпускаем рекомендации. В 2021 году мы уже выпустили 7 новых рекомендаций.

В сфере образования мы только что завершили работу над программой резидентуры по неврологии в Европе. Программа уже доступна к ознакомлению членам нашей организации. Мы также начали работать над новым и крайне важным проектом: созданием современной электронной образовательной платформы. Мы уже проявляли активность в этом направлении, однако собираемся запустить совершенно новую платформу в следующем году в Вене. В этом году мы также запустили различные учебные программы, и предлагаем их студентам для того, чтобы они могли посетить европейские институты.

Мы проявляем большую активность в отношении популяризации неврологии среди официальных европейских организаций, и хотим донести мысль о том, что есть «один мозг, множество болезней и одна жизнь». Нам бы хотелось работать вместе для того, чтобы предотвращать развитие неврологических заболеваний и иметь комплексные подходы к их лечению. Мы укрепили свое положение в Брюсселе и создали совершенно новую команду. Руководствуясь инициативой Всемирной федерации, мы начали свою собственную оздоровительную кампанию по части неврологии. Помимо различных научных и образовательных программ, мы также организовали программу наставничества для членов нашей организации. Мы создали рабочую группу по гендерному разнообразию, и я предлагаю вам подходить к работе также.

В марте следующего года будет организована школа, посвящённая трансляционным аспектам неврологических исследований. Число ее участников ограничено, не более 150–180 человек.

В нашем обществе состоят студенты, и мы предлагаем различные обучающие программы, так как нам бы хотелось привлечь как можно больше высококлассных специалистов.

В регистре COVID-19 на конец сентября 2021 года было включено практически 1800 пациентов. Мы сотрудничаем с 26 странами, и я очень рад сообщить о том, что российские центры за последние месяцы стали самыми активными в нашей работе. Поэтому, если вы хотите присоединиться к нашей работе, посвященной изучению неврологических осложнений после COVID-19, свяжитесь со мной. На данный момент мы занимаемся наблюдением за пациентами после выписки. Около 700 пациентов было осмотрено спустя 6 месяцев и 169 пациентов спустя год.

Недавно были опубликованы несколько статей, посвящённых бремени неврологических болезней. Одна из них, за авторством Валерия Фейгина, нашего русского коллеги, посвящена мировой перспективе. Он был одним из первых авторов, опубликовавшем в The Lancet работу о глобальном бремени

неврологических болезней. Также Гюнтер Дойшль, бывший президент EAN, и я, в качестве соавтора, опубликовали анализ бремени болезней в Европе в сравнении с мировым. Выводы нам известны. Неврологические заболевания являются первой причиной инвалидности по всему миру и третьей в Европе, и это показано в исследовании под названием DAILY. Они также являются второй причиной смертности по всему миру и третьей в Европе. Самыми основными заболеваниями, составляющими бремя болезней, согласно последним европейским данным, являются инсульт, деменция и мигрень. Их вариабельность весьма высока, поэтому мы можем видеть двухпроцентную разницу, в зависимости от региона, который оценивался: северная, южная, восточная или западная Европа. Все детали описаны в самой публикации.

Мы знаем о том, что бремя будет увеличиваться. Почему? Потому что происходит старение населения, а как мы знаем, возникновение неврологических заболеваний тесно связано с возрастом. Например, болезнь Альцгеймера; здесь вы можете видеть, что распространенность не сильно изменяется в зависимости от региона: оцениваете ли вы Великобританию, Китай, Западную Европу или Азию — распространенность в популяции увеличивается с возрастом. От 2 до 5% в общей популяции страдают от этого тяжелого, инвалидизирующего вида деменции, и около 20% пациентов возрастом от 90 лет — если повезет дожить до столь почтенных лет — также страдают болезнью Альцгеймера. Недавние данные показали, что распространенность болезни Паркинсона увеличивается еще сильнее. Мы сталкиваемся с бременем болезни из-за инвалидизации и смертности, однако не стоит забывать также и о стоимости неврологических расстройств. Расчеты, опубликованные 10 лет назад, продемонстрировали стоимость неврологических заболеваний порядка 800 миллиардов евро в Европе.

Четыре самых крупных с точки зрения затрат неврологических заболевания: деменция, инсульт, головная боль и расстройства сна. Сейчас EAN начала новый углубленный европейский анализ стоимости заболеваний. Через 2–3 года нам будут доступны свежие данные касательно стоимости неврологических заболеваний в Европе.

Мы, неврологи, часто невнимательно относимся ко сну несмотря на то, что сон очень важен для нашего мозга, и врачи должны это понимать. Расстройства сна очень распространены, и все затраты, связанные непосредственно с недостатком или отсутствием сна, крайне высоки. Оценка бремени расстройств сна на основании внутреннего валового продукта была высокой в каждой изученной нами стране: Японии, Германии, Великобритании, Канаде и США — и составляла от 2 до 3%.

За последние 20–30 лет произошла настоящая революция. Феноменальные успехи в нашей дисциплине делают неврологию одной из самых быстро

развивающихся специальностей медицины, а также дисциплиной, которая требует большей осведомленности, поддержки и финансирования.

### **Инсульт**

Все начало меняться в 1995 году, когда появилась первая публикация, доказывающая эффективность внутривенного тромболиза в остром периоде ишемического инсульта. В последующие годы появились также другие примеры, в том числе от британской группы ученых из Ротвелла. Срочный осмотр пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом существенно снижал риск возникновения повторного инсульта. В британском исследовании под названием EXPRESS была произведена оценка риска возникновения повторного инсульта у пациентов, поступавших в 1980-е годы, который в течение первых трех месяцев после инсульта составил 10%. Исследование показало, что при назначении нового лечения в течение 3 дней, риск возникновения повторного инсульта снижался с 10 до 2%.

Многие другие исследования показали, что необходимо начинать лечение как можно скорее, что позволит как сохранить жизнь, так и снизить риск повторного возникновения этого состояния. Последующие исследования, одно из которых было проведено в 2008 году, показали, что тромболизис можно применять вплоть до 4,5 часов после инсульта, а не только в течение 3 часов, как утверждалось ранее. Впоследствии еще несколько видов терапии, использующих эндоваскулярный подход показали себя эффективными. Хотелось бы напомнить, что первые исследования показали отрицательный результат, и лишь последующие статьи доказали эффективность применения сосудистой тромбэктомии в лечении ишемического инсульта. Метаанализ, опубликованный в 2016 году, рассматривает 5 рандомизированных исследований. В популяции, подвергшейся эндоваскулярному лечению, наблюдается невероятный эффект с точки зрения исхода заболевания. При оценке по шкале Рэнкина и при сравнении с пациентами из группы контроля, около 46% пациентов при эндоваскулярном лечении впоследствии либо не имели никаких симптомов, либо симптомы были минимально выражены.

Таким образом, можно сказать, что достаточно лишь небольшого количества пациентов для того, чтобы подтвердить эффективность лечения с помощью эндоваскулярного подхода. Недавние разработки позволили нам также увеличить время, в течение которого мы можем применять подобные методы лечения, так как сейчас стало возможным использование тромболиза под контролем МРТ. Это позволило нам увеличить временное окно до 9 часов с момента инсульта. Благодаря новым разработкам мы увеличили количество пациентов, подходящих для данного метода лечения, включая тех, у которых определить время начала заболевания не представляется возможным.

## Нейроиммунологические заболевания

Изучение нейроиммунологических заболеваний стало своего рода революцией и прекрасной иллюстрацией огромного прогресса, которого мы достигли в плане методов лечения в неврологии. Когда я начал практиковать неврологию в 1988 году, единственным доступным на тот момент методом лечения была терапия острых демиелинизирующих расстройств кортикостероидами. Сейчас же мы достигли большого прогресса благодаря фантастической работе нейроиммунологов в содружестве с клиницистами и учеными, что позволило нам лучше понять комплексную природу иммунного ответа и иммунной дисрегуляции. Иммунные клетки при помощи клеточного и гуморального механизмов попадают сначала на периферию, а затем проникают через гематоэнцефалический барьер прямо в мозговую ткань, приводя к демиелинизации, аксональным поражениям и дегенерации, которые быстро могут стать необратимыми.

В 1990-е годы появились первые исследования, посвящённые эффективности применения подкожных интерферонов для предупреждения возникновения повторных приступов. Однако, существенного эффекта в долгосрочной перспективе продемонстрировано не было. Впоследствии в 2004 году новый препарат натализумаб показал себя эффективным при терапии не только острых состояний, но и в долгосрочной перспективе, а после появилось еще множество новых препаратов, в том числе новейшие разработки, такие как глатирамера ацетат или пероральный финголимод для лечения сложных форм вторично-прогрессирующей формы рассеянного склероза.

В 2017 году в журнале *New England Journal* было опубликовано исследование, ставшее большой новинкой. Оно продемонстрировало преимущество окрелизумаба в сравнении с плацебо при лечении первично-прогрессирующего рассеянного склероза, являющегося, к счастью, редкой, однако малоизученной формой рассеянного склероза.

Понимание роли аквапориновой системы в развитии оптиконевромиелита привело к разработке моноклональных антител, прицельно действующих на данный механизм. В свою очередь, в 2019 году была опубликована работа, посвященная эффективности экулизумаба — первого препарата для лечения такого разрушительного заболевания, как оптиконевромиелит, а также других заболеваний из группы невромиелитов. Был отмечен фантастический эффект на пациентов в сравнении с плацебо. Редкое заболевание, однако фантастические возможности для лечения!

Также одним из новейших открытий стала разработка моноклональных антител, таргетно действующих на амилоидные скопления. Вы наверняка слышали об адуканумабе, разработанным в Цюрихе, в Швейцарии специально для лечения болезни Альцгеймера.

Результаты, опубликованные в журнале Nature 5 лет назад, демонстрируют накопление амилоида, выявленному при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пациентов, не получающих никакой терапии, у пациентов на исходном уровне, а затем после применения препарата в различных дозировках. Терапия показала совершенно феноменальный эффект совместно с другими, чуть менее убедительными доказательствами эффективности, такими как балл, набранный по Краткой шкале психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE). Как вы все знаете, данный препарат был недавно одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), что, в свою очередь, спровоцировало многочисленные дискуссии. Было как множество голосов за, так и множество голосов против. Я, однако, соглашусь с теми, кто говорит, что одобрение этого препарата открывает новую эру в лечении болезни Альцгеймера. Нам предстоит ответить еще на множество вопросов касательно выбора пациентов, стоимости лечения и исхода заболевания, так как ПЭТ, конечно же, не самый эффективный с точки зрения стоимости, метод оценки эффективности. Тем не менее, эти открытия в любом случае остаются совершенно фантастическими в своей новизне.

### **Прецизионная неврология**

Олигонуклеотидная антисмысловая терапия стала революционером в лечении таких тяжелых нервно-мышечных заболеваний как, например, спинальная мышечная атрофия (СМА). Новый вид лечения, таргетно воздействующий на механизм превращения ДНК в специфическую форму мРНК, являющуюся токсичной и дисфункциональной, сдвигает равновесие в сторону здоровой мРНК.

Одно из первых исследований показало положительный результат использования препарата под названием нусинерсен в лечении детской спинальной мышечной атрофии. За ним последовало исследование спинальной мышечной атрофии с поздним началом с интратекальным введением препарата каждые 4 месяца, в котором отмечался клинически положительный эффект в лечении пациентов по сравнению с контрольной группой.

Точные, прецизионные, подходы могут применяться не только в сфере нервно-мышечных заболеваний, но и среди пациентов с различными видами головных болей, в том числе с эпизодической мигренью. Препарат эренумаб является молекулой, таргетно действующей на кальцитонин-ген-связанный пептид. Исследование, опубликованное в New England Journal of Medicine несколько лет назад, показало, что после введения двух доз эренумаба наблюдался хороший эффект в отношении количества мигренозных статусов в начале лечения и при наблюдении в течение 6 месяцев, в сравнении с плацебо. Данное исследование было первым в своем роде. Также исследовалась эффективность этого препарата для предупреждения возникновения эпизодических

кластерных головных болей. Кластерная головная боль — состояние, трудно поддающееся лечению. Некоторые виды терапии мы сохраняем для лечения фармакорезистентной мигрени, однако в случае с кластерной головной болью данный метод лечения может применяться в качестве терапии первой линии, так как пациенты, к сожалению, довольно часто не реагируют на обычную терапию. Это довольно редкое заболевание, однако оно все же встречается, и эффект препарата был продемонстрирован нескольких исследованиях. Некоторые другие препараты также привлекли наше внимание, и по ним в данный момент либо проводятся исследования, либо препараты уже доступны на рынке.

Что касается антисмыслового олигонуклеотидного подхода — были получены смешанные результаты в лечении нейродегенеративных заболеваний. На данный вид терапии были возложены большие надежды на лечение болезни Гентингтона, однако последние исследования их не подтвердили. Были также проведены несколько исследований, изучавших применение тоферсена в лечении бокового амиотрофического склероза, однако, стоит сказать, что, хотя был зарегистрирован ответ на терапию таких маркеров, как CSF SOD1, как в случае с болезнью Гентингтона, клиническая эффективность данного подхода все еще остается неясной, если не сказать сомнительной. Тем не менее, мы движемся в направлении лечения нейродегенеративных заболеваний.

### **Нейромодуляция**

Глубокая стимуляция мозга стала своего рода революционным методом в лечении пациентов с болезнью Паркинсона.

Исследование, проведенное доктором Schuebach, пока он находился в Париже, было первым, изучившим 251 пациента с моторными флюктуациями, рандомизированных по группам, где часть пациентов получала лекарственные препараты, а другая часть проходила глубокую мозговую стимуляцию. Эффект от глубокой стимуляции мозга был крайне положительным, в особенности эффект на качество жизни пациентов в сравнении с медикаментозным лечением. Суть данного исследования в том, что не стоит тянуть время перед назначением глубокой стимуляции мозга у пациентов с болезнью Паркинсона, если у них уже наблюдаются двигательные нарушения.

Фокусированная ультразвуковая субталамотомия применяется при лечении тремора и при болезни Паркинсона. Сейчас идут оживленные дебаты относительно того, при каком фенотипе этой болезни следует применять глубокую стимуляцию мозга, а при каком фокусированную ультразвуковую субталамотомию.

Нельзя не упомянуть также некоторые другие нейростимуляционные подходы, например, транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС), в частности, стимуляцию в режиме тета-берст в терапии геминеглект-синдрома.

Исследование продемонстрировало длительный эффект в течение нескольких дней. Это объяснялось блокадой гиперактивности, наблюдающейся у пациентов с неглектом на стороне здорового полушария, активности, которая вторична по отношению к инактивации, возникшей после повреждения. Эта гиперактивность оказывает негативное влияние на компенсаторный механизм ткани около зоны повреждения, необходимый для восстановления. Таким образом, подавление этой гиперактивности оказывает благоприятный эффект на геминеглект-синдром. Сейчас эту технику оттачивают. Она еще не подтвердила себя в лечении таких когнитивных нарушений как афазия, однако имеет подтвержденный эффект в терапии неглект-синдрома.

Нейромодуляция, помимо фармакологического подхода, является одним из способов влияния на мозг. Исследование из Лозанны в Швейцарии, опубликованное в *Nature*, в 2018 году, показало, что стимуляция спинного мозга направленным движением способна частично восстановить способность к ходьбе у пациента с повреждением спинного мозга. Это доказывает, что нейростимуляция играет особую роль в некоторых заболеваниях мозга, включая повреждения спинного мозга.

### **Здоровье мозга**

Для того чтобы уменьшить бремя неврологических заболеваний, мы должны приложить как можно больше усилий, улучшать методы специфического лечения, но также стараться предупреждать возникновение этих заболеваний. Здоровье мозга, по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является подходом, способствующим оптимальному развитию мозга, когнитивному здоровью и жизненному благополучию. Это определение также включает в себя видение, ориентированное на человека, подход, ориентированный на видимость, профилактику, лечение и реабилитацию неврологических расстройств.

Когда мы говорим о здоровье мозга, мы говорим не только о подходе, ориентированном на человека, но и о многоэтапном подходе, включающем профилактику этих заболеваний, повышение устойчивости к ним. Мы, как неврологи, наблюдая первые признаки болезни, сразу же переходим к диагностике и лечению с целью снизить бремя болезни, инвалидизацию и смертность.

Что же мы можем сделать? Нам необходимо больше говорить о здоровом образе жизни, о том, что нам необходимо поддерживать наш мозг в тонусе. Необходимо заниматься физической активностью, побуждать к этому окружающих, заниматься умственной активностью, правильно питаться, хорошо спать, поддерживать социальные связи, избегать травматизации.

Но мы также должны защищать свой мозг путем лечения сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия и ожирение, а также

контролировать уровень глюкозы в крови, холестерин, лечить депрессию, избегать курения, употребления алкоголя и травматизации.

Стоит также сказать о том, что часто игнорируется в лечении пациентов с болезнью Альцгеймера и другими формами деменции, а именно — лечение нарушений слуха.

Я надеюсь, что смог убедить вас в том, что Земля вертится, как говорил Галилео Галилей! Мы мастера и движущая сила совершенно потрясающей дисциплины — неврологии. Нельзя забывать о высоком бремени неврологических заболеваний в популяции. Однако, у нас есть возможности, наша дисциплина становится лечебной, и мы обладаем множеством точных подходов. Для сохранения здоровья мозга нам следует работать вместе со специалистами из других областей, включая специалистов по общественной профилактике и политических деятелей.

# **ИШЕМИЯ, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ И ГИППОКАМП: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИКИ И ДОКЛИНИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

**Н. В. Гуляева**

ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,  
Москва, Россия  
ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева  
ДЗМ, Москва, Россия

В обзоре проанализировано текущее состояние клинических и экспериментальных исследований потенциального участия гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГТАКС) в отдаленных неврологических и эмоциональных постинсультных расстройствах с акцентом на вторичное дистантное глюкокортикоидзависимое повреждение гиппокампа. Модели ишемического инсульта (ИИ), используемые в доклинических исследованиях, должны учитывать состояние ГТАКС для корректной интерпретации данных, в частности долгосрочных эффектов применения лекарственных препаратов. В настоящее время, несмотря на ряд данных о роли повышенного уровня кортизола в исходе ИИ и его отдаленных последствиях, это практически не учитывается в доклинических исследованиях. Очевидно, что реакция ГТАКС на ИИ может критически зависеть от используемой в доклиническом исследовании модели, оказывая влияние на трансляцию в клинику полученного результата.

## **Введение**

Ишемический инсульт (ИИ), на долю которого приходится примерно 87% случаев инсульта, представляет собой тяжелую неврологическую патологию с высокой смертностью и частыми отложенными последствиями, включающими как неврологические, так и когнитивные расстройства, по-прежнему остается одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире [18]. Механизмы патогенеза ИИ многочисленны и многогранны, однако многие существенные детали остаются до сих пор неясными, и это может быть основной причиной того, что хотя терапия и направлена на известные ключевые патогенетические звенья ИИ, она остается недостаточно эффективной. Патофизиология ИИ включает последовательные нарушения ионных насосов в клетках мозга и сложные сигнальные каскады, которые в конечном итоге приводят к гибели нейронов. Ишемические каскады включают гиперглутаматергическую нейротрансмиссию, связанную с избыточным высвобождением глутамата, повышенным притоком в клетки натрия и кальция, сопровождающимся образованием свободных радикалов, секрецией воспалительных цитокинов, активацией апоптотических и других путей, которые в конечном итоге приводят к отеку и гибели клеток. Снижение кровотока в области головного мозга во

время ишемии приводит к образованию сильно поврежденной ишемической области, ишемического ядра, окруженного пенумброй (полутенью), функционально поврежденной, но потенциально восстановимой тканью. В течение нескольких десятилетий именно зона пенумбры остается главной мишенью для нейропротекторных стратегий.

Прогресс в лечении ИИ и его отсроченных последствий происходит удручающе медленно. В течение нескольких последних десятилетий множество потенциальных нейропротекторных препаратов показали многообещающие результаты в исследованиях с использованием моделей ИИ на грызунах, и в литературе имеются тысячи работ, демонстрирующих положительные результаты в доклинических моделях ИИ. Тем не менее, в клинических испытаниях эти препараты не смогли показать убедительных результатов по эффективности и безопасности, и ни один из них не показал явного положительного эффекта в клинике ИИ [15, 38, 39]. Эта разочаровывающая ситуация, безусловно, связана с неполной картиной патофизиологии ИИ, которую мы имеем в настоящее время. Отсутствие достоверных и мощных моделей ИИ на животных рассматривается как основная причина неспособности разработать эффективные нейропротекторные препараты [49, 67]. Многие авторы указывают на эту трансляционную неудачу в лечении ИИ и отмечают настоятельную необходимость реорганизации дизайна экспериментальных парадигм при моделировании ИИ. Речь идет, в частности, об использовании доклинических моделей ИИ, более точно имитирующих клинические состояния пациентов с ИИ, включая стареющих животных и животных с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, диабет, ожирение и гиперлипидемия, а также о проведении обширных доклинических исследований инсульта с отслеживанием животных на отдаленных сроках после ИИ [38, 44]. Эти подходы могут увеличить шансы на успех в клинических испытаниях ИИ. В этом обзоре мы проанализируем данные об участии дисфункции ГТАКС в патогенезе и предполагаемой ассоциации кортикоидозависимого дистантного повреждения гиппокампа с постинсультными расстройствами мозга. Как правило, этот механизм не рассматривается в доклинических исследованиях ИИ. Мы также обсудим необходимость учета дисфункции ГТАКС в моделях ИИ, рутинно используемых в доклинических исследованиях.

### **Ишемический инсульт и глюкокортикоиды: клинические и доклинические данные**

Глюкокортикоиды (ГК), высвобождаемые из коры надпочечников под воздействием стрессорных факторов, являются важнейшими посредниками в интегративной регуляции адаптивной пластичности мозга, осуществляемой нейрогуморальной системой ГТАКС. Эндокринные нарушения, ассоциированные с ГТАКС, являются одними из основных изменений, вызванных стрессом после ишемии головного мозга.

Острая ишемия мозга, вызванная транзиторной ишемической атакой, инициирует сложную последовательность событий в центральной нервной системе и ГАКС, которая в конечном итоге может привести к повреждению нейронов и других клеток мозга. Связь острого ИИ у людей с повышенной активностью ГАКС была продемонстрирована достаточно давно. Было высказано предположение, что участие ГАКС может иметь ряд негативных последствий для функционирования органов и может быть предиктором ухудшения функциональных результатов [53]. Хорошо документированный факт, что гипоксия-ишемия у грызунов сопровождается повышенной активностью ГАКС и обильной секрецией кортикостерона, предполагает, что это потенциально может усугубить повреждение головного мозга за счет активации рецепторов ГК и повышения уязвимости нейронов.

Продолжительность и степень активации ГАКС регулируются кортикотропин-релизинг гормоном, аденокортикотропным гормоном (АКТГ), кортизолом (у людей) или кортикостероном (у грызунов). Многочисленные исследования показывают, что активация этих гормонов после ишемии мозга может привести к нейрогормональной дисфункции, которая способна ухудшить долгосрочный прогноз после инсульта. Многие данные, опубликованные за последние полвека, свидетельствуют о том, что изменения в ГАКС играют важную роль в развитии ишемии мозга [57]. Fassbinder и соавт. [17] наблюдали раннюю и достаточно продолжительную активацию ГАКС в зависимости от тяжести ИИ. Её характерный двухфазный паттерн предполагает начальную центральную стимуляцию высвобождения АКТГ с последующим подавлением обратной связи, связанным с повышенной восприимчивостью надпочечников. Поскольку известно, что гормоны надпочечников усугубляют гипоксическое повреждение нейронов, их массивное высвобождение при остром инсульте может увеличить степень повреждения мозга.

Острая дисфункция ГАКС, сопровождающая ИИ, в основном интерпретируется как проявление острого стресса. Примечательно, что, хотя известно, что стресс является одним из факторов риска ИИ, лишь в немногих экспериментальных или клинических исследованиях непосредственно изучали возможные механизмы, с помощью которых стресс может повлиять на исход ИИ. Была продемонстрирована высокозначимая ( $p = 0,0001$ ) корреляция между начальным уровнем кортизола в 7 часов вечера и уровнем глюкозы в крови натощак в 7 часов утра у пациентов с нормогликемией до ИИ, предполагающая, что гипергликемия во время острой фазы инсульта является реакцией на стресс [48]. Уровень кортизола в слюне положительно коррелировал с 24-часовым систолическим артериальным давлением и ночным артериальным давлением, что позволяет предположить, что стресс является фактором, способствующим повышению артериального давления при остром ИИ [1].

У пациентов с острым ИИ повышенный уровень кортизола в плазме отрицательно коррелировал с уровнем BDNF в плазме, неврологическим состоянием, когнитивными функциями, функциональными реакциями и эмоциональным статусом, что указывает на связь между ухудшением клинических, поведенческих и биохимических показателей крови с вызванным стрессом повышением уровня кортизола [8]. Важно отметить, что зависимая от пола реактивность на стресс может быть связана с различной реакцией ГТАКС на ИИ у мужчин и женщин. У женщин может наблюдаться ослабленная реакция кортизола на инсульт. Согласно результатам высокопроизводительного профилирования циркулирующего протеома, существуют связанные с полом различия в опосредованной ГК сигнализации [51]. В когорте пациентов с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) уровни кортизола в сыворотке крови были значительно повышены только у женщин [33].

Измерение уровня кортизола в плазме и спинномозговой жидкости у пациентов с острым ИИ имеет важное значение для мониторинга интенсивности реакции организма на острое повреждение мозга [65]. Было установлено, что острая смертность от ИИ ассоциирована с повышением уровня кортизола в сыворотке крови. Муррос и соавт. [48] подтвердили, что уровень кортизола в сыворотке крови способен предсказать исход инсульта. Как значения в 7 часов утра, так и в 7 часов вечера в исходной пробе и через неделю положительно коррелировали с тяжестью гемипареза в соответствующие дни. Значения кортизола в 7 часов вечера обладали большей прогностической мощностью в отношении функционального результата и летальности в при 3-месячном наблюдении. Кортизол сыворотки был связан с тяжестью ИИ и маркерами, отражающими тяжесть заболевания [11]. Аппе и соавт. [2] подтвердили, что уровни кортизола в плазме крови связаны с тяжестью ИИ, а также с краткосрочным функциональным исходом. Зи и Шуай [81] оценили прогностическую ценность сывороточного кортизола в когорте китайских пациентов с острым ИИ и также сообщили, что кортизол может служить независимым краткосрочным прогностическим маркером функционального исхода и смерти. Систематический обзор и анализ ряда клинических исследований ИИ показывают, что реакция на стресс (активация ГТАКС) является одним из наиболее перспективных прогностических биомаркеров [45]. Было продемонстрировано, что изменения в ГТАКС, которые усиливают выработку кортизола, происходят вскоре после начала ИИ. Секреция кортизола оказалась хорошим показателем тяжести стресса, вызванного ИИ, полезным для прогноза заболевания [34]. Было показано, что кортизол является независимым прогностическим маркером смерти и функционального исхода в течение 90 дней и 1 года, в то время как уровни других гормонов передней доли гипофиза не могли достоверно предсказать исход ИИ [50]. Значения уровней кортизола и натрийуретического пептида предсказывали долгосрочную смертность после ИИ, при этом нейрогормональ-

ные нарушения, связанные с повышением их уровней, были прогностически неблагоприятными. Важно отметить, что панель биомаркеров (включая мозговой натрийуретический пептид, кортизол и копептин) предсказывала функциональный исход и смерть в течение 90 дней значительно эффективнее, чем Шкала инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) или каждый биомаркер в отдельности [73].

Несмотря на то, что большинство групп подтвердили валидность кортизола в качестве прогностического биомаркера при ИИ, некоторые группы не смогли воспроизвести этот результат. В частности, Varoglu и соавт. [76] не смогли показать, что при прогнозировании исхода инсульта кортизол является детерминирующим фактором. Katan и соавт. [32] сообщили, что измерение уровня кортизола в плазме крови у пациентов с ТИА не дает дополнительной прогностической информации, выходящей за рамки оценки клинического риска ABCD2. Интересно, что по данным Olsson [52], как высокий, так и слишком низкий уровень кортизола в крови повышают риск смерти в течение 28 дней после ИИ. Возможно, что любая выраженная дисфункция ГТАКС нарушает адаптивную способность организма преодолевать последствия инсульта.

Показано, что чрезмерный уровень кортизола после ИИ связан с отсроченной когнитивной дисфункцией. В проспективном когортном исследовании TABASCO пациенты с более высокой концентрацией кортизола в волосах (которая, вероятно, отражает более высокое долгосрочное высвобождение кортизола) были склонны к развитию когнитивного снижения после острого умеренного ИИ или ТИА [4]. В том же исследовании TABASCO были исследованы связи между уровнями кортизола после ИИ, аномалиями головного мозга, генетическими факторами и когнитивными результатами в когорте лиц в течение длительного времени после ИИ [72]. Более высокие уровни кортизола перед сном сразу после ИИ были ассоциированы с большим неврологическим дефицитом, атрофией мозга, ухудшением целостности белого вещества и ухудшением когнитивных результатов в период до 24 месяцев после инсульта. Было высказано предположение, что высокий уровень кортизола в слюне перед сном у пациентов с ИИ может дать информацию о нарушении регуляции суточной активности ГТАКС при значимых вызовах и предсказать худший когнитивный исход. Эти данные были подтверждены Wang и соавт. [78], которые исследовали взаимосвязь между содержанием кортизола в слюне и вторичными легкими когнитивными нарушениями (МС). Более высокий уровень кортизола в слюне был ассоциирован с более высокой вероятностью возникновения МС, и было высказано предположение, что уровень кортизола в слюне является валидным прогностическим маркером возникновения МС. В целом эти недавние исследования подтверждают данные, опубликованные ранее Maeda [40], который показал, что функция ГТАКС активируется у пациентов с деменцией и что эта активация, как правило, связана с самим фактом деменции, а не с этиологией заболевания.

Дисфункция ГГАСК тесно связана с провоспалительными явлениями [19, 20]. У пациентов с острым ИИ сывороточный IL-6 предсказывал высвобождение кортизола [71]. Авторы предположили, что ишемия головного мозга может стимулировать высвобождение IL-6 в кровь и таким образом модулировать ГГАСК. Slowik и соавт. [68] предположили, что прогностическая значимость гиперкортизолемии у пациентов с острым ИИ связана с воспалительной реакцией, а не с реакцией на стресс. Действительно, связь между ГГАСК и воспалением все еще остается неясной; очевидно, что она сложна и тканеспецифична (в частности, зависит от региона в головном мозге). После инсульта у пациентов может наблюдаться нарушение системного иммунитета, в частности, периферическая иммуносупрессия и более высокая восприимчивость к инфекциям, что, по крайней мере частично, может быть связано с лимфопенией. У пациентов с острым ИИ повышенный уровень кортизола обратно коррелирует с числом лимфоцитов в крови, что позволяет предположить, что ГГАСК опосредует нарушения В-лимфоцитоза после ИИ [82]. После ИИ повышенный уровень кортизола в сыворотке крови независимо ассоциирован с нейтрофилией и лимфопенией.

Исследования ИИ в моделях на животных позволяют воспроизвести ключевые события инсульта у пациентов и глубже изучить механизмы, лежащие в основе симптомов ИИ. Глобальная церебральная ишемия у крыс вызывает длительную дисрегуляцию функции ГГАСК, ассоциированную с эмоциональными и когнитивными постишемическими нарушениями поведения, которые наблюдаются у животных, выживших после остановки сердца или инсульта [14]. Как и у пациентов с ИИ, ишемия, моделируемая у грызунов, сопровождается обильной секрецией кортикостерона, основного глюкокортикоида грызунов. Недавно были подтверждены более ранние данные о том, что воздействие на мозг высоких уровней ГК во время ишемии-реперфузии индуцирует гибель нейронов [26]. Ингибитор синтеза стероидов метирапон уменьшал повреждение мозга крыс и частоту судорог после гипоксии-ишемия, но этот эффект может лишь частично зависеть от влияния метирапона на уровни кортикостерона в плазме крови, поскольку введение кортикостерона животным, получавшим метирапон, повышало уровень кортикостерона в плазме, но не приводило к последующему усилению повреждения головного мозга [36].

На модели окклюзии средней мозговой артерии (МСАО) у крыс было показано, что острый стресс может усиливать ишемическое повреждение головного мозга, причем эффект стресса, по крайней мере частично, опосредован провоспалительными цитокинами IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [9, 10]. Состояние ГГАСК тесно связано с нейровоспалением, развитие которого при инсульте сопровождается повышенной экспрессией таких провоспалительных цитокинов, как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6. Эти цитокины могут модулировать размер ишемического повреждения при экспериментальном инсульте у грызунов [13], и их уровень увеличивается в спинномозговой жидкости и крови после ИИ у людей [42, 66,

79]. Все три провоспалительных цитокина, и особенно IL-1 $\beta$ , способны активировать ГКАС и вызывать повышение уровня кортикостерона в системном кровотоке [16, 29]. Как и у пациентов с ИС, транзиторная МСАО у мышей индуцировала высвобождение ГК, связанное с нарушениями В-лимфопоэза [12].

Кортикостерон оказывает существенное влияние на метаболизм глюкозы как у пациентов с ИИ, так и на моделях ИИ. Глюкозный парадокс ишемии головного мозга (усугубление ишемического повреждения нейронов гипергликемией) может быть тесно связан с ГК. Было показано, что нагрузка глюкозой вызывает кратковременное увеличение высвобождения ГК. Когда ишемия головного мозга у крысы сопровождалась индуцированным глюкозой повышенным уровнем кортикостерона, было продемонстрировано ухудшение исхода ишемии, при этом как блокада повышения уровня кортикостерона путем «химической адреналэктомии» метирапоном, так и блокада глюкокортикоидных рецепторов в головном мозге с помощью мифепристона (RU486) предотвращали усугубляющее влияние преишемической гипергликемии на исход ишемии [55, 63]. Поскольку отсроченное повреждение нейронов, вызванное преишемической гипергликемией, коррелировало с уровнями кортикостерона, а не глюкозы, было высказано предположение, что кортикостерон может иметь большую прогностическую ценность, чем глюкоза, в отношении ишемического повреждения мозга.

#### **Опосредованное глюкокортикоидами дистантное повреждение гиппокампа как потенциальный механизм отдаленных последствий ишемического инсульта**

Таким образом, как клинические данные, так и результаты, полученные на моделях ИИ у грызунов, показывают, что ГК, высвобождаемые во время активации ГКАС, участвуют в вызванной инсультом дисфункции мозга. В последнее время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что повреждение после инсульта не ограничивается только областью инфаркта, но также распространяется на неишемизированные области головного мозга, вызывая их вторичное, часто дистантное, повреждение. Так, после очагового повреждения неокортекса и/или полосатого тела наблюдаются вторичные изменения в областях мозга, удаленных от зоны инфаркта, в первую очередь в гиппокампе [5, 7]. Хотя повреждение головного мозга, вызванное ИИ, в первую очередь затрагивает кору, была выдвинута гипотеза о том, что основные механизмы постинсультных когнитивных и депрессивных расстройств ассоциированы с гиппокампом [19]. Гормоны стресса ГК, действующие через соответствующие рецепторы, плотность которых максимальна в гиппокампе, имеют решающее значение для физиологического контроля различных исполнительных функций организма и поведенческих реакций, которые обычно представляют собой адаптивные ответы. Передача сигналов, опосредованная рецепторами ГК в гиппокампе, регулирует активность генома, лежащую в основе нейропластичности

и поведенческой адаптации к стрессогенным факторам [20]. Milot и соавт. [43] продемонстрировали повышенную сенситизацию и реактивность ГТАКС через длительные промежутки времени после ишемии мозга. Эти эффекты способствовали развитию постischemических когнитивных нарушений (нарушений пространственной памяти) и дегенерации гиппокампа.

Kadar и соавт. [30] проанализировали многочисленные исследования с использованием пяти различных экспериментальных моделей на крысах (нормальное старение, гипоксия, длительное введение кортикостерона, ишемия головного мозга и ингибирование холинэстеразы) и показали, что когнитивная дисфункция неизменно сопровождается дегенерацией пирамидных клеток гиппокампа в полях CA1 и CA3, хотя локализация наиболее пораженной области зависела от используемой модели. Rami и соавт. [58] сосредоточили внимание на синергии между хроническим введением кортикостерона и ишемией головного мозга при повреждении нейронов гиппокампа. Их данные подтверждают, что введение кортикостерона на фоне ИИ вызывает длительное увеличение нейронального  $[Ca^{2+}]$ , при этом некалбиндинергические нейроны особенно подвержены неблагоприятному действию ИИ.

Более 3 десятилетий назад Р. М. Запольский и его группа предположили, что ГК нарушают энергетический метаболизм нейронов гиппокампа и усиливают глутаматергические/NMDA-сигналы, делая их более уязвимыми для метаболических нарушений. Это предположение было подтверждено данными экспериментов *in vitro* [61] и *in vivo* [3]. В настоящее время обнаружено множество других механизмов глюкокортикоидного контроля глутаматергического синапса, поддерживающих индуцированную ГК дисфункцию гиппокампа [23]. Как у крыс, так и у песчанок адrenaлэктомия защищала пирамидные клетки гиппокампа от транзиторной ишемии [47]. Эти результаты свидетельствуют о том, что ГК влияют на скорость гибели пирамидных клеток гиппокампа после ишемии. Метирапон, ингибитор синтеза ГК, уменьшал повреждение мозга, вызванное очаговой и глобальной ишемией. Эксперименты с метирапоном показали, что на моделях ишемии у грызунов реакция на стресс, опосредованная ГК, усугубляет последующее повреждение гиппокампа [70]. Метирапон предотвращал вызванное гипоксией/ишемией нарушение синаптической функции в гиппокампе крыс, в то время как введение кортикостерона усугубляло последствия ишемии [37]. Был сделан вывод, что предотвращение индуцированного ишемией повышения уровня ГК, а не блокирование глюкокортикоидных рецепторов, способствует сохранению как синаптической функции, так и клеточной целостности гиппокампа. В отделах ишемизированного мозга накапливаются цитокины, важнейшие медиаторы местных и системных воспалительных реакций. На модели МСАО Онуфриев и соавт. [54] показали, что накопление кортикостерона в гиппокампе ассоциировано с повышением уровня провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ .

Деменция, возникающая после инсульта, демонстрирует высокую (до 90%) коморбидность с депрессией, которая также является частым последствием инсульта [80]. После ИИ депрессия диагностируется у 40–70% пациентов, в зависимости от изучаемой когорты, по другим данным частота возникновения депрессии колеблется от 11 до 41% в течение 2 лет после ИИ [24, 25]. Концепция о тесной ассоциации инсульта со стрессорной нагрузкой является широко принятой, при этом связи между стрессом и ИИ многочисленны и разнообразны. Как упоминалось выше, активация ГКАКС является одной из первых физиологических реакций на ишемию головного мозга, происходит в первые часы после ишемии и приводит к длительному повышению концентрации ГК в крови [17, 28, 41]. Обычно предполагается, что нарушение регуляции и предрасположенность к психическим заболеваниям, ассоциированным со стрессом, включая депрессию, основаны на нарушениях регуляции системы обратной связи в ГКАКС, а также на дисбалансе между центральными рецепторами кортикостероидов [59, 60, 62]. Модуляция активности ГКАКС осуществляется, в частности, гиппокампом [27] через рецепторы кортикостероидов, которые в большом количестве экспрессируются в полях гиппокампа CA1, CA2, CA3 и зубчатой извилине [62]. Известно, что гиппокамп представляет собой неоднородную структуру, проявляющую септотемпоральный (дорсовентральный) градиент. Дорсальная и вентральная части гиппокампа выполняют различные функции, причем первая в основном связана с когнитивными функциями, а вторая — со стрессорными реакциями и эмоциями [19, 64]. Таким образом, гиппокамп контролирует как когнитивные, так и эмоциональные функции. Была выдвинута новая гипотеза об отдаленном повреждении гиппокампа как ключевом звене в патогенезе когнитивных и психических нарушений после очаговой травмы головного мозга, включая последствия ИИ. Согласно этой гипотезе, избыток ГК, выделяющийся после очагового повреждения мозга (особенно у пациентов с аномальной реакцией на стресс из-за дисфункции ГКАКС), взаимодействует с рецепторами ГК в гиппокампе, индуцируя сигнальные пути, которые стимулируют нейровоспаление и последующие события, включая нейродегенерацию гиппокампа и нарушения нейрогенеза [20]. Таким образом, функциональное и структурное повреждение гиппокампа, области мозга, избирательно уязвимой к действию внешних факторов и потенциально реагирующей на них повышенной секрецией цитокинов, формирует основу для нарушений когнитивных функций и развития психопатологии.

Помимо когнитивных и эмоциональных нарушений, инсульт может спровоцировать эпилептогенез, часто сопутствующий депрессии. Общие молекулярные и клеточные механизмы этих коморбидных заболеваний включают дистантное повреждение гиппокампа, связанное с дисфункцией ГКАКС, нарушением функции глюкокортикоидных рецепторов, развитием нейровоспаления. Это может приводить к нейродегенерации и гибели нейронов гиппокампа,

а также изменениям нейрогенеза и реорганизации нейронных сетей с образованием aberrантных сетей [21]. Опосредованные ГК изменения в субгранулярной нейрогенной нише способствуют как когнитивным, так и эмоциональным нарушениям, а также эпилептогенезу [56].

Возбуждающие синапсы рассматриваются как ключевые элементы синаптической пластичности и поведенческой адаптации. ГК, запуская передачу сигнала через минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы, расположенные на синаптических мембранах и в цитозоле глутаматергических нейронов гиппокампа, регулируют пластичность синапсов на уровне пре- и постсинаптических компартментов. ГК модулируют возбудимость синапсов посредством изменений везикулярного транспорта и высвобождения глутамата и опосредуют изменения экспрессии, состава и свойств ионотропных рецепторов NMDA и AMPA, а также других глутаматных рецепторов [23]. Поскольку гиперглутаматергическая трансмиссия рассматривается как ключевой механизм когнитивных, аффективных и связанных с эпилепсией нарушений, зависящих от гиппокампа, более чем вероятно, что она является одним из основных участников отсроченных последствий ИИ [22].

Подытоживая данный раздел, следует отметить, что хотя вышеупомянутые механизмы повреждения гиппокампа были выявлены и подтверждены на моделях ишемии мозга на животных, в настоящее время явно недостаточно имеющихся методологических подходов и клинических данных, чтобы однозначно показать описанные выше причинно-следственные связи соответствующих механизмов и событий в клинических исследованиях пациентов с ИИ. Гипотеза об индуцированном ИИ дистантном повреждении гиппокампа будет подтверждена или опровергнута после получения соответствующих клинических данных.

### **Необходимы валидные модели и глубокие механистические исследования**

Несмотря на то, что повышенный уровень кортизола при ИИ рассматривается как биомаркер более высокой смертности и худшего прогноза восстановления, подробные механизмы вовлечения дисфункции ГГКС в когнитивные и эмоциональные расстройства, связанные с нарушениями функционирования гиппокампа, остаются до конца не ясными. Однако этот вопрос имеет большое трансляционное значение: если нарушения ГГКС связаны с отсроченными постинсультными патологиями, это следует учитывать при разработке стратегии лечения ИИ.

Одним из ключевых вопросов и очевидной точкой роста является исследование влияния гормонов стресса ГК на мозг, и, в частности, на гиппокамп, в разные периоды после ИИ. Хорошо известны противовоспалительные свойства ГК, но постепенно накапливаются данные о том, что ГК также могут усиливать воспаление при остром повреждении мозга, что противоречит классическому представлению о противовоспалительном действии ГК. Онуфриев

и соавт. продемонстрировали накопление кортизола и IL-1 $\beta$  в гиппокампе крыс в острый период после МСАО [54], что позволяет предположить связь избытка ГК с нейровоспалением в гиппокампе. Однако в некоторых более ранних исследованиях были продемонстрированы защитные эффекты ГК при ишемии головного мозга. Так, продолжительное введение кортикостерона приводило к снижению регуляции ГТАКС и снижению уровня кортикостерона в плазме крови во время гипоксии/ишемии у крыс, а также снижало последующее повреждение мозга [35]. Tuor и Del Bigio [75] и Tuor [74] опубликовали данные о защите мозга новорожденных крыс от гипоксического/ишемического повреждения кортикостероном и дексаметазоном, в то время как антагонист глюкокортикоидных рецепторов RU38486 ингибировал эффект дексаметазона, что указывало на участие этих рецепторов в дексаметазонзависимой нейропротекции. Недостаточное понимание участия кортизола в патогенезе ИИ в определенной степени отражает неоднозначность про- и противовоспалительных эффектов ГК. Большаков и соавт. [6] проанализировали результаты исследований про- и противовоспалительных эффектов ГК в гиппокампе на различных моделях стресса и связанных со стрессом патологий. Имеющиеся данные формируют сложную, хотя часто довольно феноменологическую картину модулирующей роли ГК в нейровоспалении гиппокампа. Понимание двойственной природы опосредованных ГК влияний, а также причин и механизмов переключения между ними может дать нам эффективные подходы и инструменты для предотвращения нейровоспалительных событий в гиппокампе и, как следствие, для профилактики и лечения заболеваний головного мозга, как неврологических, так и психических.

Недавно мы показали, что как накопление кортикостерона в гиппокампе, так и провоспалительная тенденция могут зависеть от конкретных деталей операции в модели МСАО, одной из наиболее популярных моделей, используемых в доклинических исследованиях [31]. Это — яркий дополнительный пример потенциальных различий в моделях МСАО, которые, тем не менее, в равной степени используются в доклинических исследованиях для индуцирования ИИ у грызунов и полученные на них данные обсуждаются без учета специфики конкретной модели. В нескольких исследованиях было проведено сравнение двух классических хирургических подходов к окклюзии просвета средней мозговой артерии, методов Longa и Koizumi, которые в предклинических исследованиях используются в качестве альтернативных. Прямое сравнение этих моделей на мышцах [40, 69] показало как сходство, так и критические различия между ними. В нашем исследовании было проведено сравнение этих двух моделей на крысах [31]. Хотя ни объем инфаркта на 3-й день, ни неврологический дефицит и потеря веса не отличались в этих моделях, уровень смертности, как правило, был выше в модели Koizumi. В то время как в обеих группах наблюдалось повышение уровня АКТГ в сыворотке крови через 3 дня после опера-

ции, только крысы в модели Koizumi продемонстрировали повышение уровня кортикостерона и IL-1 $\beta$  в крови по сравнению с соответствующими ложнооперированными группами. Накопление кортикостерона было обнаружено в ипсилатеральной фронтальной коре и гиппокампе обеих групп, а в контралатеральном гиппокампе — только в модели Koizumi. Уровни IL-1 $\beta$  увеличились в ипсилатеральном гиппокампе и билатерально во фронтальной коре в модели Koizumi, но не Longa. Эти данные указывают на различия двух моделей МСАО: высвобождение и накопление кортикостерона и IL-1 $\beta$  в гиппокампе более выражено в модели Koizumi. По-видимому, именно модель МСАО по Koizumi ассоциирована с кортикостеронзависимым дистантным нейровоспалительным повреждением гиппокампа. Различия между двумя моделями МСАО должны быть приняты во внимание при интерпретации, сравнении и трансляции доклинических результатов.

### **Выводы**

Необходимо изучать дистантное («вторичное») повреждение гиппокампа и его долговременные последствия в доклинических и клинических исследованиях.

Нужны модели, которые воспроизводят состояние ГТАКС, характерное для клинических случаев, и это следует учитывать при планировании доклинических исследований. Следовательно, должны быть верифицированы модели ИИ с дисфункцией ГТАКС.

В клинических исследованиях ИИ полезно заново оценить и валидизировать диагностический и прогностический потенциал измерения уровня кортизола в биологических жидкостях.

Важно выявлять пациентов с хронически нарушенной ГТАКС. Пациенты из группы риска с высоким уровнем кортизола и высокой вероятностью отдаленного повреждения гиппокампа должны находиться под наблюдением, поскольку дисфункция гиппокампа может быть основой для развития когнитивных и эмоциональных расстройств, а также эпилепсии в отдаленном периоде после ИИ.

Исследование поддержано грантом РФФ № 19-015-00519а.

## Литература

1. Ahmed, N., de la Torre, B., Wahlgren, N.G. (2004) Salivary cortisol, a biological marker of stress, is positively associated with 24-hour systolic blood pressure in patients with acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 18, 206–13. doi: 10.1159/000079943.
2. Anne, M., Juha, K., Timo, M., Mikko, T., Olli, V., Kyösti, S., Heikki, H., Vilho, M. (2007) Neurohormonal activation in ischemic stroke: effects of acute phase disturbances on long-term mortality. *Curr. Neurovasc. Res.* 4, 170–5. doi: 10.2174/156720207781387169.
3. Armanini, M.P., Hutchins, C., Stein, B.A., Sapolsky, R.M. (1990) Glucocorticoid endangerment of hippocampal neurons is NMDA-receptor dependent. *Brain Res.* 532, 7–12. doi: 10.1016/0006-8993(90)91734-x.
4. Ben Assayag, E., Tene, O., Korczyn, A.D., Shopin, L., Auriel, E., Molad, J., Hallevi, H., Kirschbaum, C., Bornstein, N.M., Shenhar-Tsarfaty, S., Kliper, E., Stalder, T. (2017) High hair cortisol concentrations predict worse cognitive outcome after stroke: Results from the TABASCO prospective cohort study. *Psychoneuroendocrinology.* 82, 133–139. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.013
5. Candelario-Jalil, E., Paul, S. (2020) Impact of aging and comorbidities on ischemic stroke outcomes in preclinical animal models: A translational perspective. *Exp.Neurol.* 335, 113494. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113494.
6. Block, F., Dihné, M., Loos, M. (2005) Inflammation in areas of remote changes following focal brain lesion. *Prog. Neurobiol.* 75, 342–365. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.03.004.
7. Bolshakov, A.P., Tretyakova, L.V., Kvichansky, A.A., Gulyaeva, N.V. (2021) Glucocorticoids: Dr. Jekyll and Mr. Hyde of Hippocampal Neuroinflammation. *Biochemistry (Mosc).* 86, 156–167. doi: 10.1134/S0006297921020048. PMID: 33832414.
8. Butler, T.L., Kassed, C.A., Sanberg, P.R., Willing, A.E., Pennypacker, K.R. (2002) Neurodegeneration in the rat hippocampus and striatum after middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 929, 252–260. doi: 10.1016/s0006-8993(01)03371-6.
9. Casas, S., Perez, A.F., Mattiazzi, M., Lopez, J., Folgueira, A., Gargiulo-Monachelli, G.M., Gonzalez, Deniselle M.C., De Nicola, A.F. (2017) Potential Biomarkers with Plasma Cortisol, Brain-derived Neurotrophic Factor and Nitrites in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr. Neurovasc. Res.* 14, 338–346. doi: 10.2174/1567202614666171005122925.
10. Caso, J.R., Lizasoain, I., Lorenzo, P., Moro, M.A., Leza, J.C. (2006) The role of tumor necrosis factor-alpha in stress-induced worsening of cerebral ischemia in rats. *Neuroscience.* 142, 59–69. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.06.009.

10. Caso, J.R., Moro, M.A., Lorenzo, P., Lizasoain, I., Leza, J.C. (2007) Involvement of IL-1beta in acute stress-induced worsening of cerebral ischaemia in rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1, 600–7. doi:10.1016/j.euroneuro.2007.02.009.
11. Christensen, H., Boysen, G., Johannesen, H.H. (2004) Serum-cortisol reflects severity and mortality in acute stroke. *J. Neurol. Sci.* 217,175–80. doi: 10.1016/j.jns.2003.09.013.
12. Courties, G., Frodermann, V., Honold, L., Zheng, Y., Herisson, F., Schloss, M.J., Sun, Y., Presumey, J., Severe, N., Engblom, C., Hulsmans, M., Cremer, S., Rohde, D., Pittet, M.J., Scadden, D.T., Swirski, F.K., Kim, D.E., Moskowitz, M.A., Nahrendorf, M. (2019) Glucocorticoids Regulate Bone Marrow B Lymphopoiesis After Stroke. *Circ. Res.* 124, 1372–1385. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314518.
13. Davies, C.A., Loddick, S.A., Toulmond, S., Stroemer, R.P., Hunt, J., Rothwell, N.J. (1999) The progression and topographic distribution of interleukin-1beta expression after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19, 87–98. doi: 10.1097/00004647-199901000-00010.
14. de la Tremblaye, P.B., Raymond, J., Milot, M.R., Merali, Z., Plamondon, H. (2014) Evidence of lasting dysregulation of neuroendocrine and HPA axis function following global cerebral ischemia in male rats and the effect of Antalarmin on plasma corticosterone level. *Horm. Behav.* 65, 273–84. doi:10.1016/j.yhbeh.2014.01.003.
15. Dhir, N., Medhi, B., Prakash, A., Goyal, M.K., Modi, M., Mohindra, S. (2020) Pre-clinical to Clinical Translational Failures and Current Status of Clinical Trials in Stroke Therapy: A Brief Review. *Curr. Neuropharmacol.*;18(7):596–612. doi: 10.2174/1570159X18666200114160844.
16. Dunn, A.J. (2000) Cytokine activation of the HPA axis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 917, 608–617. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05426.x.
17. Fassbender, K., Schmidt, R., Mössner, R., Daffertshofer, M., Hennerici, M. (1994) Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke.* 25,1105–8. doi: 10.1161/01.str.25.6.1105.
18. Feigin, V.L., Nichols, E., Alam, T., et al. (2019) Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol.* 18, 459–480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
19. Gulyaeva, N.V. (2019a) Functional Neurochemistry of the Ventral and Dorsal Hippocampus: stress, Depression, Dementia and Remote

- Hippocampal Damage. *Neurochem. Res.* 44,1306–1322. doi: 10.1007/s11064-018-2662-0.
20. Gulyaeva, N.V. (2019b) Biochemical Mechanisms and Translational Relevance of Hippocampal Vulnerability to Distant Focal Brain Injury: The Price of Stress Response. *Biochemistry (Mosc)*. 84, 1306–1328. doi: 10.1134/S0006297919110087.
  21. Gulyaeva, N.V. (2021a) Stress-Associated Molecular and Cellular Hippocampal Mechanisms Common for Epilepsy and Comorbid Depressive Disorders. *Biochemistry (Mosc)*. 86, 641–656. doi: 10.1134/S0006297921060031.
  22. Gulyaeva, N.V. (2021b) Hippocampal hyperglutamatergic signaling matters: Early targeting glutamate neurotransmission as a preventive strategy in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 156, 399–402. doi: 10.1111/jnc.15238.
  23. Gulyaeva, N.V. (2021c) Glucocorticoid Regulation of the Glutamatergic Synapse: Mechanisms of Stress-Dependent Neuroplasticity. *J. Evol. Biochem. Phys.* 57, 564–576. <https://doi.org/10.1134/S0022093021030091>
  24. Guo, J., Wang, J., Sun, W., Liu, X. (2021) The advances of post-stroke depression: 2021 update. *J. Neurol.* doi: 10.1007/s00415-021-10597-4.
  25. Hachinski V. (1999) Post-stroke depression, not to be underestimated. *Lancet.* 353(9166), 1728. doi: 10.1016/S0140-6736(99)00139-7.
  26. Hoshi, Y., Uchida, Y., Tachikawa, M., Ohtsuki, S., Couraud, P.O., Suzuki, T., Terasaki, T. (2020) Oxidative stress-induced activation of Abl and Src kinases rapidly induces P-glycoprotein internalization via phosphorylation of caveolin-1 on tyrosine-14, decreasing cortisol efflux at the blood-brain barrier. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 40, 420–436. doi: 10.1177/0271678X18822801.
  27. Jacobson, L., Sapolsky, R. (1991) The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr. Rev.* 12, 118–34. doi: 10.1210/edrv-12-2-118.
  28. Johansson, A., Olsson, T., Carlberg, B., Karlsson, K., Fagerlund, M. (1997) Hypercortisolism after stroke — partly cytokine-mediated? *J. Neurol. Sci.* 147, 43–47. doi: 10.1016/s0022-510x(96)05308-7.
  29. John, C.D., Buckingham, J.C. (2003) Cytokines: regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 78–84. doi: 10.1016/s1471-4892(02)00009-7.
  30. Kadar, T., Dachir, S., Shukitt-Hale, B., Levy, A. (1998) Sub-regional hippocampal vulnerability in various animal models leading to cognitive dysfunction. *J. Neural Transm (Vienna)*. 105, 987–1004. doi: 10.1007/s007020050107.
  31. Kasatkina, M.Y., Moiseeva, Y.V., Onufriev, M.V., Gulyaeva, N.V. (2021) Experimental middle cerebral artery occlusion (MCAO) for studying

- hippocampus-associated mechanisms of post-stroke disorders: A comparative study of two models, in FENS Regional Meeting 2021 Book of Abstracts, Krakow, 166.
32. Katan, M., Nigro, N., Fluri, F., Schuetz, P., Morgenthaler, N.G., Jax, F., Meckel, S., Gass, A., Bingisser, R., Steck, A., Kappos, L., Engelter, S., Müller, B., Christ-Crain, M. (2011) Stress hormones predict cerebrovascular re-events after transient ischemic attacks. *Neurology*. 76, 563–6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820b75e6.
  33. Klimenko, L.L., Skalny, A.V., Turna, A.A., Tinkov, A.A., Budanova, M.N., Baskakov, I.S., Savostina, M.S., Mazilina, A.N., Deev, A.I., Nikonorov, A.A. (2016) Serum Trace Element Profiles, Prolactin, and Cortisol in Transient Ischemic Attack Patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 172, 93–100. doi: 10.1007/s12011-015-0586-y.
  34. Korsić, M., Brinar, V., Plavsić, V., Mihajlović, D., Giljević, Z. (1990) Some aspects of adrenocortical stress response following stroke. *Acta Med. Jugosl.* 44,137–45. PMID: 2112824.
  35. Krugers, H.J., Knollema, S., Kemper, R.H., Ter Horst, G.J., Korf, J. (1995) Down-regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis reduces brain damage and number of seizures following hypoxia/ischaemia in rats. *Brain Res.* 690, 41–7. doi: 10.1016/0006-8993(95)00585-e.
  36. Krugers, H.J., Kemper, R.H., Korf, J., Ter Horst, G.J., Knollema, S. (1998) Metyrapone reduces rat brain damage and seizures after hypoxia-ischemia: an effect independent of modulation of plasma corticosterone levels? *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 18, 386–90. doi: 10.1097/00004647-199804000-00006.
  37. Krugers, H.J., Maslam, S., Korf, J., Joëls, M., Holsboer, F. (2000) The corticosterone synthesis inhibitor metyrapone prevents hypoxia/ischemia-induced loss of synaptic function in the rat hippocampus. *Stroke*. 31, 1162–72. doi: 10.1161/01.str.31.5.1162. PMID: 10797181.
  38. Levard, D., Buendia, I., Lanquetin, A., Glavan, M., Vivien, D., Rubio, M. (2021) Filling the gaps on stroke research: Focus on inflammation and immunity. *Brain Behav. Immun.* 91,649–667. doi: 10.1016/j.bbi.2020.09.025.
  39. Lyden, P.D. (2021) Cerebroprotection for Acute Ischemic Stroke: Looking Ahead. *Stroke* 22: STROKEAHA121032241. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.032241.
  40. Maeda, K., Tanimoto, K., Terada, T., Shintani, T., Kakigi, T. (1991) Elevated urinary free cortisol in patients with dementia. *Neurobiol. Aging*. 12, 161–3. doi: 10.1016/0197-4580(91)90055-o.
  41. Marklund, N., Peltonen, M., Nilsson, T.K., Olsson, T. (2004) Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction

- early after stroke. *J. Intern. Med.* 256, 15–21. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01334.x.
42. McCoy. M.K., Tansey. M.G. (2008) TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J. Neuroinflammation.* 5, 45. doi: 10.1186/1742-2094-5-45.
  43. Milot, M.R., Plamondon, H. (2011) Changes in HPA reactivity and noradrenergic functions regulate spatial memory impairments at delayed time intervals following cerebral ischemia. *Horm. Behav.* 59, 594–604. doi: 10.1016/j.yhbeh.2011.02.017.
  44. Mizuma, A., Yenari, M.A. (2021) Clinical perspectives on ischemic stroke. *Exp. Neurol.* 338, 113599. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113599.
  45. Montellano, F.A., Ungethüm, K., Ramiro, L., Nacu, A., Hellwig, S., Fluri, F., Whiteley, W.N., Bustamante, A., Montaner, J., Heuschmann, P.U. (2021) Role of Blood-Based Biomarkers in Ischemic Stroke Prognosis: A Systematic Review. *Stroke.* 52,543–551. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029232.
  46. Morris, G.P., Wright, A.L., Tan, R.P., Gladbach, A., Ittner, L.M., Vissel, B. A (2016) Comparative Study of Variables Influencing Ischemic Injury in the Longa and Koizumi Methods of Intraluminal Filament Middle Cerebral Artery Occlusion in Mice. *PLoS One.* 11, e0148503. doi: 10.1371/journal.pone.0148503.
  47. Morse, J.K., Davis, J.N. (1990) Regulation of ischemic hippocampal damage in the gerbil: adrenalectomy alters the rate of CA1 cell disappearance. *Exp Neurol.* 110, 86–92. doi: 10.1016/0014-4886(90)90053-u.
  48. Murros, K., Fogelholm, R., Kettunen, S., Vuorela, A.L. (1993) Serum cortisol and outcome of ischemic brain infarction. *J. Neurol. Sci.* 116, 12–7. doi: 10.1016/0022-510x(93)90083-b.
  49. Narayan, S.K., Grace, Cherian. S., Babu, Phaniti P., Babu, Chidambaram S., Rachel, Vasanthi A. H., Arumugam, M. (2021) Preclinical animal studies in ischemic stroke: Challenges and some solutions. *Animal Model Exp.Med.* 4,104–115.doi: 10.1002/ame2.12166.
  50. Neidert, S., Katan, M., Schuetz, P., Fluri, F., Ernst, A., Bingisser, R., Kappos, L., Engelter, S.T., Steck, A., Müller, B., Christ-Crain, M. (2011) Anterior pituitary axis hormones and outcome in acute ischaemic stroke. *J. Intern. Med.* 269, 420–32. doi: 10.1111/j.1365-796.2010.02327.x.
  51. O'Connell, G.C., Walsh K. B., Burrage, E., Adeoye, O., Chantler, P.D., Barr, T.L. (2018) High- throughput profiling of the circulating proteome suggests sexually dimorphic corticosteroid signaling following ischemic stroke. *Physiol. Genomics.* 50, 876–883. doi: 10.1152/physiolgenomics.00058.2018.
  52. Olsson, T., Aström, M., Eriksson, S., Forssell, A. (1989) Hypercortisolism revealed by the dexamethasone suppression test in patients [corrected] with acute ischemic stroke. *Stroke.* 20, 1685–90. doi: 10.1161/01.str.20.12.1685.

53. Olsson, T. (1990) Urinary free cortisol excretion shortly after ischaemic stroke. *J. Intern. Med.* 228, 177–181. doi: 10.1111/j.1365–2796.1990.tb00213.x.
54. Onufriev, M.V., Freiman, S.V., Moiseeva, Y.V., Stepanichev, M. Yu., Lazareva, N. A., Gulyaeva, N. V. (2017) Accumulation of corticosterone and interleukin-1 $\beta$  in the hippocampus after focal ischemic damage of the neocortex: Selective vulnerability of the ventral hippocampus. *Neurochem. J.* 11, 236–241. doi: 10.1134/S1819712417030084
55. Payne, R.S., Tseng, M.T., Schurr, A. (2003) The glucose paradox of cerebral ischemia: evidence for corticosterone involvement. *Brain Res.* 971, 9–17. doi:10.1016/s0006–8993(03)02276–5
56. Podgorny, O.V., Gulyaeva, N.V. (2021) Glucocorticoid-mediated mechanisms of hippocampal damage: Contribution of subgranular neurogenesis. *J. Neurochem.* 157, 370–392. doi: 10.1111/jnc.15265.
57. Radak, D., Resanovic, I., Isenovic, E.R. (2014) Changes in hypothalamus-pituitary-adrenal axis following transient ischemic attack. *Angiology.* 65:723–32. doi: 10.1177/0003319713503487.
58. Rami, A., Rabić, A., Winckler, J. (1998) Synergy between chronic corticosterone treatment and cerebral ischemia in producing damage in noncalbindinergic neurons. *Exp. Neurol.* 149, 439–46. doi: 10.1006/exnr.1997.6729.
59. Robertson, D.A., Beattie, J.E., Reid, I.C., Balfour, D.J. (2005) Regulation of corticosteroid receptors in the rat brain: the role of serotonin and stress. *Eur. J. Neurosci.* 21, 1511–20. doi: 10.1111/j.1460–9568.2005.03990.x.
60. Sapolsky, R.M. (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch. Gen. Psychiatry.* 57, 925–935. doi: 10.1001/archpsyc.57.10.925.
61. Sapolsky, R.M., Packan, D.R., Vale, W.W. (1988) Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: in vitro demonstration. *Brain Res.* 453, 367–71. doi: 10.1016/0006–8993(88)90180–1.
62. Sarabdjitsingh, R.A., Meijer, O.C., Schaaf, M.J., de Kloet, E.R. (2009) Subregion-specific differences in translocation patterns of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in rat hippocampus. *Brain Res.* 1249, 43–53. doi: 10.1016/j.brainres.2008.10.048.
63. Schurr, A. (2002) Bench-to-bedside review: a possible resolution of the glucose paradox of cerebral ischemia. *Crit. Care.* 6, 330–4. doi: 10.1186/cc1520.
64. Segal, M., Richter-Levin, G., Maggio, N. (2010) Stress-induced dynamic routing of hippocampal connectivity: a hypothesis. *Hippocampus.* 20, 1332–1338. doi: 10.1002/hipo.20751.
65. Selaković. V. Kortizol u plazmi i cerebrospinalnoj tečnosti bolesnika

- sa ishemijom mozga [Cortisol in plasma and cerebrospinal fluid of patients with brain ischemia]. (2004) *Med. Pregl.* 57, 354–8. doi:10.2298/mpns0408354s.
66. Simi, A., Tsakiri, N., Wang, P., Rothwell, N.J. (2007) Interleukin-1 and inflammatory neurodegeneration. *Biochem. Soc. Trans.* 35, 1122–1126. doi: 10.1042/BST0351122.
  67. Singh, D., Wasan, H., Reeta, K.H. (2021) Preclinical Stroke Research and Translational Failure: A Bird's Eye View on Preventable Variables. *Cell. Mol. Neurobiol.* doi: 10.1007/s10571-021-01083-6.
  68. Slowik, A., Turaj, W., Pankiewicz, J., Dziedzic, T., Szermer, P., Szczudlik, A. (2002) Hypercortisolemia in acute stroke is related to the inflammatory response. *J. Neurol. Sci.*, 196, 27–32. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00018-7.
  69. Smith, H.K., Russell, J.M., Granger, D.N., Gavins, F.N. (2015) Critical differences between two classical surgical approaches for middle cerebral artery occlusion-induced stroke in mice. *J. Neurosci. Methods.* 249, 99–105. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.04.008.
  70. Smith-Swintosky, V.L., Pettigrew, L.C., Sapolsky, R.M., Phares, C., Craddock, S.D., Brooke, S.M., Mattson, M.P. (1996) Metyrapone, an inhibitor of glucocorticoid production, reduces brain injury induced by focal and global ischemia and seizures. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16, 585–98. doi: 10.1097/00004647-199607000-00008.
  71. Szczudlik, A., Dziedzic, T., Bartus, S., Slowik, A., Kieltyka, A. (2004) Serum interleukin-6 predicts cortisol release in acute stroke patients. *J. Endocrinol. Invest.* 27,37–41. doi: 10.1007/BF03350908.
  72. Tene, O., Hallevi, H., Korczyn, A.D., Shopin, L., Molad, J., Kirschbaum, C., Bornstein, N.M., Shenhar-Tsarfaty, S., Kliper, E., Auriel, E., Usher, S., Stalder, T., Ben Assayag, E. (2018) The Price of Stress: High Bedtime Salivary Cortisol Levels Are Associated with Brain Atrophy and Cognitive Decline in Stroke Survivors. Results from the TABASCO Prospective Cohort Study. *J. Alzheimers Dis.* 65, 1365–1375. doi:10.3233/JAD-180486.
  73. Tu, W.J., Dong, X., Zhao, S.J., Yang, D.G., Chen, H. (2013) Prognostic value of plasma neuroendocrine biomarkers in patients with acute ischaemic stroke. *J. Neuroendocrinol.* 25,771–8. doi: 10.1111/jne.12052.
  74. Tuor, U.I. (1997) Glucocorticoids and the prevention of hypoxic-ischemic brain damage. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 21, 175–9. doi:10.1016/s0149-7634(96)00007-3.
  75. Tuor, U.I., Del Bigio, M.R. (1996) Protection against hypoxic-ischemic damage with corticosterone and dexamethasone: inhibition of effect by a glucocorticoid antagonist RU38486. *Brain Res.* 743, 258–62. doi: 10.1016/s0006-8993(96)01054-2.
  76. Varoglu, A.O., Kuyucu, M., Demir, R., Acemoglu, H., Can, I., Akcay, F.

- (2009) Prognostic values of lesion volume and biochemical markers in ischemic and hemorrhagic stroke: a stereological and clinical study. *Int. J. Neurosci.* 119, 2206–18. doi: 10.3109/00207450903222733.
77. Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., et al. (2021) Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 143, e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.
  78. Wang, J., Guan, Q., Sheng, Y., Yang, Y., Guo, L., Li, W., Gu, Y., Han, C. (2021) The potential predictive value of salivary cortisol on the occurrence of secondary cognitive impairment after ischemic stroke. *Neurosurg. Rev.* 44, 1103–1108. doi: 10.1007/s10143-020-01256-9.
  79. Whiteley, W., Jackson, C., Lewis, S., Lowe, G., Rumley, A., Sandercock, P., Wardlaw, J., Dennis, M., Sudlow, C. (2009) Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Med.* 6, e1000145. doi: 10.1371/journal.pmed.1000145
  80. Whyte, E.M., Mulsant, B.H., Vanderbilt, J., Dodge, H.H., Ganguli, M. (2004) Depression after stroke: a prospective epidemiological study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 52, 774–778 doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52217.x.
  81. Zi, W.J., Shuai, J. (2013) Cortisol as a prognostic marker of short-term outcome in chinese patients with acute ischemic stroke. *PLoS One.* 8, e72758. doi: 10.1371/journal.pone.0072758.
  82. Zierath, D., Tanzi, P., Shibata, D., Becker, K.J. (2018) Cortisol is More Important than Metanephrines in Driving Changes in Leukocyte Counts after Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 27, 555–562. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.048.



Жизнь продолжается!

# Цитофлавин®

КОМПЛЕКС ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА НЕЙРОНОВ  
В РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

- выраженный регресс неврологического дефицита в восстановительном периоде ишемического инсульта<sup>1</sup>
- нормализация когнитивных функций и психоэмоционального состояния пациентов после перенесённого инсульта<sup>2</sup>
- улучшение функциональной независимости и повышения способности к самообслуживанию у пациентов после инсульта<sup>3</sup>
- подтвержденная эффективность ступенчатой схемы терапии пациентов, перенесших ишемический инсульт<sup>4</sup>



РЕКЛАМА. Регистрационный номер 003135/01 от 29.06.2016

\*Плейотропные эффекты - множественные эффекты, связанные с одним лекарственным препаратом;

<sup>1</sup> Ю.В. Карачилова с соавторами // Журнал Неврологии и Психиатрии, 8, 2016;

<sup>2</sup> В.В. Ковальчук // Журнал Неврологии и Психиатрии, 12, 2015;

<sup>3</sup> И.Э. Сазонов с соавторами // Журнал Неврологии и Психиатрии, 2, 2017;

<sup>4</sup> В.В. Ковальчук с соавторами // Журнал «Эффективная фармакотерапия», 24, 2018.

**ГЛАВА II**  
**БОЛЕЗНИ МОЗГА И COVID-19**

## К ВОПРОСУ О ЗАРОЖДЕНИИ ПАНДЕМИИ COVID-19. НЕИДЕНТИФИЦИРОВАННЫЕ «НУЛЕВЫЕ СЛУЧАИ» В ЭЛЬЗАСЕ (ФРАНЦИЯ)

**Ж. Рейс<sup>1</sup>, Р. Фруто<sup>2</sup>, А. Буге<sup>3</sup>, А. ле Фау<sup>4</sup>, Г. Санднер<sup>1</sup>, Г. Роман<sup>5</sup>, П.С. Спенсер<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> - Университет Страсбурга, Страсбург, Франция

<sup>2</sup> - Университет Монпелье, Монпелье, Франция

<sup>3</sup> - Университет Лион I им. Клода Бернара, Виллёрбан, Лион, Франция

<sup>4</sup> - Университет Лотарингии, Нанси, Франция

<sup>5</sup> - Хьюстоновский методистский госпиталь, Хьюстон, Техас, США

<sup>6</sup> — Орегонский университет науки и здоровья, Портленд, Орегон, США

Как и большая часть медицинского научного сообщества, мы убеждены, что пандемия COVID-19 началась раньше официально объявленной даты (8 декабря 2019 года, Ухань, Китай), и хотим рассказать о возможном «нулевом случае» в Эльзасе (Франция), а также о нескольких других подобных случаях в Европе и США.

В отчете ВОЗ о пандемии COVID-19 за март 2020 года говорится: «Необходимо также тщательно исследовать первые задокументированные случаи болезни среди людей с целью выяснения обстоятельств, при которых могло произойти заражение». В июле 2021 года была создана Международная научно-консультативная группа по вопросу о происхождении новых патогенов (SAGO). К новым исследованиям в этой области также призывают члены независимой научной рабочей группы ВОЗ в Китае, научной группы Jesse Bloom.

Методы ретроспективной оценки случаев COVID-19 включают в себя:

- анализ медицинских записей (компьютерная томография органов грудной клетки) и исследование архивных биологических образцов пациентов, когда это возможно;
- исследование образцов сыворотки, взятых для других целей (например, участники когорты французского популяционного эпидемиологического исследования CONSTANCES, доноры крови);
- мониторинг сточных вод и коллекторов на предмет наличия РНК вируса для раннего выявления циркуляции SARS-CoV-2;
- математические модели оценки ранней циркуляции вируса (Италия);
- анализ спутниковых снимков парковочных площадок госпиталя в Ухане, а также поисковых запросов китайского интернет-браузера

Baidu на предмет возможных симптомов COVID-19 с августа по декабрь 2019;

- молекулярные эпидемиологические исследования, оценивающие филогенез и филогеографию патогена.

Эльзас стал первым французским регионом, принявшим на себя удар пандемии. Первые официальные случаи заражения были зарегистрированы здесь 26 февраля 2020 года. Предполагается, что толчком к массивному распространению вируса по Франции, Корсике и Французской Гвиане послужило религиозное собрание в евангелистской церкви в Мюлузе, в восточной Франции.

Весной 2020 года был проведен ретроспективный анализ КТ-снимков грудной клетки 2456 амбулаторных и стационарных пациентов, сделанных в радиологическом отделении госпиталя Альберта Швайцера в городе Колмар, на востоке Франции, с 1 ноября 2019 года по 30 апреля 2020, с целью выявления пневмопатии. Был проведен двухэтапный анализ снимков – отбор и оценка снимков по радиологическим диагностическим критериям COVID-19, затем их повторный анализ независимыми экспертами.

Приведем пример обнаруженного возможного «нулевого случая» в Эльзасе от 16 ноября 2019 года. Это женщина 27 лет с жалобами на учащенное дыхание, боль в базальных отделах грудной клетки слева. Она была госпитализирована в отделение интенсивной терапии 16 ноября 2019 года. При поступлении была проведена КТ грудной клетки и КТ-ангиопульмонография, на которых были обнаружены: мигрирующий эмбол в ветви левой легочной артерии к верхушечному сегменту нижней доли левого легкого, признаки атипичной вирусной пневмопатии. Супруг пациентки был госпитализирован 19 ноября на 3 дня с диагнозом атипичной пневмонии. У детей пары никаких симптомов не отмечалось. Пересмотр КТ-снимков в апреле 2020: подозрение на COVID-19.

Как известно, КТ грудной клетки широко используется для диагностики пневмопатий. Этот метод является первым скрининговым инструментом при подозрении на COVID-19, поскольку диагностика возможна до получения результатов биологических проб. Типичная картина: двусторонние изменения легочной паренхимы по типу матового стекла и консолидирующихся уплотнений. По данным Кокрейновского обзора совокупная чувствительность КТ грудной клетки составляет 87,9% при умеренной специфичности (80%). Иногда в начале заболевания наблюдаются негативные результаты ПЦР-тестов и положительные результаты по данным КТ. КТ-снимки являются полезным инструментом в ретроспективной диагностике ранних случаев COVID-19, поскольку накоплено огромное их количество по всему миру.

Приведем данные клинических и эпидемиологических ретроспективных исследований:

## Франция:

- Случай в Парижском округе в конце декабря 2019 года (автор A. Deslandes);
- «Наши исследования позволяют предположить, что SARS-CoV-2 циркулировал в популяции за несколько недель до первого официально задокументированного случая в Эльзасе» (автор Gerbaut);
- Данные когорты CONSTANCE: «Инфекция SARS-CoV-2 могла появиться во Франции уже в ноябре 2019 года» (автор F. Carrat).

## Италия:

- Первый задокументированный случай в Италии – мальчик 4 лет из Милана, 21 ноября 2019 года;
- «RBD-специфичные антитела (антитела к домену связывания с рецептором S-белка) против SARS-CoV-2 были обнаружены у 111 из 959 (11,6%) пациентов, начиная с сентября 2019 года»;
- Мониторинг коллекторов сточных вод в Милане и Турине обнаружил РНК SARS-CoV-2 в пробах 18 декабря 2019 года.

## США:

Серологическое исследование образцов 7389 доноров крови, полученных американским Красным Крестом с 13 декабря 2019 по 17 января 2020, обнаружило наличие антител в небольшом проценте образцов – 106 из 7389 – преимущественно из Калифорнии, Орегона и Вашингтона, взятых 13 - 16 декабря 2019.

Данные из Китая по-прежнему интригуют. Первый случай официально идентифицирован в Ухане 17 ноября 2019 (сообщение газеты «Утренняя Почта Южного Китая», расположенной в Гонк-Конге). Проведенное в Бостоне исследование спутниковых снимков парковочных площадок госпиталя Уханя и поисковых запросов пользователей интернет-браузера Baidu на предмет возможных симптомов COVID-19 позволило предположить, что пандемия началась летом или ранней осенью 2019 года. Возможно, важная роль в распространении вируса принадлежит военным играм в Ухане в октябре 2019 года.

Были проведены молекулярные эпидемиологические исследования. Анализ вариаций последовательностей вирусного генома проводился с использованием математических методов и вычислительных ресурсов, что позволяет проследить возникновение, филогенез и филогеографию патогена. Минусом данного метода является то, что он не принимает во внимание клинические проявления заболевания. Большинство подобных исследований пришло к заключению, что пандемия началась в октябре-ноябре 2019.

Согласно выводам Российской исследовательской группы, «первые случаи COVID-19 у людей появились в период с июля по ноябрь 2019 в Китае. Распространение вируса в другие страны и по всему миру началось осенью 2019 года».

Раннему выявлению циркуляции Sars-CoV-2 мешал ряд факторов.

- Инфицирование вирусом Sars-Cov-2 и COVID-19 – это два различных состояния.
- Бессимптомные случаи остаются нераспознанными и эти люди являются «тихими» распространителями вируса.
- Симптоматические случаи могут быть недиагностированными из-за атипичных клинических проявлений, пациенты болеют и являются заразными, но эти случаи выявляются только при доступности биологического тестирования.

### **Заключение**

Исследование возникновения инфекционных заболеваний и путей их распространения жизненно необходимо для улучшения нашей готовности к управлению рисками эпидемических вспышек в будущем и борьбе с ними. Благодаря возникновению новых подходов, таких как One Health, мы можем усовершенствовать эпидемиологический надзор и раннее выявление заболеваний.

Меньше мигрени.  
Больше радостных  
моментов!

АДЖОВИ

фреманезумаб  
раствор для подкожного  
введения, 150 мг/мл



**АДЖОВИ** – первый в России таргетный препарат, созданный специально для профилактики мигрени<sup>1-3,\*</sup>

- ✓ **100% освобождение от приступов у каждого пятого пациента с эпизодической мигренью, по данным исследовани HALO<sup>4</sup>**
- ✓ **У 2/3 пациентов с эпизодической мигренью сократилось количество дней с мигренью в два и более раза<sup>4,\*\*</sup>**
- ✓ **Около половины пациентов с эпизодической мигренью достигли двукратного сокращения дней с мигренью за 1 неделю лечения<sup>5-8,\*\*</sup>**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата. Регистрационный номер: ЛП-006070 от 04.02.2020. Торговое наименование препарата: Аджови. Международное непатентованное наименование: Фреманезумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Показания к применению: Профилактическое лечение мигрени у взрослых, имеющих 4 и более дней с мигренью в месяц. Способ применения и дозы: Терапию следует начинать под руководством врача, имеющего опыт в диагностике и лечении мигрени. Препарат назначается пациентам, имеющим 4 и более дней с мигренью в месяц. Доступны два режима дозирования: 1) 1 раз в месяц: один, предварительно заполненный раствором препарата, шприц для инъекций (225 мг) или 2) 1 раз в три месяца: три, предварительно заполненных раствором препарата, шприца для инъекций (675 мг), которые вводятся посредством трех последовательных инъекций. (Полную информацию см. в инструкции по применению). Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Возраст до 18 лет. Побочное действие: боль, утолщение, эритема; зуд и др. (полную информацию о побочном действии см. в инструкции по применению). С осторожностью: Пациенты с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. АЖО-РУ-NP-00006-DOC

\* Аджови (фреманезумаб) впервые в России зарегистрированное анти-CGRP –моноклональное антитело. ЛП-006070 от 04.02.2020

\*\* Согласно данным клинического исследования HALO<sup>5-8</sup>

1. Номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения Аджови (Фреманезумаб): ЛП-006070 от 04.02.2020. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аджови. 3. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine. Expert Opin Biol Ther. 2019 Aug;19(8):763-771. doi: 10.1080/14712598.2019.1627323. 4. Newman LC et al. Long-Term Impact of Fremanezumab on Response Rates: Results of a 1-year Study. Presented at The 13th European Headache Federation (EHF) Congress, Athens, Greece, June 2019 (e-Poster 010). <https://www.ehf2019.com/e-posters>. 5. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017;377:2113–2122. 6. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999–2008. 7. Yeung Paul P, et al. Early Onset of Action With Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine. Presented at the 11th European Headache Federation (EHF) Congress, Rome, Italy, December 1–3, 2017 (P114). 8. Yeung Paul P, et al. Early Onset of Action of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. Presented at the 11th European Headache Federation (EHF) Congress, Rome, Italy, December 1–3, 2017 (P53).

За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел: +7 495 644-22-34, звонок по Москве бесплатный, из других городов – платный. Факс: +7 495 644-22-35. E-mail: info@teva.ru.

Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. АЖО-РУ-00011-ДОК. На правах рекламы.

**25** ЛЕТ  
ОТКРЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТИ

teva



# ЕЩЁ 1318 СОВЕТОВ ОТЦА

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

## Защищайте то, что действительно имеет значение

Добавляя Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к стандартной антитромбоцитарной терапии\* Вы можете улучшить результаты хирургического вмешательства и прогноз пациента с ЗПА<sup>1</sup>



**НИСК и значимые  
СС осложнения\***



**Острая ишемия  
конечности**



**Повторные  
вмешательства**

**Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты больших кровотечений<sup>b,1</sup>**

**КСАРЕЛТО®**, международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза вен у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекающего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тенолизидом или клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеваниями периферических артерий (ЗПА) в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые кровотечения (например, внутреннее кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболванная печень, протекающая с коагулопатией, выходящая за клинически значимый риск кровотечения, в том числе широкое печеночное и нарушение функции печени класса B и C, по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инфаркт или транзиторную ишемическую атаку, сопутствующая терапия камило-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера, наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза, и **СТОРОЖИВОСТЬ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной остромании с кровотечением, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой везе желудка и 12-перстной кишки, соудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутреннем или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии явных или скрытых источников сининного или гломозного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхолегочной или легочной кровотечения в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препарат, позволяющие концентратно ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), у ЗПА - заболванная периферических артерий, АКС - заболванная ишемическая болезнь со стороны конечности, СС - сердечно-сосудистые инфаркта миокарда). **НИСК - неблагоприятные ишемические события со стороны конечности, СС - сердечно-сосудистые.**

\* По стандартной антитромбоцитарной терапии в исследовании VORADER PAD подразумеваются монотерапия АКС или двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел + АКС). <sup>b</sup>Снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта, острой ишемии конечности и большой ампуляции. <sup>1</sup>К большому кровотечению по классификации TIMI относятся внутримозговое кровоизлияние, фатальные кровотечения, или другие клинически явные кровотечения с наличием уруг гематомы больше чем на 50 мл или 125 мл, снижение гемоглобина, 1. Вонка MR, BayerSchering, MR, Anand S et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020; doi:10.1056/NEJMoa2000552. 2. Frank U, Nikols, Behl J. *VASA* J 2019.

пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противорвотными препаратами азоловой группы (например, кетоназолон, итраконазолон, вориконазолон и позаконазолон) или ингибиторами протазы ВИН (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противорвотными препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИН, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Угнетая механизм действия препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаком, симптомами и тяжестью (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии, геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НПРУ у пациентов, применяющих препарат, являются кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровоизлияние, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение). Боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор<sup>a</sup>, диарея, рвота<sup>a</sup>, кожный зуд (включая неясные случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, эритема, кожные и подкожные кровоизлияния. Боль в конечностях<sup>a</sup>, кровотечение из уртикарного тракта (включая гематурию и миктоуринию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови<sup>a</sup>, лихорадка<sup>a</sup>, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), гематома.

<sup>a</sup> Наблюдается преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. <sup>b</sup> Наблюдается при лечении ВТК как очень частые у женщин в возрасте < 55 лет. **Регистрационный номер:** ЛП-02318. Актуальная версия инструкции от 22.05.2020. **Производитель:** Байер AG, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.



PR-APR-140882-1

# НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19: ОСТРЫЕ И ПОДОСТРЫЕ СИМПТОМЫ, ПРИЗНАКИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ

Э. Беги

Институт Фармакологических Исследований Марио Негри IRCCS, Милан,  
Италия

В данной статье речь будет идти о связи COVID-19 с различными неврологическими проявлениями, особое внимание будет уделено острым и подострым симптомам и расстройствам.

В ходе недавнего поиска материалов при помощи Medline я обнаружил более 100000 публикаций о COVID-19, датированных 2020 годом и более 90000 публикаций за период первых восьми месяцев 2021 года. Около 3% этих исследований касались неврологических проявлений, наиболее распространенными из которых были (в порядке убывания): инсульт, головная боль, деменция, рассеянный склероз, периферическая невропатия, эпилепсия и двигательные расстройства.

Данные о неврологических симптомах COVID-19 были опубликованы весной 2020 года с появлением первого доклада из Китая. Список неврологических проявлений в первом крупном отчете из Уханя показал, что из 214 госпитализированных пациентов у 36% наблюдалось поражение центральной нервной системы и у 9% — периферической нервной системы. Преобладали головокружение, головная боль и поражение мышц. Авторы этого доклада также обнаружили, что более чем у трети пациентов были сопутствующие заболевания, что необходимо учитывать при интерпретации всей картины.

С тех пор появилось огромное количество публикаций, результаты которых были обобщены в систематических обзорах. Один из последних обзоров включал 215 исследований, в нём был представлен длинный список симптомов, признаков и заболеваний, самыми распространенными из которых были anosmia, мышечная слабость и усталость. Также часто наблюдались психоневрологические проявления, самыми распространенными из которых были депрессия и нарушения сна. Эти данные можно объяснить не только общими проявлениями вирусной инфекции (такими как головная боль и миалгия), но и негативными последствиями локдауна и социальной изоляции (такими как депрессия и нарушения сна).

Более полное представление о типах и тяжести неврологических проявлений у пациентов с COVID-19 дают региональные, национальные и международные регистры. Одним из таких регистров является NeuroCOVID (или ENERGY), созданный Европейской академией неврологии (EAN). В этом регистре информация получена от неврологов, с которыми консультировались для оценки наличия неврологических проявлений у пациентов, проходивших стационарное лечение или наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

Данные, собранные в этом регистре у более чем 1600 пациентов и сбор которых продолжается, помогли определить профили пациентов, у которых наблюдались наиболее распространенные неврологические симптомы — это профили людей с когнитивными нарушениями, нарушением исполнительных функций и вегетативной дисфункцией, которые присутствовали в остром периоде заболевания. Пациент с когнитивными нарушениями чаще всего был пожилым человеком, с деменцией в анамнезе, с одышкой и исходной инвалидностью (измеряемой по модифицированной шкале Рэнкина). Для нарушения исполнительных функций были характерны артериальная гипертензия и деменция в анамнезе, почечная недостаточность и преморбидное снижение функциональных возможностей. Наличие в анамнезе болезни Паркинсона или рассеянного склероза и присутствие одышки преобладало среди пациентов с вегетативной дисфункцией. Профиль пациента с инсультом обусловлен пожилым возрастом, артериальной гипертензией, наличием в анамнезе болезни Паркинсона и/или сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализацией в отделение интенсивной терапии и преморбидным снижением функциональных возможностей. Только рак в анамнезе и преморбидная инвалидность преобладали среди пациентов с эпилептическими приступами, в то время как профиль пациента с периферической невропатией включал периферическую невропатию в анамнезе, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и необходимость искусственной вентиляции лёгких. Еще один распространенный симптом — атаксия. Она была связана с наличием в анамнезе рассеянного склероза и/или сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие двигательного расстройства, к удивлению, было связано с курением, а также с наличием в анамнезе болезни Паркинсона и/или сердечно-сосудистых заболеваний, и с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания. Среди людей с нарушением сна преобладали пациенты с болезнью Паркинсона и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями и одышкой.

Исходя из вышеизложенных результатов, можно предположить, что исходный профиль пациента важен для интерпретации различных фенотипов и общей оценки тяжести течения болезни. Результаты систематического обзора позволяют оценить, насколько часто развивается тяжелая форма течения заболевания у пациентов, имеющих преморбидные неврологические заболевания. COVID-19 протекает в тяжелой форме почти в одной четверти случаев у пациентов с любым исходным неврологическим заболеванием. Тяжелое течение чаще всего наблюдалось у людей с рассеянным склерозом, за ним следуют деменция и инсульт.

Как было показано ранее, наличие неврологических заболеваний связано с повышенным риском неблагоприятного исхода COVID-19. Результаты регистра EAN показывают, что наличие любых неврологических проявлений связано с плохим исходом при выписке (определяется снижением баллов по

модифицированной шкале Рэнкина) у 87% пациентов. При инсульте соответствующие показатели составили 41%, при когнитивных нарушениях — 36%, при головной боли — 31%, при сопоре или коме — 23% и при миалгии — 21%.

Результаты анализа большой выборки пациентов в США, прошедших стационарное лечение, показывают основные независимые предикторы внутрибольничной смертности у пациентов с COVID-19. Пожилой возраст, мужской пол и ряд неврологических симптомов и заболеваний были связаны с повышенным риском смерти. К ним относятся патологические стволовые (среднемозговые) рефлексy (риск возрастает в 24 раза), клинически явные симптомы или признаки и острая энцефалопатия (в обоих случаях риск возрастает в шесть раз).

В регистре EAN многовариантный анализ показал, что худший исход при выписке из больницы (определяемый по модифицированному баллу Рэнкина) предсказывали пожилой возраст, наличие сопора или комы, возникновение инсульта в острой стадии и поступление в отделение интенсивной терапии. Инсульт, поступление в отделение интенсивной терапии и развитие атаксии предсказывали худший исход через 6 месяцев, а смерть предсказывали пожилой возраст, наличие рака в анамнезе, тяжелые общие проявления COVID-19, развитие сопора или комы, рефрактерный шок и поступление в отделение интенсивной терапии.

В регистре EAN мы наблюдали за 262 пациентами в течение как минимум 6 месяцев после острой стадии и обнаружили, что ряд неврологических симптомов все еще присутствовал во время наблюдения, наиболее распространенными из которых были гемипарез или гемиплегия, когнитивные нарушения и anosmia и/или агевзия.

Недавно в России было опубликовано интересное исследование, посвященное сохраняющимся симптомам (общим и неврологическим) у более чем 2000 пациентов, опрошенных после выписки из четырех больниц Москвы. Самой распространенной постоянной жалобой была усталость (о ней сообщили 21% пациентов), за ней следовали одышка (14,5%), забывчивость (9,1%), мышечная слабость (7,7%) и нарушения зрения (7,6%). Соответствующими категориями симптомов были (в порядке убывания): хроническая усталость, поражения дыхательной системы, поражения нервной системы и нарушения психической сферы (настроение и поведение), а также поражения кожи. Различные проявления и системы в значительной степени перекрываются.

В том же исследовании авторы изучали факторы, связанные с различными проявлениями болезни. Факторы, стабильно ассоциированные с неврологическими проявлениями, включали в себя женский пол и наличие бронхиальной астмы в анамнезе, как показали результаты основного анализа (проведённого на всей выборке пациентов) и анализа чувствительности (проведённого только на пациентах с положительной ПЦР, подтверждающей COVID-19).

Как отмечалось ранее, когнитивные нарушения являются распространенным осложнением COVID-19. Когнитивные функции были исследованы на

большой выборке испытуемых из Великобритании, которые прошли ряд соответствующих тестов, заполнили анкету, отражающую демографический и клинический профиль участника, а также самоотчет о перенесенном COVID-19. У лиц, выздоровевших от COVID-19, включая тех, кто болел бессимптомно, наблюдалось значительное ухудшение различных когнитивных функций, даже после поправки на возраст, образование, доход, расовую и этническую принадлежность, сопутствующие заболевания, усталость, депрессию и тревогу.

Итак, SARS-CoV-2 приводит к развитию у людей заболеваний различной степени тяжести с поражением различных органов и систем, включая нервную систему. Неврологические симптомы могут возникать как осложнение, вторичное по отношению к системному заболеванию, или в результате обострения ранее существовавших неврологических состояний. Распространение неврологических симптомов, признаков и заболеваний значительно варьируется по распространенности, частоте встречаемости и фенотипическим характеристикам. Это наблюдение будет освещено при критическом обзоре опубликованных работ.

В целом, пусть и с разной частотой, наличие неврологических расстройств в остром периоде COVID-19 ассоциируется с более тяжелым течением заболевания и худшим исходом, с более высоким уровнем внутрибольничной смертности, большей продолжительностью пребывания в стационаре и стойким неврологическим дефицитом при выписке (инвалидность, необходимость в реабилитации или уходе).

Но каковы точки приложения и механизмы, лежащие в основе возникновения стойких неврологических проявлений COVID-19? Ключевым моментом является вовлечение среднего мозга. Эта область центральной нервной системы является местом реализации ряда функций, нарушение которых приводит к появлению нескольких различных соматических и вегетативных симптомов. Сохранение данных симптомов может быть обусловлено степенью вовлечения ядер среднего мозга.

В основе распространения SARS-CoV-2 в среднем мозге лежат различные механизмы. Один из них — прямое вирусное проникновение, два других — косвенные механизмы, опосредованные нейровоспалением с микроглиальной и астроцитарной активацией и инфильтрацией лейкоцитами в одном случае, а в другом случае — сосудистой активацией и микротромбозами.

Но насколько качественны и достоверны опубликованные исследования? Для того чтобы дать критическую оценку методологии, использованной в существующих публикациях, мы провели беглый обзор литературы по COVID-19, неврологическим проявлениям и исходам. По состоянию на 23 марта 2021 года в Medline присутствовало в общей сложности почти 4 тысячи статей. На 28 января было 444 исследования, посвященных исходам COVID и неврологическим проявлениям. Только 28 из них были методологически обоснованы и подходили

для оценки. Включено 21 когортное исследование, 6 исследований типа «случай-контроль» и одна серия клинических случаев с последующим наблюдением.

Еще одним важным недостатком опубликованных работ является малое количество исследований, проведенных в странах с низким-средним уровнем дохода, и практически полное отсутствие исследований в странах с низким уровнем дохода. К странам с наибольшим количеством публикаций относятся Китай, США и Западная Европа.

Другим важным наблюдением является вариабельность распространенности неврологических проявлений у пациентов с COVID-19 в зависимости от источника клинических случаев, с диапазоном от 21% в общепопуляционных исследованиях до 79% среди госпитализированных пациентов. Это подтверждает двунаправленную связь между распространенностью неврологических симптомов, признаков и заболеваний и тяжестью течения инфекции.

Также большое значение имеют методы сбора данных. Наблюдаются значительные различия в распространенности некоторых ключевых неврологических симптомов при сравнении ретроспективного и проспективного сбора данных. Даже с учетом различий между пятью распространенными неврологическими проявлениями (головная боль, миалгия, anosmia, дисгевзия, утомляемость), распространенность выше при проспективном сборе данных, чем при ретроспективном.

Другой проблемой является наличие сопутствующих факторов. С увеличением числа вакцинаций растет число неврологических осложнений среди вакцинированных. Пожалуй, самое серьезное осложнение вакцины Astra-Zeneca — это возникновение тромбоза церебрального венозного синуса, который возникал в основном у молодых женщин с генетическим дефектом свертывания крови. Я привел это наблюдение здесь, чтобы рассмотреть роль вакцин в качестве объяснения возможной связи между COVID-19 и некоторыми неврологическими проявлениями в последних и дальнейших исследованиях.

В заключение следует отметить, что COVID-19 у пациентов с неврологическими заболеваниями протекает тяжелее, с более высокой госпитальной смертностью и сохраняющимися нарушениями после выписки. Цереброваскулярные расстройства, нейродегенеративные и иммуноопосредованные заболевания наиболее часто связаны с тяжелой инфекцией. Механизмы действия вирусов объясняют высокую уязвимость пациентов с отдельными неврологическими заболеваниями. Однако погрешности выборки и другие методологические дефекты оказывают сильное влияние на степень достоверности опубликованных исследований и, в конечном счете, на представленные результаты. В будущем необходимо проводить исследования, сравнивая разные страны и пациентов, используя протоколы, опирающиеся на научные данные.

# Схема терапии при слабости/утомляемости для реабилитации пациентов, перенёвших тяжёлые ОРВИ\*

Длительность терапии зависит от динамики симптомов



\*Вызванными состояниями и причинами, входящими в показания препаратов, указанными в инструкции по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Убихинон композитум, Раствор для внутримышечного введения гомеопатический, Рег. Номер: П N014018/01.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель® С, Таблетки для рассасывания гомеопатические, Рег. Номер: ЛП-№(000223)-(PF-RU).

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Коэнзим композитум, Раствор для внутримышечного введения гомеопатический, Рег. Номер: П N014024/01.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## ДЕМЕНЦИЯ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА В ПЕРИОД COVID-19

А. Корчин

Университет Тель-Авива, Тель-Авив, Израиль

Каковы проявления COVID-19? Мы знаем, что они похожи на грипп в более тяжелом его варианте: лихорадка, слабость, кашель, дыхательная недостаточность и потеря обоняния. Не стоит также забывать о неврологических проявлениях. Они довольно неспецифичны: делирий, слабость, которые могут возникнуть у каждого пожилого человека на фоне повышения температуры. Мы также слышали о возникавших судорожных приступах и о синдроме Гийена — Барре. Трудно сказать, возникают ли они как следствие COVID-19, или же это лишь шанс возникновения такого незаурядного состояния во время ставшей уже заурядной болезни.

Для того, чтобы узнать больше, необходимо разговаривать с эпидемиологами, потому что мы находимся в центре эпидемии, и, может быть, даже не одной. Возможно, эпидемии сейчас две. Большая из них — это не COVID-19, а деменция. Все должно познаваться в сравнении. Мы все знаем, что деменция является насущной проблемой общественного здоровья. Мы знаем, что в России на данный момент около 1,5 миллионов пациентов с деменцией, а учитывая старение населения и тот факт, что сейчас у нас намного лучше получается лечить болезни, цифры будут только расти. Вполне возможно, что через 10 лет их уже будет 2 миллиона. Однако случаев COVID-19 было еще больше. В России на данный момент их было около 8 миллионов. Однако, если смотреть на перспективу, то через 10 лет их не будет вообще. Их не будет благодаря иммунизации населения и прочих методов борьбы с вирусом. Так что спустя время деменция все еще будет с нами, а COVID-19 исчезнет или практически исчезнет.

Кто становится жертвами COVID-19? Сейчас мы знаем, что это пожилые люди, особенно если у них есть сопутствующие заболевания или ожирение, бедные слои населения, меньшинства, иммигранты, заключенные, бездомные и, конечно же, жители домов престарелых. На этих людей влияние COVID-19 особенно велико. Однако, давайте не будем забывать о медицинском персонале, сиделках, работниках домов престарелых, которые также сильнее подвержены влиянию COVID-19. Факторы риска деменции чем-то похожи: возраст, сосудистые заболевания и другие сопутствующие заболевания, такие, как, например, сахарный диабет. Факторы риска, которые я упомянул в связи с COVID-19 являются также факторами риска сенильной деменции. Очень важно помнить, что они схожи: возраст и сопутствующие заболевания. Так что мы вовсе не удивлены тем фактом, что риск заболевания COVID-19 выше у людей, страдающих деменцией.

Каковы меры профилактики? Конечно же, крайне важна изоляция. Так же как ношение масок, гигиенические меры, и может быть даже прием витамина D, так как у многих есть его нехватка, поэтому дополнительный прием витамина D не помешает никому. У нас также есть американская, британская и российская вакцина, однако, проблема в том, что привиты пока что не все. Необходимо удостовериться в том, что привиты абсолютно все.

Однако, все еще стоит вопрос об изоляции. Изоляция от кого? От всех? Совсем не обязательно, так как очень важно быть рядом с любимыми, со своим супругом. Социальное дистанцирование — вовсе не то, что вы хотите порекомендовать таким пациентам. Контакты с людьми крайне важны, особенно во время пандемии. Мы должны компенсировать необходимость социального дистанцирования укреплением социальных связей. Изоляция у людей, в особенности у пожилых, увеличивает стресс, становится причиной депрессии, агрессии, в большей степени у тех пациентов, которые испытывают трудности с восприятием информации. Например, у людей с легкими когнитивными нарушениями или у пациентов с деменцией. Мы выяснили, что во время изоляции, на фоне стресса, возможно развитие синдрома высвобождения цитокинов, или же цитокинового шторма, как его называют. Он, в частности, вызван повышением количества IL-6, который оказывает разрушительное действие на гематоэнцефалический барьер, так что его повышения следует избегать любыми способами. Домашняя обстановка для этих пациентов, отгороженных от общества, крайне важна. Однако, даже если они продолжают жить с супругом или в доме престарелых, все равно есть риск повышения уровня стресса, так как даже в этих условиях можно остаться в одиночестве.

Что будет, если человек с когнитивными нарушениями заболит COVID-19? У таких пациентов последствия могут быть еще хуже. Мы уже говорили о том, что повышается стресс, повышается риск депрессии, возможны проявления агрессии. Но самое главное состоит в том, что таких пациентов довольно часто госпитализируют. И, даже если в больницах есть свободные койки, какими будут последствия госпитализации такого пациента? Вокруг все незнакомое, они находятся в странном месте, за ними ухаживают незнакомые люди, а близких к ним не пускают. К тому же медицинский персонал, ухаживающий за ними, одет в странные «космические скафандры». Эти пациенты не понимают, кто с ними говорит и о чем с ними говорят, они ничего не видят, потому что у них забирают очки, а также довольно часто еще и не слышат так же хорошо, как слышали в молодости. Их заставляют носить маски, лежать на животе, к чему они совершенно не привыкли, им нельзя двигаться и, конечно же, из-за трудностей в восприятии информации все становится еще хуже. Вы не можете им ничего объяснить, а они, в свою очередь, ничего не понимают.

Стресс провоцирует ажитацию, поднимает артериальное давление и увеличивает сердечный выброс, ведет к повышению уровня цитокинов. Из-за этого

медицинский персонал часто пытается седировать таких пациентов, а иногда даже интубировать и перевести из приемного покоя в отделение реанимации. Однако, отделение реанимации и интенсивной терапии совершенно не подходит для данной группы пациентов. Смертность крайне высокая, она достигает порядка 80%. И, даже если такие пациенты выживают, эти 20%, выходят оттуда уже совершенно не такими, какими они были до COVID-19. У отделения реанимации есть свои проблемы. У пациентов, пробывших там более двух недель, сильно возрастает риск развития нейропатии критических состояний и когнитивного снижения, и это никак не зависит от COVID-19. Побывав в реанимационном отделении, пациент выписывается оттуда уже совсем не на том когнитивном уровне, на каком он был раньше. Стресс также способен спровоцировать развитие посттравматического стрессового расстройства, ПТСР.

Разве это то, чего хотели бы эти пациенты? Многие из них говорят: «Все, чего я хочу, это умереть дома», «Я не хочу умирать где-то далеко, где никто меня не знает», «Я хочу держать за руку своего любимого, своего супруга», «Где мои дети? Я не хочу оставаться один». Вот, о чем они говорят, так что отправлять таких пациентов в больницу — не лучшая идея. Вопрос также стоит в том, что многие после выписки из больницы развивают так называемый лонг-ковид.

Даже, если они и не сталкивались с COVID-19 напрямую, столь длительная изоляция может также привести к осложнениям. Кто позаботится о таких пациентах? Об этих пожилых людях, переживших COVID-19? Они требовали ухода, а сейчас им нужен еще больший уход. И мы к этому не готовы. У нас недостаточно медсестер, психологов, психиатров, которые справились бы со столь огромным числом пациентов.

Конечно, не стоит забывать о предварительных распоряжениях. Своим пациентам я обязательно рекомендую давать такие распоряжения и, надеюсь, что подобная практика применяется и в России. Мы ни о чем не можем спросить пациента, когда он в остром состоянии поступает в больницу. У нас нет на это время, а у них недостаточно понимания: они тревожатся, страдают от гипоксемии, которая тоже в свою очередь влияет на понимание, так что время для обсуждений получается не самым подходящим.

Людей с когнитивными нарушениями нельзя изолировать от членов семьи и близких людей. Мы должны быть уверенными в том, что их качество жизни остается на должном уровне. Если же у них развивается COVID-19, нам необходимо обсудить соотношение риска и пользы любого метода лечения, в особенности, когда речь заходит о госпитализации. Нам также необходимо учитывать желание самого пациента и любой негативный эффект, который на него может оказать присутствие других больных людей.

Не стоит также забывать о том, что, госпитализируя такого пациента, мы занимаем больничную койку, на которую могли бы положить кого-то другого.

Другого пациента, который, возможно, больше нуждается в госпитализации, например, пациента с острым коронарным синдромом или травмой.

Стоит также подумать о рисках для медицинских работников. Нам нужно думать о медицинском персонале и всех тех, кто осуществляет уход за пациентом, где бы они не находились: в больнице или в ином учреждении. Пришло время для адекватной медицинской сортировки, нам необходимо решить, стоит ли госпитализировать таких пациентов. Сейчас мы вступаем в век телемедицины. Она существовала и до COVID-19, но он дал ей существенный толчок. Встречи с пациентами через видеоконференции имеют свои преимущества и недостатки, но телемедицина теперь с нами навсегда, и нам необходимо к этому привыкнуть.

# АКТОВЕГИН®

## Аптека в одном препарате!



ПОСМОТРЕТЬ ВИДЕО



**ПРИМЕНЯЕТСЯ ПРИ:<sup>(1)</sup>**

**Цереброваскулярные заболевания\***  
**Диабетическая полинейропатия**  
**Хроническая венозная недостаточность**  
**Хронические облитерирующие заболевания**  
**артерий нижних конечностей**

**ПРЕИМУЩЕСТВА:<sup>(1-8)</sup>**

**Регресс заболеваний**  
**Стойкий эффект**  
**Безопасность применения\*\***

### ДЕЙСТВИЯ:



**ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОЕ<sup>(9)</sup>**



**АНТИОКИСЛАНТНОЕ<sup>(9)</sup>**



**МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ<sup>(9)</sup>**

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

\* Цереброваскулярные заболевания — когнитивные нарушения. Хроническая венозная недостаточность и Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей — нарушения периферического кровообращения и их последствия.

\*\* Безопасность применения — удовлетворительный профиль безопасности.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин®. 2.Fedorovich AA. Microvasc. Res. 2012;84(1):86-93. 3. Machicao F, et al. J Neurol Sci. 2012;322(1-2):222-7. 4. Elminger MW et al. Neurodegenerative Med. 2011. 5. Guehlin A, et al. Stroke, 2017; 48 (5): 1262-1270. 6. CLINICAL STUDY REPORT Actovegin-3001; 2020; NCT03469349. 7. Ziegler D, et al. Diabetes Care 2009;32(8):1479-1484. 8. Учкин А.Г. и др. РМЖ 2007.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АКТОВЕГИН®

**Торговое наименование:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротенизированный гемодериват крови телет. **Лекарственная форма:** раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** В составе комплексной терапии: • Смитоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменцию. • Смитоматическое лечение нарушенной периферического кровообращения и их последствий; • Смитоматическое лечение диабетической полинейропатии (ДПН). **Противопоказания.** Для инъекций (гиперчувствительность к препарату Актовегин® и аналогичным препаратам или вспомогательным веществам. Декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, опистрив, анорексия, задержка жидкости в организме. Детский возраст до 18 лет. Для таблеток (гиперчувствительность к препарату Актовегин® и аналогичным препаратам или вспомогательным веществам. Непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахароз-изомальтозная недостаточность. Детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** **Посликульные осложнения** (орудения. В остром периоде ишемического инсульта, начиная с 7-9 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 6 месяцев. **Длительность.** По 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель или по 1200мг/день внутрь до 20 недель. **Нарушения периферического кровообращения и их последствия.** По 800—2000 мг в сутки внутривенно капельно или внутривенно капельно до 4 недель или по 600-1200 мг/день внутрь от 4 до 6 недель. Для лечения пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей IV стадии по Фонтейну были изучены эффективность и безопасность применения препарата по 1200 мг внутривенно капельно в течение 2 недель с последующим переходом на таблетированную форму по 1-2 таблетки 3 раза в день до 10 недель. **Диабетическая полинейропатия.** По 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день) продолжительностью от 4 до 5 месяцев.

**Побочное действие.** Аллергические реакции (в том числе крапивница, внезапное покраснение) вплоть до анафилактического шока; миалгия (только для инъекционной формы).

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

S-APPROMUR/AVG/0400.

ООО «Тажеда Фармасьютикалс» 119048, г. Москва, ул. Усачева дом 2, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 35 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

# С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ИНСУЛЬТА И ДО ПЕРВОГО ТАНЦА НА СВАДЬБЕ СЫНА



НА 30% УВЕЛИЧИВАЕТ  
ВЕРОЯТНОСТЬ ПОЛНОГО  
ВОССТАНОВЛЕНИЯ  
ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА<sup>1</sup>



**Восстановление движения и речи  
у пациентов после инсульта:<sup>2-6</sup>**

- ✓ Способствует образованию новых нейронных связей<sup>7</sup>
- ✓ Участвует в формировании новых микрососудов в зоне ишемии<sup>8</sup>

**Сокращенная информация по применению. Торговое название препарата:** Цераксон®. **МНН:** Цитиколин. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. **Показания к применению.** Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсульта. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы.** Препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. **Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговая травма (ЧМТ):** 1000 мг каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. **Восстановительный период ишемического и геморрагического инсульта, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга:** 500-2000 мг в день. **Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие.** Очень редко: апатические реакции, головная боль, головокружение, чувство жара, тремор, тошнота, диарея, галлюцинации, отеки, одышка, бессонница, возбуждение, снижение аппетита, онемение в парализованных конечностях, изменение активности печеночных ферментов, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания. Для раствора для приема внутрь:** на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. **Полная информация содержится в инструкции по применению.**

1. Secades JJ. Rev Neurol. 2016;63(503):51-573. 2. Hazama T, et al. Intern J Neurosc. 1980; 11: 211-225. 3. Secades JJ, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016; 25 (8): 1984-96. 4. Alvarez-Sabin J, et al. Cerebrovasc Dis. 2013; 35: 146-154. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Цераксон® от 31.12.2010. 6. Костенко Е.В. и др. Медицинский совет 2018;9:88-96. 7. Diederich K, et al. Stroke 2012;43(7):1931-1940. 8. Gutierrez-Fernandez M et al. Neurochemistry International 2012;60:310-317.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

C-APROM/RU/СПП/0065



ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия  
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625  
www.takeda.com.ru



# ОКАЗАНИЕ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

М. С. Зинчук<sup>1</sup>, Н. И. Войнова<sup>1</sup>, Е. В. Пашнин<sup>1</sup>, Г. В. Кустов<sup>1</sup>, Р. Г. Акжигитов<sup>1</sup>,  
А. С. Аведисова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр  
им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии  
и наркологии им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва, Россия

## Введение

Впервые выявленный в Ухане в декабре 2019 года вирус 2019-nCoV стал причиной одной из самых смертоносных пандемий в истории человечества. Пандемия новой коронавирусной инфекции оказалась беспрецедентным вызовом системам здравоохранения различных стран и потребовала быстрой модификации установленных протоколов оказания медицинской помощи. Данные изменения коснулись большинства медицинских специальностей, включая психиатрию (Thome et al., 2020).

По данным ряда исследований в пандемию отмечалось существенное снижение числа обращающихся за психиатрической помощью, особенно в периоды карантина. Данная тенденция оказалась характерной для стран с весьма отличающимися по организации системами психиатрической помощи (Beghi et al., 2020; Gonçalves-Pinho et al., 2020; Pignon et al., 2020). В наибольшей степени снижение обращаемости отмечалось среди пациентов с непсихотическими психическими расстройствами, однако и среди больных с расстройствами психотического уровня также было выявлено некоторое уменьшение случаев обращения к психиатру.

По данным части авторов, в период пандемии произошло не только сокращение числа обращений, но и существенно поменялись исходы такого обращения. Так, существенно меньший по сравнению с допандемийным периодом процент пациентов направлялся после консультации на госпитализацию (Clerici et al., 2020; Castelpietra et al., 2021).

Данная тенденция вызывает опасения у большинства исследователей, так как ранее было показано, что большая длительность нелеченых симптомов положительно коррелирует с неблагоприятным прогнозом (Altamura et al., 2011; Murru, Carpiniello, 2018; Ahmed et al., 2021). Кроме того, длительно персистирующие психиатрические симптомы являются значимым фактором риском развития аддиктивных расстройств (Kvitland et al., 2016), снижения социальной, профессиональной и семейной адаптации, а так же более низкого уровня качества жизни (Aggarval et al., 2017).

Снижение обращаемости контрастирует с данными большинства исследований об увеличении распространённости психических расстройств в популяции по сравнению с допандемийным периодом. Существует целый ряд гипотез, объясняющих этот феномен (Steardo et al., 2020). С одной стороны, это непосредственное негативное нейротропное влияние вируса на мозг человека. Было показано, что риск развития психиатрических и неврологических (Munblit et al., 2020, 2021) осложнений выше при COVID-19 по сравнению с другими инфекциями дыхательных путей и гриппом (Taquet et al., 2021). К числу механизмов, через которые вирус 2019-nCoV реализует своё негативное влияние на ЦНС относятся: а) взаимодействие вируса с ACE2-рецепторами, которые широко экспрессируются в эндотелии сосудов; б) взаимодействие с нейрональным цитоскелетом после проникновения вируса через гематоэнцефалический барьер или через периферические нейроны; в) воспалением, в результате которого нарушается ГАМК-ергическая и дофаминергическая регуляция нейронной цепи: кора — базальные ганглии — таламус — кора; г) нарушение кровотока в мелких сосудах головного мозга; д) вазоспазм, приводящий к отеку мозга и повышению внутричерепного давления, с последующим некрозом и апоптозом нейронов и астроглии; е) выброс большого количества провоспалительных цитокинов вследствие гиперактивации иммунной системы с последующим развитием острой неадаптивной воспалительной реакции и гибелью нейронов (Buzhdygan et al., 2020; Solomon et al., 2020; He et al., 2021). Последний процесс имеет много общего с нарушениями, выявляемыми при шизофрении, посттравматическом стрессовом расстройстве и у больных с биполярным расстройством (Benedetti et al., 2020).

Еще одним фактором, косвенно влияющим на развитие психиатрических осложнений после коронавирусной инфекции, является пребывание в отделении интенсивной терапии и связанный с ним как психологический, так и физиологический стресс. Пневмония, более длительный период в ОРИТ и факт интубации положительно коррелировали с более высоким риском развития любых психических и неврологических расстройств в течение года после выписки из стационара (Sivanathan et al., 2019)

С другой стороны, огромную роль в увеличении числа тревожных расстройств, расстройств настроения и нарушений сна играют психологические и социальные факторы, такие как страх перед заражением, опасение за здоровье близких, резкое изменение жизненного стереотипа, проблемы, финансовые трудности и последствия инфодемии (Greenhawt et al., 2021). Так, Nekliudov и соавт. (2020) была выявлена связь времени, проводимого за мониторингом новостей о COVID-19, и уровнем тревоги. На негативные последствия «думскроллинга» во время пандемии обращали внимания и другие авторы (Anand et al., 2021).

Рост распространённости психических расстройств в общей популяции на фоне пандемии подтверждается большинством исследований. Метаанализ

распространенности психических расстройств показал следующие результаты: расстройства, связанные со стрессом 29,6% (95% CI 24,3–35,4), тревога 31,9% (95% CI 27,5–36,7), депрессия 33,7% (95% CI 27,5–40,6) (Salari N. et al., 2020), диссомнические нарушения 27,6% (95% CI 19,8–36,1) (Nochaiwong et al., 2021).

Большинством исследований было показано повышение уровней тревоги и депрессии у врачей и прочего госпитального персонала клиник, оказывающих помощь заболевшим COVID-19. Метаанализ Парра и соавт. продемонстрировал широкую распространенность диссомнических нарушений у медицинского персонала — 38,5%. По данным систематического обзора Sanghera и соавт. (2020), распространенность стрессиндуцированных расстройств у медицинского персонала на фоне пандемии варьирует в диапазоне от 5,2% до 32,9%, тревоги от 12,3% до 35,6%, депрессии от 13,5% до 44,7%, посттравматического стрессового расстройства от 7,4% до 37,4%, нарушений сна от 33,8% до 36,1%, признаки профессионального выгорания демонстрируют от 3,1% до 43,0%. Широкий разброс объясняется разницей выборок (неодинаковый процент персонала, работавшего непосредственно в «красной зоне», различная нагрузка и длительность работы в отделениях интенсивной терапии).

Тренд, при котором рост потребности в психиатрической помощи идёт параллельно снижению обращаемости за ней, чреват негативными отсроченными эффектами (Pape, Binder, 2014), что ранее неоднократно наблюдалось как при социальных, так и при природных катастрофах (Аведисова А., 1996). Одним из таких неблагоприятных последствий является отсроченный во времени всплеск суицидальности. В настоящее время данные о динамике суицидологических показателей в период пандемии носят противоречивый характер. Рядом исследований после начала пандемии было установлено увеличение распространённости как суицидальных мыслей, так и попыток (Berardelli et al., 2021; Dubé et al., 2021), в то время как другие исследователи (John et al., 2021; Pirkis et al., 2021) не выявили значимой динамики в показателях суицидальности. По мнению большинства авторов, необходимо продолжение тщательного мониторинга суицидального риска, как в общем населении, так и в группах высокого риска (Зинчук и др., 2018а, 2018б), особенно в регионах с высокими допандемийными показателями суицидальности.

Для предотвращения долгосрочных негативных эффектов, ВОЗ с самого начала пандемии обращала внимание на необходимость скорейшей разработки и внедрения стратегий смягчения (mitigation strategies). Для реализации этой задачи в большинстве медицинских областей были созданы международные «рабочие группы», работавшие над созданием рекомендации по проведению исследованиям и терапии в период пандемии COVID-19 (Cross et al., 2021; Beghi et al., 2021; Winkler et al., 2021; Volkens et al., 2021; Pollock et al., 2020; García-Azorín et al., 2021).

Во многих странах были развернуты отделения удалённого консультирования с использованием телефона и видеосвязи (Vieta et al., 2020). До пандемии

в большинстве стран внедрение телемедицинских сервисов замедлялось непроработанностью законодательства в данной сфере, необеспеченностью в достаточной мере необходимым оборудованием и нехваткой подготовленных к данной работе специалистов, а также сопротивлением со стороны медицинского сообщества. Резкий прогресс в данной сфере, вызванный ситуацией пандемии, также мог способствовать существенному сокращению числа очных обращений по сравнению с предшествующими годами. Согласно отчету ВОЗ (ВОЗ, 2020), около 70% стран ввели телемедицинские центры консультирования с целью оказания медицинской помощи в период пандемии. В Европе телеконсультации стали предпочтительным способом оказания первичной помощи. Например, в Италии 20% телеконсультаций проводились по телефону, 67% — на определенных платформах в сети Интернет и ещё 13% — через мобильные приложения. К апрелю 2020 г. на телефонные консультации в амбулаторных центрах США приходилось 65,4% посещений, среди которых 71,6% обращались за консультациями по вопросам психического здоровья (Carrillo de Albornoz S. et al., 2021).

Анализ потребления психиатрической помощи, проведённый исследователями разных стран, выявил наряду с общими тенденциями и значимые региональные отличия. Например, в Италии обращение за психиатрической помощью в период пандемии снизилось на 37,5% в период локдауна, и на 17,9% после отмены ограничений в сравнении с аналогичным периодом до COVID-19 (Balestrieri et al., 2021). Кроме того, снизилось и число госпитализаций в психиатрические отделения (Di Lorenzo R. et al., 2021). Схожая тенденция к снижению обращений за амбулаторной помощью и числу госпитализаций в этот период была таковой и во Франции (Pham-Scottet A. et al., 2020), Германии (Hoyer et al., 2020), Швейцарии (Ambrosetti J. et al., 2021), Испании (Gómez-Ramiro M. et al., 2021). В то же время в США снижение числа обращений наблюдалось только за амбулаторной помощью, в то время как число госпитализаций по поводу психических расстройств возросло (Ferrando et al., 2021). В Израиле в период пандемии произошёл рост принудительных госпитализаций (Dvorak et al., 2021).

Учитывая значительные отличия в организации системы психиатрической помощи и в структуре ее потребления в разных странах на фоне пандемии, представляется целесообразным продолжение исследований в данной области.

## Литература

1. Aggarwal, S., Kataria, D., & Prasad, S. (2017). A comparative study of quality of life and marital satisfaction in patients with depression and their spouses. *Asian Journal of Psychiatry*, 30, 65–70. doi:10.1016/j.ajp.2017.08.003
2. Ahmed, G. K., Elbeh, K., Khalifa, H., & Samaan, M. R. (2021). Impact of duration of untreated illness in bipolar I disorder (manic episodes) on clinical outcome, socioeconomic burden in Egyptian population. *Psychiatry Research*, 296, 113659. doi:10.1016/j.psychres.2020.113659
3. Altamura, A. C., Camuri, G., & Dell'Osso, B. (2013). Duration of Untreated Illness and Duration of Illness in Anxiety Disorders: Assessment and Influence on Outcome. *Modern Trends in Pharmacopsychiatry*, 111–118. doi:10.1159/000351950
4. Ambrosetti, J., Macheret, L., Folliet, A., Wullschleger, A., Amerio, A., & Aguglia, A. et al. (2021). Impact of the COVID-19 Pandemic on Psychiatric Admissions to a Large Swiss Emergency Department: An Observational Study. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 18(3), 1174. doi: 10.3390/ijerph18031174
5. Anand, N., Sharma, M., Thakur, P., Mondal, I., Sahu, M., & Singh, P. et al. (2021). Doomsurfing and doomscrolling mediate psychological distress in COVID-19 lockdown: Implications for awareness of cognitive biases. *Perspectives In Psychiatric Care*. doi: 10.1111/ppc.12803
6. Balestrieri, M., Rucci, P., Amendola, D., Bonizzoni, M., Cerveri, G., & Colli, C. et al. (2021). Emergency Psychiatric Consultations During and After the COVID-19 Lockdown in Italy. A Multicentre Study. *Frontiers In Psychiatry*, 12. doi: 10.3389/fpsyt.2021.697058
7. Beghi, E., Michael, B., Solomon, T., Westenberg, E., Winkler, A., & Beghi, E. et al. (2021). Approaches to Understanding COVID -19 and its Neurological Associations. *Annals Of Neurology*, 89(6), 1059–1067. doi: 10.1002/ana.26076
8. Beghi, M., Brandolini, R., Casolaro, I., Beghi, E., Cornaggia, C., & Fraticelli, C. et al. (2020). Effects of lockdown on emergency room admissions for psychiatric evaluation: an observational study from the AUSL Romagna, Italy. *International Journal Of Psychiatry In Clinical Practice*, 25(2), 135–139. doi: 10.1080/13651501.2020.1859120
9. Benedetti, F., Aggio, V., Pratesi, M., Greco, G., & Furlan, R. (2020). Neuroinflammation in Bipolar Depression. *Frontiers In Psychiatry*, 11. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00071
10. Berardelli, I., Sarubbi, S., Rogante, E., Cifrodelli, M., Erbuto, D., & Innamorati, M. et al. (2021). The impact of the COVID-19 pandemic on

- suicide ideation and suicide attempts in a sample of psychiatric inpatients. *Psychiatry Research*, 303, 114072. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114072
11. Buzhdygan, T., DeOre, B., Baldwin-Leclair, A., Bullock, T., McGary, H., & Khan, J. et al. (2020). The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood–brain barrier. *Neurobiology Of Disease*, 146, 105131. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105131
  12. Carrillo de Albornoz, S., Sia, K., & Harris, A. (2021). The effectiveness of teleconsultations in primary care: systematic review. *Family Practice*. doi: 10.1093/fampra/cmab077
  13. Castelpietra, G., Colli, C., Tossut, D., Furlan, M., Balestrieri, M., & Starace, F. et al. (2021). The impact of Covid-19 pandemic on community-oriented mental health services: The experience of Friuli Venezia Giulia region, Italy. *Health Policy And Technology*, 10(1), 143–150. doi: 10.1016/j.hlpt.2020.12.002
  14. Clerici, M., Durbano, F., Spinogatti, F., Vita, A., de Girolamo, G., & Micciolo, R. (2020). Psychiatric hospitalization rates in Italy before and during COVID-19: did they change? An analysis of register data. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 37(4), 283–290. doi:10.1017/ipm.2020.2
  15. Cross, J., Kwon, C., Asadi-Pooya, A., Balagura, G., Gómez-Iglesias, P., & Guekht, A. et al. (2021). Epilepsy care during the COVID-19 pandemic. *Epilepsia*. doi: 10.1111/epi.17045
  16. Di Lorenzo R, Frattini N, Dragone D et al. Psychiatric Emergencies During the Covid-19 Pandemic: A 6-Month Observational Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021; Volume 17:1763–1778. doi:10.2147/ndt.s307128
  17. Dubé, J., Smith, M., Sherry, S., Hewitt, P., & Stewart, S. (2021). Suicide behaviors during the COVID-19 pandemic: A meta-analysis of 54 studies. *Psychiatry Research*, 301, 113998. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113998
  18. Dvorak, L., Sar-el, R., Mordel, C., Schreiber, S., & Tene, O. (2021). The Effects of the 1st National COVID 19 Lockdown on Emergency Psychiatric Visit Trends in a Tertiary General Hospital in Israel. *Psychiatry Research*, 300, 113903. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113903
  19. Ferrando, S., Klepacz, L., Lynch, S., Shahar, S., Dornbush, R., & Smiley, A. et al. (2021). Psychiatric emergencies during the height of the COVID-19 pandemic in the suburban New York City area. *Journal Of Psychiatric Research*, 136, 552–559. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.10.029
  20. García-Azorín, D., Seeher, K., Newton, C., Okubadejo, N., Pilotto, A., & Saylor, D. et al. (2021). Disruptions of neurological services, its causes and mitigation strategies during COVID-19: a global review. *Journal Of Neurology*. doi: 10.1007/s00415–021–10588–5
  21. Gómez-Ramiro, M., Fico, G., Anmella, G., Vázquez, M., Sagué-Vilavella,

- M., & Hidalgo-Mazzei, D. et al. (2021). Changing trends in psychiatric emergency service admissions during the COVID-19 outbreak: Report from a worldwide epicentre. *Journal Of Affective Disorders*, 282, 26–32. doi: 10.1016/j.jad.2020.12.057
22. Gonçalves-Pinho, M., Mota, P., Ribeiro, J., Macedo, S., & Freitas, A. (2020). The Impact of COVID-19 Pandemic on Psychiatric Emergency Department Visits — A Descriptive Study. *Psychiatric Quarterly*, 92(2), 621–631. doi: 10.1007/s11126-020-09837-z
  23. Greenhawt, M., Kimball, S., DunnGalvin, A., Abrams, E., Shaker, M., & Mosnaim, G. et al. (2021). Media Influence on Anxiety, Health Utility, and Health Beliefs Early in the SARS-CoV-2 Pandemic — a Survey Study. *Journal Of General Internal Medicine*, 36(5), 1327–1337. doi: 10.1007/s11606-020-06554-y
  24. He, Y., Yu, R., & Ren, J. (2021). The correlation between psychiatric disorders and covid-19: a narrative review. *Psychiatria Danubina*, 33(1), 76–85. doi: 10.24869/psyd.2021.76
  25. Hoyer, C., Ebert, A., Szabo, K., Platten, M., Meyer-Lindenberg, A., & Kranaster, L. (2020). Decreased utilization of mental health emergency service during the COVID-19 pandemic. *European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience*, 271(2), 377–379. doi: 10.1007/s00406-020-01151-w
  26. John, A., Eyles, E., Webb, R., Okolie, C., Schmidt, L., & Arensman, E. et al. (2021). The impact of the COVID-19 pandemic on self-harm and suicidal behaviour: update of living systematic review. *F1000research*, 9, 1097. doi: 10.12688/f1000research.25522.2
  27. Kvitland, L., Ringen, P., Aminoff, S., Demmo, C., Hellvin, T., & Lagerberg, T. et al. (2016). Duration of untreated illness in first-treatment bipolar I disorder in relation to clinical outcome and cannabis use. *Psychiatry Research*, 246, 762–768. doi: 10.1016/j.psychres.2016.07.064
  28. Munblit, D., Bobkova, P., Spiridonova, E., Shikhaleva, A., Gamirova, A., & Blyuss, O. et al. (2021). Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clinical & Experimental Allergy*, 51(9), 1107–1120. doi: 10.1111/cea.13997
  29. Munblit, D., Nekliudov, N., Bugaeva, P., Blyuss, O., Kislova, M., & Listovskaya, E. et al. (2020). StopCOVID cohort: An observational study of 3,480 patients admitted to the Sechenov University hospital network in Moscow city for suspected COVID-19 infection. *Clinical Infectious Diseases*. doi: 10.1093/cid/ciaa1535
  30. Murru, A., & Carpiniello, B. (2018). Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. *Neuroscience Letters*, 669, 59–67. doi:10.1016/j.neulet.2016.10.003

31. Nekliudov, N., Blyuss, O., Cheung, K., Petrou, L., Genuneit, J., & Sushentsev, N. et al. (2020). Excessive Media Consumption About COVID-19 is Associated With Increased State Anxiety: Outcomes of a Large Online Survey in Russia. *Journal Of Medical Internet Research*, 22(9), e20955. doi: 10.2196/20955
32. Nochaiwong, S., Ruengorn, C., Thavorn, K., Hutton, B., Awiphan, R., & Phosuya, C. et al. (2021). Global prevalence of mental health issues among the general population during the coronavirus disease-2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1). doi: 10.1038/s41598-021-89700-8
33. Pape, J., & Binder, E. (2014). Psychotrauma als Risiko für spätere psychische Störungen. *Der Nervenarzt*, 85(11), 1382–1389. doi: 10.1007/s00115-014-4085-8
34. Pappa, S., Ntella, V., Giannakas, T., Giannakoulis, V., Papoutsis, E., & Katsaounou, P. (2020). Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, And Immunity*, 88, 901–907. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.026
35. Pham-Scottez, A., Silva, J., Barruel, D., Masson, V., Yon, L., Trebalag, A., & Gourevitch, R. (2020). Patient flow in the largest French psychiatric emergency centre in the context of the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Research*, 291, 113205. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113205
36. Pignon, B., Gourevitch, R., Tebeka, S., Dubertret, C., Cardot, H., & Dauriac-Le Masson, V. et al. (2020). Dramatic reduction of psychiatric emergency consultations during lockdown linked to COVID -19 in Paris and suburbs. *Psychiatry And Clinical Neurosciences*, 74(10), 557–559. doi: 10.1111/pcn.13104
37. Pirkis, J., John, A., Shin, S., DelPozo-Banos, M., Arya, V., & Analuisa-Aguilar, P. et al. (2021). Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. *The Lancet Psychiatry*, 8(7), 579–588. doi: 10.1016/s2215-0366(21)00091-2
38. Pollock, A., Campbell, P., Cheyne, J., Cowie, J., Davis, B., & McCallum, J. et al. (2020). Interventions to support the resilience and mental health of frontline health and social care professionals during and after a disease outbreak, epidemic or pandemic: a mixed methods systematic review. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 2020(11). doi: 10.1002/14651858.cd013779
39. Salari, N., Hosseini-Far, A., Jalali, R., Vaisi-Raygani, A., Rasoulpoor, S., & Mohammadi, M. et al. (2020). Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic

- review and meta-analysis. *Globalization And Health*, 16(1). doi: 10.1186/s12992-020-00589-w
40. Sanghera, J., Pattani, N., Hashmi, Y., Varley, K., Cheruvu, M., Bradley, A., & Burke, J. (2020). The impact of SARS-CoV-2 on the mental health of healthcare workers in a hospital setting — A Systematic Review. *Journal Of Occupational Health*, 62(1). doi: 10.1002/1348-9585.12175
  41. Sivanathan L, Wunsch H, Vigod S, Hill A, Pinto R, Scales DC. Mental illness after admission to an intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2019;45(11):1550–1558. doi:10.1007/s00134-019-05752-5
  42. Solomon, I., Normandin, E., Bhattacharyya, S., Mukerji, S., Keller, K., & Ali, A. et al. (2020). Neuropathological Features of Covid-19. *New England Journal Of Medicine*, 383(10), 989–992. doi: 10.1056/nejmc2019373
  43. Steardo, L., Steardo, L., & Verkhatsky, A. (2020). Psychiatric face of COVID-19. *Translational Psychiatry*, 10(1). doi:10.1038/s41398-020-00949-5
  44. Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*, 8(5), 416–427. doi:10.1016/s2215-0366(21)00084-5
  45. Thome, J., Deloyer, J., Coogan, A. N., Bailey-Rodriguez, D., da Cruz e Silva, O. A. B., Faltraco, F., ... Fond-Harmant, L. (2020). The impact of the early phase of the COVID-19 pandemic on mental-health services in Europe. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1–10. doi:10.1080/15622975.2020.1844290
  46. Vieta, E., Pérez, V., & Arango, C. (2020). Psychiatry in the aftermath of COVID-19. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 13(2), 105–110. doi:10.1016/j.rpsm.2020.04.004
  47. Volkert, N., Wiebe, S., Asadi-Pooya, A., Balagura, G., Gómez-Iglesias, P., & Guekht, A. et al. (2021). The initial impact of the SARS-CoV-2 pandemic on epilepsy research. *Epilepsia Open*, 6(2), 255–265. doi: 10.1002/epi4.12471
  48. Winkler, A., Leonardi, M., Michael, B., Abd-Allah, F., Carroll, W., & Guekht, A. (2021). A WHO resolution on epilepsy and other neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 20(3), 171–172. doi: 10.1016/s1474-4422(21)00026-0
  49. World Health Organisation, 2020. COVID-19 disrupting mental health services in most countries, WHO survey. (2021). Retrieved 8 September 2021, from <https://www.who.int/news/item/05-10-2020-covid-19-disrupting-mental-health-services-in-most-countries-who-survey>
  50. Аведисова А. (1996) Социально-экономические стрессы: выявляемость и распространенность пограничных психических расстройств. *Социальная и судебная психиатрия: история и современность* (с. 7–9). Москва.

51. Зинчук, М., Аведисова, А., О. Жабин, М., & Гехт А. (2018) Суицидальность в позднем возрасте: социокультуральные и клинические факторы риска. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 118(7), 104–111. doi: 10.17116/jnevro201811871104.
52. Зинчук, М., Ридер, Ф., Кустов, Г., Пашнин, Е., Акжигитов, Р., Гудкова, А., & Гехт, А. (2018). Суицидальность при эпилепсии: эпидемиологические аспекты и факторы риска. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 118(10), 45–52. doi: 10.17116/jnevro201811810245.

ВИНПОЦЕТИН®  
**Кавинтон**  
Комфорте



# ПЕРВЫЙ ноотропный препарат в форме ДИСПЕРГИРУЕМЫХ таблеток

**Кавинтон® Комфорте 10 мг** 3 раза в день  
Улучшает мозговой кровоток и обмен веществ<sup>1</sup>  
Благоприятно воздействует на реологические свойства крови<sup>1</sup>



Per. уд. ЛП-002864



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Здоровье — наша миссия

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кавинтон® Комфорте.  
\*Награда Russian Pharma Awards 2020 за достижения в области фармации. 1 место в номинации Ноотроп для улучшения мозгового кровообращения  
[https://awards.doktorarabote.ru/winners2020#winner\\_16](https://awards.doktorarabote.ru/winners2020#winner_16)

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.

Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия) г. Москва

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55

e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама



## ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

В. В. Алферова<sup>1,2</sup>, Н. А. Павлов<sup>1,2</sup>, И. Л. Конорова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

<sup>3</sup> — ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2, который ранее никогда не отмечался у человека. Официальное название этой инфекции по определению ВОЗ — COVID-19 (Corona Virus Disease 2019). Многочисленными исследованиями первой волны пандемии COVID-19, которые проводились в странах Восточной Азии, Европы и преимущественно Северной Америки выявлена системность патогенетического воздействия SARS-CoV-2 на организм человека, поражение многих внутренних органов и систем, в числе которых, прежде всего, различная патология легких [1]. Нарушения системы гемостаза являются фактором риска такого жизнеугрожающего осложнения, как церебральный инсульт, который в свою очередь утяжеляет течение COVID-19 и увеличивает риск неблагоприятного исхода заболевания. Мультифакторная природа разных типов церебрального инсульта, особенности клинического течения ОНМК у пациентов с COVID-19 предполагает внесение ряда дополнений в клинические рекомендации ведения пациентов с инсультом. Целью настоящего исследования является предоставление информации об эпидемиологии, особенностях патогенеза и клинического течения различных типов инсульта при COVID-19.

### Методология

Проведён исследовательский поиск релевантных клинических исследований и обзорных научных статей за 2020–2021 гг. по данным электронных библиотек Pubmed, Google Scholar и социальной сети ResearchGate. Использовали ключевые слова: «взрослые», «COVID-19», «ишемический церебральный инсульт», «геморрагический инсульт», «внутричерепное церебральное кровоизлияние» и «тромбоз мозговых вен и венозных синусов». Параметры критериев включения: все типы статей, написанных на английском языке и опубликованных за 2020–2021 гг., в которых приводятся данные клинических исследований взрослых пациентов с верифицированными случаями COVID-19 (выявленной РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции) в сочетании с церебральным инсультом различных типов и подтипов. Не включались в обзор статьи, содержащие результаты клинических исследований пациентов с подозритель-

ными или вероятными случаями инфекции, вызванной SARS-CoV-2, или написанные не на английском языке, и/или не являющиеся полнотекстовой публикацией. Первоначальный поиск с помощью Pubmed, Google Scholar, ResearchGate выявил 250 публикаций, из которых критериям включения соответствовали 34 оригинальные работы.

### **Сравнительный анализ цереброваскулярных осложнений, связанных с COVID-19**

Обсервационными моноцентровыми и мультицентровыми исследованиями разных стран установлена прямая связь между COVID-19 и цереброваскулярными осложнениями: ишемическим и геморрагическим инсультом, тромбозом мозговых вен и венозных синусов [2]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что церебральный инсульт различных типов и подтипов в большинстве случаев развивается в среднем на 10-е сутки после первых симптомов COVID-19. Внутригоспитальный инсульт, по данным крупномасштабных мультицентровых исследований, зарегистрирован в 0,5–6% случаев в зависимости от демографических характеристик пациентов с подтвержденным COVID-19 [3]. «Вклад» COVID-19 в эпидемиологию инсульта заключается в увеличении случаев ишемического инсульта. Уже первые моноцентровые исследования в Китае показали, что внутригоспитальный артериальный ишемический инсульт развивается у 5% пациентов, тогда как тромбоз венозных синусов головного мозга — лишь в 0,5% и геморрагический инсульт — 0,5% случаев [4]. Подобная статистика заболеваемости инсультом сохранялась на протяжении всей первой волны пандемии 2020 года. Согласно результатам метаанализа, включавшего 18 когортных исследований (67845 пациентов), церебральный инсульт, как единственная причина госпитализации, был зарегистрирован у 1,3% пациентов разного возраста и с различной степенью тяжести COVID-19, при этом диагноз ишемического инсульта поставлен в 1,1%, а геморрагического инсульта — 0,2% случаев [2]. При этом исходная тяжесть церебрального инсульта на 1-е сутки госпитализации (преобладали пациенты с криптогенным инсультом и неизвестным временем появления первых симптомов ОНМК) была значительно выше (NIHSS  $\geq 10$  баллов), более чем в 3 раза, чем у неинфицированных пациентов, госпитализированных в 2019 г. [5, 6]. Резкое снижение госпитализации пациентов с малым ишемическим инсультом/ТИА во время первой волны пандемии 2020 г. в европейских странах, США и Китае объясняется бесконтрольной паникой населения и боязнью более тяжелого заражения SARS-CoV-2 в стационарах.

Риск формирования инсульта как ишемического, так и геморрагического увеличивается в три раза при тяжелом течении COVID-19 [7]. По данным наблюдательных исследований церебральный инсульт развился у 5,7% пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 и только в 1% случаев легкого течения заболевания [8]. В настоящее время тяжесть течения COVID-19

определяется по нарастанию гипоксемической дыхательной недостаточности. По определению ВОЗ у большинства пациентов с COVID-19 болезнь протекает в легкой (40%, без признаков вирусной пневмонии или гипоксии) или в средне-тяжелой форме (40%, без признаков тяжелой пневмонии, включая насыщение крови кислородом —  $SpO_2 \geq 90\%$ ), примерно у 15% развивается тяжелое заболевание с выраженным поражением легких (частота дыхания  $\geq 30$  вдохов/мин,  $SpO_2 < 90\%$ ), требующим респираторной поддержки, а у 5% наблюдается крайне тяжелое (критическое) течение с такими осложнениями, как дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, тромбоэмболия и/или полиорганная недостаточность [9]. Профилактика препаратами низкомолекулярного гепарина не решает до конца проблему больших тромботических осложнений, включая ишемический артериальный инсульт, тромбоз мозговых вен и венозных синусов, у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Несмотря на активное проведение фармакологической профилактики в стационарах, частота больших тромботических осложнений составляет 35,3% случаев [10].

Ряд независимых факторов риска тяжелого течения COVID-19 и церебрального инсульта совпадает: возраст старше 60 лет, сопутствующие неинфекционные заболевания (НИЗ) — сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая кардио- и цереброваскулярная патология [11]. Вместе с тем, по результатам метаанализа, из всех факторов риска выделен сахарный диабет обоих типов, который, как оказалось, наиболее распространен среди пациентов, перенесших инсульт и инфицированных SARS-CoV-2 [2]. Сахарный диабет является одним из наиболее серьезных сопутствующих заболеваний, связанных с тяжестью COVID-19 [12]. Повышенный риск церебрального инсульта у инфицированных пациентов с сахарным диабетом обоих типов, связан, вероятно, с чрезмерными неконтролируемыми системными воспалительными реакциями, снижением экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2, а также с активацией системы коагуляции и тромбоцитов, повреждением эндотелия при декомпенсации углеводного обмена (острой гипергликемии) [13]. Среди других факторов риска неблагоприятного исхода заболевания, увеличивающих летальность до 45% случаев и характерных для COVID-19, подчеркивается значение повышения уровня печеночных ферментов, ферритина, лимфопения и высокие баллы по шкале оценки полиорганной недостаточности SOFA (Sepsis-related Organ Failure) [14]. Для инфицированных пациентов с ОНМК характерно более выраженное нарушение гемостаза, включая тромбоцитопению. Кроме того, наличие заболеваний ЦНС у госпитализированных пациентов с COVID-19 идентифицировано как независимый предиктор смертности, при этом ранее перенесенный церебральный инсульт связан с 3-кратным увеличением риска смертности и 2,5-кратным увеличением вероятности тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятного исхода заболевания [15]. Вероятность госпитальной летальности почти в 5 раз выше у пациентов с инсультом обоих

типов, инфицированных SARS-CoV-2, чем у неинфицированных пациентов с ОНМК сходной степени тяжести [2].

### **Ишемический инсульт**

Результаты многоцентровых исследований, проведенных преимущественно в США, свидетельствуют о высоком риске ишемического инсульта у пациентов с COVID-19 по сравнению с другими «Non-COVID-19» ОРВИ [16]. Ранее проведенными исследованиями показано, что грипп типа А/В, который относится к наиболее тяжелым и массовым заболеваниям среди прочих вирусных инфекций, является также фактором риска ишемического инсульта [17]. Поэтому для сравнения вероятности развития, факторов риска, патогенеза и тяжести течения ишемического инсульта в популяции пациентов ОРВИ/ COVID-19 был выбран грипп типа А/В. С этой целью А. Е. Merkler и соавт. (2020) были сопоставлены две большие когорты пациентов с верифицированными вирусными инфекциями: 1916 пациентов с COVID-19, госпитализированных в 2020 г., и 1486 пациентов, перенесших грипп типа А/В в 2016–2018 гг. К несомненным преимуществам этого когортного исследования относится анализ демографических, биохимических и клинических признаков (сосудистые факторы риска, исходный статус пациента, тяжесть течения вирусной инфекции и ОНМК) для поиска специфических факторов риска ишемического инсульта при COVID-19. При этом во всех случаях ишемического инсульта использовался «золотой стандарт» диагностики, что обеспечивало высокое качество клинического исследования. В когорте COVID-19 (1916 пациентов) ишемический инсульт развился у 31 пациента (1,6%; 95% ДИ, 1,1–2,3%). В большинстве случаев доминировал криптогенный 16 (52%) или кардиоэмболический 13 (42%) ишемический инсульт и лишь у 2 (6%) пациентов выявлен атеротромботический патогенетический вариант ишемического инсульта. Все случаи ишемического инсульта наблюдались только среди 1683 пациентов, госпитализированных в клинику с COVID-19 (1,8%; 95% ДИ, 1,3–2,6%). У остальных пациентов, которым была оказана амбулаторная помощь в рамках программы «*Treat and Release Emergency Department Visits*» не было зарегистрировано ни одного случая ишемического инсульта. В когорте гриппа (1486 пациентов) ишемический инсульт развился только у 3 пациентов (0,2%; 95% ДИ, 0,0–0,6%). У 2 пациентов — кардиоэмболический ишемический инсульт, в 1 случае — криптогенный ишемический инсульт. При анализе данных методом множественной логистической регрессии получено отношение шансов 7,6 (95% ДИ, 2,3–25,2) после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания. Авторы делают вывод о том, что шансы развития ишемического инсульта в когорте COVID-19 выше в 7,6 раз, чем в когорте гриппа [16]. Таким образом, COVID-19 является независимым фактором риска ишемического инсульта в большей степени, чем грипп. В настоящее время обсуждается несколько патогенетических механизмов, объясняющих этот

факт. Известно, что «Non-COVID-19» ОРВИ, в первую очередь грипп, могут действовать как «триггеры» ишемического инсульта в связи с краткосрочным увеличением риска артериальных тромботических событий, которые, в свою очередь, обусловлены системной воспалительной реакцией, протромботической коагулопатией и эндотелиальной дисфункцией [17]. Ранее было показано, что риск артериального тромбоза составляет в среднем 5% у 1 миллиона пациентов, госпитализированных с вирусной «Non-COVID-19» пневмонией, при этом риск артериального тромбоза у пациентов с COVID-19 в 3 раза выше [18]. Ишемический инсульт, связанный с COVID-19, является следствием многофакторных патологических процессов, которые в настоящее время остаются не до конца изучены. Ключевые патогенетические механизмы ишемического инсульта включают:

- развитие острого выраженного локального и системного воспалительного ответа и цитокинового шторма с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, что обеспечивает повышение проницаемости ГЭБ и вероятность прямого повреждающего действия SARS-COV-2 на структуру мозга;
- кардиоэмболию, ассоциированную с SARS-COV-2;
- ишемию, вызванную гипоксией, вторичную по отношению к тяжелому легочному заболеванию;
- тромботическую микроангиопатию, эндотелиальную дисфункцию / эндотелиит;
- многофакторную активацию коагуляции: специфическую реакцию на SARS-CoV-2, осложнение «цитокинового шторма» и системного воспалительного ответа с повышенными уровнями D-димера, частое повышение титра антифосфолипидных антител [19].

Ишемический церебральный инсульт, преимущественно неуточненной этиологии (криптогенный инсульт) [20] отмечается у 0,5–5% пациентов с верифицированным COVID-19 по данным мультицентровых исследований и мета-анализа [2, 21]. Кроме ишемического инсульта с неустановленным источником эмболии обсуждается связь между COVID-19 и двумя подтипами ишемического инсульта — атеротромботическим и кардиоэмболическим. Большой разброс частоты встречаемости ишемического инсульта и высокий процент случаев криптогенного инсульта в популяции пациентов COVID-19 разных стран, вероятно, объясняется несколькими причинами:

- разным подходом к профилактике больших тромботических осложнений, а также к диагностике ишемического инсульта и его подтипов, связанным с ограниченным применением методов нейровизуализации для обнаружения инфаркта мозга;
- неполной информацией о частоте ишемического инсульта у амбулаторных пациентов «Treat and Release Emergency Department Visits»;

- гетерогенностью когорт пациентов с точки зрения сосудистых факторов риска и демографических характеристик.

При COVID-19 значительно преобладает внутригоспитальный ишемический инсульт. Продолжительность COVID-19 до эпизода ИИ в среднем составляет 16 суток (5–28 суток) [16]. Вместе с тем, в ряде исследований подтверждается ранний пик заболеваемости ишемического инсульта, который приходится на первые дни клинических проявлений COVID-19. В последующем, наибольшее количество случаев ишемического инсульта отмечается в первые две недели заболевания. Подобное распределение заболеваемости ишемического инсульта имеет место и при других ОРВИ, что, вероятно, объясняется системной воспалительной реакцией характерной для вирусной пневмонии, которая способствует сдвигу гемостаза в прокоагуляционное состояние [19].

Вероятно, при COVID-19 участие нескольких этиологических факторов и патогенетических механизмов в формировании инфаркта мозга обуславливает большую тяжесть течения острого периода заболевания и увеличивает риск неблагоприятного исхода по сравнению другими ОРВИ или с течением заболевания у неинфицированных пациентов. Это выражается в таких показателях как большая тяжесть неврологического дефицита в первые сутки ИИ (NIHSS > 10 баллов), частота нарастания очагового неврологического дефицита и общемозговой симптоматики, необходимость ИВЛ и, соответственно, большая длительность стационарного лечения и худший функциональный исход заболевания [20, 22]. Тяжесть течения и неблагоприятные исходы ИИ при COVID-19 не могут быть объяснены сокращением объема патогенетического лечения. При COVID-19 протоколы реперфузионной терапии не отличаются от таковых у неинфицированных пациентов, сообщается лишь об увеличении среднего времени «door-to-puncture time» (110 мин против 80 мин) у инфицированных пациентов вследствие обязательного проведения спиральной КТ легких. Согласно результатам регистрового исследования «The Global COVID-19 Stroke Registry» восстановление неврологических функций у большинства инфицированных пациентов (в среднем 51% случаев), перенесших ишемический инсульт значительно хуже при выписке из стационара (модифицированная шкала Рэнкина, mRS 4–5 баллов) по сравнению с неинфицированными пациентами, перенесшими ишемический инсульт сходной степени тяжести, несмотря на идентичные протоколы ведения острого периода инсульта [20]. При сравнительном анализе исхода ишемического инсульта у пациентов с COVID-19 и неинфицированных пациентов, сопоставимых по факторам риска и демографическим характеристикам, выявлено значимое увеличение риска тяжелой инвалидизации — mRS 4 (интерквартильный интервал 2–6) против mRS 2 (интерквартильный интервал 2–6) и повышение риска внутригоспитальной летальности в 4 раза при COVID-19 [20]. Большинство клинических исследований свидетельствует о высоких показателях смертельных случаев инсульта

(27,6–54,5% случаев) среди инфицированных пациентов [20, 22]. Вместе с тем, частота смертельных осложнений (непосредственных причин смерти, в %), связанных с тромбозом артерий мозга среди умерших от COVID-19 (n = 2000) в г. Москва с 20 марта по 22 мая 2020 г. составила только 0,6% независимо от наличия и тяжести атеросклероза сосудов головного мозга.

### **Геморрагический инсульт (внутричерепные кровоизлияния — ВМК)**

Геморрагический инсульт (ГИ) относится к редким осложнениям COVID-19. По данным литературы, наиболее частой формой ГИ является внутричерепное кровоизлияние (ВМК), которое составляет 0,14–0,86% у госпитализированных пациентов с COVID-19. По сравнению с первичной заболеваемостью ВМК у неинфицированных пациентов во всем мире, которая по данным систематического обзора и метаанализа [23] составляет 24,6/100000 человеко-лет или 0,0246% на человека в год, показатель выявления случаев ВМК при COVID-19 значительно выше. Наиболее частой причиной ВМК (76% случаев) послужила патология системы гемостаза (коагулопатия, тромбоцитопения) и васкулопатия. Внутричерепные кровоизлияния, связанные с геморрагической трансформацией ишемического инсульта, составляли всего лишь 4% случаев [21, 24]. Большинство исследований свидетельствует, что ВМК может развиваться с 1-х по 32-е сутки COVID-19 [25]. Показана прямая связь частоты формирования ВМК и тяжести течения COVID-19. По данным мультицентровых исследований более 50% случаев ВМК развивается у пациентов в отделениях интенсивной терапии [25].

Предполагаемые патогенетические механизмы ВМК связаны как с прямым вирусным, так и с опосредованным повреждением эндотелия сосудов мозга. Установлено, что SARS-CoV-2 может попадать в головной мозг человека периневрально (по обонятельным нервам) или гематогенным путем, оказывая прямое повреждающее действие на эндотелий капилляров и мелких артерий, путем подавления рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), экспрессируемого в церебральных сосудах и в паренхиме мозга [25]. Непрямое повреждение эндотелия связано с иммуноопосредованными реакциями воспаления и повышением проницаемости ГЭБ, развитием коагулопатии и тромбоцитопении, а также тромбозами микроциркуляторного русла [26, 27]. Вероятно, одной из причин геморрагического инсульта является также антикоагулянтная терапия, которую проводили в 75% случаев внутригоспитального ВМК. У пациентов без геморрагического инсульта антикоагулянты были назначены в 57% случаев.

По данным нейровизуализации локализация и объем ВМК различны, что, вероятно, объясняется несколькими механизмами патогенеза кровоизлияний при COVID-19. В большинстве случаев кровоизлияния развиваются в долях большого мозга (56% случаев) или имеют место смешанные гематомы с субкортикальным и глубинным расположением. Наряду с этим, часто обнаруживались (более 50% случаев) юкстакортикальные и/или каллозальные микрогеморрагии [28].

У инфицированных пациентов с ВМК, так же, как и в случаях ишемического инсульта отмечается высокая распространенность основных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и высокая сосудистая коморбидность по сравнению с инфицированными пациентами без ВМК. По данным мультицентровых исследований, частота случаев ВМК, так же как при ишемическом инсульте, нарастает с тяжестью течения COVID-19: более 50% случаев ВМК развивается у пациентов в отделениях интенсивной терапии [25]. По данным большого Регистрового исследования, включавшего 21483 госпитализированных пациентов с COVID-19, отличительной чертой пациентов с ВМК послужила именно прогрессирующая тяжесть течения заболевания: исходно более высокий уровень воспалительных маркеров в крови в первые дни госпитализации по поводу COVID-19, применение интенсивной терапии (90% против 30%), необходимость ИВЛ (77% против 19%), проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (4% против 0,6%). Внутригоспитальная летальность у инфицированных пациентов с ВМК также значительно выше по сравнению со случаями тяжелого COVID-19 без ВМК (48% против 18%).

### **Тромбозы церебральных венозных синусов (ТЦВС)**

В популяции неинфицированных пациентов синус-тромбозы являются редкой формой церебрального инсульта, заболеваемость составляет 3–4 случая на 1 млн. у взрослых. Тромбозы церебральных венозных синусов (ТЦВС) возникают у пациентов молодого и среднего возраста, большинство из которых — женщины 20–35 лет [29]. У пациентов с COVID-19 тромбозы венозных синусов также относятся к редким цереброваскулярным осложнениям (0,5% случаев), при этом возраст пациентов значительно старше и отсутствует гендерное различие [4, 30]. Этот факт является довольно неожиданным в контексте того, что самым распространенным осложнением, характерным для COVID-19 являются периферические тромбозы и тромбоэмболии, которые чаще встречаются у пациентов пожилого возраста [31]. Известно, что инфекционно-воспалительные процессы относятся к одним из основных факторов риска развития ТЦВС в популяции неинфекционных пациентов [29]. Поэтому можно было бы ожидать роста ТЦВС, тем более что различные воспалительные процессы, коагулопатия и антифосфолипидный синдром при COVID-19 относятся к потенциальным факторам риска синус-тромбозов.

Клинические исследования, посвященные ТЦВС, по статистике первой волны COVID-19 2020 года, немногочисленны и ограничиваются описанием серии случаев [32; 33]. По сравнению с неинфицированными пациентами, у большинства пациентов с COVID-19 и ТЦВС выявлено меньшее количество коморбидных состояний и неинфекционных факторов риска, характерных для ТЦВС, а также использования лекарственных препаратов в анамнезе [30, 33]. Формирование синус-тромбозов отмечалось в среднем на 4–14-е сутки

COVID-19, несмотря на частое профилактическое применение низкомолекулярного гепарина [33]. Вероятно, это объясняется тяжестью синдрома гиперкоагуляции при COVID-19. Клиническая симптоматика ТЦВС могла развиваться как остро, так и подостро. Наиболее частыми симптомами тромбоза венозных синусов у инфицированных пациентов явились интенсивная головная боль (95% случаев) вследствие развития внутричерепной гипертензии и нарушения чувствительности, приводятся также случаи снижения уровня бодрствования, психомоторного возбуждения и судорожного синдрома [30, 33]. Таким образом, при отсутствии очаговой неврологической симптоматики, предположить формирование ТЦВС крайне трудно. Для дифференциальной диагностики ТЦВС используется МРТ в стандартных режимах (T1 и T2, а также, flair, T2-df). Прогноз заболевания у инфицированных пациентов с ТЦВС значительно хуже по сравнению с неинфицированными пациентами, в связи с увеличением внутригоспитальной летальности (36% против 8% случаев) [33, 29]. Однако, отсутствие клинического наблюдения большой когорты пациентов с COVID-19 и синус-тромбозами позволяет оценивать эти данные только в качестве предварительных результатов.

### **Заключение**

Согласно результатам когортных исследований разных стран, острые цереброваскулярные события относятся к редким осложнениям COVID-19 ( $\approx 6\%$  случаев) по сравнению с высоким процентом осложнений со стороны легких, сердца и почек. Вместе с тем артериальный и венозный инсульт утяжеляют течение COVID-19 и значительно увеличивают риск неблагоприятного исхода заболевания, приводя к высокой внутригоспитальной летальности по сравнению с инфицированными пациентами без ОНМК или общей популяцией.

Патогенез разных типов госпитального инсульта обусловлен сочетанием нескольких взаимосвязанных процессов: прямым цитопатическим действием вируса на эндотелиальные клетки церебральных сосудов, нарушением проницаемости ГЭБ [34], вирусассоциированной гиперергической реакцией приобретенного и врожденного иммунитета, а также нарушением системы гемостаза. Многофакторность патогенетических механизмов, связанных с COVID-19 объясняет преобладание криптогенного инсульта и тяжесть клинического течения цереброваскулярных осложнений. Это же, в свою очередь, обуславливает трудность своевременного подбора патогенетической терапии. Кроме того, при тяжелом течении COVID-19 возможно одновременное формирование разных типов ОНМК. По данным О. В. Зайратьянц и соавт. (2020) в ряде случаев, при аутопсии умерших дифференциальная диагностика таких осложнений с различными нозологическими единицами из группы цереброваскулярных болезней представляла серьезную проблему, так как в головном мозге были обнаружены диффузные гипоксические и ишемические очаговые изменения, диапедзные

и сливные кровоизлияния, иногда прогрессирующие до геморрагических инфарктов [35]. Вероятность неблагоприятного исхода заболевания независимо от исходной тяжести COVID-19 увеличивается у пациентов пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями, прежде всего, с сахарным диабетом, и сердечно-сосудистыми факторами риска.

Определение факторов риска цереброваскулярных осложнений и патогенетической терапии при COVID-19 остается по-прежнему актуальной клинической проблемой в связи с продолжающейся пандемией, связанной с агрессивным и быстро мутирующим SARS-CoV-2.

## Литература

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) World Health Organization; 2020. Situation Report — 101 [Internet] [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200430-sitrep-101-covid-19.pdf?sfvrsn=2ba4e093\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200430-sitrep-101-covid-19.pdf?sfvrsn=2ba4e093_2) [cited April 30, 2020].
2. Katsanos AH, Palaiodimou L, Zand R, et al. The impact of SARS-CoV-2 on stroke epidemiology and care: a meta-analysis. *Ann Neurol.* 2021;89:380–388. doi:10.1002/ana.25967.
3. Ellul MA Benjamin LSingh B et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 767–783.
4. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study (3/3/2020).
5. Baracchini C, Pieroni A, Viaro F, et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci.* 2020;41(5):1003–1005. doi:10.1007/s10072-020-04375-9.
6. Naccarato M, Scali I, Olivo S, Ajčević M, Buoite Stella A, Furlanis G, Lugnan C, Caruso P, Peratoner A, Cominotto F, Manganotti P. Has COVID-19 played an unexpected “stroke” on the chain of survival? *J Neurol Sci.* 2020 Jul 15;414:116889. doi: 10.1016/j.jns.2020.116889. Epub 2020 May 6. PMID: 32416370; PMCID: PMC7201240.
7. Siepmann T, Sedghi A, Simon E, et al. Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021; 28: 238–247). PMC7462439.
8. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* 2020.02.22.20026500.
9. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China. *China CDC Weekly.* 2020;2(8):113–22.
10. Zerwes S, Steinbauer M, Gosslau Y, Warm T, Hyhlik-Dürr A. COVID-19-Infektion — Risiko für thromboembolische Komplikationen [COVID-19 infection-Risk of thromboembolic complications *Gefasschirurgie.* 2020 Sep 1:1–6. German. doi: 10.1007/s00772-020-00687-4. Epub ahead of print. PMID: 32905019; PMCID:
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. Epub 2020/03/15.
12. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for

- the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:546–550.
13. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:1133–1142.
  14. Ruan, Q, Yang, K, Wang, W, Jiang, L, Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 9: e92763.
  15. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke.* 2020;15:385–389.
  16. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1366–1372. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2730.
  17. Boehme A. K., Luna J., Kulick E. R., Kamel H., Elkind M. S.V. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(4):456–463. doi:10.1002/acn3.545.
  18. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S., Iturrate E., Hochman J., Berger J. S. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA.* 2020;324(8):799–801. doi: 10.1001/jama.2020.13372.
  19. Smilowitz NR, Subashchandran V, Yuriditsky E, et al. Thrombosis in hospitalized patients with viral respiratory infections versus COVID-19. *Am Heart J.* 2021;231:93–95. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.075. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33181067; PMCID: PMC7654304.
  20. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: the global COVID-19 stroke registry. *Stroke.* 2020; 51: e254-e258.
  21. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
  22. Sweid A, Hammoud B, Bekelis K, et al. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. *Int J Stroke.* 2020; 15: 733–742.
  23. van Asch C. J. Luitse M. J. Rinkel G. J. van der Tweel I. Algra A. Klijn C. J. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 167–176.
  24. Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag, D, Hochman, et al. Hemorrhagic

- stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104984.
25. Margos NP, Meintanopoulos AS, Filioglou D, Ellul J. Intracerebral hemorrhage in COVID-19: A narrative review. *J Clin Neurosci.* 2021 Jul;89:271–278. doi: 10.1016/j.jocn.2021.05.019. Epub 2021 May 4. PMID: 34119280; PMCID: PMC8096173.
  26. Bengler M, Williams O, Siddiqui J, Sztrihai L. Intracerebral haemorrhage and COVID-19: Clinical characteristics from a case series. *Brain Behav Immun.* 2020; 88: 940–944.
  27. Ronaldson P. T., Davis T. P. Mechanisms of endothelial injury and blood-brain barrier dysfunction in stroke. In *Primer on Cerebrovascular Diseases*, Academic Press. 2017:220–226.
  28. Ladopoulos T, Zand R, Shahjouei S, et al. COVID-19: neuroimaging features of a pandemic [published online ahead of print January 9, 2021]. *J Neuroimaging.* doi: 10.1111/jon.12819.
  29. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004 Mar;35(3):664–70. doi: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26. Epub 2004 Feb 19. PMID: 14976332.
  30. Mowla A, Shakibajahromi B, Shahjouei S, Borhani-Haghighi A, Rahimian N, Baharvahdat H, Naderi S, Khorvash F, Altafi D, Ebrahimzadeh SA, Farahmand G, Vaghefi Far A, Sharma VK, Neshin SAS, Tsivgoulis G, Zand R. Cerebral venous sinus thrombosis associated with SARS-CoV-2; a multinational case series. *J Neurol Sci.* 2020 Dec 15;419:117183. doi: 10.1016/j.jns.2020.117183.
  31. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertoletti L, Douplat M, Dargaud Y, Grange C, Lobbes H, Provencher S, Lega JC. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.* 2021 Oct;76(10):970–979. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020–215383.
  32. Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M., Dehkharghani S., Yaghi S., et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Aug; 41(8):1370–1376. doi: 10.3174/ajnr.A6644.
  33. Nwajei F, Anand P, Abdalkader M, Andreu Arasa VC, Aparicio HJ, Behbahani S, Curiale G, Daneshmand A, Dasenbrock H, Mayo T, Mian A, Nguyen T, Ong C, Romero JR, Sakai O, Takahashi C, Cervantes-Arslanian AM. Cerebral Venous Sinus Thromboses in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Three Cases and a Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Dec;29(12):105412. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105412. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33254367; PMCID: PMC7571902.
  34. Uversky VN, Elrashdy F, Aljadawi A, Ali SM, Khan RH, Redwan EM.

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection reaches the human nervous system: How? J Neurosci Res. 2021 Mar;99(3):750–777. doi: 10.1002/jnr.24752. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33217763; PMCID: PMC7753416.

35. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М., Черняев А. Л., Мишнев О. Д., Крупнов Н. М., Калинин Д. В. Под общей ред. О. В. Зайратьянца. — Москва, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. — 140 с., ил.



# ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СМА, КОТОРЫЙ МОЖНО ПРИНИМАТЬ НА ДОМУ<sup>a,1-3</sup>



**>450 пациентов**  
от 2 мес. до 60 лет  
приняли участие  
в исследованиях<sup>3</sup>

## Теперь меня не остановить!

**93%**  
**61%**  
**Через 12 мес.**

составила **выживаемость** при СМА 1 типа<sup>b,1,4</sup>  
пациентов смогли **сидеть без поддержки** 5 сек. и более  
при СМА 1 типа<sup>b,c,4</sup>  
значительно **улучшилась или стабилизировалась**  
**двигательная функция** при СМА 2 и 3 типов по сравнению  
с плацебо<sup>d</sup>

**1.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврисди® (порошок для приготовления раствора для приема внутрь). Регистрационное удостоверение ЛП-0016002 от 26.11.2020. **2.** Drillon S, Risdiplam: First Approval. Drugs. 2020 Nov;80(17):1853-1858. **3.** FDA Oks First Oral Treatment for Spinal Muscular Atrophy - Medscape - Aug 07, 2020. [Электронный ресурс]. 6 ноября 2020 г. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/9535384>. **4.** Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Belzinska M, et al. FIREFISH Part 2: 24-month Efficacy and Safety of Risdiplam in Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (4126). Neurology Apr 2021; 96 (15 Supplement) 4126. Представлено на виртуальной конференции Американской Академии Неврологии (AAN), проходившей с 17 по 23 апреля 2021 г.  
\*Показания к применению: лечение спинальной мышечной атрофии (СМА) у взрослых и детей с 2 месяцев. Через 24 месяца терапии, «Шкала BSID-III (шкала развития младенцев Бейли, третья редакция), видеорегистрация, независимая оценка 2-мя экспертами. По шкале MFM-32 1.55 балла vs плацебо (95% ДИ: 0,30-2,81, p = 0,0156), RULM 1.59 балла vs плацебо (95% ДИ: 0,55-2,62, p = 0,0469).  
СМА – спинальная мышечная атрофия. FIREFISH (NCT02913482) – открытый клиническое исследование, состоящее из двух частей, по оценке безопасности, переносимости, эффективности и фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов в возрасте 2-7 месяцев со СМА 1-го типа. В первой части (n=21 пациент) исследование оценивали несколько дозоронок рисдиплама и определяли терапевтическую дозу 0,2 мг/кг для второй части (n=41 пациент).  
SUNFISH (NCT02908685) – многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, состоящее из двух частей (1 часть, n=51 пациент; 2 часть, n=180 пациентов), по оценке по оценке безопасности, переносимости, эффективности и фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов со СМА 2-го или 3-го типов в возрасте от 2 до 25 лет с разной степенью тяжести заболевания.  
Вы можете помочь в осуществлении мониторинга безопасности препаратов компании «Рош», передав сообщение о нежелательном явлении (побочном действии) или особой ситуации (случай беременности, отсутствие эффективности и др.), ассоциированном с применением препарата, в компанию АО «Рош-Москва» по телефону +7(495) 229-29-99 (офис), электронной почте [moscow.ds@roche.com](mailto:moscow.ds@roche.com) или через форму обратной связи на сайте [www.roche.ru](http://www.roche.ru).  
Информация предназначена для медицинских работников.  
M-RU-00003448 Июнь 2021



АО «Рош-Москва»  
107031, Россия, г. Москва  
Трубиня площадь, д. 2,  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел./Факс: +7 (495) 229-29-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)



Полная информация о препарате Эврисди® представлена в инструкции по медицинскому применению.  
Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Эврисди®, **отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:**  
<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/evrystdi.html>



## МИАСТЕНИЯ И COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

С. И. Дедаев<sup>1</sup>, Д. А. Тумуров<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> — ГБУЗ Городская клиническая больница № 51 ДЗМ, Московский миастенический центр, Москва, Россия

Миастения — классическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся слабостью и патологической утомляемостью скелетных мышц, связанное с выработкой антител к ряду структур нервно-мышечного синапса и самой мышцы. Ведущую роль в патогенезе данного заболевания играют антитела к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам постсинаптической мембраны скелетных мышц (АХР), содержание которых повышено в сыворотке крови в 73–88% случаев [1–4]. Большинство аутоантител к АХР представляют собой поликлональные IgG подклассов IgG1 и IgG3, преимущественно активирующие комплемент и связывающиеся с основной иммуногенной областью (MIR) альфа-субъединицы рецептора [4]. В качестве потенциального триггера патологического процесса при миастении могут выступать инфекционные факторы, такие как гепатит В и С, простой герпес, ВИЧ и некоторые другие. Также в качестве возможной причины индукции аутоиммунных расстройств рассматривался вирус Эпштейна — Барра из-за его влияния на аномальную активацию и продолжительность жизни В-лимфоцитов [3–5]. Вместе с тем, четкая связь между развитием миастении и данными инфекционными агентами не была установлена [2, 4].

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) — это заболевание, возбудителем которого является новый коронавирус 2-го типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2). Симптомы болезни могут быть различными и включают в себя лихорадку, кашель, нарушения со стороны органов дыхания, диарею, снижение обоняния и вкуса. Тяжесть заболевания варьирует от легкой, в том числе бессимптомного течения, до тяжелой. У некоторых пациентов вирус может привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) и смерти [6–12]. Цитокиновый шторм, связанный с дисрегуляцией иммунного ответа, представляет собой основной патогенетический механизм тяжелого течения COVID-19, которое включает лихорадку, кашель, одышку и пневмонию с дыхательной недостаточностью [8, 9]. SARS-CoV-2 может привести к тяжелой лимфопении, особенно к потере Т-клеток в результате апоптоза CD26 Т-клеток [9, 13]. В данной статье мы рассмотрим потенциальные патогенетические взаимосвязи COVID-19 и аутоиммунных механизмов, лежащих в основе миастении, а также обсудим особенности течения миастении при коронавирусной инфекции.

## Иммунологические механизмы взаимосвязи миастении и COVID-19

Как известно, важную роль в патогенезе миастении играет тимус. Было высказано предположение, что активность тимуса, регулирующего созревание Т-лимфоцитов, обеспечивает защиту от SARS-CoV-2 у детей путем замены Т-клеток, разрушенных в результате апоптоза, вызванного вирусом [14]. Интерес вызывает то, что тимус детей может предотвращать воспалительные повреждения, вызванные SARS-CoV-2, за счет иммуномодулирующего эффекта, опосредованного путем стимуляции регуляторных Т-клеток (T-reg), наиболее активных в ранние периоды жизни [14]. Известно, что T-reg клетки играют ключевую роль в поддержании механизмов ауто толерантности и регулировании иммунного ответа, преимущественно путем подавления эффекторных Т-клеток. Уменьшение активности T-reg с возрастом приводит к изменению контроля иммунных реакций и воспалительного процесса [14]. При многих как системных, так и органоспецифичных аутоиммунных заболеваниях был отмечен дисбаланс между провоспалительными Т-хелперами 17 (Th-17) и T-reg клетками [15]. Для миастении, как и для ряда других аутоиммунных заболеваний характерно снижение содержания T-reg и/или нарушение функции этих клеток [16]. По данным R. Liu и соавт. (2010) при экспериментальной аутоиммунной миастении T-reg подавляли аутореактивные Т- и В-клетки, уменьшали мышечную слабость и снижали содержание циркулирующих антител к АХР [16]. Также было продемонстрировано, что для миастении характерно нарушение T-reg-опосредованного угнетения функции эффекторных Т-клеток. Подавление Т-клеток при миастении отмечается при введении T-reg, полученных от здоровых доноров, что потенциально открывает новые терапевтические возможности [17].

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 также наблюдается более значительное снижение количества T-reg по сравнению с пациентами, имеющими легкую и умеренную степень поражения [18]. Было показано, что в материале, полученном при бронхоальвеолярном лаваже у тяжелых пациентов с COVID-19, отмечается снижение IL-2, играющего важную роль в поддержании количества T-reg *in vivo* [19]. При тяжелом течении коронавирусной инфекции наблюдается повышенный уровень растворимого IL-2R (CD25), который может влиять на биодоступность IL-2, что дополнительно усиливает апоптоз T-reg клеток [20]. В работе D. E. Gladstone и соавт. (2020) описано заметное улучшение состояния у двух пациентов с COVID-19-обусловленным ОРДС, получавших аллогенные T-reg путем периодических внутривенных инфузий [21].

Дисрегуляция иммунного ответа у пациентов с COVID-19, выражающаяся в том числе и в нарушении соотношения T-reg/Th-17, потенциально может запустить патофизиологические механизмы аутоиммунной агрессии [20].

Одним из основных цитокинов, продуцируемых Th-17 клетками является IL-17. В настоящее время появляется все больше доказательств участия IL-17 в патогенезе миастении. Было показано, что при экспериментальной миастении у животных отмечалась повышенная продукция IL-17 [22].

Известно, что биологическая активность IL-17 проявляется усилением Th1-ответа, стимулированием цитотоксической активности Т-клеток, миграции и активации нейтрофилов во время вирусной инфекции и может играть роль в развитии цитокинового шторма [17, 18, 22].

### **Клинические аспекты течения миастении и COVID-19**

К настоящему времени в литературе приведен относительно небольшой массив информации о том, как пациенты с миастенией переносят коронавирусную инфекцию. Учитывая, что эти пациенты в большинстве своем получают иммуносупрессивную терапию и в ряде случаев имеют дыхательные нарушения, можно сделать вывод о возможной предрасположенности к более тяжелому течению и большей частоте осложнений при коронавирусной инфекции у больных миастенией. Кроме того, течение миастении само по себе может имеет тенденцию к обострению на фоне каких-то инфекционных заболеваний, что также позволяет отнести таких пациентов к группе риска [2, 23–25].

Согласно опубликованным данным, пациенты с миастенией реагируют на коронавирусную инфекцию вариабельно [26–34]. В ряде случаев COVID-19 при миастении может спровоцировать развитие криза и, таким образом, способствовать развитию острой дыхательной недостаточности. Кроме того, некоторые препараты, используемые в терапии коронавирусной инфекции на ранних стадиях пандемии, в частности гидроксихлорохин и азитромицин, могут вызывать обострение миастении [2, 13, 26, 27]. На момент написания этой статьи в англоязычной литературе имеются несколько сообщений о пациентах с миастенией, переболевших новой коронавирусной инфекцией [26–34]. Самое большое количество пациентов было описано в работе Camelo-Filho и соавт. [35]. В данной работе было проанализировано 15 больных с миастенией, перенесших COVID-19, среди которых были как серопозитивные, так и серонегативные варианты заболевания. Пять пациентов имели глазную форму миастении, у остальных наблюдалась генерализованная форма с разной степенью тяжести заболевания. Во всех наблюдаемых случаях проводилась та или иная иммуносупрессивная терапия миастении. У большинства пациентов отмечалось тяжелое течение коронавирусной инфекции. Госпитализация в отделение интенсивной терапии потребовалась 87% пациентов, при этом у 73% выраженность дыхательных нарушений потребовала проведения ИВЛ. Авторами было отмечено, что инфицирование COVID-19 в большинстве случаев приводило к ухудшению течения миастении, однако при проведении стандартного для таких случаев лечения — плазмафереза и введении иммуноглобулинов,

наблюдалась хорошая динамика. Среди пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции в 30% случаев отмечался летальный исход, причем все умершие пациенты изначально не получали больших доз иммуносупрессивных препаратов. У большинства этих пациентов была глазная форма заболевания и смерть наступила в связи с причинами, не ассоциированными с ухудшением течения миастении. Зависимости тяжести течения коронавирусной инфекции или обострения миастении от того, была ли проведена тимэктомия этим пациентам или нет, выявлено не было.

### **Заключение**

Клинические особенности течения тандема таких двух состояний как миастения и коронавирусная инфекция являются переменными, сложно предсказуемы и требуют дальнейшего изучения. Современное понимание иммунологических механизмов, играющих роль при COVID-19 и взаимосвязь их с патогенезом других аутоиммунных заболеваний, в том числе миастении, быстро меняется в связи с растущим опытом. В литературе встречается гипотеза, что патофизиологический перекрест этих заболеваний реализуется через нарушение баланса T-reg/Th17, что приводит к вероятному возникновению или усилению аутоиммунного ответа при COVID-19. Высокий уровень сывороточных цитокинов у пациентов с коронавирусной инфекцией коррелирует с тяжелым течением заболевания и неблагоприятным исходом.

## Литература

1. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000 Jul;55(1):16–23.
2. Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2019 Dec; 60(6):693–9.
3. Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. 2018;517–25.
4. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016 Aug;263(8):1473–94.
5. Leis AA, Szatmary G, Ross MA, Stokic DS. West Nile virus infection and myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2014 Jan;49(1):26–9.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
7. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr;382(18):1708–20.
8. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May;130(5):2620–9.
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul;180(7):934–43.
10. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):767–72.
11. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020 Jun;413:116832.
12. Roe K. Explanation for COVID-19 infection neurological damage and re-activations. Vol. 67, *Transboundary and emerging diseases*. 2020. p. 1414–5.
13. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun;77(6):683–90.

14. Güneş H, Dinçer S, Acıpayam C, Yurttutan S, Özkars MY. What chances do children have against COVID-19? Is the answer hidden within the thymus? *Eur J Pediatr.* 2021 Mar;180(3):983–6.
15. Cao Y, Amezcua RA, Kleinstein SH, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoreactive T Cells from Patients with Myasthenia Gravis Are Characterized by Elevated IL-17, IFN- $\gamma$ , and GM-CSF and Diminished IL-10 Production. *J Immunol.* 2016 Mar;196(5):2075–84.
16. Liu R, Zhou Q, La Cava A, Campagnolo DI, Van Kaer L, Shi F-D. Expansion of regulatory T cells via IL-2/anti-IL-2 mAb complexes suppresses experimental myasthenia. *Eur J Immunol.* 2010 Jun;40(6):1577–89.
17. Thirupathi M, Rowin J, Ganesh B, Sheng JR, Prabhakar BS, Meriggioli MN. Impaired regulatory function in circulating CD4(+)CD25(high)CD127(low/-) T cells in patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol.* 2012 Dec;145(3):209–23.
18. Wang W, Su B, Pang L, Qiao L, Feng Y, Ouyang Y, et al. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020 Jun;17(6):650–2.
19. Kalfaoglu B, Almeida-Santos J, Tye CA, Satou Y, Ono M. T-cell dysregulation in COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jan;538:204–10.
20. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020 Jul;71(15):762–8.
21. Gladstone DE, Kim BS, Mooney K, Karaba AH, D'Alessio FR. Regulatory T Cells for Treating Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: Two Case Reports. Vol. 173, *Annals of internal medicine.* 2020. p. 852–3.
22. Xie Y, Li H, Jiang B, Li Y, Kaminski HJ, Kusner LL. Elevated plasma interleukin-17A in a subgroup of Myasthenia Gravis patients. *Cytokine.* 2016 Feb;78:44–6.
23. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schönenberger S, Bösel J, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology.* 2020 Jan;94(3): e299–313.
24. Санадзе АГ. Миастения и миастенические синдром: руководство для врачей. Москва: Литера; 2012. 256 с.
25. Roper J, Fleming ME, Long B, Koefman A. Myasthenia Gravis and Crisis: Evaluation and Management in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2017 Dec;53(6):843–53.
26. Anand P, Slama MCC, Kaku M, Ong C, Cervantes-Arslanian AM, Zhou L,

- et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2020 Aug;62(2):254–8.
27. Delly F, Syed MJ, Lisak RP, Zutshi D. Myasthenic crisis in COVID-19. Vol. 414, *Journal of the neurological sciences*. 2020. p. 116888.
  28. Huber M, Rogozinski S, Puppe W, Framme C, Höglinger G, Hufendiek K, et al. Postinfectious Onset of Myasthenia Gravis in a COVID-19 Patient. Vol. 11, *Frontiers in neurology*. 2020. p. 576153.
  29. Rein N, Haham N, Orenbuch-Harroch E, Romain M, Argov Z, Vaknin-Dembinsky A, et al. Description of 3 patients with myasthenia gravis and COVID-19. *J Neurol Sci*. 2020 Oct;417:117053.
  30. Hübers A, Lascano AM, Lalive PH. Management of patients with generalised myasthenia gravis and COVID-19: four case reports. Vol. 91, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. England; 2020. p. 1124–5.
  31. Singh S, Govindarajan R. COVID-19 and generalized Myasthenia Gravis exacerbation: A case report. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Sep;196:106045.
  32. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. Vol. 173, *Annals of internal medicine*. 2020. p. 1027–8.
  33. Salik I, Rodhouse HB, Barst S. Myasthenic crisis in the setting of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Vol. 67, *Journal of clinical anesthesia*. 2020. p. 110001.
  34. Scopelliti G, Osio M, Arquati M, Pantoni L. Respiratory dysfunction as first presentation of myasthenia gravis misdiagnosed as COVID-19. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2020 Dec;41(12):3419–21.
  35. Camelo-Filho AE, Silva AMS, Estephan EP, Zambon AA, Mendonça RH, Souza PVS, et al. Myasthenia Gravis and COVID-19: Clinical Characteristics and Outcomes. *Front Neurol*. 2020;11:1053.

# СПИПРАЗА СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ И СТАБИЛИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СМА<sup>3</sup>

**Лорен**  
возраст 20 лет

СМА III типа  
Получает терапию препаратом СПИПРАЗА

## РАСКРОЙТЕ ИХ ВНУТРЕННИЙ ПОТЕНЦИАЛ СО СПИПРАЗОЙ

 **СПИПРАЗА** ▼  
(Нусинерсен) раствор для интратектального введения 2,4 мг/мл (12 мг/5 мл)

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СПИПРАЗЫ.

**Регистрационный номер:** ЛП-005730. **Торговое наименование:** Спипраза. **МНН:** нусинерсен. **Лекарственная форма:** раствор для интратектального введения. **Фармакотерапевтическая группа:** Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы. **Показания к применению:** Препарат Спипраза показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ. **Меры предосторожности при применении:** Процедура люмбальной пункции сопровождается риском возникновения нежелательных реакций, таких как, головная боль, боль в спине, рвота. Могут быть использованы визуализационные техники для облегчения интратектального введения препарата Спипраза пациентам со сколиозом. При наличии клинических показаний, рекомендуется выполнять лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателя свертываемости крови перед введением препарата Спипраза. При наличии клинических показаний, рекомендуется выполнять количественное определение белка в моче (предпочтительно в первой утренней порции мочи). Преимуществом и риском лечения нусинерсеном пациентов с вентрилоперитонеальным шунтом в настоящее время неизвестно. **Способ применения и дозы:** Препарат Спипраза предназначен для интратектального введения. Рекомендованная доза составляет 12 мг (5 мл). Следует начинать терапию препаратом Спипраза как можно раньше после постановки диагноза. Режим введения: в первый день лечения (день 0), в день 14, 28, 63. Далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца. В случае задержки или пропуска введения дозы препарат Спипраза следует ввести как можно ранее, при этом интервал между дозами должен быть не менее 14 дней; далее следует продолжить введение с назначенной частотой. Инструкции по приготовлению и введению дозы: 1. Необходимо визуально оценить состояние раствора до использования. Использовать можно только прозрачные и бесцветные растворы, не содержащие никаких частиц. Использовать внешние фильтры не требуется. 2. Приготовление и введение препарата Спипраза должны осуществляться в асептических условиях. 3. Перед введением флакон следует достать из холодильника и согреть до комнатной температуры, не прибегая к внешним источникам тепла. 4. Если флакон не был открыт и раствор не использовался, флакон может быть возвращен в холодильник. После извлечения из холодильника и картонной пачки флакон может храниться

при температуре не выше 25 °С в течение не более 30 ч. 5. Непосредственно перед введением, центр пробки флакона протыкают иглой шприца и извлекают требуемый объем раствора. Раствор не следует разводить. В случае, если раствор не использовался в течение 6 ч после его набора в шприц, раствор следует утилизировать. 6. Для введения препарата Спипраза может потребоваться седация, если это показано на основании клинического состояния пациента. 7. Можно рассмотреть вопрос о применении ультразвукового (или иного визуализационного) контроля при интратектальном введении препарата Спипраза, в особенности в более ранних возрастных группах и у пациентов со сколиозом. 8. Перед введением препарата Спипраза рекомендуется извлечь объем ЦСЖ, эквивалентный вводимому объему препарата Спипраза. 9. Препарат Спипраза вводится интратектально болюсно на протяжении 1-3 минут с помощью иглы для спинальной анестезии. Не допускается проводить инъекцию в тех участках кожи, где имеются признаки инфекционного или воспалительного процесса. 10. Любое неиспользованное содержимое флакона следует утилизировать. **Побочное действие.** Нежелательные реакции, связанные с люмбальной пункцией, зарегистрированные в исследовании CS4 (поздняя манифестация СМА), наблюдавшиеся с частотой как минимум на 5% выше у пациентов, получавших препарат Спипраза, по сравнению с пациентами из контрольной группы, получавшими плацебо: головная боль, рвота, боль в спине. В пострегистрационном периоде наблюдались серьезные инфекции, например, менингит. Имелись сообщения о случаях гидроцефалии. Частота возникновения подобных реакций неизвестна. **Условия хранения:** При температуре 2-8 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света. Не замораживать. Допускается хранение в оригинальной упаковке (флакон в пачке) при температуре не выше 30 °С в течение не более 14 дней. В случае неиспользования в течение этих 14 дней повторное хранение при температуре 2-8 °С не допускается. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. **Держатель (владелец) регистрационного удостоверения:** Биоген Айдек Лимитед, Великобритания. **Организация, уполномоченная держателем (владелец) РУ принимать сведения о рекламациях, нежелательных лекарственных реакциях и предоставлять потребителям дополнительные данные о препарате:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614 г. Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2. Тел.: +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58

▼ Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальную систему отчетности. Чтобы сообщить о проблемах безопасности, обратиться в ООО «Джонсон & Джонсон» или обратиться к действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Фотографии приведены исключительно в качестве иллюстрации и отражают результаты, достигнутые у конкретных пациентов. Индивидуальные результаты могут отличаться.

**Инструкцию по применению препарата СПИПРАЗА Вы можете получить у представителя компании ООО «Джонсон & Джонсон».**

1. Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Спипраза (МНН: нусинерсен), раствор для интратектального введения, ЛП-005730 от 03.06.2021
  2. Q4 & Full Year 2019 Biogen 2020, <https://investors.biogen.com/static-files/ce31ee88-8862-4bec-a63f-77c0fd6e15a1>
  3. Hagenacker T, et al. Nusinersen in Adults With Spinal Muscular Atrophy. *Lancet* 2020; 4:317-25.
- A Non-Interventional, Multicentre, Observational Cohort Study. *Lancet* 2020; 4:317-25.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников  
Дата выпуска: сентябрь 2021

CP-182937

  
Biogen janssen  
pharmaceutical companies  
a Johnson & Johnson

Организация, принимающая претензии потребителей:  
ООО «Джонсон & Джонсон»,  
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2.  
Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58

# НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ И ТАКТИКА ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О. В. Быкова<sup>1,2</sup>, Ю. А. Климов<sup>1,2</sup>, С. В. Тихонов<sup>1,2</sup>, М. В. Лалабекова<sup>1,2</sup>,  
С. С. Дарьина<sup>1,2</sup>, Т. Т. Батышева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — ГБУЗ Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗМ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

## Введение

Достаточно долго считалось, что дети практически не восприимчивы к COVID-19, или болеют, но легко, и что 90% заболевших педиатрического возраста переносят болезнь либо бессимптомно, либо в очень мягкой форме. Строились различные предположения об особенностях иммунной системы ребенка, о незрелости механизмов запуска «цитокинового шторма», о сравнительно небольшом количестве рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2), способствующих внедрению вируса в клетки (Методические рекомендации, 2020).

Даже когда появились первые статьи, описывающие тяжелые манифестные формы COVID-19 у детей, которые, как правило, характеризовались развитием мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C), напоминающего по описаниям ранее известные болезнь Кавасаки, синдром токсического шока и гематофагоцитарный синдром (синдром активации макрофагов, MAS), сохранялось убеждение о том, что случаи эти крайне редки (Brodin P., 2020).

Позже, ВОЗ опубликовала требования к диагностике этого синдрома и назвала его MIS-C — multisystem inflammatory syndrome in children — мультисистемный воспалительный синдром у детей (WHO, 2020).

В результате анализа клинических проявлений и лабораторных данных, исследователи определили **три класса MIS-C, ассоциированных с SARS-CoV-2:**

- Класс I (35,6%) сопровождается полисистемным поражением организма и шоком с повышением уровня маркеров воспаления. У почти половины пациентов было отмечено поражение шести и более систем органов, наиболее часто — сердечно-сосудистой и ЖКТ;
- Класс II (29,6%) характеризуется респираторными симптомами, типичными для COVID-19 — кашлем, одышкой, пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом. Смертность в этой группе оказалась наибольшей — 5,3% по сравнению с 0,5% для первого класса и 0,0% — для третьего;
- Класс III (34,7%) сопровождается частыми проявлениями со стороны кожных покровов. Эти пациенты наиболее часто отвечают всем кри-

териям болезни Kawasaki и реже имеют сопутствующие заболевания и осложнения (Ji L. et al., 2020).

Чаще всего при MIS-C наблюдается поражение сердечно-сосудистой системы (в 71–100% случаев), проявляющееся как миокардит, вазогенный шок, инфаркт миокарда, дилатация или аневризма коронарных артерий, аритмия, что и обуславливает высокий риск смерти. На втором месте (82–87%) — поражение ЖКТ (диарея, рвота, симптоматика «острого живота»), и третье место занимают кожные проявления (69–73%) — различные по морфологии сыпи, конъюнктивит. Также описаны поражения органов дыхания (развитие ОРДС), нервной системы, почек (Esposito S. et al., 2021).

Наиболее характерные признаки MIS-C — продолжительная лихорадка (три дня и более), воспаление и шок. Все педиатрические пациенты, госпитализированные с предполагаемым диагнозом MIS-C, должны рассматриваться как подозрительные на ассоциацию с COVID-19 (<https://services.aap.org/>).

Исследования 2021 года показали, что связанный с COVID-19 мультисистемный воспалительный синдром у детей может проявляться неврологическими симптомами. Был проведен метаанализ публикаций PubMed, Google Scholar, Embase, Cochrane и SCOPUS для опубликованных статей на английском языке с 1 декабря 2019 года по 28 февраля 2021 года. В этом систематическом обзоре и метаанализе было проанализировано 15 опубликованных исследований MIS-C с участием в общей сложности 785 пациентов.

Неврологические проявления у пациентов с MIS-C были обнаружены в 27,1% случаев. Мы обнаружили, что у 27% развились головные боли, у 17,1% развился менингизм/менингит и у 7,6% развилась энцефалопатия. Менее частыми неврологическими проявлениями MIS-C являются anosmia, судороги, атаксия, парезы проксимальных мышц и бульбарные нарушения. Характерной особенностью нейровизуализации для пациентов с MIS-C оказались изменения МР-сигнала в области мозолистого тела (Schober M. E. et al., 2021).

Однако, тяжёлое течение COVID-19 у детей — это не только развитие системных воспалительных синдромов. Это также и осложнения в виде тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью. Уже выделены две возрастные группы детей, у которых COVID-19 потенциально может протекать тяжело: дети первого года жизни и подростки старше 14 лет. Кроме того, всегда надо сохранять настороженность в отношении детей с сопутствующими хроническими заболеваниями и коморбидной патологией. Особую группу риска составляют дети с аутоиммунными, онкологическими и гематологическими заболеваниями, которые находятся по жизненным показаниям на иммуносупрессивной терапии (Зверева Н. Н. и др. 2020).

## Долгосрочные последствия коронавирусной инфекции у детей и подростков

По оценкам специалистов, примерно 10–20% взрослых пациентов, перенесших COVID-19, сообщают о плохом самочувствии и неполном выздоровлении в течение > 3 недель после болезни, а 1–3% — после 12 недель. Многие больные выписываются из стационаров задолго до полного исчезновения жалоб. В группе из 384 человек, исследованных S. Mandal и соавт. (средний возраст 59,9 года, 66% с сопутствующими заболеваниями), в течение 90 дней (в среднем) от начала заболевания 53% людей сообщали об одышке, 34% о кашле, 69% об усталости, а 14,6% имели депрессию (Mandal S. et al., 2020).

Важно отметить, что взрослые больные, у которых была диагностирована легкая форма заболевания и не было сопутствующих заболеваний, также испытывали длительные недомогания после заражения SARS-CoV-2. В телефонном опросе, проведенном в США среди взрослых с лабораторно подтвержденной инфекцией и амбулаторным лечением COVID-19, до 35% людей сообщили, что в течение 2–3 недель после выполнения тестирования на COVID-19 они все еще не вернулись к своему обычному состоянию здоровья. То есть, среди ранее здоровых людей в возрасте 18–34 лет каждый пятый не вернулся к нормальному состоянию здоровья за это время (Greenhalgh T. et al., 2020).

Отсроченные симптомы, о которых сообщают пациенты после острой инфекции, очень разные и включают как общие симптомы (лихорадка, боль, утомляемость), симптомы со стороны дыхательной системы (кашель, одышка), со стороны сердечно-сосудистой системы (сдавливание и боль в грудной клетке, сердцебиение), со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, диарея, нарушения аппетита, включая анорексию), со стороны опорно-двигательного аппарата (боль в мышцах, суставах), со стороны органов чувств (нарушения восприятия звука, запаха и вкуса), кожные (сыпь), так и неврологические и психиатрические симптомы (нейрокогнитивные расстройства, головные боли, нарушения сна и настроения, симптомы периферической невропатии, головокружение) (Tenforde M. W. et al., 2020). Также наблюдались расстройства системы свертывания и метаболические нарушения, такие как трудности достижения контроля сахарного диабета. Зафиксированы документально подтвержденные последствия инфекции SARS-CoV-2, такие как миокардит и сердечно-сосудистая недостаточность, аритмии и тромботические осложнения (Ladds E. et al., 2020).

Такие же симптомы со стороны дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата, нервной и других систем были описаны также при инфекциях, вызванных другими коронавирусами, вызывающими тяжелые инфекции (SARS и MERS). Причина сохраняющихся симптомов неизвестна, но, вероятно, связа-

на с несколькими различными патофизиологическими механизмами, включая воспалительную реакцию с компонентом васкулита (Callard F., 2021).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) в соглашении с Scottish Intercollegiate Guidelines Network и The Royal College of General Practitioners в своих рекомендациях 30 октября 2020 года описал следующие формы COVID-19 (NICE guideline 2020):

1) **острый COVID-19** (acute COVID-19) — жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью до 4 недель;

2) **продолжающийся симптоматический COVID-19** (ongoing symptomatic COVID-19) — жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью от 4 до 12 недель;

3) **постковидный синдром** (post-COVID-19 syndrome) — жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19 и длятся > 12 недель и не являются результатом другого диагноза.

Со временем мы видим все больше пациентов, в том числе, 12–15% больных педиатрического возраста, выздоровевших от COVID-19, у кого сохраняются длительные, возможно, пожизненные осложнения этой инфекции. Очевидно, что у нас пока нет надлежащих данных о долгосрочном наблюдении, но становятся ясными некоторые тенденции, которые важны для нас при оказании реабилитационной помощи.

У детей и подростков именно отдаленные последствия коронавирусной инфекции должны стать точкой приложения реабилитационной помощи. Согласно предварительным результатам проведенного в 2020 году исследования московских детей, перенесших COVID-19, из 87 проанализированных пациентов в возрасте от 0 до 18 лет половина (49%) страдали синдромом утомляемости после перенесенной вирусной болезни, у 35% были диагностированы расстройства вегетативной нервной системы и астенический синдром, 14% страдали головными болями напряжения (Климов Ю. А., 2020).

G93.3 — синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции выделен Международной классификации болезней 10-го пересмотра среди других астенических состояний (<https://mkb10.su/>).

Врачам хорошо известна структура вирусов, провоцирующих это заболевание: на 65 – 90% в ней представлены вирусы гриппа и парагриппа, аденовирусы и респираторно-синцитиальный вирус. В половине случаев (52%) педиатры имеют дело с вирусной моноинфекцией, в 36% выявляется ассоциация из двух (и более) вирусов (Авезова Г. С., Косимова С. М., 2017). Сегодня в этот перечень необходимо добавить коронавирусную инфекцию, как изолированную, так и ассоциированную с другими возбудителями ОРВИ.

У каждого ребенка, в зависимости от возбудителя, а также возраста и состояния иммунной системы пациента, ОРВИ протекает по-разному, и нередко ситуации, когда на смену катаральным явлениям приходит иная клиническая

картина — астенический синдром, проявления которого — утомляемость, слабость, раздражительность, плаксивость — наблюдаются у 55 - 64% несовершеннолетних пациентов, перенесших вирусное заболевание (Захарова И. Н. и др., 2016).

Это вполне объяснимо: на борьбу с вирусной инфекцией организм тратит много сил и энергии. Даже при повышении температуры лишь на один градус потребность организма в энергии возрастает на 13%. Астенические расстройства значительно ухудшают качество жизни, усложняют социальную адаптацию в дошкольных и школьных учреждениях, снижают познавательную активность и нарушают толерантность к физическим нагрузкам. При этом, говоря о повышенной утомляемости, мы имеем ввиду патологическое ощущение слабости, которое не связано с какой-либо нагрузкой, может возникать в покое и не исчезает после отдыха. Таким образом, астения — это общая реакция организма на любое состояние, угрожающее истощением энергетических ресурсов (Котова О. В., Акарачкова Е. С., 2016).

#### ***Постинфекционный астенический синдром:***

- возникает в результате перенесенного заболевания инфекционного характера;
- первые симптомы появляются через 1–2 недели после инфекционной болезни и сохраняются в течение 1–2 месяцев;
- в клинике астенического синдрома преобладают: общее утомление, усталость, усиливающаяся при физических нагрузках, слабость, раздражительность, нарушение сна, беспокойство, напряжение, трудности с концентрацией внимания, эмоциональная неустойчивость, обидчивость, плаксивость, вспыльчивость, капризность, впечатлительность, снижение аппетита, потливость, ощущение перебоев в сердце, нехватки воздуха, снижение порога переносимости различных раздражителей: громких звуков, яркого света, вестибулярных нагрузок.

Вполне вероятно, что в дальнейшем мы будем наблюдать еще более отдаленные постинфекционные осложнения, требующие профилактики и своевременного реабилитационного вмешательства, и чем больше информации будет собрано по результатам сегодняшних наблюдений, тем больше мы будем подготовлены к возможным отсроченным проблемам.

#### **Принципы медикаментозной терапии детей и подростков с последствиями перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19**

Ведущий патогенетический механизм развития астении связывают с нарушением функции ретикулярной формации, регулирующей активность коры и подкорковых структур, называемой также «энергетическим центром» центральной нервной системы (Захарова И. Н. и др., 2016). К другим механизмам

развития этого синдрома относят аутоинтоксикацию токсичными продуктами метаболизма, нарушение регуляции выработки и использования энергетических ресурсов на клеточном уровне. Метаболические расстройства, имеющие место при астении, приводят к гипоксии, ацидозу с последующим нарушением процессов образования и использования энергии.

В клинической практике астения может проявляться не только эмоционально-поведенческими расстройствами (эмоциональной лабильностью, неусидчивостью, чувством тревоги, раздражительностью, беспокойством, внутренним напряжением, неспособностью расслабиться и пр.), но и соматовегетативными симптомами — нарушениями терморегуляции, головными болями, потливостью, ухудшением аппетита, аритмией, лабильными показателями артериального давления, одышкой, нарушениями сна (Немкова С. А., 2016).

Длительно персистирующая астения может стать причиной обострения хронического заболевания или реинфекции. Потому это состояние, вне зависимости от причины, вызвавшей его, требует коррекции. Тактика ведения пациентов с постинфекционным астеническим синдромом предполагает комплексный подход, предусматривающий прежде всего реабилитационные мероприятия в сочетании с рациональной фармакотерапией (Marcovina S. M. et al., 2013).

Считается, что поражение нервной системы при поражении SARS-CoV-2, происходит тремя основными способами (Azim D., Nasim S., 2020):

- — гипоксия — тяжелая пневмония, вторичная по отношению к инфекции SARS-CoV-2, вызывает дыхательную недостаточность и последующую гипоксию. Хроническая системная гипоксия в конечном счете приводит к повреждению мозга. Гипоксическое состояние в сочетании с гиперкапнией, периферической вазодилатацией, анаэробным метаболизмом и накоплением токсических метаболитов индуцирует повреждение головного мозга вследствие развития невралного отека и отека головного мозга (Tu H. et al., 2020);
- — иммуноопосредованные реакции в основном связаны с феноменом, известным как цитокиновый шторм (Riphagen S. et al., 2020). Цитокиновый шторм включает в себя перепроизводство и высвобождение избыточного количества лейкоцитов и цитокинов, особенно IL-6, в кровь, чтобы помочь макроорганизму бороться с инфекцией. Обилие цитокинов и лейкоцитов, в свою очередь, вызывает повышенную активацию макрофагов, лимфоцитов и эндотелиальных клеток, что приводит к гиперактивации системы комплемента и коагуляционного каскада. Таким образом, гиперактивный иммунный ответ приводит к потенциально фатальной гиперцитокинемии и последующему диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови, что в конечном итоге чревато полиорганной недостаточностью (Mehta P. et al., 2020);

- — цереброваскулярное повреждение — повышение просветного давления сосудов головного мозга из-за связывания вируса с рецепторами АПФ2 на кровеносных сосудах также может привести к внутримозговому кровоизлиянию. Дисфункция в системе свертывания крови в таких случаях как тромбоцитопения и повышенный уровень D-димера отмечаются как факторы высокого риска внутричерепного кровоизлияния, которые часто наблюдались у тяжелобольных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 (Nile S. H. et al., 2020).

Детская и подростковая манифестация COVID-19 редко ассоциируется с тяжелым гипоксическим повреждением нервной системы, тогда как иммуноопосредованный механизм поражения органов и систем у несовершеннолетних больных выходит на первый план и может вызывать серьезные полисистемные нарушения. К ним относятся нарушение регуляции железа, проявляющееся в виде гиперферритинемии, связанной с тяжестью заболевания. Нарушение регуляции железа вызывает производство активных форм кислорода и способствует окислительному стрессу. Митохондрии являются центром клеточного окислительного гомеостаза. Кроме того, митохондрии могут циркулировать «вне клеток» в тромбоцитах без ядра, во внеклеточных пузырьках и митохондриальной ДНК, находиться во внеклеточном пространстве. Как воспалительные процессы, так и ацидоз могут привести к дисфункции митохондрий, которая в свою очередь вызовет повреждение тромбоцитов и апоптоз. Взаимодействие дисфункциональных тромбоцитов с каскадами коагуляции может усугубить процессы свертывания крови и образование тромбов.

Метод, который вирус SARS-CoV-2 использует в первую очередь для доступа к клеткам человека, предполагает взаимодействие спайковых белков, которыми покрыта поверхность вируса, с рецепторами АПФ2 на клетках человека. Когда SARS-CoV-2 захватывает эти рецепторы, уровни АПФ2 внутри клетки падают, а одной из важных функций АПФ2 является регуляция функции митохондрий.

Митохондриальная дисфункция может объяснить другие особенности COVID-19. Например, с возрастом митохондриальная функция физиологически снижается, также усиливают митохондриальную дисфункцию такие заболевания, как сахарный диабет, что дает понимание, почему пациенты с сахарным диабетом и в пожилом возрасте хуже переносят коронавирусную инфекцию. В ряде публикаций представлены доказательства того, что митохондриальные мутации, присутствующие в некоторых популяциях по всему миру, особенно у людей европейского, кавказского и западно-азиатского происхождения, могут иметь защитный эффект против инфекции SARS-CoV-2. Эти наблюдения могут помочь объяснить непропорциональное воздействие COVID-19 на представителей различных национальностей (Kapil Gangadhar Zirpe et al., 2020).

Терапия митохондриальных дисфункций, тем более у детей, детально не разработана. С позиций доказательной медицины считается, что эффектив-

ное лечение для этой представительной группы патологий отсутствует. Тем не менее, в различных странах мира используются фармакологические средства и биологически активные вещества, нацеленные на нормализацию метаболизма и обеспечение адекватной энергетике митохондрий (Студеникин В. М., Глоба О. В., 2016). Между тем, именно митохондрии могут стать новой мишенью для лечения COVID-19, что позволяет рассматривать для медикаментозной терапии COVID-ассоциированных состояний препараты метаболического действия, имеющие в основе коэнзим Q10, L-карнитин, милдронат, янтарную кислоту, диметилкобутьлфосфонилдиметилат, меглюмина натрия сукцинат, цитохром С, фолиевую кислоту, L-аргинин, альфа-токоферол, аскорбиновую кислоты и другие, в том числе комплексные лекарственные средства (Сухоруков В. С., 2007).

Учитывая основные механизмы коронавирусного повреждения, в частности, нервной системы, очевидно, что лекарственные средства, увеличивающие энергетический ресурс клеток, должны достигать оптимального эффекта в комплексном взаимодействии с препаратами противовоспалительного и нейротрофического действия.

### Механизм действия препарата траумель С

Комплексные, исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что его эффект основан на тонкой и комплексной регуляции острого локального воспалительного процесса, что приводит к купированию локального воспаления и боли и восстановлению пораженных тканей (Смакотнин Я. Ю., 2016). В процессе изучения механизма действия траумель С экспрессия генов была продемонстрирована как в фазе воспаления, так и **в фазе разрешения воспаления**. Траумель С снижает концентрацию провоспалительных цитокинов ранней стадии воспаления — ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 и при этом не способен активировать их; повышает секрецию TGF- $\beta$  предположительно за счет экспрессии Т-лимфоцитов. Хотя в условиях *in vivo* траумель С достоверно ингибирует острое воспаление, исследования *in vitro* показали, что при этом он (в самой высокой концентрации, достигаемой при местных инъекциях) не влияет на функции гранулоцитов и агрегацию тромбоцитов, что сохраняет уровень защитных функций и гомеостаза указанных клеток. Согласно исследованиям, траумель С сопоставим по клинической эффективности с диклофенаком (González de Vega C. et al., 2012; Orizola A. J., Vargas F., 2007; Schneider C. et al., 2005). Однако, в отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) траумель С не блокирует ЦОГ-2, не вызывая характерные для НПВС нежелательные реакции со стороны слизистых, а также не влияет на PgE2, который необходим для переключения фазы воспаления на фазу разрешения, способствуя своевременному прекращению острой фазы, предотвращая затяжное течение и хронизацию воспалительных процессов.

Компоненты препарата положительно влияют на процессы в тканях, участвующие в формировании и устранении отека, что также ускоряет восстановление тканей и купирование локальных симптомов воспаления, однако надо учитывать, что противовоспалительный эффект должен быть подкреплен 3–4-недельным приемом препарата в терапевтических дозах. При наличии нарушений обоняния и вкуса этот препарат может сочетаться с эндоназальным введением эуфорбиум композитум назентропфен С, оказывающим местное противовирусное действие, при наличии вегетативной дисфункции с нарушениями терморегуляции, при астении с выраженной эмоциональной лабильностью и нарушениями сна, траумель С у детей старше 3 лет может быть назначен в комплексе с препаратами нервохель и энгистол (Заваденко Н. Н., 2020). Нервохель, в свою очередь, по данным как зарубежных, так и отечественных исследований, проведенных у пациентов с эмоциональными расстройствами, показал эффективность в терапии эмоциональных расстройств, как у взрослых, так и детей, сравнимую с эффективностью аллопатических транквилизаторов (лоразепам) и анксиолитиков (аминофенилмасляная кислота) (van den Meerschaut L., Sunder A., 2009; Хачатрян Л. Г. и др., 2016).

Таким образом, наиболее частым неврологическим осложнением коронавирусной инфекции у детей является постинфекционная астения — синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции, алгоритм подходов к коррекции которой можно предложить следующий:

- контроль коморбидности и терапия сопутствующих патологий, включая алиментарный дефицит;
- поэтапная физическая реабилитация и социальная активация;
- медикаментозная терапия;
- коррекция митохондриальной дисфункции;
- таргетная нейротрофическая терапия;
- компенсация психоэмоциональных нарушений и нормализация сна;
- контроль воспалительных и болевых синдромов.

При этом, биорегуляционная терапия может рассматриваться как в комплексной терапии астенического синдрома, так и быть оптимальной альтернативой аллопатическим препаратам, по эффективности и рискам побочных эффектов, учитывая массивность всей проводимой терапии лечения COVID-19 и его последствий.

## Литература

1. Авезова Г. С., Косимова С. М. Часто болеющие дети: распространенность и факторы риска // *European Research*. 2017, 5 (28), с. 79–80.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 2020.
3. Заваденко Н. Н. Тревожные расстройства в практике педиатра и детского невролога // *РМЖ*. № 8 от 30.04.2020.
4. Захарова И. Н., Мумладзе Э. Б., Творогова Т. М., Пшеничникова И. И. Астенический синдром в практике педиатра // *Медицинский Совет*. № 16, 2016, с. 124–130.
5. Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А., Ртищев А. Ю. и др. Коронавирусная инфекция у детей // *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (2): 270–278.
6. Котова О. В., Акарачкова Е. С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача // *РМЖ*. № 13, 2016, с. 824–829.
7. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. <https://mkb10.su/>.
8. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». Версия 1 (24.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. <https://static-3.rosminzdrav.ru/>
9. Немкова С. А. Современные принципы лечения постинфекционных астенических состояний у детей // *РМЖ*. № 6, 2016, с. 368–372.
10. Смакотнин Я. Ю. Применение комплексных антигемотоксических препаратов как альтернативный способ лечения спортивных травм // *Регулярные выпуски «РМЖ»*. № 20 от 01.12.2016, стр. 1367–1374.
11. Студеникин В. М., Пак Л. А., Балканская С. В., Шелковский В. И., Турсунхужаева С. Ш. Пептидные биорегуляторы и их применение: от неонатологии до геронтологии / Тематический архив 5–2' 2010.
12. Сухоруков В. С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // *Рациональная фармакотерапия*. 2007. № 2. С. 40–47.
13. Хачатрян Л. Г., Быкова О. В., Никитина Е. Д., Касанабе Е. В. Способы коррекции невротических проявлений у детей // *РМЖ*. 2016. № 24. С. 1634–1638
14. Azim D., Nazim S., Kumar S., et al. (June 24, 2020) Neurological Consequences of 2019n CoV Infection: A Comprehensive Literature Review. *Cureus* 12 (6): e 8 7 9 0. DOI 1 0. 7 7 5 9 / cureus. 8 7 9.
15. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatrica*, 25 March 2020. <https://doi.org/10.1111/apa.15271>.

16. Callard F, Perego E.: How and why patients made Long Covid. *Soc. Sci. Med.*, 2021; 268: 113 426. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113 426
17. González de Vega C, González J, on behalf of Traumeel Acute Ankle Sprain Spain Study (TAASS) Investigators. A randomized, controlled, multicenter study on the effectiveness of Traumeel (Ointment and Gel) in terms of pain reduction and function improvement compared with diclofenac gel in acute ankle sprain. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(Suppl III): Abstract [SAT0423].
18. Greenhalgh T, Knight M., A'Court C. и соавт.: Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*, 2020; 370: m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
19. <https://www.who.int/>
20. <https://services.aap.org/>
21. Ji L., Chao S., Wang Y. et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World Journal of Pediatrics*, 16 March 2020:1–4. doi: 10.1007/s12519-020-00356-2. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32180140/>
22. Kapil Gangadhar Zirpe, Subhal Dixit, Atul Prabhakar Kulkarni, Harsh Sapra, Gaurav Kakkar, Rahul Gupta, Atma Ram Bansal, Arun Garg, Santosh Kumar Dash, Anil Gurnani, Azizullah Khan, Khalid Ismail Khatib, Pandurang Reddy Mare Pathophysiological Mechanisms and Neurological Manifestations in COVID-19 *Indian J Crit Care Med.* 2020 Oct;24(10):975–980. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23592.
23. Ladds E., Rushforth A., Wieringa S. и соавт.: Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv. Res.*, 2020; 20: 1144. doi: 10.1186/s12913-020-06001-y.
24. Lodewijk van den Meerschaut and Andrea Sunder. The Homeopathic Preparation *Nervoheel N* can Offer an Alternative to Lorazepam Therapy for Mild Nervous Disorders. *eCAM* 2009;6(4)507–515 doi:10.1093/ecam/nem144
25. Ma Y-L, Xia S-Y, Wang Min et al. Clinical Features of Children With SARS-CoV-2 Infection: An Analysis of 115 Cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020 Apr; 22(4): 290–293.
26. Mandal S., Barnett J., Brill S. E. и соавт.; ARC Study Group. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*, 2020. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
27. NICE: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. data publikacji na stronie 18.12.2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
28. Orizola AJ, Vargas F. The efficacy of Traumeel S versus diclofenac and placebo

- ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Med Exerc* 2007;39(5 Suppl): S79, abstract 858
29. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23; 395: 1607–08. doi: 10.1016/S0140–6736(20)31094–1.
  30. Shekerdemian L., Mahmood N., Wolfe K. et al. Characteristics and Outcomes of Children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. 2020 May 11. doi: 10.1001/ jamapediatrics.2020.1948.
  31. Schober, Michelle E.; Pavia, Andrew T.; Bohnsack, John F. Neurologic Manifestations of COVID-19 in Children: Emerging Pathophysiologic Insights, *Pediatric Critical Care Medicine*: July 2021 — Volume 22 — Issue 7 — p 655–661 doi: 10.1097/PCC.0000000000002774
  32. Schneider C, Klein P, Stolt P, Oberbaum M. A homeopathic ointment preparation compared with 1% diclofenac gel for acute symptomatic treatment of tendinopathy. *Explore* 2005;1(6):446–452
  33. Sinha I. P., Harwood R., Semple M. G. et al. COVID-19 infection in children. *The Lancet. Respiratory Medicine*. May 2020; 8 (5): 446–447. [https://doi.org/10.1016/S2213–2600\(20\)30152–1](https://doi.org/10.1016/S2213–2600(20)30152–1). Available at: <https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213–2600%2820%2930152–1/fulltext>
  34. Tenforde M. W., Kim S. S., Lindsell C. J. и соавт.: Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2020; 69: 993–998. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>.
  35. Varghese L., Zachariah P., Vargas C. et al. Epidemiology and Clinical Features of Human Coronaviruses in the Pediatric Population. *Journal of the Pediatric*.

# Заметь! Заподозри! Исключи!

ЧТОБЫ НЕВИДИМАЯ БОЛЕЗНЬ НЕ ОСТАЛАСЬ НЕЗАМЕЧЕННОЙ, задайте пациентам с жалобами на мышечную слабость следующие вопросы:

1

Присутствует ли у пациента хотя бы один из следующих симптомов, указывающих на медленно прогрессирующую мышечную слабость плечевого пояса?

- Трудности во время мытья головы
- Трудности при подъеме различных предметов на уровень выше головы

2

Есть ли у пациента хотя бы один из симптомов, указывающих на слабость мышц диафрагмы?

- Утренние головные боли
- Эпизоды головокружения в течение дня
- Нарушения сна
- Нарушения дыхания в положении лежа

3

Присутствует ли у пациента хотя бы один из следующих симптомов, указывающих на медленно прогрессирующую мышечную слабость в тазовом поясе?

- Трудности при подъеме по лестнице
- Трудности при попытке встать из положения сидя
- Трудности при подъеме из положения лежа
- Походка вразвалку

4

Наблюдается ли повышение уровня КФК?

Узнайте больше на  
[DOCSFERA.RU](http://DOCSFERA.RU)



При положительном ответе хотя бы на два из четырех вопросов, пожалуйста, направьте пациента к врачу-генетику или позвоните на горячую линию для уточнения лабораторий, проводящих бесплатную диагностику **8 (800) 100-24-94**.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

1. Dubrovsky A., Corderi J., Karasarides T., Taratuto A. L.  
Pompe disease, the must-not-miss diagnosis: A report of 3 patients.  
Muscle Nerve. 2013. Apr; 47 (4): 594–600.

**SANOFI GENZYME**

Представительство АО «Санofi Авентис Групп» Адрес: 125009, Москва, ул. Иверская, д.22 Тел.: 8 (495) 721-1400 • [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

# Схема терапии при суставной/мышечной боли для реабилитации пациентов, перенёсших тяжёлые ОРВИ\*

Длительность терапии зависит от динамики симптомов



## Начало терапии

### Инъекции: Траумель®С, Цельь®Т

по одной ампуле, 2-3 раза в неделю 4-5 недель<sup>1-2</sup>

## Продолжение терапии

### Переход на таблетированные формы:

Траумель®С по 1 таб. х 3 р/день не менее 4х недель<sup>4</sup>

Цельь®Т по 1 таб. х 3 р/день в течение 5-10 недель<sup>3</sup>

\*Вызванных состояниями и причинами, входящими в показания препаратов, которые указаны в инструкции по медицинскому применению.

1. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, Toresdahl BG, Rodeo SA, Casey EK, Mendias CL. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. J Bone Joint Surg Am. 2020 Jul 15;102(14):1197-1204.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель® С, Раствор для внутримышечного и околоуставного введения гомеопатический, Пер. Номер: ЛП-Н(000269)-(PF-RU).
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель® С, Таблетки для рассасывания гомеопатические, Пер. Номер: ЛП-Н(000223)-(PF-RU).
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Цельь® Т, Раствор для внутримышечного введения гомеопатический, Пер. Номер: ЛП-Н(000286)-(PF-RU).
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Цельь® Т, Таблетки для рассасывания гомеопатические, Пер. Номер: ЛП-Н(000209)-(PF-RU).

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**ГЛАВА III**  
**ВОПРОСЫ НЕЙРОПСИХИАТРИИ И КОГНИТИВНЫЕ**  
**НАРУШЕНИЯ**

# ПРОГРАММА VBM (VIRTUAL BEHAVIOURAL MEDICINE): ИЗМЕНЕНИЕ ПРАВИЛ ИГРЫ В ТЕРАПИИ НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ДЕМЕНЦИИ

**М. Фридман**

Университет Торонто, Торонто, Канада

Эта статья посвящена программе виртуальной поведенческой медицины, которую мы разработали в компании Baucrest Health Sciences в Торонто, Канада. Мы называем эту программу коротко VBM, и она меняет правила игры в лечении психоневрологических симптомов при деменции. Эта программа — плод совместной работы большого количества людей.

Программа виртуальной поведенческой медицины VBM — это совершенно новая программа, разработка которой началась до появления COVID-19. Однако, совершенно очевидно, что COVID-19 способствовал ее быстрому развитию.

Сначала хотелось бы остановиться на психоневрологических симптомах и признаках деменции. В состав психоневрологических симптомов и признаков деменции входят агитация, агрессия, бред, галлюцинации, гиперсексуальность с расторможенностью, гиперфагия. Гиперфагия на самом деле может быть очень серьезной проблемой. У нас есть пациенты с настолько сильной гиперфагией, что все время находятся в поисках еды и только и ждут время обеда в больнице, чтобы потом, расталкивая всех на своем пути, скорее добраться до еды, поэтому гиперфагия может быть очень опасным симптомом.

Я хочу дать вам определение агитации, которое я использую. Ажитация — это социально неприемлемая вербальная или двигательная активность, которая включает расхаживание, бесцельное блуждание, повторяющиеся движения и беспокойство. Наиболее полную информацию о фармакологических и нефармакологических подходах к управлению возбуждением и агрессией при деменции можно прочитать в работах Cohen-Mansfield и соавт. (1989) в *Journals of Gerontology*, а также Wolf и соавт. (2018) в журнале непрерывного образования американской академии неврологии *Continuum*.

Основными причинами направления в программу VBM служат агитация и жестокое, агрессивное поведение, такое как удары ногами, толкание, бросание вещей, плевание, царапание, хватание людей, крики, шумные звуки.

Все началось с нашего стационарного отделения поведенческой неврологии на 20 коек, которое специализируется на лечении агитации и агрессии при деменции. Однако проблема заключалась в длинном списке ожидания, который в какой-то момент времени удлинился до года. В результате мы решили запустить небольшой пилотный проект, чтобы увидеть, сможем ли мы оценить пациентов и вести их виртуально в тех условиях, в которых они находятся: в учреждениях длительного ухода, в больницах интенсивной терапии или по месту

жительства. Мы консультировали их виртуально с помощью Baycrest Sam and Ida Ross Memory Clinic. Целью проекта было понимание наших возможностей оценивать состояние больных и проводить лечение виртуально, чтобы увидеть, можно ли избежать госпитализации в отделение поведенческой неврологии. Это было сделано виртуально, так как пациентам было слишком трудно прийти в клинику памяти. Таким образом, виртуальная программа поведенческой медицины VBM была, по сути, виртуальным стационарным отделением поведенческой неврологии. Мы также разработали специальную рейтинговую шкалу для документирования тяжести психоневрологических симптомов. Несколько слов о терминологии в рейтинговой шкале. Это семибалльная шкала, от одного до семи. На первом, втором и третьем уровне это наиболее агрессивные пациенты, а более высокие числа указывают на меньшую степень тяжести.

Итак, первые три уровня — это пациенты, которые действительно нуждаются в госпитализации.

Уровень 1: пациенты нуждаются в госпитализации из-за высокого уровня физической агрессии.

Уровень 2: они нуждаются в госпитализации, но уровень их физической агрессии умеренный.

Уровень 3: они нуждаются в госпитализации, но из-за нефизического агрессивного поведения, такого как словесная агрессия.

Четвертый и пятый уровни — это пациенты, которые не настолько явно нуждаются в госпитализации, но это было бы желательно.

Уровень 4: пациенты находятся в состоянии, при котором необходимость в госпитализации неочевидна, и, похоже, им можно было бы помочь без госпитализации.

Уровень 5: они, вероятно, не нуждаются в госпитализации.

Уровень 6 означает, что у этих людей нет никаких значительных психоневрологических симптомов, и они не нуждаются в госпитализации, но все еще находятся в списке ожидания по разным причинам. Например, пациенты находятся на длительном лечении, возможно, уже чувствуют себя неплохо, но только в течение последних 1–3 недель, и поэтому медперсонал настороженно относится к тому, что больные выбывают из списка ожидания после столь небольшого периода стабильности. В этом случае мы сохраняем их в списке, следим за ними немного дольше, и, если они останутся стабильными, мы убираем их из списка.

Пациенты, набравшие 7 баллов, не нуждаются в госпитализации и могут быть исключены из списка ожидания.

Пилотный проект VBM оказался весьма успешным с точки зрения снижения потребности в госпитализации в отделение поведенческой неврологии. Фактически мы снизили число госпитализаций на 78%. Пилотный проект VBM быстро превратился в полноценную программу. Мы получили финансирование, которое позволило нам оплачивать работу секретаря и фармацевта, работающе-

го неполный рабочий день, для виртуальных обходов, которые я опишу позже. Кроме того, если в пилотном проекте VBM мы видели только пациентов, которые были направлены в стационарное отделение поведенческой неврологии, то в рамках полной программы к нам стали направлять, в том числе пациентов для наблюдения исключительно в рамках программы VBM, без направления в стационар.

Я считаю особенно важным подчеркнуть, что программа VBM включает в себя очень тесное сотрудничество с Sam and Ida Ross Memory Clinic and Behavioural Supports Ontario (BSO — Служба поведенческой поддержки Онтарио). Пациенты виртуально консультировались в клинике памяти, но сотрудничество с BSO также было очень важно, так как эта организация была задействована во множестве процессов, в том числе в направлении пациентов и информировании. BSO нацелена на нелекарственные поведенческие подходы и пропагандирует их, помогает в налаживании контактов между специалистами VBM, учреждениями длительного ухода, больницами интенсивной терапии и членами местной общины. В настоящее время, по данным на июль 2021 года, более 30 учреждений длительного ухода и больниц интенсивной терапии направляют пациентов на программу VBM, и их количество постоянно растет. Увеличивается и число индивидуальных обращений от жителей общин, в том числе из все более отдаленных мест.

Развитие программы привело к тому, что пациенты направлялись в программу VBM, но не обязательно с последующим направлением в стационар. В этой группе больных с рейтингом 1, 2 и 3 (то есть нуждающихся в госпитализации на момент вхождения в программу) на выходе из нее потребность в госпитализации снизилась с 35% до 15%, то есть более чем на 57%. Продолжительность программы зависела от тяжести состояния пациентов.

Хочется также сказать несколько слов о листе ожидания отделения поведенческой неврологии. Напомню, что до разработки VBM лист ожидания госпитализации в стационар поведенческой неврологии составлял целый год. Теперь, благодаря успеху VBM, мы практически сократили время ожидания до двух-трех месяцев, а время ожидания для участия в программе VBM теперь составляет всего около двух-трех недель.

Концепция медицинской бригады в виртуальной программе поведенческой медицины сильно отличается от концепции стационарного отделения. В стандартной модели стационарного отделения это устоявшаяся бригада: персонал, врачи, нейропсихологи, социальные работники, трудотерапевты и так далее. В модели VBM все по-другому, это подвижная команда, состав которой зависит от того, где находится пациент. Она может включать в себя персонал учреждения длительного ухода, больницы неотложной помощи или даже членов семьи пациента. Это партнерские взаимоотношения, в том числе предусматривающие взаимное обучение.

Программа VBM предусматривает также виртуальные обходы палат, подобные обходам в стационаре. В нашем отделении мы проводим обходы раз в неделю. В программе — также раз в неделю, но иногда раз в две недели, или каждые три недели, а иногда и реже, в зависимости от ситуации. Но мы всегда готовы принимать этих пациентов еженедельно, а в перерывах между посещениями мы консультируем их по электронной почте или по телефону, как если бы это было физическое стационарное отделение. У нас есть команда для проведения виртуальных обходов, в которую входят поведенческий невролог и гериатрический психиатр, медсестра, фармацевт и клинические ординаторы.

Если вы хотите разработать подобную программу, вам необходимы определенные ресурсы, например, короткое время ожидания для пациента. Вы должны быть готовы делать частые контрольные осмотры, и не реже, чем еженедельно. Вы действительно должны быть доступны в промежутках между контрольными визитами, должны иметь возможность быстро описать состояние пациента и оперативно отправить письмо по факсу команде на другом конце. Это действительно пациенты с серьезной патологией, и не должно быть никаких задержек ни с последующим наблюдением, ни с получением письменной документации им или медицинским учреждениям.

Не будем подробно описывать фармакологическое лечение, мы используем нейролептики, антиконвульсанты, антидепрессанты, ингибиторы холинэстеразы, лоразепам, клоназепам, празозин, мемантин, набилон и др. Чтобы эта программа была успешной, необходимо научиться эффективно применять соответствующие препараты.

В заключение хотелось бы отметить, что программа виртуальной поведенческой медицины VBM — это совершенно новая программа, которая фокусируется на лечении психоневрологических симптомов и деменции, особенно возбуждения и агрессии. Она подобна виртуальному нейроповеденческому отделению без стен и географических границ. VBM особенно успешна в качестве подхода, сокращающего потребность в госпитализации в специализированные нейроповеденческие отделения. Это масштабируемая модель, которая может быть принята во всем мире. Кроме того, разработка VBM началась до появления COVID-19. Однако совершенно очевидно, что COVID-19 способствовал развитию VBM.

## РАССТРОЙСТВА ЛИЧНОСТИ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ МКБ-11 И DSM-5

Г. В. Кустов<sup>1</sup>, Е. В. Зинчук<sup>1</sup>, Н. И. Войнова<sup>1</sup>, С. Б. Попова<sup>1</sup>, Р. Г. Акжигитов<sup>1</sup>,  
А. С. Аведисова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева  
ДЗМ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии  
и наркологии им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва, Россия

Согласно МКБ-10 к расстройствам личности (РЛ) относятся состояния, характеризующиеся глубоко укоренившимися моделями поведения, проявляющимися ригидными ответными реакциями на широкий диапазон личностных и социальных ситуаций, часто (но не всегда) сочетающимися с различной степенью субъективного дистресса и нарушенного социального функционирования/продуктивности (WHO, 1992).

РЛ представляют собой серьезную клиническую и социальную проблему, бремя которой, с одной стороны, определяется функциональным снижением практически во всех сферах жизнедеятельности личности, высоким риском суицидального и несуйцидального самоповреждающего поведения (Зинчук М. С. и др., 2019, 2020), а с другой, — частотой коморбидных психических, аддиктивных и соматоневрологических расстройств (Quirk S. E. et al., 2015).

В МКБ-10 (WHO, 1992), DSM-IV (Frances A. et al., 1995), а также в Секции II DSM-5 (APA, 2013) РЛ рассматриваются в качестве отдельной категории, имеющей стабильные во времени признаки, специфичные для ее конкретных подтипов. В случае выявления у отдельного пациента признаков, характерных для различных типов РЛ, в МКБ-10 предлагается останавливаться на диагнозе смешанного расстройства личности, а в DSM-IV выставлять диагноз нескольких РЛ или неуточненного РЛ. При этом рядом авторов было показано, что помимо различий локальных подходов к диагностике РЛ (несколько РЛ или смешанное/неуточненное РЛ), существует проблема гиподиагностики РЛ в целом, то есть реальная частота РЛ может в разы превосходить цифры, полученные в результатах различных исследований (Keeley J. W. et al., 2016). Более того, представленные в МКБ-10 и DSM-IV/5 категории не обладают достаточной степенью межэкспертного согласия, о чем свидетельствует высокая вероятность диагностирования отличных вариантов РЛ одному и тому же пациенту не только в разных медицинских организациях, но и в разное время в рамках одного и того же медицинского учреждения (Widiger et al., 2006).

В работах последних двух десятилетий при диагностике РЛ акцент стал закономерно смещаться с категориальной модели оценки структуры расстройств в сторону дименсиональной. Ранние попытки классифицировать РЛ таким образом включали использование «Пятифакторной модели личности» («Большая пятерка», Five factor model, FFM), «Черты личностной психопато-

логии» (Personality Psychopathology Five, PSY-5) и некоторые другие классификации нормальных и патологических личностных черт (Miller J. D., 2012). При этом, домены FFM («Нейротизм», «Экстраверсия», «Открытость опыту», «Добросовестность» и «Доброжелательность») представляли собой черты, свойственные любой гармоничной личности, а крайвые проявления этих черт, как предполагалось, соответствовали РЛ. Однако, на основании этой модели, по заключению некоторых авторов (Miller J. D., 2012; Гадисов Т. Г., Ткаченко А. А., 2020), не удалось выделить стабильные и воспроизводимые сочетания личностных черт, указывающих на наличие патологии, а также определить границу между нормой и патологией.

Несмотря на то, что в DSM-5 полностью не отказались от традиционных категорий РЛ, в секцию III «Разрабатываемые модели и инструменты оценки» была помещена так называемая гибридная альтернативная модель РЛ (АМРЛ), что стало первым шагом на пути к переходу от категориальной модели РЛ к дименсиональной. АМРЛ состоит из 4 критериев, среди которых центральное место занимают критерии нарушений личностного функционирования (А) и наличия патологических личностных черт (В) (APA, 2013). Остальные критерии указывают на ригидный паттерн ответных реакций в различных ситуациях (С), стойкость и стабильность нарушений функционирования и патологических личностных черт во времени (D), а также исключают связь симптомов с другими психическими расстройствами, экзогенными вредностями, соматоневрологическими заболеваниями и культуральным влиянием.

Критерий А включает в себя нарушение личностного функционирования как на интраперсональном, так и на экстраперсональном уровнях. Каждый из этих уровней включает в себя по 2 элемента («Идентичность» (Identity)/«Саморегуляция» (Self-direction и «Эмпатия» (Empathy)/«Интимность» (Intimacy)), которые, в свою очередь, состоят из 3 субэлементов (таб. 1). В случае выявления нарушений личностного функционирования и для определения степени их тяжести в DSM-5 рекомендуется использовать шкалу выраженности нарушений личностного функционирования (Level of Personality Functioning Scale), оценивающую каждый элемент по пятибалльной шкале: 0 — отсутствие нарушений или незначительное нарушение (little or no impairment), 1 — некоторое нарушение (some impairment), 2 — умеренное нарушение (moderate impairment), 3 — тяжелое нарушение (severe impairment), 4 — очень тяжелое нарушение (extreme impairment). В шкале содержатся подробные описания нарушений каждого элемента на различных уровнях. Диагноз РЛ устанавливается при наличии умеренных изменений в двух и более элементах. Если нарушения личностного функционирования связаны только с одним элементом, то выставляется диагноз подпорогового личностного расстройства.

**Таблица 1. Структурные элементы критерия А альтернативной модели расстройств личности DSM-5**

Уровень	Внутриличностный		Межличностный	
Элемент	Идентичность	Саморегуляция	Эмпатия	Интимность
Субэлемент	Чувство собственного «Я»	Способность к постановке реалистичных целей и их достижению	Понимание эмоций и мотивов других людей	Способность к установлению и поддержанию интимных и взаимно удовлетворяющих отношений
	Самооценка	Способность к применению конструктивных и просоциальных внутренних стандартов поведения	Понимание и принятие точки зрения других людей	Стремление и способность к поддержанию интимных отношений
	Способность регулировать свои эмоции	Способность к эффективной саморефлексии	Оценка влияния своих действий на окружающих	Способность отвечать взаимностью на поведение других людей

Согласно АМРЛ, для диагностики РЛ помимо нарушений личностного функционирования необходимо наличие хотя бы одной патологической личностной черты. В DSM-5 личностные черты характеризуются склонностью чувствовать, воспринимать, вести себя и думать относительно одинаково вне зависимости от времени или ситуации, в которых проявляется черта. В критерий В включены 25 патологических личностных черт (фасетов), объединённых в 5 больших доменов «Большой патологической пятерки»: Негативная эмоциональность/аффект, Отчуждение, Антагонизм, Дезингибиция/Расторможенность и Психотизм. При этом, если «Большая патологическая пятерка» DSM-5 соотносится с дезадаптивными вариантами «Большой пятёрки» нормальных личностных черт (Widiger T. A. et al, 2020), то объединённые в домены фасеты были выделены впервые, исходя из существующих моделей личностных черт и на основании результатов эмпирических исследований. Таким образом, представленная доменно-фасетная структура представляет собой новую иерархическую модель патологических личностных черт (APA, 2013; Krueger R. F. et al., 2011).

Таблица 2: Доменно-фасетная структура альтернативной модели расстройств личности (DSM-5)

ДОМЕНЫ и фасеты	Определение
<b>НЕГАТИВНАЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОСТЬ/АФФЕКТ (NEGATIVE AFFECTIVITY)</b>	Частое возникновение широкого спектра интенсивных негативных эмоций (напр. тревога, депрессия, вина/стыд, озабоченность, гнев), а также их проявлений на поведенческом (например, самоповреждения) и межличностном (например, зависимость) уровне.
<i>Эмоциональная лабильность (Emotional lability)</i>	Нестабильность эмоциональных переживаний и настроения; эмоции характеризуются легкостью возникновения, интенсивностью и/или несоразмерностью обстоятельствам их спровоцировавшим
<i>Тревожность (Anxiousness)</i>	Чувство нервозности, напряжения или паники, возникающее в ответ на различные ситуации; частая озабоченность по поводу негативного влияния прошлого неприятного опыта и будущих негативных последствий; настороженность и страх в отношении неопределенности; ожидание худшего
<i>Сепарационная тревога (Separation in security)</i>	Страх остаться одному в случае отвержения и/или сепарации от значимого другого из-за неуверенности в способности позаботиться о себе в физическом и эмоциональном плане
<i>Покорность (Submissiveness)</i>	Адаптация своего поведения к интересам и желаниям других, даже если они противоречат собственным интересам, нуждам и желаниям
<i>Враждебность (Hostility)</i>	Частое или постоянное чувство гнева; гнев и раздражение возникающие в ответ на незначительные обиды оскорбления; подлость, мстительность и грубость в поведении
<i>Персеверация (Perseveration)</i>	Упорство в достижении цели или в конкретном способе решения задач, даже после того, как поведение потеряло свою функциональность или эффективность; повторение одних и тех же поведенческих актов, несмотря на неудачи или причины их прекращения

<i>Депрессия (Depressivity)</i>	Чувство подавленности, печали и/или безнадежности; с ложности в переключении с этого настроения; пессимистический взгляд на будущее; постоянное чувство стыла и/или вины; низкая самооценка; суицидальные мысли и поведение
<i>Подозрительность (Suspiciousness)</i>	Ожидание и уязвимость к признакам того, что окружающие имеют злой умысел или хотят причинить вред; сомнения относительно верности и преданности окружающих; ощущение, что окружающие плохо относятся, используют и/или преследуют
<i>(-) Эмоциональная холодность (Restricted affectivity)</i>	Низкий уровень/недостаток Сниженная реакция на эмоционально насыщенное окружение; ограниченность в эмоциональном опыте и выражении эмоций; безразличие и равнодушие в ситуациях, требующих эмоционального участия
<b>ОТЧУЖДЕНИЕ (DETACHMENT)</b>	Избегание социоэмоционального опыта, в виде отказа от межличностного взаимодействия (от рутинного, повседневного общения, до поддержания дружеских и близких отношений) и ограниченность выражения и переживаний эмоциональных состояний, в частности тех, что приносят удовольствие
<i>Отстранение (Withdrawal)</i>	Предпочтение одиночеству, а не компаниям; сдержанность в общении; избегание социальной активности и контактов; сложности в инициировании социальных контактов
<i>Избегание близости (Intimacy avoidance)</i>	Избегание близких и романтических отношений, привязанностей к окружающим и интимной близости
<i>Ангедония (Anhedonia)</i>	Недостаток удовольствия от..., вовлеченности в..., энергии для получения жизненного опыта; снижение способности получать удовольствие и чем либо интересоваться
<i>Депрессия (Depressivity)</i>	См. Негативный аффект
<i>Подозрительность (Suspiciousness)</i>	См. Негативный аффект

<i>Эмоциональная холодность (Restricted affectivity)</i>	Высокий уровень/избыток См. Негативный аффект
<b>АНТАГОНИЗМ (ANTAGONISM)</b>	Поведение, приводящее к конфликтам с окружающими, включающее себя завышенную самооценку, сопровождающуюся ожиданием особого отношения, а также антипатией и бессердечием к окружающим, сопровождающимся, как безразличием к нуждам и чувствам других, так и готовностью использовать других для достижения своих целей
<i>Манипулятивность (Manipulativeness)</i>	Использование различных ухищрений для достижения влияния и контроля окружающих; достижение целей при помощи обольщения, обаяния, болтливости или заискивания
<i>Лживость (Deceitfulness)</i>	Нечестность и мошенничество; искажение информации о себе; приукрашенное или недостоверное описание событий своей жизни
<i>Мания величия (Grandiosity)</i>	Вера в собственное превосходство над окружающими и заслуженность особого отношения; эгоцентризм; вера в собственную правоту; снисходительное отношение к окружающим
<i>Поиск внимания (Attention seeking)</i>	Ангажированное поведение, направленное на привлечение внимания и становление центром внимания и восхищения других людей
<i>Бессердечие (Callousness)</i>	Безразличие к чувствам или проблемам окружающих; недостаток вины или сожаления за негативные и вредоносные последствия своих действий.
<i>Враждебность (Hostility)</i>	См. Негативный аффект
<b>ДЕЗИНГИБИЦИЯ/РАСТОРМОЖЕННОСТЬ (DISINHIBITION)</b>	Ориентированность на немедленное вознаграждение, приводит к импульсивному поведению, основанному на непосредственных чувствах, мыслях и внешних раздражителях, без учета прошлого опыта или возможных негативных последствий

<i>Безответственность (Irresponsibility)</i>	Игнорирование и невыполнение финансовых и других обязательств или обязанностей; пренебрежение и невыполнение соглашений и обещаний; небрежное отношение к чужой собственности
<i>Импульсивность (Impulsivity)</i>	Спонтанные действия в ответ на немедленные раздражители; необдуманнные сиюминутные действия без четкого плана или оценки последствий; трудности в составлении и следовании планам; нетерпение и самоповреждающее поведение в ответ эмоциональный стресс
<i>Отвлекаемость (Distractibility)</i>	Сложности в концентрации и фокусировки на текущих задачах; внимание легко переключается на внешние раздражители; сложности в поддержании ориентированного на достижении цели поведения, как при планировании, так и при выполнении задач
<i>Принятие рисков (Risk taking)</i>	Участие в опасных, рискованных и потенциально самоповреждающих действиях без необходимости и учета последствий; игнорирование предела собственных возможностей и отрицание реальной опасности; безрассудное стремление к достижению целей без учета степени риска
<i>(-) Ригидный перфекционизм (Rigid perfectionism)</i>	Стойкое стремление к тому, чтобы работа выполнялась идеально, безупречно, без ошибок и сбоев как в отношении себя, так и окружающих; скрупулезное и точное выполнение заданий, в ущерб оперативности; убежденность в единственно правильном способе выполнения обязанностей; сложности с изменением идей и/или точки зрения; акцент на деталях, организованности и порядке
<b>ПСИХОТИЗМ (PSYCHOTICISM)</b>	Проявление широкого спектра не соответствующих данной культуре, страных, эксцентричных или необычных поведенческих паттернов и особенностях когнитивной деятельности, проявляющихся как в ее процессе (например, восприятие, диссоциация), так и в содержании (например, убеждения)

<i>Необычные убеждения и опыт (Unusual beliefs and experiences)</i>	Убежденность в обладании экстрасенсорными способностями, такими как чтение мыслей, телекинез, отождествление мыслей и действий; необычные восприятие реальности, включая галлюцинаторноподобный опыт (hallucination-like experiences)
<i>Экцентричность (Eccentricity)</i>	Странное, необычное или чудаковатое поведение, внешний вид и/или речь; странное и непредсказуемое мышление; необычные и неуместные высказывания
<i>Когнитивная и перцептивная дисрегуляция (Cognitive and perceptual dysregulation)</i>	Станный и необычный процесс мышления и опыт, включающий деперсонализацию, дереализацию и диссоциативный опыт; опыт состояний между сном и бодрствованием; переживания контроля мыслей из вне (thought-control experiences)

В рамках АМРЛ были выделены такие РЛ, традиционные для ранних версий DSM, как антисоциальное, избегающее, пограничное, нарциссическое, обсессивно-компульсивное и шизотипическое РЛ, что обуславливалось необходимостью более плавного перехода к дименсиональной модели РЛ. При этом, диагноз устанавливался на основании умеренных/тяжелых нарушений личностного функционирования (Критерий А) и типичных для конкретного типа РЛ сочетаний описанных выше патологических личностных черт (Критерий В). Так, например, для обсессивно-компульсивного РЛ характерны умеренные или тяжелые нарушения двух и более элементов личностного функционирования, а также сочетание ригидного перфекционизма с двумя и более фасетами, среди которых выделяют персеверацию, избегание интимности эмоциональную холодность.

Стоит отметить, что удаление из АМРЛ шизоидного, зависимого, гистрионного и параноидного РЛ связано с чрезвычайно частым сочетанием их с другими психическими и личностными расстройствами (Morey L. C. et al., 1988; Rowiński T. et al., 2019), Так, до 90% пациентов с этими РЛ обнаруживали дополнительное коморбидное личностное расстройство (Zimmerman M. et al., 2012). Однако, исключение этих вариантов РЛ не смогло полностью решить проблему коморбидности, а только снизило ее уровень на 30% (Zimmerman M. et al., 2012). Более того, еще до официального принятия DSM-5, дименсиональная модель РЛ столкнулась с непониманием и критикой из-за ее неопределенной клинической полезности (Gunderson, 2010; Shedler et al., 2010), сложности (Lynam, Vachon, 2012; Tyrer, 2012) и необоснованного удаления четырех классических типов РЛ (Kernberg, 2012). Опираясь на эти замечания, с одной

стороны, а также учитывая все ограничения категориального подхода, с другой, в Американской психиатрической ассоциации было принято компромиссное решение. Так в Секцию II были помещены традиционные описанные в DSM-IV-TR типы РЛ, а в Секции III была представлена АМРЛ (Zachar et al., 2016). Тем не менее, результаты исследований, проведенных в последующие 10 лет, доказали клиническую и прогностическую полезность подхода, а также его возможности в правильной оценке уровня социального функционирования и подбора адекватного метода терапии (Bach, Tracy, 2021). Так, например, по сравнению с традиционными типами РЛ Критерий А гораздо точнее оценивает уровень общего функционирования, а Критерий В позволяет оценить профиль патологических личностных черт каждого конкретного пациента и подобрать оптимальные методы его лечения (Anderson, Sellbom, 2018).

При подготовке МКБ-11 была проведена ревизия базовых концепций РЛ с учётом опыта использования DSM-5. В результате из окончательной версии МКБ-11 были полностью исключены все классические типы РЛ, а для диагностики РЛ стало необходимым выявление нарушения меж- и внутриличностного функционирования, оценки степени их тяжести, а так же обозначение доминирующих патологических личностных доменов (Негативная эмоциональность/аффект (Negative Affectivity), Отстраненность (Detachment), Диссоциальность (Dissociality), Дезингибция/Расторможенность (Disinhibition) и Ананкастность (Anankastia) и Пограничный паттерн (Borderline pattern qualifier) (МКБ-11, 2021). Пограничный паттерн включает в себя 9 описанных в DSM-5 симптомов пограничного РЛ. Целесообразность его включения в классификацию широко обсуждается в литературе (Reed G. M. et al., 2018; Hopwood C. J. et al., 2019; Tyrer P. et al., 2019), т.к. он может быть описан в рамках сочетания таких доменов как Дезингибция, Диссоциальность и Негативный аффект (Mulder R. T. et al., 2020). Тем не менее его включение в модель РЛ МКБ-11, обусловлено значением «пограничных черт» для планирования психотерапевтического лечения (Bach B. et al, 2018). Таким образом, в отличие от представленной в DSM-5 АМРЛ, в МКБ-11 произошли фундаментальные изменения в классификации РЛ, в том числе в ней впервые представлена «чистая» размерная модель РЛ.

Несмотря на общность подходов в DMS-5 и МКБ-11 к проблеме РЛ, между ними существуют определенные различия. Так, в модель РЛ МКБ-11, в отличие от DSM-5, не включен домен психотизм, т.к. по мнению в МКБ данная черта по-прежнему считается проявлением расстройства шизофренического спектра, что видно на примере шизотипического расстройства. С другой стороны, в МКБ-11 отдельно выделен домен ананкастности, отсутствующий в DMS-5. Наконец, домен, характеризующий пренебрежение к правам и чувствам других людей в МКБ-11, носит название «Диссоциальность», в то время как DSM-5 использует термин «Антагонизм».

По мнению ряда авторов подходы DSM-5 и МКБ-11 к диагностике патологических личностных черт не конкурируют, а скорее дополняют друг друга. Например, домен «Ананкастность/Компульсивность» (Clark L. A. et al., 2010; Esbec E. et al., 2011) первоначально планировалось включить в АМРЛ, однако, в ходе исследований были выявлены его отрицательные взаимосвязи с доменом «Дезингибиция» (Krueger R. F. et al., 2012). Это было интерпретировано как существование различных полюсов (Дезингибиция» и «Ананкастность») одного домена, связанного с контролем (Skodol A. E., 2012), что по мнению создателей DSM-5 делает необоснованным их одновременное включение в классификацию. Создатели МКБ-11 обосновывали своё решение результатами ряда исследований, указывающих на изолированность этих двух доменов (Bach et al., 2017, 2020; Mulder et al., 2016), а также на возможность сочетания компульсивности и дезингибиции у одного и того же пациента (Chamberlain et al., 2018).

В DSM-5 домен «Психотизм» определяется чертами, характеризующимися нормальным диссоциативным опытом, а также необычным и экстравагантным мышлением и поведением (Bach et al., 2020). В МКБ-11 проявления расстройств данного домена с одной стороны связаны расстройствами шизофренического спектра, а с другой — с более тяжелым течением РЛ (Bach et al., 2018). Выделение в DSM-5 «Психотизма» имеет в своей основе не только традицию диагностики шизотипического расстройства в качестве личностного, но также подтверждается рядом исследований. Так, квазипсихотические симптомы часто встречаются не только при шизотипическом расстройстве, но также при пограничном и нарцисстическом РЛ (Bach et al., 2018). Более того, было показано, что в ряде случаев, субклинический психотический опыт, как, например, магическое мышление, связан с субъективной удовлетворённостью и психологическим благополучием (Preti A. et al., 2012).

Такими образом, гармонизация молей РЛ, представленных в DSM-5 и МКБ-10, сможет привести к лучшему пониманию структуры патологических личностных черт у пациентов с РЛ. По сравнению с классической категориальной моделью РЛ, дименсиональная модель обладает рядом преимуществ. Прежде всего она позволяет выйти из зоны диагностической неопределенности, когда большинству пациентов с РЛ выставляется диагноз смешанного/неуточнённого или диагностируются несколько РЛ одному и тому же пациенту. Дименсиональный подход позволяет выставить более точный диагноз с указанием всех необходимых патологических личностных черт, оценить их динамику и влияние на уровень функционирования конкретного пациента. Понимание уровня нарушений функционирования, выраженности патологических личностных черт способствует выявлению типичных для конкретного пациента механизмов патологической защиты и копинговых стратегий, установлению терапевтического альянса, прогнозированию приверженности пациента к терапии и уровню ответа на нее (Bach et al., 2018).

## Литература

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders — 5th Edition. Washington, DC: APA; 2013.
2. Bach B, First MB. Application of the ICD-11 classification of personality disorders. *BMC Psychiatry*. 2018 Oct 29;18(1):351. doi: 10.1186/s12888-018-1908-3
3. Bach B, Kerber A, Aluja A, Bastiaens T, Keeley JW, Claes L, ... Zimmermann J (2020). International Assessment of DSM-5 and ICD-11 Personality Disorder Traits: Toward a Common Nosology in DSM-5.1. *Psychopathology*, 53(3–4), 179–188. 10.1159/000507589
4. Bach B, Sellbom M, Kongerslev M, Simonsen E, Krueger R, & Mulder R (2017). Deriving ICD-11 personality disorder domains from dsm-5 traits: initial attempt to harmonize two diagnostic systems. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(1), 108–117. 10.1111/acps.12748
5. Bach, B., Sellbom, M., Skjernov, M., & Simonsen, E. (2018). ICD-11 and DSM-5 personality trait domains capture categorical personality disorders: Finding a common ground. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(5), 425–434. 10.1177/0004867417727867
6. Bach, Bo & Tracy, Mikaela. (2021). Clinical Utility of the AMPD: A 10th Year Anniversary Review. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*. 10.1037/per0000527
7. Bender DS, Skodol AE, First MB, Oldham JM. Module I: Structured Clinical Interview for the Level of Personality Functioning Scale. In: First MB, Skodol AE, Bender DS, Oldham JM, editors. *Structured Clinical Interview for the DSM-5 Alternative Model for Personality Disorders (SCID-AMPD)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2018.
8. Clark LA, Krueger RF. Rationale for a six-domain trait dimensional diagnostic system for personality disorder. 2010 Feb 10; Retrieved from <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/RationaleforaSix-DomainTraitDimensionalDiagnosticSystemforPersonalityDisorder.aspx>.
9. Esbec E, Echeburúa E. New criteria for personality disorders in DSM-V. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011 Jan-Feb;39(1):1–11
10. Frances A., First M. B., & Pincus, H.A. (1995). *DSM-IV guidebook*. American Psychiatric Association.
11. Gamache D, Savard C, Leclerc P, Côté A. Introducing a short self-report for the assessment of DSM-5 level of personality functioning for personality disorders: The Self and Interpersonal Functioning Scale. *Personal Disord*. 2019 Sep;10(5):438–447. doi: 10.1037/per0000335
12. Goth K, Birkhölzer M, Schmeck K. Assessment of Personality Functioning

- in Adolescents With the LoPF-Q 12–18 Self-Report Questionnaire. *J Pers Assess.* 2018;100:680–90. doi:10.1080/00223891.2018.1489258.
13. Gunderson, J. G. (2010). Commentary on “Personality traits and the classification of mental disorders: toward a more complete integration in DSM-5 and an empirical model of psychopathology”. *Personality Disorders*, 1(2), 119–122. <https://doi.org/10.1037/a0019974>
  14. Hopwood CJ, Krueger RF, Watson D, Widiger TA, Althoff RR, Ansell EB, Bach B, Bagby RM, Blais MA, Bornovalova MA, Chmielewski M, Cicero DC, Conway C, De Clercq B, De Fruyt F, Docherty AR, Eaton NR, Edens JF, Forbes MK, Forbush KT, Hengartner MP, Ivanova MY, Leising D, Lukowitsky MR, Lynam DR, Markon KE, Miller JD, Morey LC, Mullins-Sweatt SN, Ormel J, Patrick CJ, Pincus AL, Ruggero C, Samuel DB, Sellbom M, Tackett JL, Thomas KM, Trull TJ, Vachon DD, Waldman ID, Waszczuk MA, Waugh MH, Wright AGC, Yalch MM, Zald DH, Zimmermann J. Commentary on “The Challenge of Transforming the Diagnostic System of Personality Disorders”. *J PersDisord.* 2019 Feb 25:1–4. doi: 10.1521/pedi\_2019\_33\_00
  15. Huprich SK, Nelson SM, Meehan KB, Siefert CJ, Haggerty G, Sexton J, et al. Introduction of the DSM-5 levels of Personality Functioning Questionnaire. *Personal Disord.* 2018;9:553–63. doi:10.1037/per0000264.
  16. Hutsebaut J, Feenstra DJ, Kamphuis JH. Development and preliminary psychometric evaluation of a brief self-report questionnaire for the assessment of the DSM-5 Level of Personality Functioning Scale: The LPFS Brief Form (LPFS-BF). *Personal Disord.* 2016;7:192–7. doi:10.1037/per0000159.
  17. Hutsebaut J, Kamphuis JH, Feenstra DJ, Weekers LC, Saeger H de. Assessing DSM-5-oriented level of personality functioning: Development and psychometric evaluation of the Semi-Structured Interview for Personality Functioning DSM-5 (STiP-5.1). *Personal Disord.* 2017;8:94–101. doi:10.1037/per0000197.
  18. Kernberg, O. F. (2012). Overview and critique of the classification of personality disorders proposed for DSM–V. *Swiss Arch Neurol Psychiatry*, 163(7), 234–238. <http://www.sanp.ch/docs/2012/07/en/sanp-00110.pdf>
  19. Kowiński T, Kowalska-Dąbrowska M, Strus W, Ciecuch J, Czuma I, Żechowski C, Markon KE, Krueger RF. Measurement of pathological personality traits according to the DSM-5: A Polish adaptation of the PID-5. Part I — theoretical foundations. *Psychiatr Pol.* 2019 Feb 28;53(1):7–22.
  20. Krueger RF, Derringer J, Markon KE, Watson D, Skodol AE. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5 [published correction appears in *Psychol Med.* 2012 Sep;42(9):1891]. *Psychol Med.* 2012;42(9):1879–1890. doi:10.1017/S0033291711002674

21. Krueger RF, Eaton NR, Clark LA, Watson D, Markon KE, Derringer J et al. Deriving an empirical structure of personality pathology for DSM-5. *J. Pers. Disord.* 2011; 25(2): 170–191.
22. Lynam, D. R., & Vachon, D. D. (2012). Antisocial personality disorder in DSM-5: Missteps and missed opportunities. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 3(4), 483–495. <https://doi.org/10.1037/per0000006>
23. Miller JD. Five-factor model personality disorder prototypes: A review of their development, validity, and comparison to alternative approaches. *J. Pers.* 2012; 80(6): 1565–1591
24. Morey LC. Development and initial evaluation of a self-report form of the DSM-5 Level of Personality Functioning Scale. *Psychol Assess.* 2017;29:1302–8. doi:10.1037/pas0000450.
25. Morey LC. Personality disorders in DSM–III and DSM–III-R: convergence, coverage, and internal consistency. *Am J Psychiatry.* 1988 May;145(5):573–7. doi: 10.1176/ajp.145.5.573.
26. Mulder R, Horwood J, Tyrer P, Carter J, & Joyce P (2016). Validating the proposed ICD-11 domains. *Personality And Mental Health*, 10(2), 84–95. 10.1002/pmh.1336
27. Mulder RT, Horwood LJ, Tyrer P. The borderline pattern descriptor in the International Classification of Diseases, 11th Revision: A redundant addition to classification. *Aust N Z J Psychiatry.* 2020 Nov;54(11):1095–1100. doi: 10.1177/0004867420951608
28. Preti A, Cella M, Raballo A, Vellante M. Psychotic-like or unusual subjective experiences? The role of certainty in the appraisal of the subclinical psychotic phenotype. *Psychiatry Res.* 2012 Dec 30;200(2–3):669–73. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.014.
29. Quirk SE, Williams LJ, Chanen AM, Berk M. Personality disorder and population mental health. *Lancet Psychiatry.* 2015 Mar;2(3):201–2. doi: 10.1016/S2215–0366(14)00144–8
30. Reed GM. Progress in developing a classification of personality disorders for ICD-11. *World Psychiatry.* 2018 Jun;17(2):227–229. doi: 10.1002/wps.20533
31. Rowiński T, Kowalska-Dąbrowska M, Strus W, Ciecuch J, Czuma I, Żechowski C, Markon KE, Krueger RF. Measurement of pathological personality traits according to the DSM-5: A Polish adaptation of the PID-5. Part I — theoretical foundations. *Psychiatr Pol.* 2019 Feb 28;53(1):7–22. English, Polish. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/86477
32. Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1950
33. Shedler, J., Beck, A., Fonagy, P., Gabbard, G. O., Gunderson, J. G., Kernberg, O. F., Michels, R., & Westen, D. (2010). *Personality Disorders in DSM-5*.

- American Journal of Psychiatry, 167(9), 1026–1028. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10050746>
34. Siefert CJ, Sexton J, Meehan K, Nelson S, Haggerty G, Dauphin B, Huprich S. Development of a Short Form for the DSM-5 Levels of Personality Functioning Questionnaire. *J Pers Assess.* 2020 Jul-Aug;102(4):516–526. doi: 10.1080/00223891.2019.1594842.
  35. Skodol AE. Personality disorders in DSM-5. *Annu Rev Clin Psychol.* 2012;8:317–44. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032511–143131.
  36. Thylstrup B, Simonsen S, Nemery C, Simonsen E, Noll JF, Myatt MW, Hesse M. Assessment of personality-related levels of functioning: A pilot study of clinical assessment of the DSM-5 level of personality functioning based on a semi-structured interview. *BMC Psychiatry.* 2016;16:298. doi:10.1186/s12888–016–1011–6.
  37. Tyrer P, Mulder R, Kim YR, Crawford MJ. The Development of the ICD-11 Classification of Personality Disorders: An Amalgam of Science, Pragmatism, and Politics. *Annu Rev Clin Psychol.* 2019 May7;15:481–502. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718–095736.
  38. Tyrer, P. (2012). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: A Classification of Personality Disorders That Has Had Its Day. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 19(5), 372–374. <https://doi.org/10.1002/cpp.1810>
  39. Weekers LC, Hutsebaut J, Kamphuis JH. The Level of Personality Functioning Scale-Brief Form 2.0: Update of a brief instrument for assessing level of personality functioning. *Personal Ment Health.* 2019;13:3–14. doi:10.1002/pmh.1434.
  40. Widiger TA, McCabe GA. The Alternative Model of Personality Disorders (AMPD) from the Perspective of the Five-Factor Model. *Psychopathology.* 2020;53(3–4):149–156. doi: 10.1159/000507378.
  41. World Health Organization. The international classification of diseases. 10th ed.;1992 Geneve.
  42. Zachar P, First MB. Transitioning to a dimensional model of personality disorder in DSM 5.1 and beyond. *Curr Opin Psychiatry.* 2015 Jan;28(1):66–72. doi: 10.1097/YCO.0000000000000115
  43. Zachar, P., Krueger, R. F., & Kendler, K. S. (2016). Personality disorder in DSM-5: an oral history. *Psychological Medicine*, 46(01), 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001543>
  44. Zimmerman M, Chelminski I, Young D, Dalrymple K, Martinez J. Impact of deleting 5 DSM–IV personality disorders on prevalence, comorbidity, and the association between personality disorder pathology and psychosocial morbidity. *J Clin Psychiatry.* 2012 Feb;73(2):202–7. doi: 10.4088/JCP.11m07140

45. Гадисов Т. Г., Ткаченко А. А. Сопоставление категориальных и дименсиональных подходов к диагностике расстройств личности. Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. 2020;(4):15–25. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-15-25>
46. Зинчук М. С., Аведисова А. С., Войнова Н. И., Кустов Г. В., Пашнин Е. В., Гуляева Н. В., Гехт А. Б. Восприятие боли при несуицидальном самоповреждающем поведении. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020;120(12):144–152. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121144>
47. Зинчук МС, Аведисова АС, Гехт АБ. Несуицидальное самоповреждающее поведение при психических расстройствах непсихотического уровня: эпидемиология, социальные и клинические факторы риска. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019;119(3):108–119. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119031108>
48. МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейропсихического развития. Статистическая классификация. — М.: «КДУ», «Университетская книга» — 2021. — 432с. — DOI:10.31453/kdu.ru.91304.0143.

ВИНПОЦЕТИН®  
**Кавинтон**  
Форме

# память поколения в ваших РУКАХ

Избирательное воздействие на сосуды головного мозга –

**УСТРАНЯЕТ СПАЗМ И УЛУЧШАЕТ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ**

ишемизированных участков<sup>1</sup>



30 мг в сутки Кавинтона Форте улучшает когнитивные функции пациентов с артериальной гипертонией по шкале MMSE<sup>2</sup>

 **ГЕДЕОН РИХТЕР**  
Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»  
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.  
Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru  
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва  
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.  
Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

# ОЦЕНКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ ШИЗОФРЕНИИ

И. Биттер

Университет Земмельвейса, Будапешт, Венгрия

Для меня большое удовольствие и честь представлять вашему вниманию информацию об оценке и лечении негативных симптомов шизофрении. Когда мы говорим о шизофрении, мне бы хотелось напомнить, что профессор Грингер из Берлина еще в 19 веке сказал, что психические расстройства — это заболевания мозга. На данной конференции, посвященной болезням мозга, хорошо представлены психические расстройства, в особенности шизофрения. В своей лекции я привожу несколько изображений монозиготных близнецов, один из которых здоров, а второй — страдает шизофренией. На томограмме больного наблюдается увеличение желудочков мозга, а также уменьшение объема головного мозга. Процесс происходит быстро: уже через пять лет у пациентов со злокачественным течением болезни объем мозговой ткани уменьшается значительно по сравнению со здоровым человеком. В то же время, у пациентов с благоприятным течением шизофрении подобного выраженного уменьшения объема не наблюдается.

Термин «шизофрения» был введен швейцарским психиатром Эйгеном Блейлером. В 1911 году им была опубликована книга под названием «Деменция прекокс или группа шизофрений». Речь идет именно о группе заболеваний, часть из которых имеет благоприятный исход, тогда как другая — плохой. Долгое время фенотипы шизофрении было крайне трудно соотнести с какими-либо биологическими маркерами.

В свое время Блейлер и, частично, его предшественник профессор Крепелин, описали так называемые 4 «А» — симптомы шизофрении. В них входили нарушения ассоциативного процесса, аффективное уплощение, аутизм и амбивалентность. Позже было добавлено асоциальное поведение, которое в данном случае обозначает постепенное отстранение от участия в социальной деятельности. В восьмидесятых годах прошлого века к списку проявлений негативного синдрома стали относить абулию, которая впоследствии стала одним из наиболее важных базисных симптомов шизофрении, и расстройство внимания. Последнее в настоящее время включается в когнитивные симптомы шизофрении.

Стоит отметить, что на данный момент при использовании классификаций МКБ-10/11 и американской классификации DSM-5 диагностика шизофрении базируется в основном на выявлении позитивных симптомов. Блейлер же относил данные симптомы к дополнительным, в то время как базисными он считал лишь негативные симптомы. Это подтверждается их стабильностью, и на данный момент доказано, что именно негативные симптомы напрямую связаны

со снижением уровня функционирования, что позволяет нам сделать вывод о том, что при выраженной негативной симптоматике велика вероятность неблагоприятного исхода заболевания в целом, то есть исхода с выраженным когнитивным и социальным снижением. Значимость проблемы негативных симптомов подтверждается тем, что по версии Европейского медицинского агентства присутствие стойких негативных симптомов является обязательным требованием при наборе пациентов в клинические испытания и других исследований при шизофрении.

На данный момент различными психиатрами в числе базисных негативных симптомов выделяются аффективное уплощение, алогия, проявляющаяся в том числе бедностью и замедлением речи, ангедония «предвкушения», неспособность сделать что-либо для получения вознаграждения, асоциальность и абulia. Все эти данные обобщены в виде гайдлайна Европейской психиатрической ассоциацией и недавно были опубликованы в журнале *European Psychiatry*.

В настоящее время мы знаем, что помимо первичных существуют вторичные негативные симптомы, которые не связаны напрямую с шизофреническим процессом. Это легко понять, применив аналогию из общей медицины: нарушение работы конкретной мышцы может быть связано с множеством различных причин, таких как, например, инсульт и спортивная травма.

Так, негативные симптомы могут также проявляться при депрессии или в структуре экстрапирамидного синдрома, ярким примером чего является гипомимия. Другим примером являются нарушения схожие с негативной симптоматикой при различных эндокринологических заболеваниях, например при гипотиреозе.

Говоря о первичных симптомах шизофрении, стоит задаться вопросом о том, являются ли они персистирующими на всем протяжении болезни. И, если нет, то как долго они существуют и какова вероятность их повторного появления. Разграничить первичные и вторичные негативные симптомы, а также определить их связь с позитивными симптомами часто бывает трудно. Этот вопрос порой ставит в тупик даже опытных психиатров. Кстати именно Российская психиатрическая школа внесла существенный вклад понимание соотношения негативных симптомов с позитивными, депрессивными и когнитивными симптомами.

В качестве примера приведу опыт 5-летнего наблюдения пациентов. Тяжесть симптоматики оценивалась по шкале PANNS и результаты сильно различались между собой. У одного из пациентов мы наблюдали выраженное ухудшение симптоматики в течение 60 месяцев, он набрал 28 баллов по шкале PANNS, что соответствует довольно тяжелому состоянию. В то же время другой пациент продемонстрировал сравнительно небольшое количество симптомов. Течение его заболевания замедлилось по неизвестной нам причине. Также стоит отметить, что у пациентов с негативной симптоматикой в два раза чаще повторно

возникают психотические эпизоды с галлюцинациями, бредом, требующие последующей госпитализации.

Первичные негативные симптомы прогрессируют в том числе и из-за вторичных негативных симптомов, которые могут развиваться, например, вследствие депрессии. При этом у пациентов наблюдается смесь различных психопатологий. В конце пятилетнего периода наблюдения у них отмечались преимущественно негативные симптомы или же преимущественно негативная шизофрения.

Однако было два периода времени, когда у пациентов наблюдались преимущественно позитивные симптомы, или шизофрения с преимущественно позитивными симптомами. Преобладание этих симптомов не изменило течение негативных симптомов, они прогрессировали в течение пяти лет, в то время как временные преобладающие позитивные симптомы оставались на том же уровне.

Русская школа называет это десинхронизированными негативными симптомами, так как они не синхронизируются с позитивными симптомами. В настоящее время мы уделяем большое внимание стойким негативным симптомам и тому, насколько они выражены. Их ассоциация с первичными негативными симптомами является темой для дальнейших исследований. Стоит также поднять вопрос о том, являются ли первичные негативные симптомы стойкими. Мы пока не можем ответить на этот вопрос, поэтому выделяем два отдельных термина.

На протяжении десятилетий мы пользовались анкетами, структурированными интервью и шкалами, которые оценивают симптомы шизофрении. И одной из самых сложных проблем, с которой мы сталкиваемся, говоря об исходах заболевания, является оценка базисных симптомов. Базисные симптомы, описанные профессором Г. Губером, являются субъективными симптомами, описываемыми пациентами. Они могут присутствовать в продромальном, остром и резидуальном периоде шизофрении. Эти субъективные симптомы встречаются у многих пациентов и выражаются в нарушениях мыслительного процесса, заторможенной речи, нарушениях внимания, низкой стрессоустойчивости — то есть затрагивают все функции головного мозга. Пациенты жалуются на то, что уже не могут концентрироваться так же хорошо, как раньше или их мыслительный процесс каким-то образом изменился. Они говорят о том, что многое перестало их интересовать, что они перестали справляться со стрессом и не могут решить свои бытовые проблемы. Наши пациенты очень страдают от этого, поэтому очень важно уделять этому внимание.

Базисные симптомы могут проявляться на всем протяжении шизофрении. Но во время обострений их очень сложно оценить из-за галлюцинаций, бреда и психомоторных симптомов. Но до начала психоза и в промежутках между эпизодами с позитивными симптомами, можно использовать программы ран-

него вмешательства или реабилитации. Коммуникация с пациентом может быть затруднена, поэтому стоит использовать специальные программы. Кроме того, проводится ряд исследований в области фармакологического лечения негативных симптомов, о чём мы поговорим чуть позже.

Проблема в том, что существуют первичные и вторичные негативные симптомы, и мы должны разделить их, если мы действительно хотим эффективно на них воздействовать. Легкий паркинсонический синдром, вызванный антипсихотическим препаратом первого поколения, можно относительно легко вылечить, если мы переведем пациента на лекарство второго поколения, которое не вызывает нейролепсию.

В повседневной практике мы часто не знаем, было ли это просто улучшением депрессии и вторичных негативных симптомов, вызванных депрессией, или это было также улучшением первичных негативных симптомов.

В исследованиях необходимо попытаться максимально исключить пациентов с вторичными негативными симптомами из клинических испытаний, направленных на устранение первичных негативных симптомов, а при невозможности применять дополнительные методы оценки вероятных источников вторичной негативной симптоматики. Последний подход чаще используется FDA США, тогда как Европейское медицинское агентство считает, что таких пациентов необходимо исключать из исследований. То есть при использовании валидизированных шкал у пациента должны быть выявлены стойкие негативные симптомы, тогда как острых психотических симптомов определяться не должно. В тоже время, в ряде случаев позитивные симптомы должны быть включены в исследования негативных симптомов, потому что взаимосвязь позитивных и негативных симптомов или взаимосвязь психомоторных симптомов с негативными симптомами, может стать решающей в долгосрочной перспективе, особенно при оценке течения и исхода шизофрении.

Стоит отметить, что многие исследуемые препараты, например блокаторы фосфодиэстеразы, никак не повлияли на негативные симптомы, то есть их испытания не увенчались успехом. Проблема частично кроется в том, что исследования были недостаточно статистически мощными или группа пациентов была слишком разнородной. Тем не менее, продолжают исследования серотонинергических препаратов и препаратов, действующих на сигма-рецепторы.

Сейчас препарат пимавансерин используется в США для лечения психозов, связанных с паркинсонизмом, его эффективность при позитивных и негативных симптомах шизофрении все еще оценивается, и мы надеемся, что он найдет свое применение в этой области. Сейчас также проходят испытания луматаперона, нового антипсихотического средства. Развитие в области терапии негативных симптомов происходит, хотя и в более медленном, чем хотелось бы темпе. Вообще, анализ подходов к фармакологическому лечению негативных расстройств показывает, что умеренной доказательностью, по данным лите-

ратуры, обладают некоторые виды антипсихотических средств и, кроме того, очень слабую доказательную базу с очень небольшим эффектом можно обнаружить у антидепрессантов. Для средств из других классов доказательства пользы для пациента в настоящее время отсутствуют

В настоящее время мы знаем, ряд антипсихотических препаратов, которые сегодня являются препаратами выбора при негативной симптоматике. Это препараты, являющиеся частичными агонистами D2- и D3-рецепторов. Например, амисульприд, который сейчас есть на рынке во многих странах. Но теоретически планируется создание более селективных частичных антагонистов-агонистов D3-рецепторов.

В самом крупном проведенном клиническом испытании, карипразин превзошел эталонный антипсихотик второго поколения — рisperидон. Это исследование было опубликовано в журнале The Lancet. Наши российские коллеги также публиковали статьи, которые демонстрируют схожие результаты. Этот препарат уже рекомендуется рядом гайдлайнов.

Так, если вы имеете дело с хроническими пациентами с рецидивом шизофрении и преобладающими негативными симптомами, и такой пациент все еще принимает антипсихотические препараты первого поколения, его следует перевести на препарат второго поколения, потому что важно предотвратить развитие лекарственного паркинсонизма. Если этому пациенту не стало лучше, то следует перейти на карипразин в дозировке от 3 до 6 миллиграммов.

Кроме того, этот препарат может использоваться в качестве первой линии для всех пациентов при начале терапии. Если же карипразин окажется неэффективным, или появятся побочные эффекты, которые лечащий врач посчитает опасными, то амисульприд будет препаратом второй линии в дозировке от 50 до 300 мг в день.

Хочется особо отметить, что карипразин хорошо показал себя в сравнительном исследовании с рisperидоном. Есть также убедительные данные об эффективности амисульприда по сравнению с плацебо. Так что у нас есть данные по обоим препаратам. В случае, когда они оба неэффективны, стоит говорить уже о резистентности к лечению, поэтому резистентная к лечению шизофрения — это не только резистентность негативных симптомов. В таком случае мы можем попробовать кветиапин или оланзапин, являющиеся структурными аналогами клозапина. А если они не подействовали, то стоит назначить антипсихотик второго поколения и рассмотреть антидепрессанты в качестве дополнительной терапии. Стоит также упомянуть, что всегда необходимо включать психосоциальное лечение в дополнение к фармакологическому лечению в программу лечения пациентов с шизофренией.

На данный момент есть пять психосоциальных подходов, которые продемонстрировали свою эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях по сравнению с обычным лечением. Оно показало преимуще-

ство у пациентов с первичной резистентностью или с преобладающими негативными симптомами, однако исследований все еще слишком мало. Есть данные о том, что у таких пациентов возможна тренировка социальных навыков, если имеются проблемы в повседневной жизни, трудности с поддержанием социальных контактов, и сном. В отношении неинвазивной стимуляции мозга есть некоторые положительные результаты, но она должна применяться с большой осторожностью и не является первым выбором.

То же самое касается и терапии осознанности (Mindfulness). В этом отношении есть ряд исследований, но доказательства всё ещё слабые. В тоже время у нас в арсенале есть доказавшие свою эффективность методы, являющиеся простыми и недорогими. Это вмешательства, основанные на физических упражнениях. Они позволят нам вывести пациентов с хронической шизофренией из того состояния, когда пациент лежит в постели или просто сидит и смотрит телевизор, курит и пьет пиво целый день. Доказано, что в таких случаях Вы можете дать ему лучшее в мире лекарство, но ничего не изменится. Это похоже на операцию, я вновь прибегну к общемедицинской аналогии. Вы замените тазобедренный сустав, но, если не будет физиотерапевта и упражнений, то человек никогда не встанет с кровати. Тогда не имеет особого смысла делать саму операцию.

Ещё раз напомню, что негативные симптомы при шизофрении связаны с функциональными нарушениями и плохим исходом заболевания. Вот почему так важно решать эту проблему и пытаться лечить таких пациентов правильно. Устойчивость и длительная связь негативных симптомов с другими симптоматическими доменами являются важным аспектом, которой должен быть учтён при их оценке. Многие клинические испытания имеют отрицательные результаты или оказались неудачными, но амисульприд и карипразин рекомендуются в качестве препаратов при негативных симптомах. Ряд психосоциальных вмешательств в отношении негативных симптомов столь же или даже более эффективны, чем обычное лечение.

В 2020 году издательством Oxford University Press была опубликована книга, посвященная негативным симптомам шизофрении под названием «Негативные симптомы шизофрении в клинической практике». Я являюсь одним из авторов данной монографии. В ней более подробно изложены сведения, приведенные в этой статье, и я адресую всех интересующихся проблемой негативных расстройств к этому изданию которое к настоящему времени переведено и издано и на русском языке.



# Шизофрения ломает судьбы ЭТО ВОЗМОЖНО ИЗМЕНИТЬ

 **РЕАГИЛА®**

КАРИПРАЗИН

**Возвращая жизни смысл**



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.  
Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Инструкция по медицинскому применению препарата Реагила® РУ: ЛП-005405 от 18.03.2019. Информация для специалистов здравоохранения.  
Имеются противопоказания. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Реагила®  
РУ: ЛП-005405 от 18.03.2019. С инструкцией можно ознакомиться на сайте [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru)

Реклама

# КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА СЕПАРАЦИИ У ВЗРОСЛЫХ В АМБУЛАТОРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. С. Аведисова<sup>1,2</sup>, И. А. Аркуша<sup>1</sup>, Р. Г. Акжигитов<sup>2</sup>, К. В. Захарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Тревожное расстройство сепарации (ТРС) является общепризнанной диагностической категорией в психиатрической номенклатуре (Shear K. et al., 2006). Тем не менее, большинство исследований ТРС относятся к детскому возрасту. Проводимые в последние десятилетия научные изыскания расширили возрастные границы данного состояния, что послужило стимулом к диагностическим изменениям (Manicavasagar V. et al., 1997; Shear K et al., 2006; Ollendick P. et al., 1993; Silove D. et al., 2010; Miniati M. et al., 2012 и др.). В последнем издании DSM-V и МКБ-11 ТРС относится к широкой группе тревожных расстройств, а его диагноз больше не зависит от возраста начала заболевания, охватывая вариацию симптомов на протяжении всего жизненного цикла. Несмотря на повышенный интерес зарубежных исследователей к ТРС у взрослых, в России исследования сепарационной тревоги (СТ) во взрослой популяции практически не проводились, чему способствовало сохранение традиционных взглядов на ТРС, как на расстройство, характерное для детского возраста, а также стойкое малообоснованное представление о СТ, как сугубо психотерапевтической мишени. В тоже время ТРС — дезадаптирующее состояние, которое приводит к нарушениям в различных областях функционирования. ТРС у взрослых часто сопутствует другим непсихотическим психическим расстройствам и приводит к серьезному ухудшению в сферах социальной и личной жизни примерно в 50% коморбидных и 25% изолированных случаев (Shear M. K. et al., 2006; Lewinsohn P. et al., 2008; Silove D. et al., 2010).

Целью настоящего исследования являлись разработка клинической типологии ТРС, а также выделение основных паттернов его течения, имеющих прогностическое значение.

## Материалы и методы

Обследованы 50 амбулаторных взрослых пациентов из числа обратившихся в консультативное отделение ГБУЗ «НПЦ им. З. П. Соловьева» ДЗМ. Для отбора пациентов в качестве скринингового инструмента использовался самоопросник ASA-27 (Adult Separation Anxiety-27) (Manicavasagar V. et al., 2003; Дитюк А. А., 2016). Пациентам, набравшим  $\geq 22$  баллов по самоопроснику ASA-27 (свидетельствует о наличии симптомов сепарационной тревоги (СТ)), проводилась ве-

рификация диагноза ТРС с применением клиничко-психопатологического метода, структурированного клинического интервью для симптомов СТ — SCI-SAS (Structured Clinical Interview for Separation Anxiety Symptoms) (Cyranski J. M. et al., 2002), краткого международного нейропсихиатрического интервью («MINI») (Sheehan D. et al., 1998).

При обследовании пациентов для изучения клинических, личностных характеристик расстройства, особенностей привязанности, а также изучения влияния на качество жизни использовались: опросник сепарационной тревоги взрослых (ASA-27); шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS) (Hamilton M., 1960); опросник «Опыт близких отношений» (ECR) (Brennan K. F. et al., 1998; Сабельникова Н. В., Каширский Д. В., 2015); личностный опросник для DSM-5 (PID-5) (Personality Inventory for the DSM-5, PID-5); вопросник качества жизни и удовлетворенности (QLES-Q) (Endicott J. et al., 1993; Рассказова Е. И., 2012).

Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» МЗ РФ, ЛЭК ГБУЗ «НПЦ им. З. П. Соловьева» ДЗМ.

Средний возраст обследуемых —  $35,7 \pm 12,2$ . Большую часть выборки составили женщины (92%), мужчины — 8%. 70% опрошенных имели высшее образование, в 30% — среднее. Практически равное количество опрошенных состояли в браке или были холосты (54% и 46%). Более половины пациентов были трудоустроены (56%), а 44% не имели работы (доходного занятия). Диагноз больных соответствовал диагностическим критериям «Тревожного расстройства у детей, вызванное разлукой» (F93.0 — МКБ-10) (за исключением критерия начала расстройства до 18 лет), «Тревожного расстройства сепарации» (309.21 — DSM-V), описанию тревожного расстройства сепарации (6B05 — проект МКБ-11). У всех 50 пациентов с ТРС отмечались сопутствующие непсихотические психические расстройства, представленные в таблице 1, среди которых преобладали депрессивные и тревожные.

**Таблица 1. Непсихотические психические расстройствами у пациентов с ТРС**

Диагноз (МКБ-10)	%
Депрессивный эпизод (F32)	24
Рекуррентное депрессивное расстройство (F33.1)	14
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2)	12
Биполярное аффективное расстройство (F31.3)	10
Шизотипическое личностное расстройство (F21.8)	10
Паническое расстройство (F41.0)	8
Преимущественно навязчивые мысли и размышления (F42.0)	6

Ипохондрическое расстройство (F45.2)	4
Расстройство приспособительных реакций (F43.2)	4
Соматизированное расстройство (F45.0)	4
Генерализованное тревожное расстройство (F41.1)	2
Дистимия (F34.1)	2
Эмоционально-неустойчивое расстройство личности, пограничный тип (F60.31)	2
Истерическое расстройство личности (F60.4)	2
Посттравматическое стрессовое расстройство (F43.1)	2

Анализ данных проводился в программе SPSS Statistics 23 с применением стандартных методов описательной статистики. Сравнительный анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики (критерий  $\chi^2$  — для номинальных переменных; критерий Манна — Уитни и тест Краскела — Уоллиса — для количественных переменных) и параметрических методов (t-критерий Стьюдента для независимых выборок — для сравнения количественных переменных). Проверка гипотез о связях между переменными проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты исследования

В зависимости от преобладания в структуре ТРС аффективного или когнитивно/поведенческого компонентов выделено два клинических варианта расстройства — аффективный и когнитивно-поведенческий, отличающиеся друг от друга структурой коморбидной симптоматики, числом и особенностями формирования привязанностей, личностными характеристиками. В основу типологии положены психоаналитические представления о структуре сепарации, включающей в себя аффективный, когнитивный и поведенческий компоненты (Hoffman J. A., 1984; Дитюк А. А., 2015).

Первый вариант ТРС — аффективный, наблюдался у 58% пациентов и характеризовался нереалистичностью и неконтролируемостью всепоглощающей тревоги о возможном лишении особой эмоциональной связи, близости с объектом привязанности («эмоциональный симбиоз»), неспособностью чувствовать себя безопасно вблизи с другими людьми. Привязанность характеризовалась сверхценным аффективно-насыщенным отношением к двум и более объектам (чаще к родителям, супругам/романтическим партнерам, детям), носящим стойкий, фиксированный характер, тревожно-озабоченным стилем привязанности, приобретаая оттенок эмоциональной зависимости со стремлением получить одобрение и поддержку со стороны значимого лица. Высокие значения тревоги сепарации (более 38 баллов по шкале ASA-27) наблюдались у 68,9% пациентов, часто сопровождаясь инсомническими нарушениями (повторяющимися фан-

тазиями и ночными кошмарами о возможной разлуке, потере эмоционального контакта с объектом привязанности), тревогой о благополучии, здоровье и безопасности значимого лица, соматизированными психическими расстройствами — повторяющимися соматическими симптомами (боли, тошнота, рвота), вторичными фобиями (страх оставаться без объекта привязанности, спать вдали от дома и др.) без формирования устойчивого избегающего поведения. В структуре тревожных проявлений часто наблюдались панические приступы. Наличие повторяющихся соматических жалоб сближало симптоматику ТРС с картиной панического и генерализованного тревожного расстройства. В первом случае ключевым различием являлся фокус опасений, который в случае панического расстройства относился к самим повторяющимся и возникающим неожиданно приступам паники, в то время как при ТРС фиксации на паническом приступе не возникало и, как правило, отсутствовала тревога предвосхищения. При этом пациенты с ТРС, если и были озабочены собственной безопасностью, то только в контексте сохранения близости со значимыми другими. В отличие от ГТР у пациентов с ТРС беспокойство было доминирующим и монотематическим, касающимся исключительно ситуаций разлуки, в то время как при ГТР тревога сепарации выступает одной из многих других фабул беспокойства пациента. В ситуациях разлуки пациенты с аффективным типом ТРС проявляли повышенную эмоциональную реактивность, возбудимость, чувствительность, испытывали гнев, чувство вины. Однако, в отличие от эмоционально-неустойчивого расстройства личности пограничного типа для пациентов с ТРС аффективного типа не были характерны неопределенность в отношении самого себя и большинства межличностных отношений, импульсивность, рецидивирующее суицидальное и парасуицидальное поведение. Стоит также отметить, что симптомы ТРС чаще воспринимались пациентами с аффективным вариантом расстройства как непереносимые, чуждые, осознавались как проявления психического расстройства, фигурировали в основных жалобах пациентов при обращении к психиатру, т.е. являлись эгодистонными.

Второй вариант ТРС — когнитивно/поведенческий, наблюдающийся в 1,4 раза реже (42%), характеризовался нереалистичностью и неконтролируемостью всепоглощающей тревоги остаться в состоянии беспомощности без поддержки объекта привязанности, сверхценное отношение к которому формировало систему единственно верных активно защищаемых представлений о нем как о «модели» для правильной оценки ситуации, норм поведения, ценностей («проверка реальности»). В отличие от нескольких объектов привязанности при аффективном варианте ТРС, пациенты этой группы чаще (2/3 лиц) имели одну значимую фигуру — романтический партнер/супруг или один из родителей. Идеализируя объект привязанности, пациенты стремились быть похожими на него, говорить его словами, копировать его оценки, что в некоторых случаях приводило к заметной и стойкой неустойчивости образа или чувства собствен-

ного «Я», что психопатологически приближало данных пациентов к пациентам эмоционально-неустойчивого (пограничного) склада. Эмоциональная зависимость от значимого объекта в некоторых случаях приобретала характер магического мышления с приписыванием ему способности понимать чувства и мысли пациента, угадывать его желания, управлять его эмоциональным состоянием, наделением объекта привязанности чертами всемогущества в виде способности решать все проблемы пациента («Он видит меня насквозь»). Зависимость чаще носила характер функциональной и аттитюдной (наличие установок, ценностей, убеждений, соответствующих таковым у значимых лиц). При этом зависимость не была тесно связана с вопросами автономии, как у пациентов с зависимым расстройством личности. Пациенты с ТРС формировали более стойкую привязанность и при реальной разлуке чаще стремились вернуться к прежним отношениям со значимым лицом, т.е. объект привязанности являлся «незаменимым», в то время как для пациентов с зависимым расстройством личности акцент делался не на сам объект, а на набор необходимых функций.

Данный тип ТРС сопровождался формированием стойкого избегания ситуаций разлуки, которое носило стереотипный, иногда нелепый характер, а в некоторых случаях сочетался с отчетливыми рентными установками. Избегание ситуаций разлуки реализовывалось через навязчивые действия, обеспечивающие повышение контроля над жизнью объекта привязанности — перепроверка самочувствия основной фигуры привязанности, его безопасности в течение дня путем телефонных звонков, смс и др., продление времени совместного пребывания с объектом привязанности (инициация длительных бесед, выработка и строгое соблюдение такого распорядка дня, который обеспечивал наиболее частый контакт со значимым человеком и др.). При этом отмечалась постоянная тревога о возможных неприятностях, которые могут случиться с объектом привязанности, такими как болезнь, травма, авария или смерть, в случае наступления которых они не смогут справиться самостоятельно (в отрыве от объекта привязанности) с возникшими проблемами. Любое временное отсутствие объекта привязанности вызывало страх вероятной окончательной реальной его утраты. Часть таких пациентов для избегания ситуации разлуки («брошенности») выбирали парадоксальные предупреждающие стратегии — прекращение связи с объектом привязанности с последующим их возобновлением, демонстративные суицидальные попытки и пр. Как правило, данные пациенты имели высокие уровни избегания и беспокойства, а их привязанность характеризовалась избегающе-опасающимся стилем (20%). 66,7% второй группы формировали тревожно-озабоченный стиль привязанности, 13,3% — надежный.

Особенностями сферы мышления у пациентов со вторым типом ТРС являлась склонность к формированию идеаторных навязчивостей, идей сверхценного и реже сверхценно-бредового уровня — ревности, ипохондрического содержания. Особенностью ипохондрических проявлений в данных случаях

являлось наличие не столько необоснованной тревоги о собственном здоровье, навязчивых мыслей о возможной тяжелой или неизлечимой болезни, сколько тревожные опасения потери связи с объектом привязанности в случае собственной смерти или тяжелой соматической патологии. Также наблюдалась «интровертированная ипохондрия» с тревогой и навязчивыми идеями о наличии тяжелого заболевания у объекта привязанности, которое может привести к его смерти и утрате связи с ним. При этом формировалось характерное стереотипное поведение с инициацией многочисленных обследований, посещений специалистов с недоверием к полученным результатам и их перепроверкой. Идеи ревности при ТРС также всегда сопровождалась страхом разлуки со значимым лицом вследствие его измены, однако черты подозрительности не были тотальными, поведение корректировалось в зависимости от реакции объекта привязанности на контролирующее поведение.

В зависимости от возраста начала ТРС выделены 2 варианта его течения: первый вариант с началом в детском возрасте (первая группа;  $n = 29$ ; 58%) и второй вариант — с манифестацией во взрослом возрасте (вторая группа;  $n = 21$ ; 42%). Средний возраст начала расстройства в первой группе составил  $7,6 \pm 3,6$  лет, во второй группе —  $32,2 \pm 8,4$ . Социально-демографические характеристики представлены в таблице 2. Гендерный состав характеризовался преимущественно лицами женского пола. В первой группе практически в равной степени представлены работающие и нетрудоустроенные, тогда как во второй — это соотношение составило 2,5: 1. Во второй группе высшее образование имела большая часть изученных пациентов (85,7%), в то время как в первой группе среднее и высшее образование имело только 41,3% и 58,7%, соответственно.

**Таблица 2. Различия двух групп обследуемых по социодемографическим характеристикам**

Социодемографические характеристики	Начало	
	Детство ( $n = 29$ ),%	Во взрослом возрасте ( $n = 21$ ),%
Пол: мужской/женский	9,5/90,5	6,9/93,1
Возраст	$33,4 \pm 11,6$	$38,9 \pm 12,5$
Семейное положение: состоит в браке/не состоит в браке	51,7/48,3	57,1/42,9
Трудовая занятость: работает/не работает	44,8/55,2	71,4/28,6
Образование: среднее и среднее специальное/высшее	41,3/58,7	14,3/85,7

Уровни специфичной сепарационной (ASA-27) тревоги у пациентов с началом ТРС в детстве выше, чем у лиц с началом расстройства во взрослом возрасте ( $p < 0,01$ ). 75,9% пациентов с ТРС с детским началом имели высокий и очень

высокий уровни специфичной сепарационной тревоги в сравнении со второй группой, где практически в равной степени отмечались средние (52,4%) и высокие (42,9%) уровни тревоги. В отличие от преобладания специфической тревоги в первой группе пациентов выраженная неспецифическая тревога (HARS) чаще отмечалась во второй исследуемой группе: 59,1% пациентов первой группы имели средний и высокий уровни тревоги по HARS в сравнении с 41,7% опрошенных второй группы, имеющими средний уровень тревоги (тяжелая тревога среди опрошенных первой группы не встречалась). 58,3% пациентов с началом ТРС во взрослом возрасте имели низкий неспецифический уровень тревоги.

Сравнение числа и структуры объектов привязанностей показал, что в первой группе пациентов только 41,4% пациентов имели один объект привязанности. В преобладающем числе случаев (58,6%) у них отмечалось несколько объектов привязанности: 2 объекта — 41,4%, 3 объекта — 13,8%, 4 объекта — 3,4%. В 51,7% случаев объект привязанности оставался неизменным на всем протяжении расстройства: в 21,7% — матери, 13,8% — оба родителя, 6,8% — бабушки/дедушки. У 9,9% изученных пациентов этой группы происходила генерализация объектов привязанности — к первичному объекту присоединялись новые фигуры. Во второй группе пациентов один объект привязанности наблюдался у большего числа пациентов (66,7% по сравнению с 41,4%). Только у 9,5% пациентов с ТРС с началом во взрослом возрасте происходило расширение объектов привязанности, когда к первичному объекту (родители или ребенок) добавлялись новые (после замужества или рождения других детей).

В первой группе (ТРС с началом в детстве) по сравнению со второй группой объектами привязанности чаще становились родители (48,3% в сравнении с 33,3%), при этом в обеих группах привязанность только к матерям встречалась чаще, чем к обоим родителям (34,5% — 1, 28,6% — 2). Во второй группе пациентов среди объектов привязанностей доминировали супруги/партнеры (47,6% в сравнении с 44,8% в первой группе). Пациенты в первой группе формировали чрезмерную привязанность к детям (24%), бабушкам/дедушкам (10,3%) и сиблингам (3,5%). Во второй группе дети становились объектами привязанности чаще (28,6%); также отмечалась привязанность к друзьям (4,8%), что не отмечалось у пациентов первой группы.

Анализ стилей привязанности, оцениваемых по ECR, показал, что в обеих группах большая часть пациентов имели небезопасные стили привязанности. В наименьшей степени в обеих группах представлен избегающе-опасающийся стиль привязанности — 14,3% при начале расстройства в детстве, 7,7% — при взрослом начале. Надежные стили привязанности встречаются в равной степени в обеих группах — 19,1% и 23,1%. Тревожно-озабоченный стиль привязанности являлся самым распространенным в обеих группах, однако процент лиц с тревожно-озабоченным стилем привязанности в первой группе превосходил отмечающийся во второй (66,6% в первой группе и 53,8% — во второй).

Избегающе-отвергающий стиль привязанности отмечался у 15,3% пациентов второй группы и отсутствовал в первой.

Анализ коморбидности в исследуемых группах показал, что как в первой, так и во второй группах пациентов во всех случаях ТРС сопровождалось другими непсихотическими психическими расстройствами. В структуре коморбидности в обеих группах преобладали аффективные расстройства, отмечаемые практически в равной степени у пациентов с началом ТРС в детском возрасте (65,6% в сравнении с 61,9%): расстройства настроения в группах представлены депрессивным эпизодом (24,1% по сравнению с 23,8%), хроническими депрессивными расстройствами — дистимическое расстройство (3,6% только в первой группе), рекуррентным депрессивным расстройством (17,2% по сравнению с 14,3%), смешанным тревожно-депрессивным расстройством (10,4% в сравнении с 14,3%). Биполярное аффективное расстройство наблюдалось в 10,4% и 9,5% случае соответственно.

Коморбидность с тревожными расстройствами (которые были на втором месте по частоте встречаемости) отмечалась у пациентов с началом ТРС в детстве в 20,9% случаев, при начале во взрослом возрасте — в 14,3%, и отличалась по структуре. Так, только в первой группе пациентов отмечалось генерализованное тревожное расстройство (3,5%) и посттравматическое стрессовое расстройство (3,5%), преобладало паническое расстройство (10,4% в сравнении с 4,8%), тогда как у пациентов с началом ТРС во взрослом возрасте в 2,7 раза чаще отмечались обсессии (9,5% в сравнении с 3,5%).

Различалась структура коморбидности и других непсихотических психических расстройств. В обеих группах отмечалась коморбидность с соматизированным расстройством (3,5% в сравнении с 4,8%, соответственно), а коморбидность с расстройствами адаптации (9,5%), ипохондрическим расстройством (9,5%) наблюдалась только при втором варианте течения — с началом ТРС во взрослом возрасте. В то же время в первой группе с началом расстройства в детском возрасте ТРС сопутствовали расстройства личности — истерическое (3,5%), эмоционально-неустойчивое (3,5%), коморбидность с которыми не отмечена при начале ТРС после 18 лет. В обеих группах были представлены пациенты с шизотипическими расстройствами (9,5% — с началом ТРС во взрослом возрасте, 10,4% — ТРС с детским началом).

Основываясь на восьмифакторной структуре опросника ASA-27, предложенной Silove и соавт. (2007), в двух исследованных группах пациентов был проведен анализ выделенных им доменов (ночные кошмары, тревога по поводу поездок, строгий режим, чрезмерная разговорчивость, беспокойство о причинении вреда, нарушения сна, сепарационный дистресс, беспокойство об отношениях). Статистические различия (критерий Краскела — Уоллиса) ( $p < 0,05$ ) между группами отмечались по двум доменам, а именно «тревога по поводу поездок», включающий в себя волнение перед тем как выйти из дома или поки-

нуть кого-то из близких при отправлении в путешествие, и по домену «ночные кошмары» (кошмары и фантазии о разлуке с близкими или нахождении вдали от дома). При начале ТРС в детском возрасте по сравнению с лицами второй группы тяжесть данных нарушений была выше. Помимо того, у них отмечался более выраженный сепарационный дистресс, нарушения сна, характерные для ТРС (трудности при засыпании вдали от объекта привязанности, лучшее засыпание со светом, под звук телевизора, голоса близких), беспокойство, что близким будет нанесен вред. Эти пациенты были более обеспокоены нарушением распорядка дня, изменениями в графике, мешающими встрече с близкими (домен «строгий режим»), имели большую дисфункцию по домену «чрезмерная разговорчивость», включающему излишнюю говорливость с целью продлить контакт со значимым другим (отмечаемую самим пациентом или его близкими). Пациенты обеих групп в равной степени были обеспокоены своей склонностью к построению слишком эмоциональных отношений с другими людьми, к формированию чрезмерной близости с ними, что, по мнению больных, может привести к неразрешимым проблемам (домен «беспокойство об отношениях»).

При анализе личностных особенностей пациентов (PID-5) в зависимости от возраста начала расстройства в обеих группах более высокий балл наблюдался по домену негативная аффективность. В группе пациентов с началом ТРС в детском возрасте по сравнению со второй группой отмечались более высокие баллы по всем пяти доменам (негативная аффективность, психотизм, безразличие, антагонизм, расторможенность), а их личностный профиль характеризовался более выраженными чертами эмоциональной лабильности, тревожности, повышенной отвлекаемостью, персеверацией, сепарационной уязвимостью, склонностью к ангедонии. Личностный профиль пациентов с ТРС во взрослом возрасте характеризовался жестким перфекционизмом, эмоциональной лабильностью, тревожностью (балл по аспекту PID-5 > 1,5).

У всех пациентов с ТРС отмечалось снижение показателей качества жизни (Q-LES-Q) в среднем на 41% по 4 сферам (физическое здоровье  $(49,6 \pm 14,3)$ , эмоциональные переживания  $(60,4 \pm 17,1)$ , активность в свободное время  $(61,2 \pm 16,6)$ , сфера общения  $(65,3 \pm 14,9)$ ). В обеих группах преимущественно снижались показатели физического здоровья (снижение функционирования на 50%), сферы общения (снижение на 34%) и эмоциональных переживаний (на 40%). У пациентов с началом ТРС в детском возрасте качество жизни и удовлетворенности было ниже в среднем на 4,9%, чем у пациентов второй группы, с большей дисфункцией в сферах эмоциональные переживания  $(57,4 \pm 19,7$  в сравнении с  $64,5 \pm 12,1$ ), активности в свободное время  $(58,8 \pm 17,7$  и  $64,3 \pm 14,9$ , соответственно). Показатель функционирования в сфере общения был ниже в среднем на 6% у пациентов с аффективным вариантом ТРС  $(62,6 \pm 16,2$  в сравнении с  $68,7 \pm 12,1$ ). Однако отмеченные различия между группами не достигали статистической значимости.

Проведенный с целью выявления связи между показателями качества жизни и 16 клинико-демографическими переменными корреляционный анализ выявил зависимость показателей качества жизни у пациентов с детским возрастом начала ТРС с личностными характеристиками (антагонизм, отрешенность) (рис. 1). При этом, высокие показатели антагонизма свидетельствовали о более высокой оценке сфер социальных отношений ( $r = 0,568, p < 0,05$ ) физического здоровья ( $r = 0,512, p < 0,05$ ) и качества жизни в целом ( $r = 0,528, p < 0,05$ ), а высокие значения отрешенности были связаны с более серьезными нарушениями функционирования в сферах «активность в свободное время» ( $r = -0,580, p < 0,05$ ), «социальные отношения» ( $r = -0,470, p < 0,05$ ) и общего функционирования ( $r = -0,613, p < 0,01$ ). Кроме того, чем позже начиналось ТРС, тем сильнее страдала сфера эмоциональных переживаний ( $r = -0,628, p < 0,05$ ). Независимо от типа течения расстройства отмечалась обратная связь между выраженностью депрессивной симптоматики и удовлетворенностью социальным функционированием ( $r = 0,527, p < 0,05$  — для 1-й группы;  $r = -0,664, p < 0,01$  — для 2-й). При начале ТРС у взрослых показатели качества жизни были в большей степени связаны с выраженностью тревожно-депрессивной симптоматики, количеством объектов привязанности, полом. Усиление тревожной симптоматики было связано с более низким качеством жизни пациентов ( $r = -0,607, p < 0,05$ ), а увеличение количества объектов привязанности сопровождалось снижением удовлетворенности в сфере социальных отношений ( $r = -0,636, p < 0,01$ ). Пол влиял на оценку удовлетворенности в сфере «активность в свободное время» — женщины были склонны оценивать удовлетворенность в этой сфере ниже ( $r = -0,563, p < 0,05$ ).

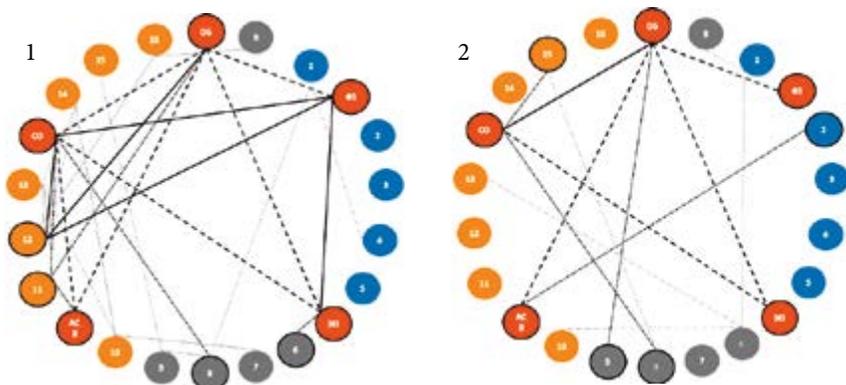


Рис. 1. Корреляционные связи между показателями качества жизни и удовлетворенности (по Q-LES-Q) и клинико-демографическими характеристиками у пациентов с различными типами ТРС (с началом в детстве -1 и с началом у взрослых -2)

### **Примечания:**

*Показатели по Q-LES-Q:*

ОБ — общий балл; ФЗ — физическое здоровье; ЭП — эмоциональные переживания; АСВ — активность в свободное время; СО — социальные отношения.

*Социально-демографические показатели:*

1 — возраст; 2 — пол; 3 — образование; 4 — семейное положение; 5 — социальный статус.

*Клинико-катамнестические показатели:*

В — клинический вариант ТРС (аффективный/когнитивный);  
6 — возраст начала ТРС; 7 — балл по ASA-27; 8 — балл по HDRS; 9 — балл по NARS.

*Характеристики привязанности:*

15 — количество объектов привязанности; 16 — стиль привязанности.

*Личностные характеристики:*

10 — негативная эффективность; 11 — отстраненность; 12 — антагонизм; 13 — расторможенность; 14 — психотизм.

Линиями отмечены значимые корреляции. Толщина линий показывает силу связи: сплошные линии — положительные корреляции, пунктирные линии — отрицательные корреляции.

### **Заключение**

Выделено два клинических варианта ТРС — аффективный и когнитивно-поведенческий. Аффективный вариант характеризуется преобладанием эмоциональных переживаний (тревога и страх со склонностью к соматизации) в структуре сверхценного отношения к двум или более значимым лицам, к которым сформирована эмоциональная привязанность — (тревожно-озабоченный стиль), сопровождается высоким уровнем инсайта. Когнитивно-поведенческий вариант выражается преимущественно в поведенческих симптомах, избегании сепарации с использованием контролирующих стратегий; когнитивных нарушениях (сверхценные и сверхценно-бредовые идеи, магическое мышление, идеобсессии), соотносится с низким уровнем инсайта, ненадежными стилями функциональной и аттитюдной привязанностью (тревожно-озабоченный и избегающе-опасающийся стили).

Выделенные два типа течения ТРС в зависимости от возраста начала, отличаются по всем анализируемым параметрам — социодемографическим, клинико-психопатологическим, психометрическим, личностно-психологическим и прогностическим. Тип течения с началом в детском возрасте — менее благоприятный — сопровождается сниженными показателями социального функционирования, связанными преимущественно с личностными характеристиками и клинико-катамнестическими параметрами (выраженность депрессивной симптоматики и возраст начала), и характе-

ризуется многообразием небезопасных стилей привязанности — тревожно-озабоченным, избегающе-опасающимся и избегающе-отвергающим стилями привязанности к двум или более значимым лицам, разнообразием личностных характеристик, высокими показателями коморбидности с рядом аффективных и тревожных расстройств.

Тип течения с началом во взрослом возрасте — более благоприятный, сопровождается менее выраженным нарушением функционирования, соотносится с ТРС с формированием монопривязанности в рамках преимущественно тревожно-озабоченного стиля, характеризуется преобладанием черт тревожности, эмоциональной лабильности, склонности к перфекционизму, более широким спектром коморбидных состояний с включением, помимо аффективных и тревожных, ипохондрического расстройства и расстройства адаптации, связями показателей качества жизни с клинико-динамическими характеристиками (тревожно-депрессивные проявления, пол) и количеством объектов привязанности.

## Литература

1. Аведисова А. С., Аркуша И. А., Акжигитов Р. Г., Аносов Ю. А., Захарова К. В. Распространенность тревожного расстройства сепарации у взрослых амбулаторных пациентов с психическими расстройствами непсихотического уровня. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2020;120(6): 92–98.
2. Дитюк А. А. Адаптация теста сепарационной тревоги взрослых ASA-27 (Adult Separation Anxiety Questionnaire) на российской выборке. Психологические исследования: электронный научный журнал. 2016;9(46):6.
3. Рассказова Е. И. Методика оценки качества жизни и удовлетворенности: психометрические характеристики русскоязычной версии. Психология. Журнал высшей школы экономики. 2012;9(4):81–90.
4. Сабельникова Н. В., Каширский Д. В. Опросник привязанности к близким людям. Психологический журнал. 2015;36(4):84–97.
5. Baldwin D. S., Gordon R., Abelli M., Pini, S. The separation of adult separation anxiety disorder. CNS spectrums. 2016;21(4): 289–294. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000080>
6. Brennan K. A., Clark C. L., Shaver P. R. Self-report measurement of adult attachment: An integrative overview. The Guilford Press;1998.
7. Cyranowski J, Shear M, Rucci P, Fagiolini A, Frank E, Grochocinski V, Kupfer DJ, Banti S, Armani A, Cassano G. Adult separation anxiety: psychometric properties of a new structured clinical interview. J Psychiatr Res. 2002;36(2):77–86. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(01\)00051-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(01)00051-6)
8. Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. Psychopharmacology bulletin. 1993;29(2): 321–326.
9. Hamilton M. A rating scale for anxiety. Br J Med Psychol. 1959;32:50–55.
10. Krueger R. F., Derringer J., Markon K. E., Watson D., Skodol A. E.. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. Psychological medicine. 2012;42(9):1879. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002674>
11. Lewinsohn P, Holm-denoma J, Small J, Seeley J, Joiner T. Separation Anxiety Disorder in Childhood as a Risk Factor for Future Mental Illness. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2008;47(5):548–555. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31816765e7>
12. Lozovanu S., Moldovanu I., Vovc V., Ganenco A., Blajevski A., Besleaga T. Translation and validation of the Russian version of the personality inventory for DSM-5 (PID-5). The Moldovan Medical Journal. 2019;62(2):3–6. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3233900>

13. Manicavasagar V, Silove D, Wagner R, Drobny J. A self-report questionnaire for measuring separation anxiety in adulthood. *Compr Psychiatry*. 2003;44(2):146–153. <https://doi.org/10.1053/comp.2003.50024>
14. Manicavasagar V. Subpopulations of early separation anxiety: relevance to risk of adult anxiety disorders. *J Affect Disord*. 1998;48(2–3):181–190. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(97\)00170-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(97)00170-5)
15. Ollendick T, Lease M, Cooper B. Separation anxiety in young adults: A preliminary examination. *J Anxiety Disord*. 1993;7(4):293–305. [https://doi.org/10.1016/0887-6185\(93\)90026-h](https://doi.org/10.1016/0887-6185(93)90026-h)
16. Shear K. Prevalence and Correlates of Estimated DSM–IV Child and Adult Separation Anxiety Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(6):1074. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.6.1074>
17. Sheehan D. V., Lecrubier Y., Sheehan K. H., Amorim P., Janavs J., Weiller E., Hergueta T., Baker R., Dunbar G. C. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM–IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;20:22–33.
18. Silove D, Marnane LM, Wagner R, Manicavasagar V, Rees. The prevalence and correlates of adult separation anxiety disorder in an anxiety clinic. *BMC psychiatry*. 2010;10(1):21. <https://doi.org/10.1186/1471-244x-10-21>
19. Silove D, Slade T, Marnane C, Wagner R, Brooks R, Manicavasagar V. Separation anxiety in adulthood: dimensional or categorical? *Compr Psychiatry*. 2007;48(6):546–553. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2007.05.011>
20. Silove D., Manicavasagar V., Pini S. Can separation anxiety disorder escape its attachment to childhood? *World Psychiatry*. 2016;15(2):113. <https://doi.org/10.1002/wps.20336>

# МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



## МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ<sup>1</sup>

- 1. Референтный (оригинальный) препарат<sup>2</sup>
- 2. Противоишемическое действие, антигипоксанта́нный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты<sup>3, 4, 5, 7, 8</sup>
- 3. Для полного раскрытия терапевтического потенциала рекомендована последовательная терапия – 14 дней инъекции, с переходом на таблетированную форму в течение 2-х месяцев<sup>6, 7, 8, 9</sup>



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочными наименованиями: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os. Источники информации: Государственный реестр лекарственных средств, [www.gls.govipzdrav.ru](http://www.gls.govipzdrav.ru), на 13.07.2020 г. 2. Федеральный закон №1-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 января 2010 г.; письмо №8795 ФВБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018 г.; письмо №7375 ФВБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 08.05.2018 г.; письмо № 7338 ФВБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ от 07.04.2020 г. 3. Павловый В.Е., Альби А.В., Гавриш И.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999. Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Нечипурова Н.В., Васильева И.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Приложение 1. 5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 12: с. 86-90. 6. Соловьева Л.В., Шамовых И.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультипунктированного плацебо-контролируемого и параллельных групп исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в острым и раннем восстановительном периодах послуживающего ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 121:55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл РУ ЛП-М(001017)-(РФ-РУ) от 29.12.2020 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг. РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. 9. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с острой ишемической болезнью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, т. 119, №9, с. 39-45. 10. Наряде Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 11. Премия Molekulya Zhizni® за достижения в области фармации в номинации Препарат года 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг – РУ № ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г.

Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг – РУ № ЛП-Н(000066)-(РФ-РУ) от 30.10.2020 г.

Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл – РУ № ЛП-М(001017)-(РФ-РУ) от 29.12.2020 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»  
дистрибьютор лекарственных препаратов  
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»



# ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПРИ ЕЕ НАЛИЧИИ

**М. А. Гасташева, В. Р. Мкртчян**

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева  
ДЗМ, Москва, Россия

Артериальная гипертония (АГ) является основным и самым распространённым функциональным расстройством, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди населения России [1–3].

Тревожные расстройства (ТР) невротического уровня выявляются у 45–80% больных гипертонической болезнью 1 ст. [4]. Напротив, по данным отечественных работ при ГБ II степени продолжительность АГ превышала давность психических расстройств. По мнению авторов, вероятнее всего, соматическое заболевание при этом могло быть первичным по отношению к развитию психических расстройств, а хронические стрессорные факторы оказывали провоцирующее влияние на клинические особенности и прогрессирование АГ [5].

Следует подчеркнуть, что в современной классификации АГ тревожные расстройства не выделены как ее причины [6].

Проблема психосоматических соотношений остается одной из наиболее сложных в современной медицине. Это связано, прежде всего, с общностью патогенетических механизмов эссенциальной гипертензии как самостоятельного заболевания и тревожных расстройств. С другой стороны диагностика тревожных расстройств в психиатрии носит описательный характер, для ее объективизации требуется правильный выбор опросников, при этом зачастую в общемедицинской сети, как по объективным причинам, так и из-за нежелания пациентов, отсутствует возможность консультации психиатра, что приводит к запаздыванию диагностики тревожных расстройств.

Следует помнить, что психоэмоциональный стресс, представляя собой совокупность психологических, физиологических и поведенческих реакций человека, является весьма трудным для анализа, особенно с точки зрения доказательной медицины, из-за сложности количественных измерений его составляющих, так как они проявляются опосредованным влиянием через нейромедиаторные системы и метаболические эффекты. На сегодняшний день практически отсутствует концептуальное и методологическое единство во взглядах на данную проблему [7–9].

В связи с этим, несмотря на трудности дифференциальной диагностики, становится актуальной выработка диагностических критериев разграничения эссенциальной гипертензии как терапевтической проблемы и гипертензии при тревожных расстройствах, как проблемы психиатрической. Тем более, что тактика лечения этих больных весьма различна.

Таким образом, вопрос первичности ТР или АГ в каждом случае должен рассматриваться индивидуально.

При обследовании данной категории больных необходимо избегать многочисленных малоинформативных инструментальных исследований и в тоже время повышать информативность рутинно используемых методик для дифференциальной диагностики генеза АГ. В литературе нам не встретилось работ, в которых бы проводилось сравнение результатов суточного мониторирования АД (СМАД) при эссенциальной АГ и тревожных расстройствах.

Целью исследования было выявить различия параметров СМАД при эссенциальной гипертензии и тревожных расстройствах.

Проведен анализ показателей СМАД 149 пациентов в возрасте от 32 до 71 года, лечившихся стационарно или амбулаторно в ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ. Больные были разделены на три группы: 50 пациентов (27 женщин и 23 мужчины) с тревожными расстройствами и признаками АГ 1–2 степени, 1–3 стадии, риск 1–3 вошло в I группу; во II группу включено 42 пациента (25 женщин и 17 мужчин) с АГ 1–2 степени, 1–3 стадии, риск 1–3 без тревожных расстройств; в III группу — 57 больных (33 женщины и 24 мужчины) с тревожными расстройствами без АГ (в данную группу не включались пациенты с высоким нормальным АД 130–139/85–89 мм рт. ст.).

Критериями исключения были симптоматические АГ, системные и аутоиммунные заболевания, мочекаменная болезнь, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, гинекологические заболевания, подагра, перенесенные менее одного года назад инсульт и инфаркт миокарда, нарушения ритма (фибрилляция предсердий, пароксизмальные тахикардии, желудочковые экстрасистолы высоких градаций), декомпенсированная застойная сердечная недостаточность (стадии III–IV), хирургические вмешательства на сосудах, уточненная депрессия или ее наличие в анамнезе, органические психические расстройства, онкологические заболевания, деменции любого генеза, поражения головного мозга, ассоциированные с приемом алкоголя или наркотической зависимостью, ВИЧ, болезни Паркинсона, Гентингтона, Пика, инфекционные заболевания ЦНС, субдуральные гематомы, рассеянный склероз, эпилепсия и другие пароксизмальные нарушения, черепно-мозговые травмы, сифилис на любой стадии и т.д.

Для определения наличия и степени тревоги использовали шкалы Спилберга, Бека, Гамильтона, HADS, для исключения депрессии шкалу депрессии Бека, для исключения деменции Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций — Моса-test (от англ. Montreal Cognitive Assessment), тест рисования часов, которые заполнялись в первый день исследования.

Суточное мониторирование АД и ЭКГ проводили на аппарате КМкн-«Союз»-«ДМС» с монитором МЭКГ-ДП-НС-01 3 канальный (Россия). Установка монитора проводилась после снятия ЭКГ в 12 отведениях. Регистрация АД производилась на левом плече осциллометрическим методом каждые 30 минут на

протяжении 24 часов, на протяжении всего этого времени пациентами велся дневник. Регистрация АД с последующим анализом результатов и заключением производилась автоматически. Оценивали различия между значениями среднего дневного и ночного АД. Известно, что у здорового человека в ночные часы систолическое и диастолическое АД должно снижаться на 10–20%. Суточный ритм АД оценивался по степени ночного снижения АД (суточный индекс, СИ) по формуле:  $СИ = 100\% \times (АДд - АДн) / АДд$ , где АДд — среднее АД в период бодрствования, АДн — среднее АД в период сна. В зависимости от величины СИ выделяли 4 типа суточных кривых АД: нормальная — диппер (СИ = 10–20%), недостаточное снижение — нон-диппер (СИ = 0–10%), ночная гипертония — найт пикер (СИ менее 0), чрезмерное снижение — овер диппер (СИ  $\geq$  20%).

Определяли также показатели «нагрузки давлением», которые разработаны для количественной оценки времени, в течение которого регистрируется повышенное АД: индекс времени гипертонии (ИВ) — процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень (днем — 140/90 мм рт. ст., ночью — 120/80 мм рт. ст.) за соответствующий временной период. Этот показатель теряет свою информативность при стабильно высоких величинах АД. По данным различных исследователей, ИВ у здоровых лиц не должен превышать 10–25%. В соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества (American Society of Hypertension, 1996), нормальным является значение ИВ менее 15%, при этом превышение ИВ более 30% свидетельствует о несомненно повышенном АД; индекс измерений — процент измерений, которые превышают пограничные значения за определенные временные интервалы. При некорректном определении периода сна и бодрствования (фиксированных значениях, постоянных для всех пациентов) этот показатель занижен для дневного АД и завышен для ночного АД; индекс площади гипертонии (ИП) — показатель, который определяется площадью фигуры, ограниченной сверху кривой АД, снизу — линией порогового уровня АД. Величина ИП зависит от степени и от длительности превышения критического уровня АД в исследуемый период суток. При стабильно высоких значениях АД показатель не теряет информативности.

Для расчета показателей «нагрузки давлением» необходима возможность произвольной коррекции времени начала и окончания периодов сна и бодрствования.

Вариабельность АД (ВАД) систолического, диастолического, среднего и пульсового отражала их естественные физиологические колебания в течение суток. ВАД у здоровых лиц увеличивается с возрастом: в период от 20 до 60 лет составляет не менее 10% от среднего уровня САД и ДАД. Высокая ВАД для САД в дневные и ночные часы 15 мм рт. ст., для ДАД — 14 мм рт. ст. в дневное и 12 мм рт. ст. в ночное время.

Достоверность различий средних значений оценивалась по критерию Стьюдента (t), качественных признаков — методом  $\chi^2$ . Все расчеты проводились по алгоритмам, предложенным С. Гланцем (1999).

Средний возраст больных по группам приведен в таблице 1. Возраст больных 1-й группы с АГ и тревогой и 3-й группы с тревогой без АГ был достоверно выше, чем во 2-й группе с АГ. Таким образом, возраст больных в группах с тревожными расстройствами был достоверно выше, чем при АГ.

Женщины преобладали во всех трех группах, достоверных различий методом  $\chi^2$  по гендерному составу между группами не было.

**Таблица 1. Группы пациентов**

Показатель	I группа n = 50	II группа n = 42	III группа n = 57	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Средний возраст	52,36 ± 1,230 $\sigma = 8,698$	45,175 ± 1,786 $\sigma = 13,487$	52,88 ± 1,108 $\sigma = 7,185$	<b>0,002</b>	0,211	<b>0,000</b>
Женщины/ мужчины	27/23	25/17	33/24	0,748	0,824	0,965

Разделение больных по группам основывалось на результатах шкал тревоги, которые приведены в таблице 2, поэтому высокодостоверные различия по всем шкалам тревоги между первой и второй, а также второй и третьей группами являются закономерными. Достоверное различие между первой и третьей группами по показателю тревоги шкалы HADS, имеет место при разнице средних показателей между ними всего примерно в 1,5 балла, что не является клинически значимым при наличии выраженной тревоги в обеих группах. Несмотря на достоверные различия по шкале депрессии Бека и депрессии HADS между первой и второй, а также второй и третьей группами, клинически значимой депрессии не отмечено ни в одной из групп, так как ее наличие было критерием исключения больных из исследования.

**Таблица 2. Средние показатели опросников тревоги и депрессии**

Шкала	I группа n = 50	II группа n = 42	III группа n = 57	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Тревоги Спиберга	53,35 ± 1,711 $\sigma = 11,605$	3,46 ± 0,519 $\sigma = 3,325$	48,61 ± 1,983 $\sigma = 13,453$	<b>0,000</b>	0,073	<b>0,000</b>
Тревоги Бека	53,02 ± 1,597 $\sigma = 10,835$	2,61 ± 0,416 $\sigma = 2,663$	52,49 ± 1,607 $\sigma = 10,780$	<b>0,000</b>	0,814	<b>0,000</b>
Тревоги Гамильтона	12,58 ± 0,871 $\sigma = 5,864$	0,29 ± 0,087 $\sigma = 0,558$	12,43 ± 0,823 $\sigma = 5,584$	<b>0,000</b>	0,905	<b>0,000</b>

HA DS тревога	12,12 ± 0,592 σ = 4,188	1,15 ± 0,185 σ = 1,268	13,75 ± 0,521 σ = 3,934	<b>0,000</b>	<b>0,040</b>	<b>0,000</b>
HA DS де- прессия	3,94 ± 0,338 σ = 2,367	0,57 ± 0,104 σ = 0,715	4,49 ± 0,321 σ = 2,421	<b>0,000</b>	0,239	<b>0,000</b>
Депрессии Бека	11,83 ± 0,828 σ = 5,364	0,51 ± 0,145 σ = 0,925	12,31 ± 1,212 σ = 8,483	<b>0,000</b>	0,756	<b>0,000</b>

В таблице 3 приведены средние показатели СМАД по группам. САД<sub>день</sub> достоверно отличалось между всеми группами, при этом у больных в группе без АГ этот показатель был в пределах нормы, а у больных 1-й и 2-й групп он значительно превышал норму. И хотя уровень САД<sub>день</sub> достоверно отличался у больных 1-й и 2-й групп, это различие не было столь явным, как при отсутствии АГ. Аналогичные различия наблюдались и у показателя ДАД<sub>день</sub>. Он также отличался у больных в 1-й и 2-й группах в значительно меньшей степени. Однако, следует подчеркнуть, что оба показателя были наиболее высокими в группе с изолированной АГ, а при ее сочетании с тревожными расстройствами они были ниже.

Различий САД<sub>ночь</sub> между 1-й и 2-й группами не было, и в обеих группах этот показатель был значительно выше нормы, в то время как при тревоге он был достоверно ниже, чем в первых двух группах и не превышал норму. Аналогичные результаты были получены и по ДАД<sub>ночь</sub>.

**Таблица 3. Показатели СМАД по группам**

Показатель	I группа n = 50	II группа n = 42	III группа n = 57	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
САД <sub>день</sub>	145,84 ± 1,466 σ = 10,261	150,41 ± 1,411 σ = 8,701	122,15 ± 1,301 σ = 9,562	<b>0,03</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
ДАД <sub>день</sub>	91,09 ± 1,019 σ = 7,133	96,42 ± 0,839 σ = 5,176	75,17 ± 0,752 σ = 5,527	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
САД <sub>ночь</sub>	130,02 ± 1,677 σ = 11,737	128,32 ± 1,906 σ = 11,747	107,44 ± 1,282 σ = 9,420	0,504	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
ДАД <sub>ночь</sub>	80,39 ± 1,105 σ = 7,739	80,24 ± 1,028 σ = 6,339	63,02 ± 0,755 σ = 5,551	0,920	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
ВСАД <sub>день</sub>	12,6 ± 0,718 σ = 3,589	10,76 ± 0,907 σ = 4,057	9,89 ± 0,676 σ = 3,312	0,113	<b>0,008</b>	0,436
ВДАД <sub>день</sub>	9,32 ± 0,732 σ = 3,661	10,10 ± 0,832 σ = 3,723	9,59 ± 0,725 σ = 3,551	0,485	0,790	0,649
ВСАД <sub>ночь</sub>	9,80 ± 0,707 σ = 3,538	11,94 ± 1,06 σ = 4,739	8,30 ± 0,698 σ = 3,419	<u>0,090</u>	0,136	<b>0,005</b>
ВДАД <sub>ночь</sub>	8,132 ± 0,593 σ = 2,965	9,95 ± 0,758 σ = 3,388	7,258 ± 0,487 σ = 2,388	<u>0,062</u>	0,263	<b>0,004</b>

ВСАД <sub>общая</sub>	13,53 ± 0,605 σ = 3,024	13,06 ± 1,021 σ = 4,566	11,69 ± 0,700 σ = 3,429	0,676	0,052	0,265
ВДАД <sub>общая</sub>	10,68 ± 0,554 σ = 2,770	11,77 ± 0,626 σ = 2,798	10,56 ± 0,657 σ = 3,221	0,199	0,888	<b>0,195</b>
ИП САД <sub>день</sub>	65,60 ± 15,01 σ = 75,04	54,29 ± 14,69 σ = 64,04	3,44 ± 0,835 σ = 4,092	0,601	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
ИП ДАД <sub>день</sub>	22,06 ± 4,759 σ = 23,800	35,98 ± 5,952 σ = 26,62	7,53 ± 1,684 σ = 8,251	0,071	<b>0,007</b>	<b>0,000</b>
ИП САД <sub>ночь</sub>	62,77 ± 10,25 σ = 51,27	59,81 ± 13,430 σ = 58,55	13,43 ± 4,122 σ = 18,43	0,859	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>
ИП ДАД <sub>ночь</sub>	58,1 ± 8,985 σ = 44,920	41,03 ± 8,101 σ = 36,230	14,00 ± 3,286 σ = 16,100	0,176	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>
ИП САД <sub>общ.</sub>	129,60 ± 19,72 σ = 98,62	95,02 ± 26,770 σ = 119,700	9,98 ± 2,267 σ = 11,110	0,294	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>
ИП ДАД <sub>общ.</sub>	78,43 ± 10,800 σ = 54,020	63,22 ± 11,760 σ = 52,570	20,00 ± 3,818 σ = 18,69	0,347	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
ИВ САД <sub>день</sub>	45,88 ± 6,643 σ = 33,210	31,65 ± 5,622 σ = 25,140	5,23 ± 1,401 σ = 6,719	0,120	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
ИВ ДАД <sub>день</sub>	39,48 ± 7,258 σ = 36,430	20,62 ± 4,914 σ = 21,970	13,78 ± 3,421 σ = 16,760	<b>0,048</b>	<b>0,003</b>	0,248
ИВ САД <sub>ночь</sub>	75,06 ± 5,746 σ = 28,730	46,90 ± 6,435 σ = 28,780	13,73 ± 3,027 σ = 14,830	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
ИВ ДАД <sub>ночь</sub>	72,38 ± 6,104 σ = 29,900	47,29 ± 5,872 σ = 25,590	35,10 ± 5,487 σ = 26,880	<b>0,006</b>	<b>0,000</b>	<b>0,139</b>
ИВ САД <sub>общ.</sub>	54,04 ± 6,130 σ = 30,65	27,97 ± 5,058 σ = 22,05	13,00 ± 2,683 σ = 13,140	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	<b>0,008</b>
ИВ ДАД <sub>общ.</sub>	53,60 ± 5,634 σ = 28,170	27,40 ± 4,832 σ = 21,610	24,91 ± 3,791 σ = 18,570	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	0,683

Различий между САД<sub>ночь</sub> у больных 1-й и 2-й групп не было, хотя в обеих группах этот показатель был значительно выше нормы, в то время как при тревоге он не превышал норму и был достоверно ниже, чем в первых двух группах. Аналогичные результаты были получены и по ДАД<sub>ночь</sub>.

Что касается показателей вариабельности АД, то ВСАД<sub>день</sub> достоверно отличалась лишь между 1-й и 3-й группами, т.е. ВСАД<sub>день</sub> была максимальной в группе с АГ и тревогой, при этом она превышала 10%, в то время как в группе с тревогой имела нормальное значение (менее 10%), а в группе с АГ незначительно превышала норму. Вариабельность диастолического АД в дневное время была в пределах нормы во всех трех группах и достоверных различий в уровне ВДАД<sub>день</sub> не наблюдалось.

САД<sub>ночь</sub> была максимальной и превышала норму при изолированной АГ, она и достоверно отличалась от 3-й группы с тревогой, с 1-й группой различия были близки к достоверным, в то же время, при сочетании АГ с тревогой ВСАД<sub>ночь</sub>

была ниже, чем при изолированной АГ. Аналогичные различия между группами прослеживались и по уровню ВДАД<sub>ночь</sub>, однако, этот показатель ни в одной из групп не превышал норму.

ВСАД<sub>общая</sub> достоверно отличалась лишь между 1-й и 3-й группами. Она превышала норму в большей степени в 1-й и 2-й группах, хотя и в третьей группе, при тревоге этот показатель составлял 11%, что также превышает норму. Достоверных различий уровня ВДАД<sub>общая</sub> между группами не было. Данный показатель во всех группах слегка превышал норму, и был максимальным в группе с изолированной АГ.

ИП САД<sub>день</sub> достоверно различался между 1-й и 3-й, а также 2-й и 3-й группами, при наличии АГ он более, чем в 20 раз превышал таковой при тревоге. При этом, максимальным данный показатель был при сочетании АГ с тревогой. ИП ДАД<sub>день</sub> также достоверно различался между 1-й и 3-й, а также 2-й и 3-й группами, приближался к достоверному между 1-й и 2-й группами. Значение данного показателя было максимальным при изолированной АГ.

ИП САД<sub>ночь</sub> имел такие же различия между группами, как ИП САД<sub>день</sub>. ИП ДАД<sub>ночь</sub> был максимальным в первой группе, при этом достоверными были различия между 1-й и 3-й, а также 2-й и 3-й группами.

ИП САД<sub>общ</sub> и ИП ДАД<sub>общ</sub> были максимальными в 1-й группе, в обоих случаях достоверными были различия между 1-й и 3-й, а также между 2-й и 3-й группами.

ИВ САД<sub>день</sub> имел максимальное значение в 1-й группе, оно превышало нормативный уровень 15% более, чем в 3 раза и свидетельствовало о несомненном повышенном АД. ИВ САД<sub>день</sub> в данной группе не отличался достоверно от 2-й группы и достоверно отличался от его уровня в 3-й группе, где данный показатель был равен норме. Достоверным было и различие ИВ САД<sub>день</sub> между 2-й и 3-й группами. Таким образом, ИВ САД<sub>день</sub> значительно превышал норму в 1-й и 2-й группах.

ИВ ДАД<sub>день</sub> также был максимальным в группе сочетания АГ и тревоги, он достоверно был выше, чем во 2-й и 3-й группах. При этом ИВ ДАД<sub>день</sub> превышал норму во 2-й группе, однако, не отличался достоверно от 3-й группы, в которой значение ИВ ДАД<sub>день</sub> было нормальным.

ИВ САД<sub>ночь</sub> достоверно различался между всеми тремя группами, при этом, он также был максимальным при сочетании АГ с тревогой (в 5 раз выше нормы), хотя, и в группе с АГ без тревоги он также превышал норму (в 3 раза).

ИВ ДАД<sub>ночь</sub> превышал норму во всех трех группах, при этом он был максимальным в 1-й группе (в 5 раз выше нормы) и достоверно отличался от второй и третьей групп. Достоверных различий между 2-й и 3-й группами не было, и особенно обращает на себя внимание, то что именно ИВ ДАД<sub>ночь</sub> превышал норму у больных с изолированной тревогой.

ИВ САД<sub>общ.</sub> достоверно различался между всеми тремя группами, при этом при сочетании АГ с тревогой он был максимальным (почти в 4 раза выше нормы), был повышенным при изолированной АГ (почти в 2 раза) и оставался нормальным при тревоге.

ИВ ДАД<sub>общ.</sub> значительно превышал норму в 1-й группе (более, чем в 3 раза) и достоверно отличался от 2-й и 3-й групп. В тоже время достоверных различий между 2-й и 3-й группами не было, и в обеих группах данный показатель превышал норму.

Таким образом, при тревоге ИВ ДАД<sub>ночь</sub> и ИВ ДАД<sub>общ.</sub> превышают нормативные проценты времени, в течение которого АД превышает критический уровень, в ночное время равный 120/80 мм рт. ст.

Различия между суточными кривыми значений среднего дневного и ночного САД и ДАД по группам приведены в таблице 4. Учитывая, что уровень СИ при мониторинговании АД рассчитывался автоматически, в таблице приведено количество больных с 4 типами суточных кривых (диппер, нон-диппер, найт пикер, овер диппер) САД и ДАД по группам.

Представляет интерес, что среди больных с изолированной АГ процент больных с нормальной суточной кривой по САД был значительно выше, чем в группах с тревогой и сочетанием тревоги с АГ. Между 1-й и 2-й группой данное различие методом  $\chi^2$  было достоверным. И хотя, число нон-дипперов по САД достоверно не различалось между группами, в 1-й и 3-й группах их процент был в 1,5 раза выше, чем во 2-й группе. Кроме того, в 1-й и 3-й группах среди больных с тревогой были найт пикеры по САД, а в группе с изолированной АГ их не было.

Таким образом, по полученным данным, аномальные профили АД чаще встречались у больных с тревогой, чем с изолированной АГ.

**Таблица 4. Количество больных с 4 типами суточных кривых САД и ДАД по группам**

Показатель	I группа n = 48	II группа n = 38	III группа n = 55	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Диппер САД	20 (41,7%)	27 (71,0%)	27 (49,0%)	<b>0,035</b>	0,568	0,143
Нон-дип. САД	22 (45,8%)	11 (28,9%)	25 (45,5%)	0,120	0,857	0,111
Найт пик. САД	6 (12,5%)	0	3 (5,4%)			
Овер дип. САД	0	0	0			
Диппер ДАД	14 (29,2%)	24 (63,2%)	38 (69,0%)	<b>0,009</b>	<b>0,000</b>	0,449
Нон-дип. ДАД	27 (56,0%)	14 (36,8%)	8 (14,5%)	0,226	<b>0,000</b>	<b>0,042</b>
Найт пик. ДАД	5 (10,4%)	0	3 (5,5%)			
Овер дип. ДАД	2 (4,1%)	0	6 (10,9%)			

Что касается ДАД, то процент больных с нормальной суточной кривой по ДАД был одинаковым во 2-й и 3-й группах, в то время как в 1-й группе их было достоверно меньше, чем в обеих других группах. В первой и второй группах было достоверно больше неон-дипперов по ДАД, чем в третьей группе. Среди больных с изолированной АГ не было найдено пикеров и овер дипперов. В тоже время, в 1-й и 3-й группах, т.е. при наличии тревоги, был выявлен немалый процент найдено пикеров и овер дипперов.

Таким образом, максимальное количество больных с аномальным профилем ДАД наблюдалось в группе с сочетанием АГ и тревоги. В группе с изолированной тревогой они встречались реже, хотя в ней были выявлены и найдено пикеры и овер дипперы.

### Выводы

При тревожных расстройствах и их сочетании с АГ чаще, чем при изолированной АГ, встречаются аномальные профили АД найдено пикер и овер диппер как по САД, так и по ДАД. При сочетании тревожных расстройств с АГ достоверно снижается количество больных с диппер профилем АД по САД по сравнению с изолированной АГ. Что касается суточного профиля по ДАД, то при сочетании тревожных расстройств с АГ достоверно снижается количество больных с диппер профилем АД как по сравнению с изолированной АГ, так и с изолированными тревожными расстройствами. Количество неон-дипперов по ДАД достоверно выше среди больных с изолированной АГ и при ее сочетании с тревожными расстройствами по сравнению с изолированными тревожными расстройствами.

ВСАД<sub>день</sub> была максимальной в группе с АГ и тревогой, и достоверно отличалась лишь по сравнению с изолированной тревогой и, при этом, она превышала 10%, в то время как в группе с тревогой имела нормальное значение (менее 10%), а в группе с АГ незначительно превышала норму. Вариабельность диастолического АД в дневное время была в пределах нормы во всех трех группах и достоверных различий в уровне ВДАД<sub>день</sub> не наблюдалось.

ВСАД<sub>ночь</sub> превышала норму и была максимальной при изолированной АГ. Она достоверно отличалась от группы с тревогой, при сочетании АГ с тревогой ВСАД<sub>ночь</sub> была близко к достоверной норме, чем при изолированной АГ. Аналогичные различия между группами прослеживались и по уровню ВДАД<sub>ночь</sub>, однако, этот показатель ни в одной из групп не превышал норму.

ВСАД<sub>общая</sub> превышала норму во всех группах, достоверно отличалась лишь при сочетании АГ и тревоги по сравнению с изолированной тревогой. Достоверных различий уровня ВДАД<sub>общая</sub> между группами не было. Данный показатель во всех группах слегка превышал норму, и был максимальным в группе с изолированной АГ.

При сочетании АГ и тревоги ИВ САД днем был максимальным и значительно превышал норму, однако, не отличался достоверно от уровня при изолированной АГ. Уровень данного показателя при тревоге достоверно ниже, чем при сочетании АГ и тревоги, а также при изолированной АГ. ИВ САД ночью и общий максимальны при сочетании АГ и тревоги, они значительно превышают норму и достоверно отличаются от уровней при изолированной АГ и изолированной тревоге. При изолированной АГ ИВ САД ночью и общий также достоверно превышают норму и перечисленные показатели при тревоге. ИВ САД днем, ночью и общий при тревоге не превышают нормативных показателей. ИВ ДАД день, ночь и общий достоверно выше при сочетании АГ с тревогой, чем при изолированных АГ и тревоге. Достоверных различий данных показателей при изолированной АГ и изолированной тревоге нет. ИВ ДАД ночь и общий превышали норму не только при изолированной АГ, а и при изолированной тревоге.

ИП САД днем, ночью и общий достоверно выше у больных с АГ и особенно при сочетании тревоги с АГ по сравнению с изолированными тревожными расстройствами, при наличии АГ он в разы превосходит показатели при тревоге. ИП ДАД днем, ночью и общий также достоверно выше у больных с АГ и особенно при сочетании тревоги с АГ по сравнению с изолированными тревожными расстройствами, при наличии АГ он также в разы превосходит показатели при тревоге, однако, в меньшей степени, чем ИП САД.

## Литература

1. Константинов В. В., Жуковский Г. С., Тимофеева Т. Н. и др. Распространенность артериальной гипертонии и ее связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов // Кардиология. 2001. № 4. С.39–43;
2. Menotti A, MD, Ph D. The seven countries study: the lessons for cardiovascular specialists for the seven countries study research group // Journal of the Saudi Heart Association. 1997. Vol. 9. № 3. P.194–202.
3. World Health Organisation International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. 1999. Vol.171. P. 151–183.
4. Ениколопов С. Н. Тревожные состояния у больных сердечно сосудистыми заболеваниями // Здоровье Украины. 2006. № 24(1).
5. Гарганеева Н.П., Тетенев Ф.Ф., Семке В. Я., Леонов В. П. Артериальная гипертония как психосоматическая проблема // КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА. 2004. № 1. С.35–40.
6. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. От имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
7. Косенкова О. И. Психосоциальные особенности больных артериальной гипертонией. Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск. УДК 616.12–008.331.1:616.89–02:159.923. Экология человека 2008.07. Социальная экология. с43–46.
8. Тревога, депрессия и качество жизни у больных артериальной гипертонией трудоспособного возраста. Федоришина О. В., Протасов К. В., Куклин С.Г Сибирский медицинский журнал, 2013, № 6. с.58–61; — 2013 УДК 616.12–008.331.1:616.89–008.454
9. Александрыйский А. А. Клинико-нейрофизиологическая характеристика начальных проявлений недостаточности кровоснабжения головного мозга у лиц молодого возраста: автореф. дис. канд. мед. наук. / А. А. Александрыйский — Иваново, 2006. — 21 с.

Меньше мигрени.  
Больше радостных  
моментов!

**АДЖОВИ**

фреманезумаб  
раствор для подкожного  
введения, 150 мг/мл



**АДЖОВИ** – первый в России таргетный препарат, созданный специально для профилактики мигрени<sup>1-3,\*</sup>

- ✓ **100% освобождение от приступов у каждого пятого пациента с эпизодической мигренью, по данным исследовани HALO<sup>4</sup>**
- ✓ **У 2/3 пациентов с эпизодической мигренью сократилось количество дней с мигренью в два и более раза<sup>4,\*\*</sup>**
- ✓ **Около половины пациентов с эпизодической мигренью достигли двукратного сокращения дней с мигренью за 1 неделю лечения<sup>5-8,\*\*</sup>**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата. Регистрационный номер: ЛП-006070 от 04.02.2020. Торговое наименование препарата: Аджови. Международное непатентованное наименование: Фреманезумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Показания к применению: Профилактическое лечение мигрени у взрослых, имеющих 4 и более дней с мигренью в месяц. Способ применения и дозы: Терапию следует начинать под руководством врача, имеющего опыт в диагностике и лечении мигрени. Препарат назначается пациентам, имеющим 4 и более дней с мигренью в месяц. Доступны два режима дозирования: 1) 1 раз в месяц: один, предварительно заполненный раствором препарата, шприц для инъекций (225 мг) или 2) 1 раз в три месяца: три, предварительно заполненных раствором препарата, шприца для инъекций (675 мг), которые вводятся посредством трех последовательных инъекций. (Полную информацию см. в инструкции по применению). Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Возраст до 18 лет. Побочное действие: боль, утолщение, эритема; зуд и др. (полную информацию о побочном действии см. в инструкции по применению). С осторожностью: Пациенты с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. АЖО-РУ-NP-00006-DOC

\* Аджови (фреманезумаб) впервые в России зарегистрированное анти-CGRP –моноклональное антитело. ЛП-006070 от 04.02.2020

\*\* Согласно данным клинического исследования HALO<sup>5-8</sup>

1. Номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения Аджови (Фреманезумаб): ЛП-006070 от 04.02.2020. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аджови. 3. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine. Expert Opin Biol Ther. 2019 Aug;19(8):763-771. doi: 10.1080/14712598.2019.1627323. 4. Newman LC et al. Long-Term Impact of Fremanezumab on Response Rates: Results of a 1-year Study. Presented at The 13th European Headache Federation (EHF) Congress, Athens, Greece, June 2019 (e-Poster 010). <https://www.ehf2019.com/e-posters>. 5. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017;377:2113–2122. 6. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999–2008. 7. Yeung Paul P, et al. Early Onset of Action With Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine. Presented at the 11th European Headache Federation (EHF) Congress, Rome, Italy, December 1–3, 2017 (P114). 8. Yeung Paul P, et al. Early Onset of Action of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. Presented at the 11th European Headache Federation (EHF) Congress, Rome, Italy, December 1–3, 2017 (P53).

За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 644-22-34, звонок по Москве бесплатный, из других городов – платный. Факс: +7 495 644-22-35. E-mail: info@teva.ru.

Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. АЖО-РУ-00011-ДОК. На правах рекламы.

**25** ЛЕТ  
ОТКРЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТИ

**teva**

# ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

**В. А. Парфенов**

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины, Москва, Россия

## Вопросы терминологии

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП) был предложен Г. А. Максудовым и В. М. Коганом в 1958 г. и позднее, в 1985 г., включен в отечественную классификацию сосудистых поражений головного и спинного мозга (Шмидт Е. В., 1985). ДЭП определялась как «медленно прогрессирующая недостаточность кровообращения, приводящая к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и обуславливающая нарастающее расстройство функций головного мозга» (Шмидт Е. В. и др., 1976; Шмидт Е. В., 1985). В работах Н. В. Верещагина, З. А. Суслиной и их сотрудников было показано, что в основе атеросклеротической и гипертонической энцефалопатии лежит прогрессирующая церебральная соответственно микро- или макроангиопатия (Верещагин Н. В. и др., 1997; Суслина З. А. и др., 2016). В работах Е. И. Гусева и его сотрудников получило развитие представлений о хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) как основе хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001; Гусев Е. И., Боголепова А. Н., 2013). ХИГМ, в отличие от ДЭП, выделяется в Международной классификации болезней 10-го пересмотра в разделе «Другие цереброваскулярные болезни».

В работах Н. Н. Яхно и его сотрудников среди проявлений ДЭП ведущее значение отводится когнитивным нарушениям (КН), отмечается частое сочетание сосудистого и нейродегенеративного заболеваний (Яхно Н. Н., 2006; Яхно Н. Н. и др., 2010). По мере прогрессирования сосудистого заболевания наблюдается ухудшение когнитивных функций, что приводит к появлению легких (субъективных), затем умеренных и выраженных КН.

ХИГМ и ДЭП представляют собой один из наиболее распространенных в отечественной неврологической практике диагнозов. По данным аутопсии диагноз «другие цереброваскулярные заболевания» в нашей стране часто устанавливается как причина смерти; в других же странах, например в США, формулировка «другие цереброваскулярные заболевания» используется в качестве обозначения причины смерти значительно реже, чем в России (Самородская И. В. и др., 2017).

В современной зарубежной неврологической практике не используется диагноз ДЭП, ХИГМ, но выделяются сосудистые КН (СКН), которые могут возникать после инсульта или развиваться постепенно как проявление хронического ЦВЗ (Gorelick P. V. et al., 2011; Iadecola C. et al., 2019). По выраженности

выделяют умеренные и выраженные СКН. Предложен термин «сосудистый компонент в развитии когнитивных КН и деменции, включая болезнь Альцгеймера (БА)» (Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease), который расценивается как перспективное направление в практическом разрешении проблемы смешанных КН (Snyder H. M. et al., 2015). Смешанные (сосудистые и БА) формы КН составляют более половины всех КН, их число растет с увеличением возраста (Iadecola C. et al., 2019).

КН — одна из наиболее частых причин инвалидности у людей пожилого возраста, в мире 25–35 миллионов людей страдают деменцией, и каждый год регистрируется от 5 до 7 миллионов новых случаев деменции (World Health Organization. Dementia, 2012).

### **Этиология и патогенез**

К основным факторам риска хронического ЦВЗ (ДЭП, ХИГМ, СКН) относят увеличение возраста, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет, различные заболевания сердца, фибрилляцию предсердий (ФП) и другие заболевания, способные привести к церебральной микроангиопатии и другим сосудистым поражениям головного мозга (Iadecola C. et al., 2019). Между многими факторами риска существует взаимное влияние, приводящее к более значительному увеличению вероятности развития хронического ЦВЗ.

АГ — основной фактор риска развития хронического ЦВЗ, ишемического и геморрагического инсульта; она способствует снижению когнитивных функций и формированию деменции; повышенное артериальное давление (АД) представляет фактор риска развития КН независимо от возраста и пола (Gorelick P. V., 2014). Наличие АГ в среднем возрасте повышает вероятность развития КН, появление АГ в пожилом (65 лет и старше) возрасте оказывает менее существенное влияние на когнитивные функции (Gottesman R. F. et al., 2015).

Сахарный диабет 2 типа представляет собой независимый фактор риска развития КН, он повышает вероятность появления как СКН, так и БА (Bornstein N. M. et al., 2014). В качестве причин развития КН при сахарном диабете ведущая роль отводится сосудистым факторам (усиление макро- и микроангиопатии), но могут иметь значение и резистентность к инсулину, гипергликемия, оксидативный стресс, накопление гликированных продуктов, гипогликемические эпизоды, изменение метаболизма бета-амилоида.

Перенесенный инсульт, как клинически явный, так и «немой», выявляемый при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, представляет основной фактор риска развития СКН. Выделено несколько механизмов, по которым инсульт вызывает выраженные КН (O'Brien J. et al., 2004): 1) одиночный инфаркт «стратегических зон», непосредственно участвующих в регуляции и поддержании когнитивных процессов (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, таламус,

структуры лимбической системы, базальные ганглии, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина); 2) множественное очаговое поражение серого и белого вещества головного мозга при повторных инсультах, как клинически явных, так и «немых», выявляемых при КТ или МРТ.

Заболевание мелких артерий включает в себя патологический процесс, объединяющий поражение мелких артерий, венул и капилляров вследствие сосудистых факторов риска и связанных с возрастом изменений. Основные составляющие болезни мелких артерий — лакуны, микрокровоизлияния и лейкоэнцефалопатия (лейкоареоз). Поражение мелких артерий вследствие сахарного диабета, АГ, связанных с возрастом изменений расценивается как наиболее частая причина СКН в пожилом возрасте (Wardlaw J. M. et al., 2019).

Заболевания сердца — фактор риска развития КН вследствие недостаточной перфузии головного мозга и повторных микроэмболий при ФП, аортальном стенозе, постинфарктном кардиосклерозе и кардиомиопатиях с формированием гипокинетических сегментов в левом желудочке и образованием тромбов в левых отделах сердца. ФП — независимый фактор риска КН по данным систематического обзора (Alonso A. et al., 2016).

### Клинические проявления

Клинические проявления хронического ЦВЗ (ДЭП, ХИГМ, СКН) представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Клинические проявления ДЭП (ХИГМ) и СКН**

Клинические проявления	ДЭП (ХИГМ)	СКН
Легкие КН	I стадия	Субъективные
Умеренные КН	II стадия	Умеренные
Выраженные КН	III стадия	Сосудистая деменция (СД)
Центральный парез конечностей и другие очаговые неврологические синдромы	Возможны вследствие перенесенного инсульта	Возможны вследствие перенесенного инсульта
Псевдобульбарный синдром	Преимущественно на II–III стадиях	Преимущественно на стадиях умеренных и выраженных КН
Амиостатический синдром	Преимущественно на III стадии	Преимущественно на стадиях выраженных КН
Апраксия ходьбы (лобная атаксия)	Преимущественно на III стадии	Преимущественно на стадиях выраженных КН
Нарушения функции тазовых органов	Преимущественно на III стадии	Преимущественно на стадиях выраженных КН
Эмоциональные и поведенческие расстройства	Преимущественно на III стадии	Преимущественно на стадиях выраженных КН

Как видно из данных, представленных в таблице 1, в определенной степени ДЭП I стадии соответствует легким (субъективным) СКН, ДЭП II стадии — умеренным СКН, ДЭП III стадии — выраженным СКН (СД).

Для СКН характерен «неамнестический» тип нарушений, который характеризуется относительной сохранностью памяти и преобладанием в клинической картине нарушением функций программирования и контроля или исполнительных функций. Их расстройства проявляются проблемами с организацией, планированием и контролем произвольной деятельности, трудностями при одновременном выполнении нескольких действий и т.д.

Легкие СКН характеризуются жалобами пациентов (повышенная забывчивость, трудности сосредоточения, быстрая утомляемость при умственной работе), которые часто беспокоят непостоянно, обычно в состоянии утомления или эмоционального стресса (Яхно Н. Н. и др., 2010). Их наличие ассоциируется с риском развития более выраженных КН (Verdelho A. et al., 2021).

Умеренные СКН характеризуются нарушением когнитивных функций, которые по данным нейропсихологического обследования достоверно выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают нарушений адаптации в повседневной жизни, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях (Gorelick P. B. et al., 2011, 2014). В течение года от 3 до 26% пациентов с умеренными КН имеют прогрессирование с развитием деменции (Petersen R. C. et al., 2009). Наиболее высок риск развития деменции в ближайшем будущем у пациентов пожилого возраста, с низкими исходными результатами нейропсихологических тестов, при носительстве патологического гена аполипопротеина Е4 и при наличии параклинических признаков БА: атрофии медиальных отделов височных долей по данным МРТ, гипометаболизме в височно-теменных отделах по данным позитронно-эмиссионной томографии, наличии специфических нейрохимических изменений (снижение концентрации бета-амилоида и др.) в цереброспинальной жидкости. Риск развития деменции наиболее высокий у пациентов с амнестическим типом умеренных КН; у 4% пациентов с умеренными КН нейропсихологические показатели нормализуются в течение одного года (Petersen R. C. et al., 2009).

Выраженные КН (деменция) включают КН, которые лишают пациента независимости в повседневных делах, препятствуют профессиональной деятельности, вызывают существенные затруднения в социально-бытовой сфере.

При обследовании пациентов с ДЭП (ХИГМ), СКН, помимо оценки когнитивных функций, большое значение имеет исследование эмоционального состояния (выявление депрессии, апатии), двигательных функций, включая походку, тазовых функций (Verdelho A. et al., 2021).

## Дифференциальный диагноз ДЭП (ХИГМ)

В нашей стране большое число пациентов наблюдаются неврологами с диагнозом ДЭП или ХИГМ. По нашим данным не более чем у 20% этих пациентов имеются достоверные признаки хронического ЦВЗ с СКН; у остальных пациентов имеются другие заболевания, которые требуют иного лечения (Парфенов В. А., 2017).

Эксперты нашей страны по данной проблеме отмечают, что наличие головных болей и вестибулярного головокружения не характерно для ДЭП (ХИГМ) (Кулеш А. А. и др., 2021). Если у пациента с диагнозом ДЭП, ХИГМ имеются головные боли, вестибулярные головокружения возможны два клинических варианта.

В первом варианте имеется сочетание хронического ЦВЗ (ДЭП, ХИГМ) и первичной (мигрень, головные боли напряжения или др.) или вторичной головной боли (лекарственно индуцированные или другие головные боли) либо различных причин головокружения. В таких случаях чаще всего головные боли или головокружения служат поводом для обращения к неврологу, а при обследовании выявляются КН и признаки ЦВЗ по данным КТ или МРТ.

При втором варианте у пациента имеются только первичные или вторичные головные боли либо вестибулярные головокружения, а диагноз хронического ЦВЗ (ДЭП, ХИГМ) не имеет достаточных оснований. Причиной сложившейся ситуации служит типичная клиническая ситуация, когда пациенту с жалобами на головную боль, головокружение, проводятся МРТ или КТ головы, дуплексное сканирование сосудов шеи сосудов, при этом у большинства пациентов среднего и тем более пожилого возраста при этих обследованиях обнаруживаются изменения, которые расцениваются как проявления ДЭП, ХИГМ. Ошибочная интерпретация результатов дополнительных обследований и природы происхождения головной боли, вестибулярного головокружения приводит к назначению неэффективного лечения.

У пациентов с диагнозом ДЭП или ХИГМ, у которых выявляются первичные головные боли или различные причины головокружения, например, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, и проводится их адекватное лечение, удастся в большинстве случаев добиться улучшения состояния (Парфенов В. А., 2017).

В целом, только наличие КН служит основанием для диагностики хронического ЦВЗ (ДЭП, ХИГМ), при этом требуется дифференциальный диагноз с БА и другими заболеваниями, проявляющимися КН (Парфенов В. А., 2017; Кулеш А. А. и др., 2021).

## Диагноз

Диагноз СКН основывается на исключении других проявляющихся КН заболеваний, среди которых наиболее часто встречается БА (Román G.C. et al., 1993; Sachdev P. et al., 2014). Комбинация результатов клинического обследования, нейропсихологического тестирования и данных нейровизуализации составляет основу диагностики СКН (Verdelho A. et al., 2021). У пациентов с СКН почти в двух третях случаях отмечаются морфологические проявления БА, а среди пациентов с БА примерно в одной трети случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга, что указывает на высокую частоту смешанных форм КН (Gong L. et al., 2015).

Диагноз СКН основывается на: 1) жалобах пациента и(или) близких ему людей на нарушения когнитивных функций; 2) наличии КН по данным нейропсихологического тестирования или клинического обследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 5) наличии клинических, анамнестических, КТ- и МРТ-признаков ЦВЗ, 6) отсутствии данных за другие заболевания, включая БА (Gorelick P. V. et al., 2011; Sachdev P. et al., 2014). Наличие КН определяется на основании снижения показателей нейропсихологического тестирования в сравнении с нормой, при этом в качестве диагностических критериев для умеренных КН используется снижение на 1,5 (Winblad B. et al., 2004) или 2 стандартных отклонения (American Psychiatric Association, 2013).

Диагноз выраженных СКН (СД) согласно критериям NINDS-AIREN (Roman G. V. et al., 1993) основывается на наличии: 1) деменции, 2) клинических, анамнестических или нейровизуализационных признаков ЦВЗ (перенесенных инсультов или субклинических эпизодов локальной церебральной ишемии), 3) временной и причинно-следственной связи между сосудистым поражением головного мозга и КН. Характерны развитие деменции в первые 3 месяца после инсульта, внезапное начало КН или ступенчатое прогрессирование когнитивного дефекта.

### Ведение пациентов с хроническим ЦВЗ

Лечение пациентов с хроническим ЦВЗ (ДЭП, ХИГМ или СКН) направлено на профилактику инсульта, прогрессирование ЦВЗ и улучшение когнитивных функций; оно основано на коррекции сосудистых факторов риска (Nachinski V., 2017). Использование всех имеющихся лекарственных и нелекарственных методов профилактики инсульта примерно на 50% снижает риск развития повторно инсульта (Kernan W. N. et al., 2014).

*Отказ от курения* или уменьшение числа выкуриваемых сигарет сопровождается постепенным существенным снижением риска инсульта, и после 5 лет воздержания от курения риск развития инсульта у бывшего умеренно-

го курильщика (менее 20 сигарет в день) мало отличается от риска развития инсульта у никогда не курившего человека. Вероятно, что отказ от курения, предупреждая инсульт, снижает риск развития и прогрессирования КН (Karama S. et al., 2021).

*Прекращение злоупотребления алкоголем* постепенно снижает риск развития первого и повторного инсульта у бывших алкоголиков, поэтому способно предупреждать прогрессирование КН (Makin S. D. et al., 2018).

*Регулярные физические упражнения* могут снизить риск развития первого и повторного инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессирование КН (Barnes J. N., 2015). Положительный эффект от регулярных физических нагрузок может быть вызван со снижением веса и АД, повышением толерантности к глюкозе, снижением содержания холестерина в сыворотке крови. Метаанализ нескольких исследований, включивший почти 1000 пациентов с КН в возрасте 65 лет и старше, показал, что регулярные физические упражнения в течение не менее 3 месяцев дома или в группах улучшают функциональное состояние, показатели ежедневной активности, поддержание равновесия и уменьшают количество падений (Lewis M. et al., 2017).

*Правильное питание* играет важную роль в предупреждении многих связанных с возрастом заболеваний. Содержащиеся в свежих фруктах и овощах антиоксиданты могут ослабить процессы оксидативного стресса, имеющего большое значение в развитии нейродегенеративного процесса. Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты) ассоциируется со снижением частоты развития БА, умеренных КН и прогрессирование умеренных КН в деменцию (Scarmeas N. et al., 2009).

*Длительное образование, умственная работа* создают церебральный резерв, позволяющий замедлить клинические проявления органического поражения головного мозга, вызванного сосудистым поражением головного мозга или БА. Эпидемиологические исследования показывают, что длительное образование, активная умственная и социальная деятельность в течение жизни сочетаются с замедлением развития КН и снижением риска деменции (O'Brien J. et al., 2004).

Эффективность нелекарственных методов терапии в профилактике КН отмечены в исследовании FINGER, в котором у 1260 пожилых людей (60–77 лет) использовались диета, увеличение физической активности, мониторинг сосудистых факторов риска, когнитивный тренинг (Ngandu T. et al., 2015). Через 2 года отмечено достоверное преимущество интенсивной нелекарственной профилактики (над обычной рекомендацией поддерживать здоровый образ жизни) в отношении улучшения когнитивных функций, оцениваемых по данным нейропсихологического тестирования.

*Нормализация АД*, требующая в большинстве случаев у пациентов с АГ постоянного приема антигипертензивных средств, представляет одно из наи-

более эффективных направлений профилактики инсульта и КН (Gorelick P. B., 2014). Наличие КН у пациентов с АГ требует более активных мероприятий по контролю АД, при этом необходимо избегать быстрого и значительного снижения АД, которое может привести к снижению мозгового кровотока и ухудшению когнитивных функций, особенно у пожилых пациентов (Peng J. et al., 2014). Целевой уровень АД, который следует добиться в результате антигипертензивной терапии, индивидуален, целесообразно постепенное снижение АД, при этом в большинстве случаев не рекомендуется его снижение АД ниже 130/80 мм рт. ст. Выбор конкретного антигипертензивного средства во многом определяется сочетанными заболеваниями: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др.

У пожилых пациентов антигипертензивная терапия, вероятно, не столь эффективна в отношении риска снижения КН. Метаанализ, включивший 15936 пожилых пациентов (средний возраст 75,4 года) с АГ (среднее АД 171/86 мм рт. ст.), но без ЦВЗ, показал, что снижение АД не сопровождается снижением частоты развития деменции и прогрессирования КН (McGuinness B. et al., 2009). Можно предположить, что в группе людей старческого возраста реже достигаются нормальные значения АД, поэтому антигипертензивная терапия не столь эффективна в отношении предупреждения развития и прогрессирования КН (Spinelli C. et al., 2014).

*В качестве антитромботической терапии* у пациентов, перенесших ишемический некардиоэмболический инсульт, в большинстве случаев рекомендуются антитромбоцитарные средства, у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт — антикоагулянты (Kernan W. N. et al., 2014). Для вторичной профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта можно использовать ацетилсалициловую кислоту в дозе от 75 до 150 мг в сутки, клопидогрел по 75 мг в сутки, дипиридамолом замедленного высвобождения в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Антагонист витамина К варфарин рекомендуются для профилактики ишемического инсульта пациентам с ФП, внутрижелудочковым тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, связанной с риском кардиальной эмболии. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг в сутки) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализующее отношение, которое поддерживают на уровне 2–3,5. У пациентов с ФП могут использоваться новые антикоагулянты: дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Новые антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного инсульта и других системных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутрисердечных кровотечений. Использование новых антикоагулянтов ассоциируется с более низкой вероятностью развития деменции, чем лечение варфарином (Jacobs V. et al., 2016). В Европейских рекомендациях 2016 года по ведению пациентов с ФП указывается, что при неклапанной ФП новые антикоагулянты пред-

почтительнее варфарина при начале терапии (ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, 2016).

*Прием статинов* у пациентов с хроническим ЦВЗ (ДЭП, ХИГМ, СКН) обоснован при сочетанной ишемической болезни сердца, сахарном диабете, перенесенном ишемическом инсульте или ТИА, высоком уровне холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови. Статины используются в дозах, позволяющих снизить холестерин ЛПНП до 2,5 ммоль/л. Однако, эффективность статинов не доказана полностью в отношении снижения риска развития и прогрессирования КН; в исследовании ACCORDION MIND стратегия более интенсивного снижения холестерина ЛПНП у пациентов с сахарным диабетом не сопровождалась существенным улучшением когнитивных функций (Murray A.M. et al., 2017).

*При депрессии* у пациентов с хроническим ЦВЗ (ДЭП, ХИГМ, СКН) рекомендуются образовательная программа, фармакотерапия и психотерапия. Образовательная программа обязательна в лечении депрессии. В ряде случаев при малой депрессии возможно применение психотерапии в виде монотерапии. При большой депрессии назначение фармакотерапии показано всем пациентам, а ее сочетание с психотерапией повышает эффективность проводимого лечения. У пациентов с хроническим ЦВЗ в качестве препаратов первого выбора рекомендуются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (Henry G. et al., 2011). Во многом это связано с тем, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина хорошо переносятся, имеют относительно мало побочных эффектов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Pizzi C. et al., 2011). Применения трициклических антидепрессантов следует избегать у пациентов с выраженными КН из-за высокого риска ухудшения когнитивных функций при их использовании (Herrmann N. et al., 2013).

При выраженных психотических расстройствах у пациентов с СКН могут быть использованы антипсихотические средства (рисперидон, оланзапин, арипипразол), при этом во всех случаях следует соотносить риск/пользу от их применения, учитывая, что их назначение повышает риск прогрессирования ЦВЗ и смертельного исхода (Herrmann N. et al., 2013).

*Противодементные средства (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин)* применяются у пациентов с хроническим ЦВЗ (ДЭП, ХИГМ, СКН) при выраженной степени КН. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы более эффективны при сопутствующей БА (Verdelho A. et al., 2021). В настоящее время, по мнению экспертов, нет убедительных данных о том, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы эффективны при чистых сосудистых КН, однако они рекомендуются пациентам с БА, имеющих признаки ЦВЗ (Herrmann N. et al., 2013). Донепизил используется по 5–10 мг/сут один раз в день. Ривастигмин применяется по 3–12 мг/сут внутрь в два приёма или в виде трансдермальной транспортной системы с медленным высвобождением препарата (4,6–9,5 мг/сут). Галантамин

используется по 8–24 мг/сут в один (форма с медленным высвобождением препарата) или два приёма (обычная лекарственная форма). По данным метаанализа донепизил в дозе 10 мг/сут обеспечивает наиболее существенное положительное влияние на когнитивные функции у пациентов с СКН (Battle C. E. et al., 2021). Терапевтическая доза мемантина составляет 10 мг 2 раза в сутки, при этом лечение начинают с 5 мг 1 раз в сутки и каждую неделю дозу постепенно увеличивают на 5 мг, чтобы достичь терапевтической дозы.

В настоящее время, по мнению европейских экспертов, нет убедительных данных о том, что лекарственные средства позволяют существенно улучшить когнитивные функции у пациентов с умеренным СКН (Verdelho A. et al., 2021).

В нашей стране у пациентов с хроническим ЦВЗ (ДЭП, ХИГМ) разрешено к применению и широко используется в клинической практике большое число лекарственных средств. При этом только некоторые из этих лекарственных средств (актовегин, винпоцетин, нимодипин, цитиколин, церебролизин, экстракт гинкго билоба) были исследованы в многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях у пациентов с СКН, при этом показали возможность улучшения когнитивных функций и хороший профиль безопасности. Однако при этом не отмечено существенного влияния на улучшение показателей ежедневной функциональной активности, замедление прогрессирования СКН, что не позволяет европейским экспертам рекомендовать их для лечения СКН (Verdelho A. et al., 2021).

Винпоцетин (кавинтон) по данным экспериментальных и клинических исследований улучшает в головном мозге усвоение глюкозы и кислорода, повышает кровоснабжение мозга, оказывает нейропротективное действие в условиях ишемии и гипоксии (Nicholson C. D. et al., 1990). В настоящее время в генезе нейропротективного эффекта винпоцетина при хроническом ЦВЗ обсуждается его антиоксидативное и противовоспалительное действие (Zhang L. et al., 2015; Zhang Y-S. et al., 2020), возможность замедления прогрессирования атеросклероза и кардиальной патологии (Zhang Y-S. et al., 2018).

Эффективность и безопасность винпоцетина при хронических ЦВЗ с КН отмечены в плацебоконтролируемом исследовании более 30 лет назад (Balestreri R. et al., 1987). Кохрановский анализ эффективности винпоцетина при умеренных КН и деменции основан на результатах лечения 583 пациентов, принимавших винпоцетин или плацебо (Szatmari S. Z. et al., 2003). По данным анализа отмечены улучшение когнитивных функций при приеме винпоцетина (30–60 мг/сут) в сравнении с плацебо, хорошая переносимость винпоцетина. В одном из наиболее крупных многоцентровых исследований КАЛИПСО, проведенном в нашей стране, показана высокая эффективность винпоцетина при ДЭП (Чуканова Е. И., 2010). В одном из недавних многоцентровых исследований, проведенном в Китае и включившим 610 пациентов в остром периоде ишемического инсульта, показано, что применение винпоцетина ассоциируется

с уменьшением выраженности неврологического дефицита и инвалидности (по шкале Бартел), улучшением когнитивного статуса (по краткой шкале оценки психического статуса) на 90 день с момента развития инсульта (Zhang W. et al., 2016). У пациентов, перенесших инсульт, применение винпоцетина ассоциируется со снижением частоты развития КН, а также эпилептических припадков и депрессии (Al-Kuraishy H.M. et al., 2020). Эксперты отмечают, что винпоцетин представляет одно из наиболее эффективных лекарственных средств, разрешенных в нашей стране для применения у пациентов с хроническим ЦВЗ (ДЭП, ХИГМ), при этом его применение может уменьшить головокружение и неустойчивость (Парфенов В. А. и др., 2018).

Таким образом, диагноз хронического ЦВЗ (ДЭП, ХИГМ) обоснован при наличии КН, при этом необходим дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, проявляющимися КН. Головные боли, вестибулярное головокружение у пациентов с хроническим ЦВЗ обычно обусловлены наличием сочетанных заболеваний. Пациентам с хроническим ЦВЗ требуются как нелекарственные методы (достаточная физическая и умственная активность, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, рациональное питание), так и лекарственная терапия, направленная на нормализацию АД и липидного спектра крови, предупреждения образования тромбов и улучшение когнитивных функций.

## Литература

1. Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. Москва: Медицина; 1997.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001.
3. Гусев Е. И., Боголепова А. Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Москва: МЕДпресс-информ; 2013.
4. Кулеш А. А., Емелин А. Ю., Боголепова А. Н., Доронина О. Б., Захаров В. В., Колоколов О. В., Котов С. В., Корсунская Л. Л., Кутлубаев М. А., Ласков В. Б., Левин О. С., Парфенов В. А. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):4–12.
5. Парфенов В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2017.
6. Парфенов В. А., Живолупов С. А., Захаров В. В. и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в неврологической практике (материалы «Круглого стола»). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):139–145.
7. Самородская И. В., Андреев Е. М., Заратьянц О. В. и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2017;9(1):15–24
8. Суслина З. А., Гулевская Т. С., Максимова М. Ю., Моргунов В. А. Нарушения мозгового кровообращения. Диагностика, лечение и профилактика. Москва: Медпресс-информ; 2016.
9. Чуканова Е. И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа «Калипсо». Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010;110(12):49–52.
10. Шмидт Е. В., Лунев Д. К., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного мозга. Москва: Медицина; 1976.
11. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга //Журнал невропатологии и психиатрии. 1985; 85(9):1281–1288.
12. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. Неврологический журнал. 2006. Приложение № 1:4–12.

13. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б., Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А. Деменции: руководство для врачей М., МЕДпресс-информ, 2010.
14. Al-Kuraiшы НМ, Al-Gareeb AI, Naji MT, Al-Mamorry F. Role of vinpocetine in ischemic stroke and poststroke outcomes: A critical review. *Brain Circ.* 2020 Feb 18;6(1):1–10
15. Alonso A., Arenas de Larriva A. P. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline And Dementia. *Eur Cardiol.* 2016; 11(1): 49–53
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
17. Balestreri R, Fontana L, Astengo F. A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction. *J Am Geriatr Soc.* 1987; 35:425–30.
18. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, Hewitt J, Quinn TJ. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 22;2(2): CD013306.
19. Barnes J. N. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ.* 2015; 39(2): 55–62.
20. Bornstein N. M., Brainin M., Guekht A. Korczyn A. D. Diabetes and the brain: issues and unmet needs. *Neurol Sci.* 2014; 35(7): 995–1001.
21. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2016; 50(5): e1-e88.
22. Gong L., Liu X.-Y., Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(5): 7701–7709.
23. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011;42:2672–2713
24. Gorelick P. B. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol.* 2014;71:1211–1213
25. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M. et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol.* 2014;71(10):1218–1227.
26. Hachinski V. Stoop to conquer: preventing stroke and dementia together. *Lancet* 2017; 389: 1518.
27. Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of

- antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011;26(3):169–183.
28. Herrmann N., Lanctôt K. L, Hogan D. B. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012/ *Alzheimers Res Ther.* 2013; 5(Suppl 1): S5.
  29. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, Dichgans M Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jul 2;73(25):3326–3344.
  30. Jacobs V, May HT, Bair TL, et al. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016; 11(1):49–53.
  31. Karama S, Ducharme S, Corley J, et al. Cigarette smoking and thinning of the brain's cortex. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 778–785.
  32. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.
  33. Lewis M., Peiris C. L., Shields N. Long-term home and community-based exercise programs improve function in community-dwelling older people with cognitive impairment: a systematic review. *J. Physiotherapy* 2017; 63:23–29.
  34. Makin SD, Doubal FN, Shuler K, et al. The impact of early-life intelligence quotient on post stroke cognitive impairment. *Eur Stroke J* 2018; 3: 145–156.
  35. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 4: CD004034.
  36. Murray AM, Hsu FC, Williamson JD et al. ACCORDION MIND: results of the observational extension of the ACCORD MIND randomised trial. *Diabetologia.* 2017; 60(1):69–80.
  37. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A. A. 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385:2255–2263.
  38. Nicholson CD. Pharmacology of nootropics and metabolically active compounds in relation to their use in dementia. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;101:147–59.

39. O'Brien J, Ames D, Gustafson L. et al., editors. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition. Martin Dunitz, 2004.
40. Peng J, Lu F, Wang Z et al. Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:904–910.
41. Petersen R C, Knopman D. S., Boeve B. F. Et al. Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later. *Arch Neurol.* 2009; 66(12): 1447–1455
42. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:972–979.
43. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular Dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;43:250–260.
44. Sachdev P, Kalara R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014; 28(3): 206–218.
45. Snyder H. M., Corriveau R. A., Craft S. et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement.* 2015; 11(6): 710–717
46. Spinelli C., Fara De Caro M., Schirosi G. Impaired Cognitive Executive Dysfunction in Adult Treated Hypertensives with a Confirmed Diagnosis of Poorly Controlled Blood Pressure. *Int J Med Sci.* 2014; 11(8): 771–778.
47. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2009;302(6):627–637.
48. Szatmari SZ, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD003119.
49. Verdelho A, Biessels GJ, Chabriat H, Charidimou A, Duering M, Godefroy O, Pantoni L, Pavlovic A, Wardlaw J Cerebrovascular disease in patients with cognitive impairment: A white paper from the ESO dementia committee — A practical point of view with suggestions for the management of cerebrovascular diseases in memory clinics. *Eur Stroke J.* 2021 Jun;6(2):111–119.
50. Wardlaw JM, Smith C and Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol* 2019; 18: 684–696
51. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the international working group on mild cognitive impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240–246.
52. World Health Organization. Dementia: A Public Health Priority. Geneva: WHO; 2012.
53. Zhang L., Yang L. Anti-Inflammatory Effects of Vinpocetine in

Atherosclerosis and Ischemic Stroke: A Review of the Literature. *Molecules* 2015, 20(1):335–347.

54. Zhang W, Huang Y, Li Y. et al. Efficacy and Safety of Vinpocetine as Part of Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial. *Clin Drug Investig.* 2016;36(9):697–704.
55. Zhang Y-S, Li JD, Yan C. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *Eur J Pharmacol.* 2018 Jan 15;819:30–34.
56. Zhang Y-S, Yan C. Updates of Recent Vinpocetine Research in Treating Cardiovascular Diseases. *J Cell Immunol.* 2020;2(5):211–219



## Верните жизнь без границ

- 71,2% пациентов без обострений в течение 4-х лет<sup>1</sup>
- благоприятный профиль безопасности на протяжении более 14 лет<sup>2</sup>
- удобство: от 16 до 20 дней перорального приема<sup>3</sup>

1. Giovannoni G et al. *Mult. Scler.* 2018; 24: 1594–1604. 2. Cook S et al. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 29: 157–167. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Мавенклад®

\* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительна с 10 марта 2020. Соответствует CDSD cladribine v.8.3.1. Скорректирована\* инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МАВЕНКЛАД® Мавенклад® (кларидрин) Регистрационный номер: ЛП-000137. Лекарственная форма и дозировка: таблетки. 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. Показания к применению: препарат МАВЕНКЛАД® показан для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований (см. раздел «Фармакодинамика»). Противопоказания: повышенная чувствительность к кларидрину или другим компонентам препарата; обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит), ВИЧ-инфекция; начало терапии кларидрином у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); средняя и тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»); средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности; непереносимость фруктозы; совместное применение с интерферон бета; вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных). С осторожностью у пациентов пожилого возраста, старше 65 лет; при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами; индукторы транспортных Белков ВСР и Р-гликопротеина. Способ применения и дозы<sup>1</sup>. Способ применения: Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой. Рекомендуемая суммарная доза препарата МАВЕНКЛАД® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 1,75 мг/кг на 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения. Критерии начала и продолжения лечения: Число лимфоцитов должно быть <sup>2</sup> в норме перед началом 1-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®, <sup>3</sup> ≥ 0,5x10<sup>9</sup>/л перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®. Особые группы пациентов: Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Побочное действие<sup>4</sup>: опасяющийся лихорадки, герпес слизистой оболочки полости рта, туберкулез, снижение числа нейтрофилов, кожная сыпь, апноэ, лимфиты. Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфитии, необходимо определять число лимфоцитов до начала терапии кларидрином, во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Особые указания»), а также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения кларидрином (см. раздел «Способ применения и дозы»). Особые указания<sup>5</sup>: Гематологический мониторинг: Число лимфоцитов должно определяться: • перед началом лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом году терапии; • перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на втором году терапии; • через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составляет менее 0,5x10<sup>9</sup>/л, то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. Инфекционные заболевания: 2 До начала терапии на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. Серонегативным к вирусу ветряной оспы пациентам до начала терапии кларидрином рекомендуется проводить вакцинацию. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Перед началом терапии препаратом МАВЕНКЛАД® необходимо выполнить магнито-резонансную томографию (МРТ), это особенно важно, если пациент уже получал препараты для лечения рассеянного склероза, которые имеют риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Эпизодические новообразования. Препарат МАВЕНКЛАД® не рекомендован пациентам с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями. Контроль у мужчин и женщин. У женщин с детородным потенциалом беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором годах терапии. Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнеров во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы. Переливание крови. Рекомендуется консультация специалиста-гематолога. Смена терапии, переход с других препаратов на кларидрин и с кларидрина на другие препараты. У пациентов, получающих ранее терапию иммуномодулирующими и иммуносупрессивными препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД®. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получающими препарат МАВЕНКЛАД®. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Мерк», 115034, Москва, ул. Вавилова, д. 35, тел.: +7 495 937 33 04, факс: +7 495 937 33 05; E-mail: safety@merck.ru. \* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительна с 10 марта 2020. Соответствует CDSD cladribine v.8.3 RU-MAV-00037

По правам рекламы



ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАКТИВНЫМ СР

**ВЕРНИТЕ ЖИЗНЬ**  
БЕЗ

**ГРАНИЦ**

**75,6% пациентов без обострений**  
в течение 4-х лет<sup>1,2,4</sup>

**Благоприятный профиль**  
**безопасности на протяжении**  
**более 15 лет<sup>2</sup>**

**Минимальный\* мониторинг**  
**и удобство перорального**  
**приёма<sup>3-10</sup>**

1. Comi G et al. Mult Scler Relat Disord. 2019;29:168-174. 2. Giovannoni G et al. Mult Scler. 2018;24(12):1594-1604. 3. Cook S et al. Mult Scler Relat Disord 2019; 29: 157-167. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата МАВЕНКЛАД®. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Текфидера®. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Гилеяния®. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Тизабри®. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Окрвеве®. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Асарджи®. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лепторас®.

**ПРИМЕЧАНИЯ** \* Под «минимальным мониторингом» понимается сравнение количества необходимых обследований до и после начала лечения препаратом МАВЕНКЛАД® по сравнению с другими высокоэффективными препаратами для лечения рассеянного склероза по состоянию на январь 2021 года.

**Сокращенная\* инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МАВЕНКЛАД®**

Мавенклад® (кларидин). Регистрационный номер: ЛП-006137. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. **Показания к применению:** препарат МАВЕНКЛАД® показан для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований (см. раздел «Фармакодинамика»). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кларидину или другим компонентам препарата; обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит); ВИЧ-инфекция; начало терапии кларидином у иммуносупрессивированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); средняя и тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»); средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности; непереносимость фруктозы; совместное применение с интерфероном бета; вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных). **С осторожностью:** у пациентов пожилого возраста, старше 65 лет; при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами; индукторами транспортных белков BCRP и P-гликопротеина. **Способ применения и дозы\*.** Способ применения. Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой. **Рекомендуемая доза.** Рекомендуемая суммарная доза препарата МАВЕНКЛАД® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 1,75 мг/кг в 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения. Критерии начала и продолжения лечения. Число лимфоцитов должно быть в норме перед началом 1-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®: - ≥0,8x10<sup>9</sup>/л перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®. **Особые группы пациентов.** Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. **Побочное действие\*** - опосредованный лишей, герпес слизистой оболочки полости рта, туберкулез, снижение числа нейтрофилов, кожная сыпь, алопеция, лимфоциты, реакции гиперчувствительности, включая кожный зуд, крапивницу, кожную сыпь и единичный случай ангионевротического отека. Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфомы, необходимо определять число лимфоцитов до начала терапии кларидином, во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Особые указания»), а также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения кларидином (см. раздел «Способ применения и дозы»). **Особые указания\*.** Гематологический мониторинг. Число лимфоцитов должно определяться: перед началом лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом году терапии; перед началом 2-ого года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на втором году терапии; через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составило менее 0,5x10<sup>9</sup>/л, то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. **Инфекционные заболевания.** До начала терапии на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. Опосредованный лишей. Серонегативным к вирусу ветряной оспы пациентам до начала терапии кларидином рекомендуется проводить вакцинацию. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Перед началом терапии препаратом МАВЕНКЛАД® необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ), это особенно важно, если пациент уже получал препараты для лечения рассеянного склероза, которые имеют риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Злокачественные новообразования. Препарат МАВЕНКЛАД® не рекомендуется пациентам с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями. Нарушения функции печени. Перед началом терапии во время первого и второго года лечения у пациентов должны быть определены уровни аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови (см. раздел «Способ применения и дозы»). Если у пациента возникли клинические признаки или симптомы, указывающие на печеночную недостаточность, следует незамедлительно определить уровень трансаминаз и общего билирубина в сыворотке крови и, в случае необходимости, прекратить терапию препаратом МАВЕНКЛАД®. Контрацепция у мужчин и женщин. У женщин с детородным потенциалом беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором годах терапии. Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом МАВЕНКЛАД® и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнеров во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Переливание крови. Рекомендуется консультация специалиста-гематолога. Смена терапии, перехода с других препаратов на кларидин и с кларидина на другие препараты. У пациентов, получающих раннее лечение иммунодепрессивными и иммуносупрессивными препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД®. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получающими препарат МАВЕНКЛАД®. Перевальн все особых указаний представлено в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35, тел.: + 7 495 937 33 04; факс: + 7 495 937 33 06; E-mail: safety@merck.ru. \*Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительна с 03 июля 2021. Соответствует OCSs cladribine T11.

ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35,  
тел.: + 7 495 937 33 04; факс: + 7 495 937 33 06;  
E-mail: safety@merck.ru

**ГЛАВА IV**  
**ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И**  
**ЭНЦЕФАЛИТЫ**

# ОСОЗНАННЫЙ ВЫБОР ПИТРС ПРИ РЕМИТТИРУЮЩЕМ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ

**Н. В. Хачанова**

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Рассеянный склероз (РС) считается сложным и не до конца изученным, особенно в отношении этиологии, заболеванием. Течение РС можно охарактеризовать как проявление двух клинических явлений: обострений и прогрессирования заболевания (McAlpine, Compston, 1952). На сегодняшний день имеется широкий выбор препаратов, позволяющих в значительной степени изменять течение болезни, замедляя её прогрессирование. Однако, нередки ошибки в подборе соответствующего препарата для проведения патогенетической и симптоматической терапии, своевременного контроля эффективности назначенной терапии и приверженности пациента к лечению (Власов Я. В. и др., 2003). По мере прогрессирования заболевания качество жизни пациентов значительно ухудшается: от 75 до 95% пациентов жалуются на утомляемость, от 35 до 50% пациентов с РС предъявляют жалобы на депрессию, тревожность и нарушение когнитивной функции, 40% — на боль и дискомфорт и, конечно, по мере прогрессирования заболевания пациенты с РС теряют возможность продолжать работу и вести независимый образ жизни. Следует учитывать, что это довольно молодая категория пациентов, для которых основополагающей является сохранность, помимо физической активности, когнитивных функций, благодаря чему данная категория граждан привержена терапии. У многих пациентов формируются потребности в адаптации, переобучении, трудоустройстве, помощи в сфере правовых медицинских вопросов, недоверие пациента к врачу и многое другое (Ruano L. et al., 2011; Papathanasiou A. et al., 2014; Giovannoni G. et al., 2020; Kobelt G. et al., 2017).

Сложившаяся сегодня в Российской Федерации практика оказания медицинской помощи больным рассеянным склерозом неоднозначна. Меняющиеся стандарты лекарственного обеспечения препаратами для лечения РС, различные тактики взаимодействия врачей с пациентами дезориентируют больных, создают прецеденты отказа от препаратов, формируют неудовлетворенность пациентов лекарственными препаратами и лекарственным обеспечением в целом (Власов Я. В. и др., 2003). Основной целью терапии РС в настоящее время являются профилактика обострений, предотвращение появления новых очагов демиелинизации в ЦНС и накопления инвалидности при отсутствии каких-либо проблем с переносимостью или безопасностью (Navrdova E. et al., 2010; Noyes et al., 2013; Ciotti et al., 2018). Несмотря на современные алгоритмы лечения всё ещё остается актуальным **эскалационный** (возрастающий) подход,

а в более редких случаях применяется **индукционная стратегия** терапии (Comi G., 2008; Freedman M. S. et al., 2008):

- **эскалационная** схема предполагает начало лечения с более безопасных препаратов с переходом в случае их неэффективности к более агрессивным;
- **индукционный подход** подразумевает первоначально более агрессивное влияние на иммунную систему, однако использование данного вида терапии может быть ограничено возможностью развития целого спектра побочных эффектов.

Не вызывает сомнения, что патогенетическое лечение РС препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), необходимо начинать как можно раньше, с момента постановки диагноза, когда полностью исключены другие возможные причины такого многоочагового поражения ЦНС и доказана диссеминация процесса в месте (в пространстве) и во времени (Thompson A. J. et al., 2017). Долгосрочные исследования препаратов  $\beta$ -ИФН (PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group, 1998; Uitdehaag B. et al., 2009), а также более поздние продолженные исследования других препаратов убедительно показали, что пациенты, получавшие плацебо, в последующем демонстрировали более тяжелое течение РС — первые годы двойного слепого исследования, когда больные не получали активного лечения, оказывали влияние на прогноз заболевания в последующем. Также было доказано, что задержка лечения после дебюта РС повышает риск прогрессирования до показателя по шкале EDSS в 4 балла на 7,4% в год (Kavaliunas A. et al., 2017; Giovannoni G. et al., 2020).

Обычно лечащий врач совместно с пациентом обсуждают варианты лечения, при этом, основным компонентом дискуссии должны быть вопросы потенциальных преимуществ долгосрочной терапии, краткосрочные и долгосрочные риски, а также описание возможностей перехода на альтернативное лечение или его прекращения. Таким образом, после подтверждения диагноза перед стартом терапии лечащий врач должен принять во внимание характер течения заболевания и спланировать долгосрочную перспективу лечебной тактики. Поскольку лечебный курс может включать более одного препарата, оптимальным начальным лечением должно быть такое, которое не ограничивает последующие терапевтические варианты. В настоящее время все препараты из группы ПИТРС условно принято делить на препараты первой и второй линии терапии:

- препараты  $\beta$ -интерферона ( $\beta$ -ИФН) для подкожного и внутримышечного применения (высокодозные и низкодозные), глатирамера ацетат (ГА) для подкожного применения и пероральные препараты терифлуномид, диметилфумарат используются в качестве препаратов первой линии;
- в то время как, таблетированные препараты: финголимод, кладрибин,

сипонимод и моноклональные антитела: алемтузумаб, натализумаб и окрелизумаб для внутривенных инфузий, используются в качестве препаратов второй линии;

Расширение арсенала ПИТРС увеличило возможность оптимизировать терапию к индивидуальному пациенту. Тем не менее, до сих пор универсальных рекомендаций, охватывающих все сценарии, с которыми может столкнуться врач, не существует. С 1 января 2019 года клинические рекомендации официально стали основополагающим документом организации и оказания медицинской помощи в соответствии с 323 Федеральным законом (ред. от 06.03.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В соответствии с приказами Министерства здравоохранения РФ 4 некоммерческие профессиональные медицинские организации разработали проект клинических рекомендаций по рассеянному склерозу для взрослых и детей. Одним из важных разделов клинических рекомендаций является раздел, посвященный лечебной тактике при различных вариантах течения РС, призванный помочь практическому врачу в выборе лечебного препарата, в своевременной оценке эффективности терапии и обеспечении безопасности проводимого лечения.

Сейчас всё чаще используется понятие «нет данных за активность заболевания или ухудшение (НДАЗ)» (no evidence of disease activity or worsening — NEDA) — критерий эффективности лечения, подразумевающий отсутствие клинической и радиологической активности в сочетании с отсутствием прогрессирования инвалидности (NEDA-3) (<https://www.rucrimis.org/edu.html>). При сравнении эффективности различных ПИТРС следует обращать внимание на долю пациентов, достигших этого критерия в течение 1–2 лет проводимой терапии.

Субоптимальный ответ на терапию или резистентность к терапии, а также плохая переносимость или аспекты безопасности являются основной движущей силой терапевтического переключения (Patti F. et al., 2020). Вопрос о том, как и когда следует сменить терапию активно обсуждается на протяжении последних 15 лет, но все больше доказательств подтверждают ограниченное окно возможностей для эффективного управления течением РС (Kieseier et al., 2008; Meuth et al., 2010; Ziemssen et al., 2016; Sacca F. et al., 2018). К сожалению, несмотря на проводимое лечение препаратами 1-й линии, примерно у 40–60% пациентов наблюдается субоптимальный ответ на терапию ПИТРС, что подтверждается различными исследованиями (Coyle P. K., 2013; Teter V. et al., 2014; Miller A. E., 2016). Субоптимальный ответ на ПИТРС может появиться как в начале лечения, так и даже после многих лет успешной терапии (Weinstock-Guttman B. et al., 2007). Терминология субоптимального ответа остается дискуссионной, поскольку зависит от того, как именно определяется ответ на терапию. Согласно проекту клинических рекомендаций по РС под «субоптимальным ответом» на фоне терапии 1-й линии Рабочей группой предложено рассматривать две кли-

нические ситуации: 1) признаки активности заболевания по данным МРТ при отсутствии обострений; 2) не более 1 обострения в течение года, не повлекшее к усилению инвалидизации и не сопровождающееся признаками радиологической активности по данным МРТ (Проект клинических рекомендаций по РС, 2020). Поэтому при субоптимальном ответе целесообразна «горизонтальная замена» на другой препарат с иным механизмом действия в рамках той же 1-й линии ПИТРС. Однако, если оптимальный ответ на терапию не достигается после применения двух и более ПИТРС 1-й линии, то показана эскалация на ПИТРС 2-й линии.

К критериями «резистентности к терапии» экспертами Рабочей группы предложено относить следующие клинические ситуации: 1) одно и более обострений повлекшее подтвержденное усиление инвалидизации и сопровождавшееся признаками радиологической активности; 2) одно и более обострений без признаков радиологической активности, но приведшее к подтвержденному усилению инвалидизации; 3) одно и более обострений в сочетании с признаками радиологической активности, при этом нарастания тяжести инвалидизации после обострения не происходит (Проект клинических рекомендаций по РС, 2020). В настоящее время нет научно обоснованных данных, которые могли бы подсказать, каким образом лучше осуществлять выбор между ПИТРС 2-й линии у пациентов с «субоптимальным ответом» либо «резистентностью к терапии». Рандомизированные контролируемые и наблюдательные исследования, сравнивающие эффективность и безопасность высокоэффективных ПИТРС, пока не проводились. Не существует стандартного определения неэффективности лечения, а отсутствие консенсуса в отношении различных исходов, которые могут предсказать будущее течение заболевания, усложняет процесс принятия решений о последовательности лечения. По сравнению с критериями субоптимального ответа/резистентности к терапии ПИТРС 1-й линией к критериям «неудачи лечения» 2-й линией необходимо быть менее требовательными из-за довольно ограниченных терапевтических возможностей (в качестве третьей линии можно рассматривать экспериментальную терапию), а также ограниченного опыта в отношении результатов после переключения со 2-й линии на 3-ю линию лечения или «горизонтальной замены» (Vermersch P. et al., 2019). Выбор нового подходящего ПИТРС является сложной задачей, поскольку он требует тщательного рассмотрения профилей эффективности, безопасности и переносимости как предыдущего, так и планируемого альтернативного препарата. Когда рассматривается переключение с одного ПИТРС на другой в рамках второй линии, то важно учесть не только механизм действия, но и длительную фармакокинетику и фармакодинамику предыдущего ПИТРС, чтобы избежать перекрывающихся эффектов на иммунную систему. ПИТРС, вызывающие краткосрочные и обратимые эффекты на иммунную систему, являются привлека-

тельными вариантами переключения для достижения максимальной пользы и минимизации рисков смены терапии.

Альтернативой стратегии эскалации является индукционная терапия у пациентов с быстро прогрессирующим течением РС, предполагающая кратковременную комплексную иммуносупрессию в качестве начальной терапии. Концепция индукционного лечения одним лекарственным средством с последующим длительным поддерживающим лечением другим препаратом уже доказала свою пользу в онкологии (Pui C. et al., 2006). Спектр доступных препаратов для терапии пациентов с быстро прогрессирующим РС в настоящее время ограничен и включает митоксантрон (применяется в России «off-label»), натализумаб, алемтузумаб, кладрибин, окрелизумаб, финголимод и, в ограниченной степени, трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в рамках клинических исследований (Atkins H. L. et al., 2016).

Безопасность ПИТРС определяется главным образом данными, полученными в ходе клинических испытаний, которые дают более четкую картину потенциальных краткосрочных, чем долгосрочных неблагоприятных последствий. Новые непредвиденные нежелательные явления иногда выявляются непосредственно в рутинной практике, и важно, чтобы клиницисты проявляли осторожность с новыми препаратами и сообщали о побочных явлениях регулирующим органам. Кроме того, пациенты также должны быть информированы о потенциальных побочных эффектах планируемой терапии и возможной долгосрочной токсичности. Это особенно важно сейчас, когда многие пациенты подвергаются воздействию более, чем одного ПИТРС, и риск кумулятивной токсичности при эскалационной терапии в значительной степени неизвестен. Лечение обязательно должно проводиться под постоянным мониторингом, в котором учтены эффективность, безопасность, переносимость, длительность терапии, что осуществляется благодаря разработанным программам управления рисками для каждого существующего препарата.

По мере глубинного изучения патогенеза рассеянного склероза, понимания всех его звеньев появляется всё больше и больше инновационных препаратов, обладающих высокой эффективностью, с приемлемым профилем безопасности и переносимости. Их активное внедрение в клиническую практику существенно повысит шансы пациентов с рассеянным склерозом избежать инвалидизации в будущем и как можно дольше сохранять активное, полноценное качество жизни.

## Литература

1. Бойко А. Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза. Медицинский совет 2015; 5: 78–88
2. Власов Я.В., Чураков М. В., Беркович Р. Оценка пациентами эффективности терапии рассеянного склероза в России. Практическая медицина 1, 2017; стр. 78–87
3. Рассеянный склероз. Проект клинических рекомендаций. 2020. 163 с. [https://www.centremms.com/downloads/Clinical\\_recommendations\\_of\\_the\\_RSProject\\_submitted\\_to\\_the\\_MHRF.pdf](https://www.centremms.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RSProject_submitted_to_the_MHRF.pdf). Доступ от 11.11.2021
4. Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A. et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. Lancet 2016; 388: 576–585
5. Ciotti J.R., Cross A. H. Disease-Modifying treatment in progressive multiple sclerosis. Curr. Treat. Options Neurol. 2018; 20 (5):12
6. Coyle PK. Switching therapies in multiple sclerosis. CNS Drugs 2013; 27:239–247
7. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. Neurol Sci. 2008; 29: S253–S255
8. Freedman MS. Introduction versus escalation of therapy for relapsing multiple sclerosis: the evidence. Neurol Sci. 2008;29(Suppl 2): S250–S252
9. Havrdova E, Galetta S, Stefoski D. et al. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. Neurology 2010; 74(Suppl. 3): S3–S7
10. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2016; 9 (Suppl 1): S5-S48
11. Kobelt G, Thompson A, Derg J. et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. MultScler 2017;23:1123–1136
12. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiar L. et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. Mult Scler 2017; 23:1233–1240
13. Kieseier B.C., Wiendl H., Leussink V. I. et al. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. J Neurol. 2008; 255: 15–21
14. McAlpine D, Compston ND. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis: incidence, course and prognosis; factors affecting onset and course. Q J Med 195; 21:135–167
15. Miller A. E. Switching or discontinuing disease-modifying therapies for multiple sclerosis. Continuum. (Minneapolis, Minn.), 2016; 22 (3): 851–863
16. Meuth S.G., Bittner S., Ulzheimer J.C. et al. Therapeutic approaches to multiple sclerosis: an update on failed, interrupted, or inconclusive trials

- of neuroprotective and alternative treatment strategies. *Bio Drugs* 2010; 24 (5): 317–330
17. Noyes K., Weinstock-Guttman B. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *Am. J. Manag. Care* 2013; 19 (17 Suppl), s321-s331
  18. Patti F., Chisari C. C., D'Amico E. et al. Clinical and patient determinants of changing therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis (SWITCH study). *Mult Scler and Relat Dis.* 2020; 42:102124
  19. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006; 354: 166–78
  20. Papataniasiou A, Messinis L, Georgiou VL. et al. Cognitive Impairment in Relapsing Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients: Efficacy of a Computerized Cognitive Screening Battery. *International Scholarly Research Notices*, 2014; 151379
  21. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 9139: 1498–1504
  22. Ransohoff RM, Hafler DA., Lucchinetti C. et al. Multiple sclerosis — a quiet revolution. *Nat. Rev. Neurol.* 2015; 11: 134–142
  23. Ruano L, Portaccio E, Goretti B. et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler* 2017;23:1258–1267
  24. Sacca F, Lanzillo R., Signori A., et al. Determinants of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naïve patients: a real-life study. *Mult. Scler.*2018: 1352458518790390
  25. Thompson A.J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73
  26. Teter B., Agashivala N., Kavak K. et al. Characteristics influencing therapy switch behavior after suboptimal response to first-line treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2014; 20 (7): 830–836
  27. Uitdehaag B., Constantinescu C., Cornelisse P. et al. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow-up study. *The Adv Neurol Disord* 2011; 4: 1: 3–14
  28. Vermersch P., De Seze J., Clavelou P. et al. Expert opinion: Criteria for second-line treatment failure in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 36:101406
  29. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M. Switching therapy in multiple sclerosis: challenge and potential. *Medscape Neurology & Neurosurgery.*

2007. Available at: <http://cme.medscape.com/viewarticle/563037>. Доступ  
ор 11.11.2021
30. Ziemssen, T., Derfuss, T., de Stefano, N. et al. Optimizing treatment success  
in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263 (6): 1053–1065

# КАЙЕНДРА® – ПЕРВЫЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ С ДОКАЗАНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРИ ВПРС<sup>1</sup>

Значительно снижение риска прогрессирования инвалидизации: данные российской субпопуляции международного многоцентрового исследования EXPAND<sup>2</sup>

↓ **на 54%**  
В ТЕЧЕНИЕ 3 МЕС.<sup>2</sup>



Снижение риска когнитивных ухудшений на **25%**<sup>3</sup>

↓ **на 67%**  
В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕС.<sup>2</sup>



Снижение атрофии серого вещества головного мозга\*\* на **63%**<sup>3</sup>

**+4,3**  
ГОДА

Без инвалидного кресла у пациентов с ВПРС<sup>5</sup>



Снижение общего объема T2 очагов на МРТ на **79%**<sup>3</sup>



Подтвержденный профиль безопасности<sup>4</sup>



ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз \*\*В популяции анализа по протоколу соответствующие значения составили 0,01 относительно -0,60 (снижение на 100 %, p<0,0001) и -0,39 относительно -1,04

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ** препарата КАЙЕНДРА (МНН: Сипонимод), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,25 мг, 2 мг. **Примечание:** Перед применением внимательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Кайендра. Показания к применению. Показан для лечения взрослых пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. Способ применения и дозы. Перед началом терапии необходимо определить генотип SU223. Препарат Кайендра противопоказан у пациентов с генотипом SU223-3/3. Лечение начинают с дозы титрации продолжительностью 5 дней. Препарат принимают один раз в сутки утром. В I и 2 дни: 0,25 мг. В 3 день: 0,5 мг. В 4 день: 0,75 мг. В 5 день: 1,25 мг. Прием поддерживающей дозы начинают на 6 день. Рекомендованная поддерживающая доза – 2 мг один раз в сутки, независимо от приема пищи. Особые группы пациентов: поддерживающая доза для пациентов с генотипом SU223-2/3 или 1/2 – 1 мг один раз в сутки. Не требуется коррекция дозы для пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени, с нарушениями функции почек, в том же у пациентов пожилого возраста (от 65 лет и старше). Противопоказания. Повышенная чувствительность к активному веществу или ариаксу, сое или другим вспомогательным веществам. Синдром иммунной дефицита. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия или криптококковый менингит в анамнезе. Активные злокачественные заболевания. Нарушение функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью). Наличие в анамнезе в течение предшествующих 6 месяцев инсульта, микроабии, нестабильной стенокардии, инсульта / транзиторной ишемической атаки, средней недостаточности в стадии декомпенсации (предшествующая стационарной терапии) или сердечной недостаточности класса III / IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (см. раздел «Особые указания»). Адренокортикальная недостаточность II и III степени типа Мобитца II, синусовальная блокада, синдром слабости синусового узла в анамнезе при отсутствии электрокардиостимулятора. Томографический генотип изофермента SU223-3 (SU223-3/3), медленный метаболизм. Беременность и грудное вскармливание. В анамнезе у пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом на использование контрацепции. Дети до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Особые указания и меры предосторожности. Инфекции. Перед началом терапии препаратом Кайендра необходимо получить результаты общего анализа крови, выполненного в течение 6 месяцев, предшествующих началу терапии или после отмены предыдущей терапии. Мультикарный отек. Пациенты с отеком, сопутствующим подавляющим сетчаткой и слезным железам в анамнезе особенно подвержены риску развития макулярного отека. Пациентам данной группы риска рекомендуется сделать офтальмолога перед началом терапии и периодически во время лечения. Вопросы о возможности прекращения терапии препаратом следует рассматривать в индивидуальном порядке на основании отношения польза/риск. Начало лечения. В связи с развитием транзиторного снижения ЧСС на фоне начала терапии сипонимодом, лечение препаратом начинают по схеме поэтапного повышения дозы до достижения поддерживающей дозы к шестому дню терапии. В связи с риском развития серьезных нарушений ритма или аномалий брадикардии препарат не следует применять у пациентов с синусовой брадикардией или гиподинамией в анамнезе, неконтролируемой артериальной гипертензией или тяжелым нелеченным синдромом апноэ сна (поскольку эти пациенты плохо переносят выраженный брадикардию). У таких пациентов возможность применения сипонимода следует рассматривать только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальные риски. Пропуск приема и возобновление лечения. При пропуске приема в течение 6 дней титрационной дозы или при пропуске четырех и более последовательных суток дозы препарата в поддерживающей фазе необходимо повторно выполнить рекомендации по титрационной дозе и продолжить в начальной фазе. Функция печени. Перед началом терапии препаратом следует получить результаты лабораторного определения показателей активности трансаминаз и концентрации билирубина (т.е. выполненных в течение шести месяцев, предшествующих началу терапии). При появлении во время применения препарата симптомов, позволяющих заподозрить нарушение функции печени, следует определить активность ферментов печени и при выявлении серьезных повреждений печени препарат следует отменить. Непредельные неврологические симптомы. В случае развития любых неврологических или психиатрических симптомов или признаков для при стремительном ухудшении неврологического статуса на фоне терапии препаратом следует немедленно провести полную оценку физического и неврологического статуса и рассмотреть возможность проведения МРТ. Побочное действие. Самые часто (>10 %): головная боль, артериальная гипертензия, повышение лабораторных показателей функции печени. Часто (<10-10 %): herpes zoster, меланоцитарный невус, лимфоцитоз, головная боль, одышка, тремор, мушкетерский отек, брадикардия, артериальная блокада II и III степени, постола дисария, боль в конечностях, периферические отеки, снижение показателя функции легких. Частота неизвестна: в дополнительной части исследования III фазы 2304 сообщается об одном случае криптококкового менингита. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Кайендра.

1. Cree BA, Magnusson B, Rouyre N, Fox RJ, Giovannoni G, Vermeersch P, Bar-Ora A, Gold R, Piani Meier D, Karlsson G, Tomić D, Wolf C, Dahlike F, Kappos L. Siponimod: Disentangling disability and relapses in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020 Nov;18(15):2458520978189. doi: 10.1177/1352458520978189. Epub ahead of print. PMID: 33205882. 2. Eshenko EI, и соавт. «Эффективность и безопасность сипонимода в российской популяции пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019. Т. 119. №10. вып. 2. С. 1114-120. 3. Kappos L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 393(10162):713-724. 4. Kappos L, et al. ANN 2020, session 540.003 Long-term safety data from the OLE over 5 years. 5. Vermeersch P, et al. *Mult Scler* 2019; 25(2).

Использование изображения не является ограничением реальных пациентов. Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

# Время начала лечения рассеянного склероза

## Начало лечения рассеянного склероза



- Ранняя диагностика и раннее начало лечения важны для сохранения неврологической функции, а также могут способствовать предупреждению последующей инвалидизации<sup>1,2</sup>
- Несмотря на то, что на ранних стадиях заболевания симптомы РС могут не быть инвалидизирующими, начало лечения в течение 2 лет после первого эпизода РС, или клинически изолированного синдрома, связано со снижением риска прогрессирования заболевания на 40 %<sup>1,3</sup>
- Как правило, раннее начало лечения, в отличие от отсроченного, определяется как начало лечения в течение 0,5–2 лет<sup>4</sup>



Материал использован с разрешения Ziemssen и соавт.<sup>2</sup>

## Непрерывное лечение пациентов



- В ходе лечения ПИТРС важно выполнять регулярный мониторинг пациента и своевременно корректировать терапию при субоптимальном ответе<sup>6</sup>
- В соответствии с согласованными клиническими рекомендациями, мониторинг активности заболевания необходимо выполнять как минимум ежегодно и включать в него следующее<sup>5,6</sup>:
  - Клиническая оценка — история обострений, прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS
  - МРТ головного мозга
  - Анализы крови/СМЖ
  - История лечения
  - Сопутствующие заболевания
  - Обсуждение образа жизни

## Регулярный мониторинг и поддержка



Материал использован с разрешения Hobart и соавт.<sup>6</sup>

СМЖ — спинномозговая жидкость; ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; EDSS — расширенная шкала оценки степени инвалидизации; МРТ — магнитно-резонансная томография; РС — рассеянный склероз.

### Источники

1. Ziemssen T, de Stefano N, Sormani P, et al. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: an evidence-based view. *Mult Scler Rel Dis*. 2015;4:460–469.
2. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263:1053–1065.
3. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007;370:389–397.
4. Merkél B, Butzkueven H, Trabousee AL, Havrdova E, Kalincik T. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):658–665.
5. Filippi M, Bar-Or A, Preziosa P, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:43.
6. Hobart J, Bowen A, Pepper G, et al. International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(13):1809–1818.

КАК ЗАМЕДИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РС?

# УВИДЕТЬ ПЕРЕМЕНЫ РАНЬШЕ



Средний возраст пациентов с признаками перехода в ВПРС составил 38 лет<sup>3\*</sup>

**НАЧНИТЕ ДИАЛОГ О ПРОГРЕССИИ.  
ВЫЯВИТЕ РАНЬШЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ  
И КОГНИТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ,  
ЧТОБЫ ЗАМЕДИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ**<sup>1,2,4</sup>

**References:** 1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. 2. Ziemssen T, Darfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(6):1053-1065. 3. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: insights from a 10-year observational study. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158978. doi:10.1371/journal.pone.0158978. 4. Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1349-1357.

\* Из наблюдательного исследования с участием 793 пациентов с РС, из которых 593 получали ПИТРС

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

РС – рассеянный склероз

ВПРС – вторично прогрессирующий рассеянный склероз

РРС – ремиттирующе-рецидивирующий рассеянный склероз

РЕКЛАМА

Представленное изображение не является реальной фотографией пациента

 NOVARTIS

000 «Новartis Фарма», 125315, Москва, Ленинградский пр., д. 70.  
Тел. (495) 967-12-70, факс: (495) 967-12-68, [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

184374/NS/ALL/03.21/0

Только для медицинских и фармацевтических работников.  
Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

## ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ОТ COVID-19 У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

**М. В. Давыдовская**

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

ГБУ МО Научно-практический центр Клинико-экономического анализа МЗ МО,  
Красногорск, Россия

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространённым демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), поражающим преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста. Для терапии рассеянного склероза, в связи с его аутоиммунным генезом, широко используются препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), которые являются либо иммуномодуляторами, либо иммуносупрессорами [1, 2].

Пандемия COVID-19 формирует не встречавшиеся ранее клинические барьеры для пациентов с РС из-за иммуноопосредованного генеза заболевания [3]. Независимо от терапии, все пациенты с РС склонны к повышенному риску инфекций по сравнению с общей популяцией [4], а лимфопения, которая может встречаться при применении некоторых видов ПИТРС связана с повышенным риском госпитализации и повышенным риском смерти, связанной с инфекцией [1, 5].

Благодаря анализу больших наборов реальных данных мы уже знаем об основных клинических факторах риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с РС, таких как более старший возраст, мужской пол, ожирение, прогрессирующее течение заболевания, более высокий уровень инвалидизации [6, 7, 8]. Также, анализ данных этих регистров выявил тенденцию к повышенному риску тяжелого COVID-19, связанному с терапией анти-CD20 и недавним применением метилпреднизолона [6, 8].

Единственной на сегодня специфической профилактикой COVID-19 является вакцинация [9]. Еще до начала выхода вакцин от COVID-19 в гражданский оборот, исследователи из Нидерландов оценивали уровень иммунного ответа к коронавирусу тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) у переболевших COVID-19 пациентов с РС, получавших разные виды ПИТРС. По результатам этого исследования медиана ответа антител к SARS-CoV-2 у пациентов, получавших окрелизумаб была ниже по сравнению с пациентами, получающими другие ПИТРС (0,2 [межквартильный размах, 0,1–0,4] против 2,5 [межквартильный размах, 0,6–2,5] по нормализованной оптической плотности;  $p < 0,001$ ). При этом ни у одного из этих пациентов во время исследования не было гипогаммаглобулинемии [10].

Механизм выработки иммунного ответа вовлекает и В, и Т-клетки:

- В-клетки и Т-киллеры делятся и трансформируются в специализированные иммунные клетки для борьбы со специфическим антигеном;
- Часть В- и Т-клеток трансформируется в клетки памяти. Это приводит к более быстрой реакции, если они снова сталкиваются с тем же антигеном;
- Антитела защищают от вирусной инфекции, связываясь с антигенами, тем самым нейтрализуя их или делая их лучшими мишенями для фагоцитов и белков комплемента;
- Антигенпрезентирующие клетки (АПК), включая В-клетки, захватывают вакцину и отображают на своей поверхности небольшие фрагменты (антигены);
- Антигенспецифические Т-хелперы сталкиваются с АПК, активируются и сигнализируют об активации нативным В-клеткам и Т-киллерам через химические мессенджеры;
- Цитотоксические Т-клетки защищаются от вирусной инфекции, связываясь с инфицированными клетками и инициируя их апоптоз [11].

Мировое сообщество специалистов по рассеянному склерозу единодушно утверждает, что пациенты с РС в ремиссии должны быть вакцинированы. Для пациентов, которые в настоящее время получают терапию ПИТРС, либо недавно получали ее, необходимо оценить воздействие этой терапии на эффективность вакцинации и период восстановления иммунитета [12].

Спустя чуть более года после начала пандемии COVID-19, 30 марта 2021 г., специалистами из National Multiple Sclerosis Society были опубликованы рекомендации по выбору времени применения ПИТРС и вакцинации от COVID-19 [13]. Буквально следом были выпущены Российские рекомендации по вакцинации пациентов с рассеянным склерозом от COVID-19 [14]. Единодушное мнение специалистов: «Не откладывать начало терапии и не менять режим приема ПИТРС 1-й линии и натализумаба для проведения вакцинации». Остальные ПИТРС требуют либо вакцинации за несколько недель до начала терапии, либо спустя месяц или более после окончания, в зависимости от скорости восстановления лимфоцитов [13, 14].

Исследования, изучавшие иммунный ответ на вакцинацию от COVID-19, выявили негативное влияние на уровень антител у модуляторов S1P-рецепторов и анти-В-клеточной терапии в сравнении с другими видами ПИТРС или с пациентами с РС без терапии [15, 16, 17]. Лечение моноклональными антителами против CD20 (aCD20) значительно снижает спайкспецифические и специфичные для рецепторсвязывающего домена (RBD) ответы антител и В-клеток памяти у большинства пациентов, эффект от вакцинации возможно улучшается по мере увеличения времени от последнего введения aCD20 и степени восстановления В-клеток. Также все пациенты с РС, получавшие

aCD20-терапию, после вакцинации генерировали антигенспецифические Т-клеточные ответы CD4 и CD8 [19]. Концепция эффективности Т-клеточного иммунитета при данной инфекции требует дальнейшего изучения.

### **Заключение**

С учетом негативного влияния на иммунный ответ некоторых ПИТРС, в особенности модуляторов S1P-рецепторов и анти-В-клеточной терапии, необходимо тщательно подбирать время, когда вакцинация будет максимально эффективна [13, 14], и иметь ввиду возможную добавочную 3-ю дозу при первичной вакцинации, и обязательный бустер через несколько месяцев [18, 20].

## Литература

1. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017;264(12):2351–2374;
2. Rommer P et al. Immunological Aspects of Approved MS Therapeutics. *Front Immunol.* 2019;10:1564;
3. Kieseier BC et al. COVID-19 and Multiple Sclerosis –Prevalence and the Impact of Disease-Modifying Therapies. 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, 2020, LB1252;
4. Luna G. et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies//*JAMA Neurol.* October 7 2019;
5. Warny M. et al. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. *PLoS Med* 2018 Nov 1;15(11);
6. Sormani MP et al. Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *ANN NEUROL* 2021;00:1–10;
7. Louapre C. et al Covisep investigators. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1079–1088;
8. Simpson-Yap S. et al. Associations of Disease-Modifying Therapies With COVID-19 Severity in Multiple Sclerosis. *Neurology.* Published A head of Printon October 5, 2021;
9. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Электронный источник: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V12.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf). Дата доступа 29.10.2021;
10. Zoé L. E. van Kempen et al. SARS-CoV-2 Antibodies in Adult Patients With Multiple Sclerosis in the Amsterdam MS Cohort. *JAMA Neurol.* Published on line April 30, 2021;
11. Jain S et al. COVID-19 Vaccines Currently under Preclinical and Clinical Studies and Associated Antiviral Immune Response. *Vaccines.* 2020;8:649;
12. Farez M et al. Practice guideline update summary: Vaccine preventable infections and immunization in multiple sclerosis *Neurology.* 2019;93:584–594;
13. Timing MS Medications with COVID-19 Vaccines. National Multiple Sclerosis Society, 2021, <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/covid19-vaccine-guidance/> Электронный источник. Дата доступа 28.10.2021;

14. Хачанова Н. В. Давыдовская М. В. и др. Рекомендации по вакцинации пациентов с рассеянным склерозом от COVID-19. Электронный источник: <https://www.marcms.ru/upload/iblock/fc9/fc99cc823233b5256af4293617b61870.pdf>. Дата доступа: 28.10.2021;
15. Tallantyre E et al. COVID-19 vaccine response in people with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2021 Oct 22. doi: 10.1002/ana.26251;
16. Sormani M et al. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine* 2021 Sep 19;103581
17. Achiron A. et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *TherAdvNeurolDisord.* 2021;14:17562864211012835;
18. JCVI guidance for vaccinating immunosuppressed individuals with a third primary dose. Электронный источник: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/09/C1399-Updated-JCVI-guidance-for-vaccinating-immunosuppressed-individuals-with-third-primary-dose.pdf>. Дата доступа 28.10.2021;
19. Apostolidis S.A et al. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nature Medicine* 2021 <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01507-2>. Дата доступа 02.11.2021
20. [Nationalmssociety.org](https://www.nationalmssociety.org/): COVID-19 Vaccine Additional Doses, Boosters and MS. Электронный источник: <https://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/News/COVID-19-Vaccine-Additional-Doses-Boosters-and-MS#guidance>. Дата доступа 28.10.2021.

# УЛУЩАЮЩАЯ ИНТЕРФЕРОН, РАСШИРЯЕМ ВОЗМОЖНОСТИ

Частота введения  
1 раз в 2 недели<sup>2</sup>

Снижение среднегодовой  
частоты обострений  
на 36% по сравнению  
с плацебо<sup>1</sup>

Достижение  
клинической NEDA у 79%  
пациентов через 1 год  
от начала терапии<sup>3</sup>

Образование  
нейтрализующих  
антител менее чем  
у 1% пациентов<sup>2</sup>

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Плегриди от 09.06.2021

Перед применением обязательно ознакомиться с полным текстом инструкции по применению!

**Регистрационный номер:** ПЛ-003859. **Торговое наименование:** Плегриди. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** пэгинтерферон бета-1a. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** иммуномодулирующее средство. **Показания к применению:** лечение ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активному или вспомогательному компонентам препарата.

**С осторожностью:** у пациентов с депрессивными расстройствами в анамнезе; тяжелой степенью почечной недостаточности; эпилептическими приступами в анамнезе; тяжелой степенью печеночной недостаточности. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Большое количество данных (более 1000 исходов беременности) из регистров и пост-регистрационных опыта применения показали отсутствие признаков повышения риска серьезных врожденных аномалий после воздействия интерферона бета-1a в период до зачатия или в первом триместре беременности. Опыт применения во втором и третьем триместрах очень ограничен. На основании данных, полученных в исследованиях на животных, показано повышение риска спонтанного аборта у беременных женщин, подвергшихся воздействию интерферона бета-1a, но может быть адекватно оценен на основе имеющихся в настоящее время данных, которые не указывают на повышенный риск. Применение препарата Плегриди во время беременности может быть рассмотрено при клинической необходимости. Период грудного вскармливания. Не установлено, выделяется ли пэгинтерферон бета-1a в грудном молоке человека. Предполагается, согласно ограниченно доступным данным о проникновении интерферона бета-1a в грудное молоко, а также химическим/физиологическим характеристикам интерферона бета, концентрация интерферона бета-1a на фертильность человека отсутствует. **Способ применения и дозы:** Применение необходимо начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении рассеянного склероза. Рекомендуемая терапевтическая доза составляет 125 мкг, которую вводят подкожно 1 раз в 2 недели. Пациентам следует рекомендовать менять место инъекции. Препарат обычно вводят под кожу живота, плеча или бедра. Перед инъекцией ампулы с лекарством следует согреть в естественных условиях до комнатной температуры (около 30 мин). Лечение рекомендуется начинать с дозы 63 мкг (доза 1, день 0), затем повышать ее до 94 мкг (доза 2, день 14) и достигая полной дозы 125 мкг (доза 3, день 28). Затем каждые 2 недели (14 дней) рекомендуется вводить полную дозу (125 мкг). Применение у особых групп пациентов **Полные пациенты, пациенты с печеночной недостаточностью, дети:** безопасность и эффективность изучена недостаточно. **Пациенты с почечной недостаточностью:** коррекция дозы препарата не требуется.

**Побочные действия:** **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** тромбоцитопения, тромбоцитоз микроangiопатия, включая тромбоцитозную тромбоцитопеническую пурпуру/тромбоцитопенический уремический синдром. **Нарушения со стороны выделительной системы:** гиперуриемический отек, гиперчувствительность, анафилактические реакции. **Психические нарушения:** депрессия, **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль, эпилептические приступы. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** легочная артериальная гипертензия. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, рвота. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** зуд, алопеция, крапивница. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей:** миалгия, артралгия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** нефротический синдром, почечуроскопический синдром, почечуроскопический синдром, микроадренал, озноб, зреница в месте инъекции, зуд в месте инъекции, зуд в месте инъекции, астеня, гипертрихоз, боль, отек в месте инъекции, ощущение тепла в месте инъекции, гематома в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, изменение цвета кожи в месте инъекции, воспаление в месте инъекции, некроз в месте инъекции. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение активности аминотрансфераз, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение числа лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, повышение температуры тела, снижение числа тромбоцитов.

**Передозировка:** Пациенты могут быть госпитализированы для наблюдения и проведения соответствующей поддерживающей терапии. **Особые указания:** При применении препарата необходимо соблюдать следующие меры предосторожности: пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов поражения печени. Пациентам, у которых отмечены депрессивные расстройства в анамнезе препарат вводить с осторожностью. Применение интерферона бета-1a необходимо прекратить, если развилась серьезная реакция гиперчувствительности. При подкожном применении интерферона бета-1a отмечены случаи развития реакции в месте инъекции, включая некроз, в месте инъекции. Если у пациента появились поражение кожи, которое может сопровождаться припухлостью или оттоком жидкости из области инъекции, то пациенту следует обратиться к врачу. Цитопения (в том числе тяжелая нейтропения, тромбоцитопения) наблюдалась у пациентов, получающих лечение препаратом Плегриди. На фоне лечения необходимо контролировать симптомы или признаки снижения числа форменных элементов периферической крови. При лечении препаратом интерферона бета-1a отмечены случаи развития нефротического синдрома на фоне различных нефритов. Рекомендуется периодическое обследование пациентов с целью выявления ранних признаков или симптомов, например, отеков, протеинурии и нарушения функции почек, особенно у пациентов с повышенным риском поражения почек. Требуется лечение нефротического синдрома и других целенаправленных прекращения терапии Плегриди. Препарат Плегриди применяют с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. При применении препаратов интерферона бета-1a зарегистрированы случаи тромбоцитопенической микроangiопатии (ТМА), проявляющиеся в виде тромбоцитозной тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) или гемолитического уремического синдрома (ГУС). При выявлении клинических признаков ТМА, рекомендуется провести дополнительные исследования числа тромбоцитов, концентрации ДД, мазков крови и функции почек. Если диагноз ТМА подтвержден, терапию Плегриди прекратить и провести безотлагательное лечение, включающее обменное переливание плазмы. Терапия интерферонами сопровождается изменением лабораторных показателей. Пациентам перед началом и в течение времени терапии Плегриди рекомендуется выполнять полный клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая число тромбоцитов, биохимический анализ крови, в том числе функциональные печеночные пробы (например, определение активности АЛТ, АСТ). Пациентам с миелосупрессией может потребоваться более интенсивный мониторинг показателей клинического анализа крови с подсчетом числа форменных элементов крови и числа тромбоцитов. Гипотиреоз и гипертиреоз наблюдались при применении препарата интерферона бета-1a. Ценную функцию щитовидной железы рекомендуется проводить по клиническим показаниям, а пациентам с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе – регулярно. Применять с осторожностью у пациентов с эпилептическими приступами в анамнезе, у пациентов, получающих противозачаточные препараты, особенно если эпилепсия недостаточно контролируется. На фоне применения интерферона бета-1a наблюдался случай ухудшения заболевания сердца. Необходимо постоянный контроль за пациентами с тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе (стойкая сердечная недостаточность, заболевание коронарных артерий и др.). При лечении препаратом Плегриди у пациентов могут появиться антитела к препарату, способные снизить эффективность терапии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью Плегриди следует назначать с осторожностью и тщательно контролировать его применение. Каждый предварительно заполненный шприц с препаратом Плегриди содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия. **Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами.** Пациенты Плегриди не оказывают или оказывают незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. **Условия хранения.** Хранить при температуре от 2 до 8 °С, в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614 г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 2. Тел: (495) 755 83 57, факс: (495) 755 83 58

**Клиническая NEDA:** отсутствие обострений к 48 неделе, отсутствие прогрессирования инвалидизации по EDSS  $\times$  48 неделе.

**Список литературы:** 1. Peter A Calabresi, Bernd C Kiesler, Douglas J Arnold. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. Lancet Neurol 2014; 13: 657-65

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Плегриди (PL-003859) от 09.06.2021 г. **Ампулы пэгинтерферона бета-1a Significantly Increases the Proportion of Patients with Freedom from Measured Disease Activity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Findings from the ADVANCE Study.** AAN, Philadelphia, Pennsylvania, April 29, 2014

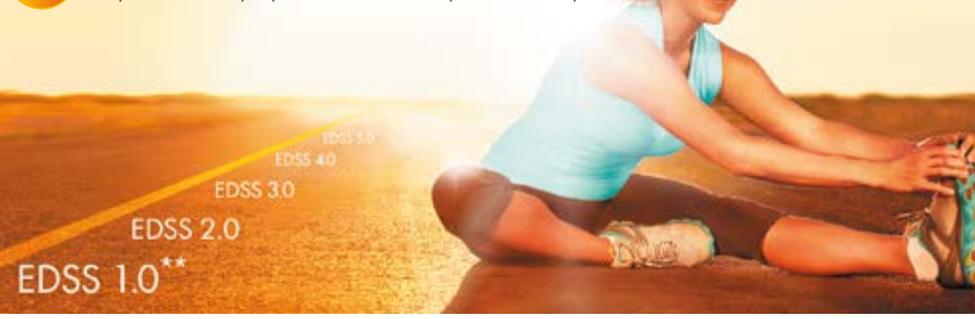
1 ПАК  
В 4 НЕДЕЛИ  
300 МГ В/В

**ТИЗАБРИ**  
(натализумаб)

# ТИЗАБРИ ПРЕПАРАТ НАДЕЖНОЙ И УСКОЙЧИВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ<sup>1</sup>

**92%** снижение СЧО в 1-й год после начала терапии Тизабри<sup>2</sup>

**49%** кумулятивная вероятность регресса инвалидизации через 3 года при раннем начале терапии Тизабри\*<sup>3</sup>



## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ТИЗАБРИ ОТ 22.06.2021

Регистрационный номер: ЛСР-008582/10. Торговое наименование: Тизабри. Международное непатентованное наименование (МНН): натализумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Фармакотерапевтическая группа: антитела моноклональные. Показания к применению: Тизабри показан в качестве препарата, изменяющего течение рассеянного склероза, для монотерапии высочайших форм ремиттирующего рассеянного склероза у следующих групп взрослых пациентов:

- Пациентов с активным течением заболевания, несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум 1 препаратом, изменяющим течение рассеянного склероза (исключения указаны в разделе «Общие указания»)

- Пациентов с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (т. е. перенесших 2 или большее число инвалидизирующих обострений в течение года и имеющих 1 и более очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, накапливающих контрастные средства для МРТ, содержащие гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей МРТ)

### Противопоказания:

- гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ;
- прогрессирующая мультиочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ);
- повышенный риск инфекции условно-патогенными микроорганизмами, в т.ч. иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получающие иммуносупрессанты, такие как митоксантрон или циклофосфамид, см. также раздел «Общие указания»);
- одновременное применение с другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза;
- злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи;
- дети и подростки младше 18 лет.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** На основании результатов клинических исследований, проспективного регистра применения препарата во время беременности, данных пострегистрационного наблюдения и имеются литературные источники предполагают, что препарат Тизабри не влияет на исход беременности. В проспективном регистре применения Тизабри содержится данные о 355 случаях беременности. Частота аномалий соответствует показателю из других регистров беременности у пациентов с рассеянным склерозом. Нет никаких свидетельств специфических особенностей врожденных аномалий развития, связанных с применением Тизабри. В опубликованных литературных данных сообщаются случаи прерывания беременности и аномалий от легкой до умеренной степени у младенцев, рожденных у женщин, получавших препарат Тизабри в третьем триместре беременности. Поэтому рекомендуется наблюдение данной категории новорожденных на предмет потенциальных гематологических нарушений. Если пациентка забеременев во время лечения препаратом Тизабри, следует рассмотреть необходимость отмены данного препарата. При оценке соотношения риска и пользы применения препарата Тизабри во время беременности необходимо учитывать клиническое состояние пациентки, а также возможность реэвалуации заболевания после отмены терапии. Натализумаб выделяется с грудным молоком. Влияние натализумаба на новорожденных/ младенцев неизвестно. Во время терапии препаратом Тизабри кормление грудью необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** Тизабри 300 мг вводится внутривенно в виде инфузии (после разведения концентрата 100 мг 0,9% раствора натрия хлорид) 1 раз в 4 недели. **Побочное действие:** Во время placebo-контролируемого исследования на 1617 больных РС, получавших натализумаб в течение 2 лет (пачка 1135), нежелательные явления, приводящие к досрочному прекращению участия, наблюдались у 5,8% пациентов, получавших натализумаб и у 4,8% получавших плацебо. **НИЖЕ перечислены инфекции мочевыводящих путей, вагинальный кандидоз, крапивница, гиперчувствительность, головную боль, головокружение, рвоту, тошноту, боль в суставах, озноб, лихорадку, утомляемость.** Возможно развитие реакции на инфузию, реакции гиперчувствительности, иммуногенности, инфекции, включая ПМЛ и инфекции условно-патогенными микроорганизмами, сепсиса у небольшого числа пациентов в результате лечения острого некроза сетчатки. **ИС-вирусной ганглиоэнцефалитной инфекции, реакции со стороны печени, анемии (в т.ч. гемолитической), злокачественные новообразования, изменение лабораторных показателей (число лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, ядерных форм эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, эритроцитоз). В детско популяции оценка серьезных нежелательных реакций была проведена в мета-анализе 621 ребенка, показавшем отсутствие в указанной популяции новых сигналов безопасности. **Передозировка:** О случаях передозировки не сообщалось. **Общие указания:** Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ. Инфекция, вызванная условно-патогенным JC-вирусом (полимаравирусом), может привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации. В связи с наличием риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении препаратом Тизабри. На всем протяжении терапии необходимо регулярное наблюдение за пациентами, кроме того, самим пациентам и осуществляющих уход за ними лиц следует проинформировать о характерных для ПМЛ ранних симптомах и жалобах. Врачу следует избегать приема антибиотиков и кортикостероидов и предоставить ему специальную карточку, содержащую важную информацию о безопасности. Тизабри может вызывать реакцию гиперчувствительности, в т.ч. серьезные общие реакции. В лечении укушения должно быть все необходимое для лечения реакции гиперчувствительности. Безопасность и эффективность Тизабри в сочетании с другими иммуносупрессантами или противополучными препаратами пока недостаточно установлена. У пациентов, ранее получавших иммуносупрессанты, существует повышенный риск развития ПМЛ. Ухудшение симптомов заболевания или нежелательных реакции на инфузию могут свидетельствовать о выработке антител к натализумабу. За период постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы спонтанные серьезные нежелательные явления со стороны печени. Если лечащий врач принимает решение прекратить терапию натализумабом, ему следует помнить, что препарат сохраняется в циркулирующей крови и продолжает оказывать фармакодинамическое действие (например, приводя к лимфоцитозу) приблизительно 12 недель после введения последней дозы. У пациентов с авитаминозом и ИС-вирусы, расширенный интервал дозирования препарата Тизабри (средний интервал дозирования около 6 недель) был ассоциирован со снижением риска ПМЛ по сравнению с утвержденными видами дозирования. При применении препарата с расширенным интервалом дозирования необходимо соблюдать осторожность, так эффективность при расширенном интервале дозирования не изучена и соответствующее соотношение пользы/риска в настоящее время не известно. Для получения более подробной информации следует обратиться к информации для врача и рекомендациям по наблюдению пациентов, получающих препарат натализумаб. **Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами:** Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций, не проводилось. Тем не менее при применении препарата Тизабри часто отмечались случаи головокружения, таким образом, пациентам с этой нежелательной реакцией следует воздержаться от вождения автомобиля или работы с механизмами. **Условия хранения:** Концентрат и готовый к применению раствор при температуре от 2 до 8°С в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** Концентрат: 4 года. Готовый к применению раствор: 8 часов. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска:** Отпускается по рецепту.**

**Владелец регистрационного удостоверения:** Биоген Айден Лимитед, Великобритания. Инновэйш Хэус, 70, Нордан Роуд, Мейдэнхед, Беркшир, SL6 4AY. Претензии потребителю направлять по адресу: 000 «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Куйбышева, д. 17, корп. 2, тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58

**ПРИМЕНЕНИЕ БЕЗРЕЦЕПТНОГО ОЗНАКОМЛЕНИЯ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ:**

### Список литературы:

1. Spelman T. et al. Comparably Low Disease Activity During Natalizumab Treatment in Patients Who Remained on or Who Later Discontinued Natalizumab Suggests Limited Attrition Bias in the TYSABRI® Observational Program. ECTRIMS (2019) P1391.
2. Vitaccoletti H. et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;0:1-9.
3. Spelman T. et al. In Treatment-Naive Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), Initiating Natalizumab Earlier Is Associated with Greater Disability Improvement Than Delaying Treatment: Real-World Results from the TYSABRI® Observational Program (TOP) Presented at AAN, April 22–28, 2017; Boston, MA, P350.

\* Кумулятивная вероятность уменьшения балла по EDSS, подтвержденной в течение 24 недель при начале терапии ≤ 1 года от постановки диагноза.

<sup>1</sup> По данным EDSS.

**NEDA** = No Evidence of Disease Activity - отсутствие признаков активности заболевания (Отсутствие обострений, отсутствие устойчивого [12-недельного] прогрессирования инвалидизации, отсутствие Gd+ очагов, отсутствие новых или увеличивающихся гиперинтенсивных очагов в режиме T2; **EDSS** = расширенная шкала оценки инвалидизации; **СЧО** = среднеедвоечная частота обострений; **Gd** = контрастное вещество на основе гадолиния.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

РЕКЛАМА

CP-165595 октябрь 2021

# ЭНЦЕФАЛИТЫ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ.

## Обзор литературы и клинические наблюдения

Н. В. Бронина<sup>1,2</sup>, Е. В. Селиверстова<sup>1</sup>, К. И. Киргизов<sup>2</sup>, Г. О. Бронин<sup>1</sup>,  
И. О. Щедеркина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в последние годы становится все более эффективным и безопасным методом терапии. Гемобластозы, гемоглобинопатии, депрессии кроветворения, миелодиспластические синдромы, болезни накопления, нейродегенеративные заболевания, солидные опухоли в настоящее время являются показаниями к аллогенной ТГСК. Течение посттрансплантационного периода может осложняться различными поражениями центральной нервной системы (ЦНС), связанными с токсичностью высокодозной химиотерапии и тотального облучения тела, которые используются в режимах кондиционирования; синдромом высвобождения цитокинов; инфекционными поражениями различной этиологии (грибковой, бактериальной и вирусной, паразитозами); хронической реакцией трансплантат против хозяина (РТПХ) с вовлечением различных отделов ЦНС; лекарственно-индуцированной токсичностью иммуносупрессивной терапии, включая синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES — Posterior reversible encephalopathy syndrome).

Синдром высвобождения цитокинов (Cytokine-release syndrome — CRS) — расстройство, характеризующееся лихорадкой, тахипноэ, головной болью, тахикардией, гипотонией, сыпью и/или гипоксией (синдром капиллярной утечки), вызванной высвобождением цитокинов вследствие воздействия иммунных эффекторных клеток [1, 2].

CRS развивается на различных сроках после проведенной ТГСК, и может быть связан как с активностью донорских лимфоцитов, так и с системным воспалительным ответом на инфекционный агент.

CRS обычно диагностируется по наличию: лихорадки (температура  $\geq 38$  °C), которая не связана с какой-либо другой причиной в качестве определяющего симптома; гипотензии; и/или гипоксии. Выделяют 4 степени CRS (таб. 1) [3].

**Таблица 1. Консенсусная оценка CRS Американского общества трансплантации и клеточной терапии (American Society for Transplantation and Cellular Therapy — ASTCT)**

Параметр CRS	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Лихорадка	Лихорадка > 38°C	Лихорадка > 38°C	Лихорадка > 38°C	Лихорадка > 38°C
		с		
Гипотензия	нет	Не требуется вазопрессорная терапия	один вазопрессор с или без вазопрессина	Несколько вазопрессоров (за исключением вазопрессина)
		и/или		
Гипоксия	нет	Дотация кислорода < 6 л/мин	Дотация кислорода > 6 л/мин	Необходимость положительного давления (интубация и вентиляция)

Лихорадка определяется как температура тела больше 38 °С, не связанная с какой-либо другой причиной. У пациентов с CRS, которые затем получают жаропонижающие или антицитокиновые препараты, такие как тоцилизумаб или стероиды, для определения степени тяжести оценка повышения температуры больше не требуется. В этом случае оценка CRS обусловлена гипотонией и / или гипоксией.

PRES — клинико-радиологический синдром, проявляющийся преходящим неврологическим дефицитом в виде изменения уровня сознания, судорог, головной боли, зрительных нарушений, в сочетании с характерной картиной при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в виде вазогенного отека вещества головного мозга, реже встречаются интракраниальные кровоизлияния [4]. Патогенез данного патологического состояния до настоящего времени не установлен, однако считается, что развитие PRES связано с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. По одной из теорий высокое системное артериальное давление приводит к срыву процессов ауторегуляции, гиперперфузии головного мозга с повреждением эндотелия и вазогенным отеком. По другой теории, эндотелиальная дисфункция приводит к сужению сосудов и гипоперфузии, с развитием ишемии головного мозга и последующим вазогенным отеком [5].

Описывается развитие синдрома задней обратимой энцефалопатии у пациентов с нормальным или несколько повышенным артериальным давлением

в случаях аллогенной трансплантации костного мозга, трансплантации солидных органов, аутоиммунных заболеваниях и химиотерапии [6].

К лекарственным средствам, ассоциированным с развитием PRES, относятся цисплатин, циклофосфамид, интерферон, эритропоэтин, такролимус, циклоспорин А, азатиоприн и L-аспарагиназа [7].

Лечение PRES, как правило, симптоматическое. Проводится коррекция артериального давления, при необходимости назначается базовая противосудорожная терапия, проводится коррекция электролитных нарушения. Клинические симптомы обычно регрессируют в течение нескольких дней/недель, в то время как регресс изменений на МРТ головного мозга отмечается в сроки от 21 дня до 2 месяцев, причем у 10% пациентов — клинические и радиологические изменения могут сохраняться дольше [8].

Хроническая РТПХ — позднее осложнение (может возникнуть после +100 дней после ТГСК), характеризуется плейоморфными клиническими проявлениями, поражающими множество тканей и органов с разной степенью тяжести и клиническим течением. К неврологическим вариантам хронической РТПХ относятся: миозит (обычно полимиозит, реже миокардит или дерматомиозит), миастения гравис, васкулиты и ангииты ЦНС, демиелинизирующие заболевания, энцефалиты [9].

#### **Критерии хронической РТПХ с поражением ЦНС [10]:**

1. Наличие хронической РТПХ с поражением других органов.
2. Неврологические признаки поражения ЦНС без других объяснений.
3. Соответствующее поражение головного мозга по данным МРТ.
4. Изменения по результатам анализа цереброспинальной жидкости (плеоцитоз, повышенный уровень белка или иммуноглобулина G, появление олигоклональных антител).
5. Выявление соответствующих изменений по данным биопсии головного мозга или патологоанатомического исследования.
6. Клинический ответ на иммуносупрессивную терапию.

1 и 2 критерии являются обязательными, 3–6 — дополнительными. Для достоверного диагноза хронической РТПХ ЦНС должны быть соблюдены все шесть критериев; для «возможного» — два обязательных и не менее двух дополнительных критериев.

Вторичные инфекционные поражения ЦНС у иммунокомпрометированных пациентов после ТГСК подразделяются в зависимости от инфекционного агента:

- бактериальные менингиты, энцефалиты;
- вирусные менингиты и энцефалиты (таб. 2);

**Таблица 2. Диагностика, клиническая картина и терапия вирусных энцефалитов после ТГСК в зависимости от вида вируса [11, 12, 13, 14]**

Вирус*	Лабораторная диагностика	Клиническая картина	МР-картина	Терапия
HSV-1	ПЦР вируса в ликворе	Энцефалит	Без патологии или очаговые изменения медиальных височных отделов, островка, поясной извилины	Ацикловир, фоскарнет
VZV	ПЦР вируса в ликворе Интра-текальный гликопротеин E, IgG к VZV в ликворе, Плеоцитоз в ликворе.	Менингоэнцефалит, васкулопатия, инсульт	Неспецифические изменения	Ацикловир, фоскарнет
EBV	ПЦР вируса в ликворе, биопсия	Энцефалит, менингоэнцефалит	Неспецифические изменения	Ритуксимаб, ацикловир, ганцикловир, фоскарнет
CMV	ПЦР вируса в ликворе	Хореоретинит, миелит, радикулит, энцефалит и вентрикулит	Неспецифические изменения	Ганцикловир, фоскарнет
HHV-6 (А и В)	Анализ ликвора: Возможно: умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка; ПЦР вируса в ликворе	Энцефалопатия, судороги, SIADH, нарушения кратковременной памяти, нарушение сознания, нарушение сна	В начале — без патологии; Возможно: гиперинтенсивный сигнал от медиальных височных отделов (амигдала, гиппокамп)	Ганцикловир, фоскарнет, цидофовир
JCV	ПЦР вируса в ликворе, Биопсия очага Триада: демиелинизация, измененные астроциты, увеличение олигодендроглиальных ядер	Прогрессирующая мультифокальная лейкопатия Афазия, гемипарез, гемианопсия, нарушения памяти, нарушение походки, нарушение сознания	Множественные очаги демиелинизации в белом веществе	Восстановление иммунного статуса, снижение иммуносупрессивной терапии
ВК	ПЦР вируса в ликворе	Прогрессирующая мультифокальная лейкопатия Энцефалопатия, двигательные нарушения, зрительные нарушения, нарушение памяти, нарушение походки, нарушение сознания	Множественные очаги демиелинизации в белом веществе	Восстановление иммунного статуса, снижение иммуносупрессивной терапии, цидофовир

AdV	ПЦР вируса в ликворе	Судороги Сочетание с доказанной аденовирусной инфекцией в дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте	Неспецифические изменения	Цидофовир, бринцидофовир
-----	----------------------	--	---------------------------	--------------------------

\* — Герпес группа: Вирус герпеса 1 типа (Herpes simplex virus — HSV-1), Вирус Варицелла-Зостер (вирус герпеса 3 типа, Varicella Zoster Virus,- VZV), Вирус Эпштейна — Барр (Human herpesvirus 4, Epstein — Barr virus — EBV), Цитомегаловирус (Human herpesvirus 5, Cytomegalovirus — CMV), Вирусы герпеса человека 6 типа (Human herpesvirus — HHV-6)

- энтеровирусы;
- полиомавирусы: вирус Джона Каннингема (John Cunningham virus, Human polyomavirus 2 — JCV), ВК (Human polyomavirus 1, аббревиатура ВК по имени первого пациента);
- аденовирус (Adenoviruses — AdV);
- грибковая инфекция (плесневые — аспергиллез, зигомикозы и дрожжевые — кандидоз, криптококкоз);
- паразитарные инвазии (токсоплазмоз);
- прионная болезнь (описаны случаи прионной болезни у пациентов после ТГСК) [15].

Энцефалит, вызванный вирусом герпеса человека 6 типа, является одним из типичных осложнений и важных причин смерти после аллогенной ТГСК. Вирус герпеса человека 6 тип (HHV-6) включает следующие подтипы: HHV-6A и HHV-6B + хромосомно интегрированный HHV-6 (СИННВ-6). У 1% людей геном HHV-6A или HHV-6B интегрирован в хромосомные теломеры каждой ядросодержащей клетки и наследуется по менделевскому типу. ДНК СИННВ-6 может обнаруживаться в крови и ликворе без признаков герпетической инфекции. После ТГСК возможна реактивация HHV-6B и персистенция СИННВ-6. HHV-6B — наиболее частая причина энцефалита у пациентов после алло-ТГСК [13]. К клиническим особенностям HHV-6 энцефалита относятся: энцефалопатия, судороги, синдром неадекватной секреции вазопрессина, нарушение кратковременной памяти, уровня сознания, сна [16].

Диагностика HHV-6 энцефалита: МР-картина часто без патологии на начальных этапах, реже — гиперинтенсивный сигнал от медиальных височных отделов (амигдала, гиппокамп). В анализе ликвора может определяться умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка, ДНК HHV-6B методом ПЦР. [16]

У 20–60% пациентов после ТГСК, перенесших HHV-6 энцефалит, сохраняются нейропсихологические нарушения, у 25% наступает смерть от прогрессирующего течения нейроинфекции.

В клинической практике дифференциальная диагностика причин поражения ЦНС у реципиентов ТГСК является сложной задачей ввиду воздействия нескольких негативных факторов, а также их сочетанного действия: потенциально нейротоксичные лекарственные препараты, электролитные нарушения, панцитопения и анемический синдром, а также аплазия кроветворения как фактор риска присоединения инфекционного процесса.

За период с января 2019 года по сентябрь 2021 года в отделениях ТКМ и ГСК ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России выполнено 142 аллогенных трансплантации. У 8 детей (5,6% случаев) отмечалось возникновение неврологической симптоматики, потребовавшей исключения инфекционного поражения ЦНС. У 6 детей (4,2%) подтвердился диагноз вирусного энцефалита, у 1 ребенка (0,7%) диагноз был исключен и у 1 ребенка (0,7%) генез энцефалита был не установлен.

### Клиническое наблюдение № 1

Девочка А, 11 лет, с диагнозом: острый миелоидный лейкоз, герминальная мутация в гене RUNX1. Рецидив на +100 день от аллогенной ТГСК от гаплоидентичного донора. С противорецидивной целью проведена CAR-T терапия (использование опухольспецифических Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором Т-клеток, chimeric antigen receptor of T-cells — CAR-T) с последующей консолидацией ремиссии с помощью неродственной ТГСК от 9/10 совместимого донора. На +12 день после ТГСК у ребенка отмечалось угнетение сознания до комы 1 степени по шкале ком Глазго (ШКГ), дистонии в рамках экстрапирамидного синдрома. Выполнено МРТ головного мозга, выявлен отек в гиппокампах и парагиппокампальных областях (справа с признаками ограничения диффузии), а также в области таламусов с 2 сторон с признаками накопления контрастного вещества, в теменных областях парасагиттально. По заключению радиологов «не исключен воспалительно-токсический генез изменений» (рис. 1 а, в). В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) — белково-клеточная диссоциация, вирусы герпес-группы по результатам ПЦР не обнаружены. В неврологическом статусе сохранялось угнетение сознания до комы 1 степени. Проводилась дифференциальная диагностика между энцефалитом инфекционного и иммунного генеза.

Лечение: внутривенный иммуноглобулин (ИГВВ) в дозе 2 г/кг/курс; метаболическая терапия — витамины группы В; противомикробная терапия. При контрольном исследовании ЦСЖ на 14-й день от возникновения первых неврологических симптомов (НС) отмечено сохранение белково-клеточной диссоциации, методом ПЦР выявлен HHV-6 в титре 17000 копий/мл. Проведена эскалация противовирусной терапии, добавлен фоскарнет и ганцикловир в альтернирующем режиме. МРТ головного мозга в динамике на 21-й и 38-й дни от дебюта НС, зафиксировано сохранение очагов цитотоксического отека

в области семиовальных центров с двух сторон. По результатам повторного исследования ликвора через 30 дней — ННВ-6 не обнаружен. На +91 день у ребенка диагностирован ЦНС рецидив лейкоза. Ребенок погиб от прогрессии основного заболевания.

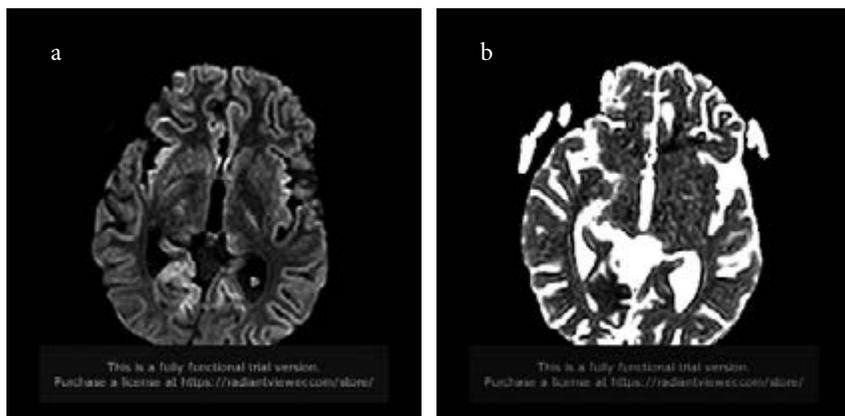


Рис. 1. МР-томограммы девочки А. в режиме диффузии DWI b-1000 (a) с соответствующей картой (b) на момент дебюта НС. Описание в тексте.

### Клиническое наблюдение № 2

Девочка Я, 7 лет. Диагноз — острый лимфобластный лейкоз, пре-В вариант, второй костномозговой рецидив. По достижении полной клинико-гематологической ремиссии, отсутствии минимальной остаточной болезни (МОБ), проведена аллогенная ТГСК от гаплоидентичного родственного донора. В посттрансплантационном периоде у ребенка отмечался интоксикационный синдром, фебрильная лихорадка, вирусемия ННВ-6 в крови. По результатам исследования ЦСЖ на +59 день отмечена белково-клеточная диссоциация, лимфоцитарный плеоцитоз. Вирусы герпетической группы методом ПЦР не обнаружены. Проводилась базовая противомикробная терапия пациенту после ТГСК (противовирусная, противогрибковая, антибактериальная). По результатам контрольного исследования ликвора на 7-й день отмечено снижение уровня белка в динамике, также уменьшение проявлений гипертермического синдрома. Подтвержден статус ремиссии по основному заболеванию. В неврологическом статусе у ребенка не выявлено очаговой симптоматики, по данным МРТ головного мозга структурных изменений в веществе головного мозга не выявлено. У ребенка не исключен перенесенный ННВ-6 энцефалит, данных за острый инфекционный процесс не получено.

### Клиническое наблюдение № 3

Мальчик К., 12 лет. Диагноз — дельта-бета талассемия. В 9 лет проведена спленэктомия, выполнена аллогенная ТГСК от 10/10 совместимого неродственного донора. На +35 день у ребенка отмечалось развитие ВК-вирусассоциированного геморрагического цистита. Несмотря на проводимое лечение: повторные курсы ИГВВ, противовирусная (в том числе, цидофовир), инфузионная терапия, форсированный диурез, активное дренирование мочевого пузыря; состояние ребенка оставалось крайне тяжелым. На +48 день у ребенка на фоне болевого синдрома 9 баллов ВАШ отмечались ситуационные судороги, ажитация, симптоматическая артериальная гипертензия. Выполнено МРТ головного мозга, выявлены участки цитотоксического отека в теменных и затылочных долях обоих полушарий (рис. 2а, в). По результатам анализа ЦСЖ выявлена минимальная белково-клеточная диссоциация, методом ПЦР обнаружено 69 копий/мл ВК вируса. В неврологическом статусе после купирования болевого синдрома морфином — очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Учитывая несоответствие МР-картины, клинических данных и анализов ликвора, состояние ребенка расценено как энцефалопатия смешанного генеза, ВК-виремия в ликворе.

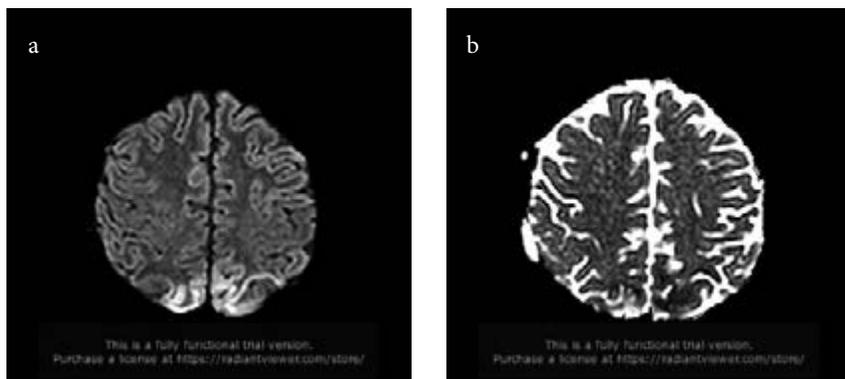


Рис. 2 МР-томограммы мальчика К. в режиме диффузии DWI b-1000 (а) с соответствующей картой (b) на момент дебюта НС. Описание в тексте.

### Клиническое наблюдение № 4

Мальчик Н, 10 лет. Диагноз – острый миелоидный лейкоз, 1-й изолированный костномозговой рецидив. После достижения клинико-гематологической ремиссии, МОБ негативного статуса проведена ТГСК от гаплоидентичного родственного донора. В посттрансплантационном периоде у ребенка отмеча-

лась вирусемия ННВ-6. В неврологическом статусе — общемозговая симптоматика, сонливость. На +20 день у ребенка развился генерализованный тонико-клонический приступ на фоне рефрактерной гипонатриемии (до 113 ммоль/л). Судороги купированы введением натрия оксидутирата, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). МРТ головного мозга не выявила патологии. ЦСЖ — минимальное повышение уровня белка, методом ПЦР выявлено 170000 копий/мл ННВ-6. Проведена коррекция гипонатриемии, ребенок экстубирован через 12 часов от начала ИВЛ, проводилась терапия ганцикловиром, ИГВВ. При контрольном исследовании ликвора через 10 дней — ННВ-6 не определялся. Ребенку подтвержден статус ремиссии по основному заболеванию.

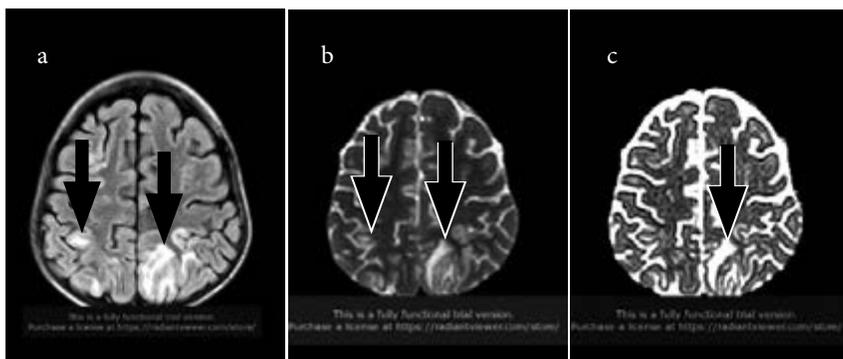
#### **Клиническое наблюдение № 5**

Девочка Д., 16 лет. Диагноз — острый миеломоноцитарный лейкоз, 1-й костномозговой рецидив. После достижения второй клинико-гематологической ремиссии проведена аллогенная ТГСК от 10/10 совместимого неродственного донора. Течение посттрансплантационного периода осложнилось появлением гормонрезистентной РТПХ, гипофункцией трансплантата. Проводилась многокомпонентная иммуносупрессивная терапия, в крови — персистенция CMV. На +292 день у ребенка отмечалось нарастание общемозговой симптоматики, энцефалопатии. Выполнено МРТ головного мозга — выявлены признаки цитотоксического отека гиппокампов с двух сторон, что требовало исключение лимбического энцефалита. В ЦСЖ — белково-клеточная диссоциация, методом ПЦР обнаружено 9500 копий CMV. Ребенку начата терапия ИГВВ, противовирусная терапия, начат курс цидофовира. Несмотря на проводимую многокомпонентную противомикробную терапию, ребенок погиб от прогрессирующей полиорганной недостаточности.

#### **Клиническое наблюдение № 6**

Девочка Е, 8 лет. Диагноз — острый миелоидный лейкоз, мутация RUNX1-RUNX1T1, 1-й костномозговой рецидив. После достижения второй клинико-гематологической ремиссии, МОБ-позитивного статуса, ребенку проведена аллогенная ТГСК от гаплоидентичного родственного донора. Течение посттрансплантационного периода осложнилось гормонрезистентной кишечной формой острой РТПХ 4 степени на +12 сутки. Проводилась многокомпонентная иммуносупрессивная терапия, в том числе, ингибиторами кальциневрина, а также лечение персистирующей в крови ННВ-6 инфекции. На +22 сутки у ребенка развился затяжной фокальный судорожный приступ, начата противосудорожная терапия леветирацетамом. По данным МРТ головного мозга — PRES (рис. 3). В динамике на +25 день присоединились жалобы на бессонницу. По результатам исследования ЦСЖ — нормальный белково-клеточный состав, методом ПЦР выявлено 130 коп/мл ННВ-6. Проводилась противовирусная те-

рапия, начат курс фоскарнета. В динамике через 14 дней в ликворе HHV-6 не верифицируется. Жалобы на бессонницу регрессировали. На фоне терапии судороги не повторялись.



*Рис. 3 МР-томограммы девочки Е. в режимах FLAIR (a) и DWI b=1000 (b) с интегральной картой диффузии (c) на момент дебюта НС: МР-картина множественных зон вазогенного отёка субкортикального белого вещества темных и в меньшей степени лобных долей (обозначены стрелками)*

#### Клиническое наблюдение № 7

Девочка X., 17 лет. Диагноз — острый лимфобластный лейкоз, пре-В вариант, второй костномозговой рецидив. После достижения клинко-гематологической, МОБ-негативной ремиссии ребенку выполнена аллогенная ТГСК от гаплоидентичного родственного донора. Течение посттрансплантационного периода осложнилось гормонрезистентной кожной и печеночной острой РТПХ, 4 степени. Проводилась многокомпонентная иммуносупрессивная терапия. В крови выявлена персистирующая виремия HHV-6 и CMV. Проводилась противовирусная терапия. В неврологическом статусе на +16 сутки — ажитация, бессонница. ЦСЖ — белково-клеточный состав в пределах нормальных значений, методом ПЦР выявлено 1,5 тыс копий HHV-6. По данным МРТ головного мозга — признаки перивентрикулярной лейкопатии. При контрольном исследовании ЦСЖ через 30 дней у ребенка отмечена белково-клеточная диссоциация. В крови методом ПЦР выявлена аденовирусная инфекция. Проводилась терапия фоскарнетом, введение ИГВВ. В динамике в неврологическом статусе у ребенка отмечалось нарастание общемозговой симптоматики, речевых нарушений, повторные эпилептические приступы. Проводилась метаболическая терапия витаминами группы В, седативная и противосудорожная терапия. Несмотря на применение многокомпонентной проти-

вомикробной и симптоматической терапии, ребенок погиб от прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне течения инфекционного процесса.

### Клиническое наблюдение № 8

Мальчик А., 2 года. Диагноз — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, мутация в гене RPTN11. Ребенку выполнена аллогенная ТГСК от гаплоидентичного родственного донора. Течение раннего посттрансплантационного периода без особенностей. На +156 день на фоне удовлетворительной функции трансплантата, полного донорского химеризма, отмечалось повышение температуры тела. Состояние с отрицательной динамикой за счет нарастания неврологической симптоматики — монопарез правой руки, агитация. По данным МРТ головного мозга — зона цитотоксического отека в полушарии мозжечка, через 3 дня — появление цитотоксического отека по контуру гиппокампальной извилины справа. В неврологическом статусе — снижение уровня сознания, нарушение зрения. Повторные исследования СМЖ отрицательные на вирусы герпес-группы, полиома- и аденовирусы, белково-клеточный состав в пределах нормальных значений. Проводилось исследование на антинейрональные антитела в крови и ликворе — Hu (Anna 1), Yo-1 (PCA1), CV2, PNMa2-, Ri (ANNA2), AMPH – отрицательно; NMDA, CASPR, LGI, AMPA1, AMPA2, GABAR-CSF – отрицательно. МРТ головного мозга в динамике –появление новых очагов цитотоксического отека в коре больших полушарий разных сосудистых бассейнов. Состояние ребенка расценено как аутоиммунный энцефалит, смешанный артериит. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, ИГВВ, ритуксимабом, циклофосфаном, согласно рекомендациям по лечению аутоиммунных энцефалитов и васкулитов. В неврологическом статусе за 21 день угнетение уровня сознания до комы 3 степени по ШКГ. МРТ головного мозга через 60 дней от первичного исследования — отсутствие новых очагов цитотоксического отека, субатрофия вещества головного мозга. Ребенок переведен в отделение паллиативной помощи.

### Обсуждение

С появлением новых методов лечения онкологических и гематологических заболеваний и современных лекарственных препаратов увеличилась выживаемость пациентов. Особый интерес представляют возможные неврологические осложнения данной терапии, так как иногда именно они определяют тяжесть исхода болезни. Проведение дифференциальной диагностики генеза неврологических симптомов требует от врача-невролога знаний особенностей фармакокинетики и фармакодинамики применяемых лекарственных препаратов, а также наиболее частных возможных неврологических осложнений. В течении посттрансплантационного периода у детей проводится многокомпонентная противомикробная терапия, иммуносупрессивная терапия в зависимости от

степени тяжести РТПХ. В наших клинических наблюдениях неврологическая симптоматика у детей возникала от +12 до +292 дня с момента трансплантации. Полученные данные свидетельствуют, что как в ранний, так и в отдаленный период после ТГСК у детей возможно развитие фатального поражения ЦНС, и даже самые современные диагностические методы могут оставить открытыми вопросы генеза энцефалита. Так, по результатам многократного обследования у мальчика А. (клиническое наблюдение № 8) не было получено ни одного доказательства вирусного генеза поражения ЦНС, а поиск маркеров аутоиммунного поражения оказался безрезультатным. Согласно критериям хронической РТПХ с поражением ЦНС, у нашего пациента данных для постановки этого диагноза недостаточно. Гистологическая верификация генеза поражения ЦНС не проводилась.

С учетом изложенного выше, генез энцефалитов у детей после ТГСК оценивается в большинстве случаев как смешанный, проводится многокомпонентная противомикробная терапия, спектр диагностических исследований, включая МРТ головного мозга, исследование крови и ликвора на вирусы герпес-группы, полиома- и аденовирусы, токсоплазму, а также посевы.

Особая роль должна уделяться лекарственной нейротоксичности, с оценкой прямого токсического действия препаратов, особенностей их фармакокинетики/фармакодинамики у иммунокомпрометированного пациента, получающего многокомпонентную терапию. Так, у пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина повышается вероятность развития синдрома задней обратимой энцефалопатии, а согласно данным скандинавских исследователей, у 5 из 22 пациентов с PRES, которым проводилось исследование ЦСЖ, выявлены изменения по данным анализа ликвора [17].

Сложность представляет собой дифференциальная диагностика явлений энцефалопатии у пациента в рамках PRES и течения энцефалита. Так у девочки Е. (клиническое наблюдение № 6) отмечался смешанный генез энцефалопатии — и в рамках PRES, и ввиду персистирующей HHV-6 инфекции.

Представленные клинические наблюдения показывают, насколько сложна и многоэтапна дифференциальная диагностика энцефалитов у детей с ТГСК. Клиническая картина поражения ЦНС может быть неспецифичной, что затрудняет работу невролога и расширяет диагностический поиск. Уточнение основного этиологического фактора определяет подходы к терапии, успешность которой определяет исходы, как выживание пациентов, так и степень поражения ЦНС.

## Литература

1. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0. Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf). Accessed July 20, 2018
2. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single arm, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2017;35:1795–1802
3. Lee, D. W. et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol. Blood Marrow Transpl*. 25, 625–638 (2019).
4. Shankar J, Banfield J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review. *Can Assoc Radiol J*. 2017;68(2):147–153. doi:10.1016/j.carj.2016.08.005
5. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract Neurol* 2011; 11:136–44
6. Tang, J.-H., Tian, J.-M., Sheng, M., Hu, S.-Y., Li, Y., Zhang, L.-Y., Gu, Q., & Wang, Q. (2016). Study of posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia after induction chemotherapy. *J Child Neurol*, 31(3), 279–284. <https://doi.org/10.1177/0883073815589758>
7. Cordelli, D. M., Masetti, R., Zama, D., Toni, F., Castelli, I., Ricci, E., Franzoni, E., & Pession, A. (2017). Central nervous system complications in children receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Front Pediatr*, 5, 105. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00105>
8. Sun, L. R., & Cooper, S. (2018). Neurological complications of the treatment of pediatric neoplastic disorders. *Pediatr Neurol*, 85, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.05.011>
9. Grauer O, Wolff D, Bertz H, Greinix H, Kühl JS, Lawitschka A, Lee SJ, Pavletic SZ, Holler E, Kleiter I. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain*. 2010 Oct;133(10):2852–65. doi: 10.1093/brain/awq245. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20846944.
10. Vogelsang, G., & Pavletic, S. (Eds.). (2009). *Chronic Graft Versus Host Disease: Interdisciplinary Management*. Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511576751
11. Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, Heinz W, Panse J, Penack O, Christopeit M, Buchheidt D, Meyding-Lamadé U, Hähnel S, Wolf HH,

- Ruhnke M, Schwartz S, Maschmeyer G. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2016 Jul;27(7):1207–25. doi: 10.1093/annonc/mdw155. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27052648; PMCID: PMC4922317.
12. Cordelli DM, Masetti R, Zama D, Toni F, Castelli I, Ricci E, Franzoni E, Pession A. Central Nervous System Complications in Children Receiving Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Pediatr.* 2017 May 15;5:105. doi: 10.3389/fped.2017.00105. PMID: 28555178; PMCID: PMC5430164.
  13. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, de la Camara R, Crocchiolo R, Einsele H, Navarro D, Robin C, Cordonnier C, Ljungman P; 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2019 Nov;104(11):2155–2163. doi: 10.3324/haematol.2019.223073. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31467131; PMCID: PMC6821622.
  14. Allen UD, Preiksaitis JK; AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9): e13652. doi: 10.1111/ctr.13652. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31230381.
  15. Aspesberro, F, Milewski, L. S., & Brogan, T. V. (2014). Acute central nervous system complications in pediatric hematopoietic stem cell patients. *J Pediatr Intensive Care*, 3, 169–181. [https:// doi.org/10.3233/PIC-14100](https://doi.org/10.3233/PIC-14100)
  16. Ogata M, Oshima K, Ikebe T, et al. Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(11):1563–1570
  17. Anastasopoulou S, Eriksson MA, Heyman M, Wang C, Niinimäki R, Mikkil S, Vaitkevičienė GE, Johannsdottir IM, Myrberg IH, Jonsson OG, Als-Nielsen B, Schmiegelow K, Banerjee J, Harila-Saari A, Ranta S. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 May;66(5): e27594. doi: 10.1002/pbc.27594. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30592147.

**ПРЕДОТВРАТИТЬ ОБОСТРЕНИЕ –**  
САМОЕ ВАЖНОЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗСОНМ

# ЭНСПРИНГ®

ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ

## СНИЖАЕТ РИСК

### ОБОСТРЕНИЙ ПРИ ЗСОНМ



#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Препарат эффективен в качестве монотерапии и в сочетании с иммуносупрессивной терапией (ИСТ)\*, что было доказано в ходе 2 отдельных исследований
- Значимое снижение риска обострений в сравнении с плацебо



#### БЕЗОПАСНОСТЬ

- Препарат хорошо переносился в течение 2 лет исследований
- Частота развития инфекций или тяжелых инфекций не увеличилась в сравнении с применением плацебо, включая менингококковые или оппортунистические инфекции
- Не наблюдалось анафилактических реакций или случаев летального исхода



#### ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

- Может применяться в качестве монотерапии или в сочетании с ИСТ у взрослых и подростков с первого обострения заболевания
- Подходит для применения в домашних условиях или в медицинском центре
- Может применяться при сопутствующих аутоиммунных заболеваниях у пациентов с ЗСОНМ (например, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка и другие)

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энспринг®, ЛП-007335;  
2. Yamamura T, et al. N Engl J Med. 2019;381:2114-2124; 3. Traboulee A, et al. Lancet Neurol. 2020;19(5):402-412; 4. Traboulee A, et al. Satralizumab in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Concomitant Autoimmune Disease. Neurology, 2021; 96 (15 Supplement)

\*Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) могла включать в себя пероральные кортикостероиды, азатиоприн или мофетилла микофенолат  
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ  
M-R0-00004419 сентябрь 2021



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата ЭНСПРИНГ®, **отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:**  
<https://www.roche.ru/produkty/katalog/enspring.html>

Если Вам требуются распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону **+7 (495) 229-29-99**, и мы пришлём инструкцию по указанному Вами адресу.

АО «Рош-Москва»  
107031, Россия, г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Помещение I, этаж 1, комната 42  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

**ЭНСПРИНГ™**  
сатрализумаб п/к инъекция 120 мг/мл



Когда сделать выбор в пользу эскалации при неэффективности ПИТРС первой линии в терапии РСР?

# СЕГОДНЯ

По результатам исследований OPERA I и OPERA II ОКРЕВУС® в сравнении с высокодозным интерфероном b-1a при РСР продемонстрировал:

-  ДВУКРАТНОЕ СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ОБСТЕРЖИЙ<sup>1</sup>
-  40% СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНВАЛИДИЗАЦИИ<sup>1</sup>
-  ПОЧТИ ПОЛНОЕ ПОДАВЛЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РСР<sup>1</sup>
-  x2 В 2 РАЗА БОЛЬШЕЕ КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ, ДОСТИГШИХ NEDA<sup>2</sup>
-  СОПОСТАВИМЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ<sup>1</sup>
-  УДОБНЫЙ РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ<sup>3</sup>

ТОЛЬКО

Какой препарат доказал эффективность в терапии ППРС?<sup>3</sup>

# ДИН ТОЛЬКО ОКРЕВУС®

## ОКРЕВУС®

В плацебо-контролируемом исследовании ORATORIO ОКРЕВУС® при ППРС продемонстрировал:



-  **42.7%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ NEDA<sup>4</sup>
-  **24%** СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНВАЛИДИЗАЦИИ<sup>5</sup>
-  **29%** ЗАМЕДЛЕНИЕ УХУЖДЕНИЯ СПОСОБНОСТИ К ХОДЬБЕ<sup>5</sup>
-  **17.5%** ЗАМЕДЛЕНИЕ ПОТЕРИ ОБЪЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА<sup>5</sup>
-  **СОПОСТАВИМЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ<sup>5</sup>**
-  **УДОБНЫЙ РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> раз в полгода, в/в капельно. Нет необходимости рутинного мониторинга уровня лимфоцитов, наличия антител к вирусу JC и сердечно-сосудистых заболеваний. РСР - рецидивирующий рассеянный склероз. ПРС - первично-прогрессирующий рассеянный склероз. NEDA - no evidence of progression (отсутствие прогрессирования заболевания); отсутствие прогрессирования инвалидизации по EDSS; отсутствие прогрессирования дисфункции верхних конечностей; отсутствие ухудшения способности к ходьбе.

<sup>2</sup> Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2016. doi:10.1056/NEJMoa1601277. <sup>3</sup> Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis in the ORATORIO trial. Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum 2017; February 23-25, 2017, Orlando, FL, USA; Poster P015. <sup>4</sup> Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;378(3):209-220. <sup>5</sup> H. Salmagueren et al. Risk of Becoming Wheelchair-Confined in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis: Data from the ORATORIO Trial and a Long-Term Real-World Cohort From MSBase Registry. ORATORIO (NCT01194570).

УЗНАТЬ БОЛЬШЕ:

[www.roche.ru](http://www.roche.ru)



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: <https://www.roche.ru/produkty/katalog/ocrevus.html>

Если Вам требуется распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону +7 (495) 229-29-99, и мы пришлём инструкцию по указанному Вами адресу.

На правах рекламы

M-RU-00003641 Июнь 2021

ОКРЕВУС®  
окрелизумаб



АО «Рош-Москва»  
107031, Россия, г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Помещение I, этаж 1, комната 42  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)





## Неврология –

это та область, которая нуждается в кардинальных переменах, и неврологические пациенты испытывают огромную потребность в эффективной терапии. С помощью новейших технологий и инновационных инструментов мы расширяем наши знания и возможности в лечении заболеваний нервной системы.

*Наша миссия – сберечь то,  
что позволяет нам быть собой*

**Рассеянный склероз** – инвалидизирующее заболевание, которое поражает людей в расцвете жизни. Лидирующая причина нетравматической инвалидизации у молодых людей; дебют заболевания обычно между 20 и 40 годами<sup>1</sup>.

**Заболевания спектра оптиконевромиелита** – орфанное инвалидизирующее аутоиммунное заболевание ЦНС, которое сопровождается необратимой слепотой и двигательными нарушениями<sup>2</sup>.

**Спинальная мышечная атрофия** – самое частое генетическое заболевание, приводящее к гибели младенцев. Редкое генетическое прогрессирующее заболевание, при котором наблюдается тяжёлая атрофия мышц<sup>3</sup>.

**Болезнь Гентингтона** – редкое, генетическое нейродегенеративное заболевание, которое оказывает серьёзное влияние на повседневные функции человека, такие как движение мышление. Болезнь передается по наследству и оказывает сильное разрушительное влияние на последующие поколения, и в настоящее время нет никакого способа предотвратить, замедлить или остановить прогрессирование заболевания пациента<sup>4</sup>.

1. Ghezzi A. European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment. *Neurol Ther.* 2018 Dec;7(2):189–194. 2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177–89. 3. Kolb SJ & Kissel JT. *Neurol Clin* 2015;33(4):831–846. 4. NHS Choices. Huntington's disease: Overview. [Internet; cited 2019 February]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/huntingtons-disease/>.

На правах рекламы  
RU/NEUR/2006/0058

**ГЛАВА V**  
**ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ**  
**НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

## КОРРЕЛЯЦИИ ФЕНОТИПА И ГЕНОТИПА В ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ РАЗВИТИЯ

**Ф. Виджевано**

Детская клиника Bambino Gesù, Рим, Италия

Эпилептические энцефалопатии развития (ЭПП) — необычная группа заболеваний в эпилептологии, группа самых тяжелых эпилепсий у детей, для которых характерно раннее начало эпилепсии, обычно фармакорезистентной, и которые очень часто сопровождаются изменениями на ЭЭГ. Очень важно то, что им коморбидны умственная отсталость и расстройства аутистического спектра. Важно также учитывать, что как их этиология, обычно генетическая, так и собственно эпилепсия играют большую роль в будущем развитии ребенка. Поэтому в названии этих энцефалопатий присутствуют слова «развитие» и «эпилепсия», так как эти два компонента играют роль в исходе заболевания. В настоящее время известно, что некоторые ЭПП имеют генетическую этиологию, и, возможно, персонализированное лечение может улучшить их долгосрочный исход.

Прошлое эпилептологии сейчас известно как «эра каналопатий» Множество генов эпилепсии было распознано в последние 25 лет благодаря секвенированию нового поколения, в том числе гены, способные вызвать тяжелую эпилептическую энцефалопатию. Почему же так важно определить тип генетической мутации при эпилепсии? Многие эпилептические синдромы вызываются мутацией нескольких различных генов. В то же время мутация одного гена может проявляться различными фенотипами эпилепсии.

Однако в последнее время стало ясно, что при некоторых состояниях может быть применено персонализированное лечение, специфичное генетическому варианту, которое может улучшить исход заболевания. Например, известно, что при синдроме дефицита транспортера глюкозы I типа (GLUT1) эпилепсия успешно лечится при использовании кетогенной диеты, и с этим состоянием ассоциирован определенный ген. При синдроме Драве, вызванном мутацией в гене SCN1A, высокоэффективны такие препараты, как стирипентол и неоканнабидиол и другие, но есть и препараты, способные повысить частоту приступов, такие, как блокаторы натриевых каналов.

Это очень важно, так как в настоящее время мы можем определить конкретные эпилептические синдромы, при которых эффективны определенные виды терапии. Например, пиридоксин эффективен при лечении пиридоксин-зависимых эпилепсий. В лечении синдромов, вызванных мутацией в KCNQ2, SCN2A и SCN8A могут быть очень эффективны блокаторы натриевых каналов. Кетогенная диета может быть успешна применена при синдроме дефицита GLUT1. Вигабатрин и зверололимус применяются в лечении туберозного склероза. При лечении генетического варианта KCNT1 эффективен хинидин,

a GRIN2A — мемантин. Это лишь некоторые примеры так называемого персонализированного подхода в лечении.

Теперь поговорим о генетических причинах эпилепсии на первом году жизни. Два года назад шотландские ученые J. D. Symonds и соавт. (2019) провели исследование среди пациентов с длительными судорогами или эпилепсией, начавшимися в первые 3 года жизни, во всех педиатрических отделениях Шотландии. Их целью было обнаружение наиболее частых типов моногенной эпилепсии и определение доли пациентов, для которых подходит персонализированное лечение. Эпилепсия была подтверждена у 263 из 343 пациентов, и у 76 из них она имела генетическую этиологию. Среди найденных ими типов генетических мутаций наиболее часто встречалась мутация в гене PRRT2, за ней следовали мутации в генах SCN1A, KCNQ2 и SLCZA1. При значительной части заболеваний, ассоциированных с данными мутациями, в настоящее время разработана таргетная терапия. Вот почему генетическое обследование настолько важно.

Существует множество проблем, связанных с генетическим тестированием. Генетическое тестирование доступно не везде. Ожидание результата может быть длительным, хотя лечение необходимо начинать как можно скорее. Результат генетического тестирования не всегда соотносится с фенотипом. Определение фенотипа может позволить провести секвенирование нового поколения и начать необходимое лечение в кратчайшие сроки.

Когда мы стараемся провести корреляцию фенотипа с генотипом, мы должны принять во внимание несколько фактов. Во-первых, возраст начала заболевания. Во-вторых, электроклинические проявления приступа. И, наконец, дополнительные данные и наличие коморбидности.

Остановимся более подробно на этих трех составляющих. Итак, первое — возраст начала. У пациентов с манифестацией эпилепсии в первые сутки жизни следует подозревать пиридоксинзависимую эпилепсию, варианты с мутацией в генах ALDH7A1, PROSC, PNPO. Но существуют и другие варианты мутаций, вызывающие эпилепсию в первый день жизни: SLC13A5, SCN2A, KCNQ2, KCNA2 и FHF1. В первый месяц жизни возникают эпилепсии также при мутациях в генах KCNQ2, но и при мутации в гене STXBP1, которые часто выявляются у пациентов с синдромом Отахара и др. Наконец, в 1–3-й месяцы манифестируют эпилептические энцефалопатии, вызванные мутациями в генах SCN1A и CDKL5 (синдром Драве).

Приведу пример пиридоксинзависимой эпилепсии, возникающей из-за дефицита антиквитина. Это аутосомно-рецессивное заболевание, при котором происходит мутация в гене ALDH7A1, кодирующем белок антиквитин. Самая типичная форма характеризуется неонатальными судорогами на 24–48 ч жизни и ремиссией судорог при приеме витамина B6. Приступы абсолютно резистентны к терапии ПЭП, однако при приеме пиридоксина не только достигается контроль над приступами, но и полностью нормализуется ЭЭГ.

Для классической формы пиридоксинзависимой эпилепсии характерно: развитие приступов в первый день жизни (< 1 месяца); отсутствие ответа на лечение ПЭП; хороший ответ на лечение пиридоксином. У некоторых пациентов приступы регистрируются даже внутриутробно. Отмечается выраженная задержка развития / умственная отсталость. Однако, существуют и другие генетические варианты, атипичные формы пиридоксинзависимой эпилепсии. Например, с началом на первом году жизни — менее тяжелые, но тем не менее отвечающие на терапию пиридоксином формы. У пациентов регистрируются фокальные приступы, а также инфантильные спазмы, миоклонии и другие виды приступов. Итак, очень важно помнить, что фенотип пиридоксинзависимой эпилепсии не всегда соответствует ее типичной клинической картине, существуют и атипичные формы.

Что касается мутаций в генах, которые обнаруживаются у детей с эпилептическими энцефалопатиями с ранним дебютом, согласно данным J-N. Na и соавт. (2020), отмечаются различия в частоте встречаемости различных мутации при манифестации приступов в первый месяц жизни и при их появлении между первым и третьим месяцами.

Если мы еще более углубимся в вопрос о соответствии генотипа и фенотипа, мы должны понять, существуют ли электроклинические признаки приступов, которые могут навести на мысль об их генетической этиологии. И второй вопрос, существуют ли эпилептические приступы, которые могут свидетельствовать о наличии специфического генетического варианта эпилепсии. Были проведены исследования, целью которых было получить ответы на эти важные вопросы. В одном из них ученые из моей команды, M. E. Santarone и соавт. (2020) проанализировали неонатальные судороги у 65 пациентов с острыми симптоматическими приступами (в результате инсульта, гипоксически-ишемической энцефалопатии и инфекции) и поздними симптоматическими приступами (у пациентов с эпилептическими энцефалопатиями, при самоограничивающейся неонатальной эпилепсии, мальформациях и нарушениях метаболизма). Они обнаружили, что у пациентов с острыми симптоматическими приступами регистрировалась в основном фокальные приступы. При инсульте это были приступы с моторными проявлениями, а при гипоксически-ишемической энцефалопатии — без моторных проявлений, но всегда фокальные. В случае поздних симптоматических приступов при генетических вариантах эпилепсии у большинства пациентов наблюдались фокальные моторные тонические приступы. Тонические приступы считаются важным признаком генетической этиологии приступов у новорожденных. Схожие результаты были получены группой ученых из Сан-Франциско, M. C. Cornet и соавт. (2021). Они попытались понять, можно ли с помощью анализа типов приступов определить генетическую этиологию эпилепсий у новорожденных. В исследование были включены 20 пациентов с подтвержденной генетической этиологией, контрольная группа состояла

из 40 новорожденных с симптоматическими судорогами. Удалось установить, что приступы у пациентов с генетической этиологией отличались от острых симптоматических приступов. У пациентов с генетическими эпилепсиями большинство приступов имели клинические проявления и почти у всех пациентов наблюдались тонические приступы. В группе с острыми спровоцированными приступами (причиной могли быть ОНМК, гипоксически-ишемическая энцефалопатия), достаточно большая часть приступов протекала субклинически, и большинство приступов были фокальными клоническими, тонических приступов в этой группе пациентов зарегистрировано не было.

Если мы рассматриваем возможность постановки диагноза эпилептического синдрома, позволю себе напомнить, что при эпилепсии с ранним началом мы в первую очередь имеем в виду раннюю миоклоническую энцефалопатию, также называемую синдромом Отахара или ранней энцефалопатией с супрессивно-взрывным паттерном. Для данных пациентов характерно появление эпилептических приступов в неонатальном возрасте, паттерн «вспышка-угнетение» на ЭЭГ, резистентность к противоэпилептическим препаратам, глубокая задержка психомоторного развития.

Поговорим о генетической этиологии данного заболевания. Напомню, что в 2007 году впервые был описан клинический случай синдрома Отахара, причиной которого являлся дефект гена ARX. В настоящее время мы знаем, что существует множество других генов, мутации в которых могут провоцировать развитие ранней миоклонической энцефалопатии с супрессивно-взрывным паттерном. Н. Е. Olsen и соавт. (2017) приводят данные о том, что у 17 из 28 пациентов с эпилептической энцефалопатией с супрессивно-взрывным паттерном были идентифицированы вариации, которые можно расценить как патогенные, в генах KCNQ2, STXBP1, SCN2A и так далее. В настоящее время KCNQ2-энцефалопатия выделяется отдельно.

Еще один синдром — эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами (злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества), который был описан двадцать лет назад профессорами Дюлаком и Коппола, характеризующийся практически непрерывными фокальными приступами, обычно едва заметными, возникающими в обоих полушариях и имеющими «летучий», мигрирующий характер. В настоящее время известно, что у большинства пациентов с данным синдромом выявляются вариации в гене KCNT1. Это важно, потому что у таких пациентов достигаются хорошие результаты при лечении хинидином, который действует как блокатор калиевых каналов.

Если Вы ведете пациента с ранней эпилептической энцефалопатией, в особенности если этиология неясна (с неосложненным течением беременности и родов), приступы манифестируют в первый день жизни и имеют тонический право- или левосторонний характер, результаты МРТ и метаболических тестов в пределах нормы, необходимо в первую очередь рассматривать в качестве при-

чины вариации в генах KCNQ2 и SCN2A. Почему? Потому что в этом случае пациенты могут хорошо поддаваться терапии блокаторами натриевых каналов. Т. Т. Sands и соавт. (2016) была опубликована статья с описанием 19 пациентов с упомянутыми генетическими вариантами, у которых приступы появились на первой неделе жизни. У большинства из них приступы купировались спустя несколько часов после приема карбамазепина или окскарбазепина, часть пациентов получали дифенин.

Рассмотрим еще примеры некоторых состояний, некоторые типы приступов при синдромах с идентифицированной (специфической) генетической этиологией. Например, мутации в гене SCN8A, которые ассоциированы с тяжелой эпилепсией с манифестацией приступов на первом месяце жизни. Приступы обычно очень тяжелые, имеют тонический характер, сопровождаются цианозом, нередко требуют немедленной интенсивной терапии и не поддаются лечению противоэпилептическими препаратами. На записи ЭЭГ обычно можно увидеть уплощение ритма в начальном периоде приступа и выраженную брадикардию, которая, по нашему мнению, является не следствием тонического напряжения, а скорее отличительным признаком приступа. В последующем брадикардия может сменяться тахикардией. Мы опубликовали наблюдение нескольких пациентов с данным типом эпилепсии 2 года назад (Trivisano M. et al., 2019). У этих пациентов был получен хороший ответ на терапию фенитоином. Многие авторы считают, что фенитоин эффективен в отношении эпилепсии, связанная с геном SCN8A.

Мне хотелось бы подчеркнуть, что синдром дефицита GLUT-1 встречается гораздо чаще, чем считалось ранее. Если у Вас есть пациенты с абсансной эпилепсией, дебютировавшей на 2–3-м году жизни, будьте особо внимательны, ведь 10% из них могут иметь синдром дефицита GLUT-1. Очень сложно дифференцировать эти случаи от типичной детской абсансной эпилепсии, поскольку только у некоторых пациентов наблюдается сочетание медленноволновой и тета-волновой активности с паттернами абсансов, у остальных могут наблюдаться лишь типичные спайк-волновые паттерны абсансов. Между тем, поставить такой диагноз очень важно, так как пациенты с дефицитом GLUT-1 хорошо реагируют на кетогенную диету.

Соотношение генотип-фенотип в описанных мною ситуациях значительно варьирует. Например, в случае KCNQ2 (как я упоминал, пациенты с данной патологией хорошо отвечают на терапию блокаторами натриевых каналов). В статье Malerba и соавт. (2020) рассмотрены 34 пациента, большинство из которых (22 пациента, 65%) были свободны от приступов на протяжении около года на фоне приема блокаторов натриевых каналов. Однако когнитивные исходы у этих пациентов были разными. Только у четверых когнитивное развитие соответствовало норме, и более чем в половине случаев наблюдались плохие когнитивные исходы — от средней до тяжелой степени умственной отстало-

сти. Зависимость когнитивного исхода от генотипа не установлена, однако, возможно, нам предстоит больше узнать о различных генетических вариантах.

Если рассматривать пациентов с SCN2A-зависимыми состояниями (они также хорошо отвечают на блокаторы натриевых каналов), то внутри данной группы пациентов можно выделить три разных варианта, соответствующих различным типам мутаций: миссенс-мутации (точечные мутации), приводящие к полной утрате функции гена, ассоциированы с более поздним началом эпилептической энцефалопатии и плохим ответом на блокаторы натриевых каналов; усекающие мутации, преждевременно прерывающие синтез кодируемого белка, также приводят к более позднему развитию эпилептической энцефалопатии и плохому ответу на блокаторы натриевых каналов; миссенс-мутации с увеличением функциональной активности продукта гена приводят к развитию ранней эпилептической энцефалопатии с хорошим ответом на блокаторы натриевых каналов. Поэтому важно различать, привела ли мутация к увеличению функции продукта гена или наоборот, поскольку это может отразиться на тактике ведения пациента (при мутациях, приводящих к увеличению функции, отмечается хороший ответ на терапию блокаторами натриевых каналов, а при мутациях со снижением функции — плохой).

Я хотел бы обратить ваше внимание на статью Johannessen (2021), в которой показаны результаты мультицентрового исследования. Она называется «Прогностическое и терапевтическое значение соотношения генотип-фенотип у пациентов с SCN8A-ассоциированными заболеваниями». Авторы выделили 34 пациентов с мутациями, приведшими к потере функции гена, и 136 пациентов с увеличением функции гена. У пациентов с увеличением функции фенотип был представлен доброкачественной семейной эпилепсией младенчества, эпилепсиями средней тяжести и эпилептическими энцефалопатиями — то есть в одной группе можно было увидеть пациентов с самой мягкой и самой тяжелой формами эпилепсии. С другой стороны, в группе пациентов с утратой функции гена, фенотип был представлен генерализованной эпилепсией или задержкой развития без эпилепсии. Чтобы лучше различать данные фенотипы, нам также нужно больше узнать не только о конкретных генетических вариантах, приводящих к увеличению или снижению функции гена, но и о конкретных вариантах внутри этих двух групп.

Наконец, мы не должны забывать о коморбидных расстройствах. Если у пациента наблюдаются ранняя эпилептическая энцефалопатия с миоклоническими приступами статусного течения и глухота, причиной этому могут быть изменения в гене TBC1D24. Если у пациента с синдромом Отахара обнаруживается гипоплазия мозжечка, необходимо заподозрить мутацию в гене CASK. У пациента с дебютом эпилепсии в неонатальном возрасте и гипоплазией зубов следует обратить внимание на ген SLC13A5. Это лишь некоторые примеры, демонстрирующие то, как коморбидные состояния могут помочь в установке диагноза.

Подведем итоги. Благодаря новым диагностическим тестам, в настоящее время отмечается увеличение заболеваемости (выявляемости) эпилепсией генетической этиологии у пациентов с младенческой эпилепсией и у пациентов с эпилептическими энцефалопатиями. Установка генетического диагноза очень нужна, так как ставит точку в диагностическом поиске, помогает определиться с тактикой ведения пациента, определить прогноз и наилучшие и своевременные подходы к фармакологическому лечению, дает возможность найти поддержку в сообществе семей пациентов с аналогичным диагнозом. Фенотип приступов и коморбидные состояния могут дать подсказку в отношении конкретного генетического варианта. Некоторые типы приступов очень характерны для специфических генетических вариантов. Однако этого недостаточно, так как все генотипические варианты имеют варибельный фенотип в контексте семиологии приступов, тяжести эпилепсии, когнитивных исходов. Функциональные исследования очень важны, так как позволяют нам установить более точные корреляции между генотипом и фенотипом.

# ПОЗВОЛИМ ЛЮДЯМ С ЭПИЛЕПСИЕЙ ОСТАВАТЬСЯ САМИМИ СОБОЙ



Первый с своим классе антагонист AMPA-рецепторов постсинаптических нейронов для пациентов в возрасте 4 лет и старше с парциальными приступами с или без вторичной генерализации, а также для пациентов в возрасте 7 лет и старше с ПГТК приступами с ИГЭ<sup>1</sup>

ПГТК – первично-генерализованный тонико-клонический приступ  
ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Файкома® (перампанел) с изменениями от 07.12.2020 (РР-ЛП002200 от 23.08.2013)

**Показания:** для дополнительного лечения парциальных приступов с вторично-генерализованными приступами или без них у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с эпилепсией; для дополнительного лечения парциальных приступов с вторично-генерализованными приступами или без них у детей в возрасте от 4 до 11 лет с эпилепсией; для дополнительного лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией; для дополнительного лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у детей в возрасте от 7 до 11 лет с криптогенной генерализованной эпилепсией. **Противопоказания:** гиперчувствительность к перампанелю или любому из вспомогательных веществ препарата. Тяжелая почечная или печеночная недостаточность; пациенты, находящиеся на гемодиализе. Дети младше 4 лет с парциальными приступами при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов (данные по эффективности и безопасности отсутствуют). Дети в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела менее 30 кг (для данной лекарственной формы). Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** очень часто (> 1/10 случаев): головокружение, сонливость; часто (> 1/100, < 1/10): снижение аппетита, повышение аппетита, агрессия, гнев, беспокойство, спутанность сознания, атлакия, дисартрия, нарушение равновесия, повышенная раздражительность, диплопия, нечеткость зрения, центральная головная боль, тошнота, боль в спине, нарушение походки, утомляемость, повышение массы тела, падение; нечасто (> 1/1000, < 1/100): судорожные мышечные, полыхающие судороги; частота неизвестна: лекарственно-обусловленная эозинофилия с системными симптомами (DRESS-синдром), синдром Стивенса-Джонсона. **Способ применения и дозы:** Перампанел принимают внутрь 1 раз в день перед приемом пищи. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая стаканом воды. Таблетку нельзя жевать, крошить, или разламывать. Таблетку не может быть актуарно разделена, так как на ней нет риски. Дозу препарата Файкомпа® подбирают в зависимости от индивидуального клинического ответа, чтобы достичь оптимального баланса между эффективностью и переносимостью. Врне должен выпытать наиболее подходящую дозировку препарата в зависимости от массы тела и рекомендуемой ежедневной дозы. Было показано, что перампанел в суточных дозах от 4 до 12 мг эффективен при лечении парциальных эпилептических приступов. Прием препарата Файкомпа® следует начинать с дозы 2 мг/сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости в шагах 2 мг (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата) до 4-8 мг/сутки. В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сутки, возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сутки с шагом 2 мг. У пациентов, одновременно получающих ПЭП, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с двухдневными интервалами. У пациентов, одновременно получающих ПЭП, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю.

Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Файкома® (перампанел) с изменениями от 07.12.2020 (РР-ЛП-002200 от 23.08.2013)

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Eisai не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Дата выпуска – ноябрь 2021



## СИНДРОМ ЭПИЛЕПСИИ, СВЯЗАННОЙ С ФЕБРИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н. Спеккио

Отделение нейронаук детской клиники Bambino Gesù, Рим, Италия

Эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (FIREs) — это состояние, которое впервые было описано в педиатрии, но в настоящее время подобные случаи описаны как у детей, так и у взрослых.

С точки зрения клинической картины, FIREs — это приобретенная симптоматическая тяжелая эпилепсия. Мы наблюдаем это состояние чаще всего у детей, у которых начинается тяжелая фокальная эпилепсия, которая следует за острой фазой — за острой фебрильной энцефалопатией. После острой фазы у пациентов может наступить тяжелое состояние, которое определяется не только эпилептическими приступами, но и у большинства пациентов — когнитивными и двигательными нарушениями. Этиология этого состояния на данный момент остается неизвестной, но существуют некоторые гипотезы, связанные с воспалительными механизмами. Однако окончательные выводы делать пока рано.

Определение FIREs менялось с течением времени. Еще почти 20 лет назад оно называлось криптогенным рефрактерным мультифокальным фебрильным эпилептическим статусом **de novo**. Затем — идиопатической катастрофической эпилептической энцефалопатией. Позже произошел переход к NORSE, первичному рефрактерному эпилептическому статусу. Во Франции он был известен как DESC. Это резистентная фокальная эпилепсия с тяжелыми когнитивными нарушениями, возникающая у детей школьного возраста после длительного эпилептического статуса на фоне гипертермии неясного генеза. Также оно было известно как AERRPS — острый энцефалит с рефрактерными повторяющимися парциальными приступами. В настоящее время лучшее определение этого состояния это FIREs — эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией, или рефрактерная эпилептическая энцефалопатия, вызванная лихорадкой у детей школьного возраста.

Итак, давайте ознакомимся с критериями диагностики таких пациентов. Это состояние начинается у пациентов с ранее нормальным развитием, приступы начинаются в период острой или подострой фазы фебрильного эпизода. У пациентов могут развиваться симптомы, очень похожие на симптомы энцефалита, но без обнаружения возбудителей инфекции во время скрининга. Также — трудно поддающиеся терапии последующие эпилептические приступы. Затем хроническая фаза, стабильная фаза фокальной фармакорезистентной эпилепсии.

Позвольте мне начать с клинического случая. У нас проходил лечение пациент, мальчик четырех лет, с нормальным развитием. У него началась лихорадка,

вместе с фарингитом, сонливостью и раздражительностью. Но через несколько дней после появления этих симптомов у него начались изолированные фокальные приступы с оральными автоматизмами, движениями глаз, различной продолжительности, которые могли длиться от 2 до 15 минут. Некоторые из этих приступов были действительно длительными. И из-за этих длительных приступов пациент был госпитализирован, ему был назначен мидазолам, фенобарбитал, фенитоин, но терапия была недостаточно эффективной, и он был госпитализирован в отделение интенсивной терапии. Приступы исходили из левых или правых передних отделов головного мозга, судя по ЭЭГ, из лобно-височных отделов. Прошло 20 дней, и, тем не менее, приступы продолжались, все препараты были неэффективными, ничего не дало и применение метилпреднизолона, гипотермии и плазмофереза.

В интериктальном период на ЭЭГ регистрировались вспышки спайк-и спайк-волновой активности, острые волны, низкоамплитудные разряды. Еще одним характерным ЭЭГ-признаком данного состояния был феномен ABASQ, при котором приступы исходили то из одного полушария, то из другого, что напоминало игру в пинг-понг между правым и левым полушариями.

Цереброспинальная жидкость была в норме, в том числе анализы на вирусы и олигоклональные антитела. Метаболические исследования были в норме, антитела нормальные, биопсия мышц нормальная. И ряд генетических экспертиз также были нормальными.

По прошествии более 30 дней медленного снижения частоты приступов произошел переход в хроническую фазу. У ребенка наблюдались непрерывные движения верхних конечностей и головы, дискинезии периоральной мускулатуры. На ЭЭГ на этой стадии регистрировалась низкочастотная фоновая активность, отмечалась сглаженность зональных различий между передними и задними областями головного мозга.

У мальчика развилась серьезная когнитивная и двигательная задержка. Ему была назначена кетогенная диета с наступлением хорошего эффекта через 3 месяца после начала диеты. В настоящее время у него продолжают оперкулярные приступы несколько раз в неделю. Он может ходить, но речь отсутствует. Он понимает простые вопросы. Также он может улыбаться или плакать. Таким образом, этот случай является примером состояния, начавшегося у пациента с нормальным развитием, с нескольких эпилептических приступов, а затем — перешедшего в хроническую фазу, без какой-либо четкой этиологии. На ЭЭГ во время периода долгосрочного наблюдения регистрируются мультифокальные спайки, а также замедление.

Таким образом, синдром FIRES состоит из острой фазы, или периода энцефалопатии. В этой фазе присутствуют такие симптомы как приступы, лихорадка, сопор, спутанность сознания. А затем наступает вторая фаза, хроническая. Состояние хронической фазы описывается как состояние хронической эпи-

лепсии, состояние стойкой фармакорезистентной фокальной эпилепсии. И это состояние всегда связано с когнитивным дефицитом.

Итак, если резюмировать семиологию острой фазы, как я показывал у этого пациента, в этой фазе у всех пациентов отмечаются фокальные приступы, и обычно наблюдается чередование областей, генерирующих приступы. Однако лобно-височные области, по-видимому, более задействованы, чем задняя область мозга. Семиология в основном характеризуется потерей зрительного контакта, фиксацией взгляда, сопровождающимися девиацией головы и/или глаз в одну сторону и автоматизмами. Есть и другие иктальные проявления, которые встречаются реже, но могут быть более заметны при билатеральных тонико-клонических приступах. Еще у одного нашего пациента мы наблюдали приступы с отклонением глаза вправо, а через полчаса — влево, то есть эти два приступа были очень похожи, они как будто отзеркаливали друг друга, но один начинался с левой стороны, а другой — с правой стороны головного мозга.

Итак, в острой фазе у большинства наших пациентов наблюдалась эпилептиформная активность, а также замедление тета- и дельта-диапазона. У пациентов старшего возраста патологическая активность могла быть двусторонней, и передние отделы мозга были задействованы гораздо сильнее.

Помимо замедления и эпилептиформной активности, сообщалось о другом характерном паттерне ЭЭГ, который может быть очень интересным, поскольку может быть полезен для диагностики FIRES. Он называется бета-дельта-комплекс и напоминает паттерн экстремальных «дельта-щеток», которые мы можем увидеть у недоношенных.

Теперь давайте перейдем к хронической фазе. Это вторая фаза заболевания, которая в основном проявляется фармакорезистентной эпилепсией, но вместе с этим — рядом когнитивных нарушений, дефицитом вербальной и пространственной краткосрочной памяти. Это серьезные нарушения целого ряда функций, тяжелый дефицит, который приводит к инвалидности и опасен как для детей, так и для взрослых. Ведь и у детей, и у взрослых ситуация протекает схожим образом.

Перейдем к результатам МРТ, которые при этом состоянии довольно интересны и могут варьировать от нормальных результатов до наличия билатеральных гиперинтенсивных очагов в височных или периинсулярных областях. Во время хронической фазы может наблюдаться двусторонний склероз гиппокампа, о котором сообщалось в ряде случаев, и который, скорее всего, также лежит в основе нарушения памяти у этих пациентов. Также нередко отмечаются повреждения в клауструме с наличием гиперинтенсивности, очень заметной в острой фазе. Мы видели подобную картину (гиперинтенсивность клауструма) у одной нашей 22-летней пациентки.

Теперь давайте поговорим насчет долгосрочного прогноза и исхода. Согласно данным мультицентрового исследования U. Kramer и соавт. (2011), в которое вошло 77 пациентов с FIRES, предшествующая фебрильная инфекция

отмечалась почти у 100% пациентов. Также хотелось бы подчеркнуть высокую смертность (12%) в острой фазе. Только 18% выживших сохранили нормальный когнитивный уровень. То есть это действительно тяжелое состояние. У 93% пациентов впоследствии развилась рефрактерная эпилепсия.

Это краткое изложение клинических данных и эволюции болезни. Есть продромальная фаза, фаза перед приступами. В эту фазу может иметь место лихорадка, инфекция верхних дыхательных путей или головная боль, и эти проявления есть у большинства пациентов. Но затем продромальная фаза и лихорадка проходят, и по мере того, как она проходит, начинают появляться фокальные или мультифокальные приступы или билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. Кроме того, у некоторых пациентов, редко, но могут возникать тонические судороги и бессудорожный эпилептический статус (NCSE). Длительность острой фазы различна. У нас были пациенты с продолжительностью острой фазы и госпитализации в отделение интенсивной терапии в течение 15–20 дней, в то время как другие пациенты находились в отделении реанимации два или три месяца. Нам неизвестно, почему происходит эволюция в хроническую фазу, с формированием хронической фармакорезистентной эпилепсии с неврологическим дефицитом, когнитивными нарушениями и поведенческими расстройствами.

Итак, давайте перейдем к патофизиологической гипотезе. Может ли FIRES быть генетически детерминированным состоянием, это постинфекционная эпилепсия или это цитокиноопосредованное нарушение? Итак, сначала был проверен ряд генов, ответственных за фебрильную эпилепсию, таких как SCN1A, PCDH19 и POLG1. Вначале казалось, что у нас была клиническая картина, которая напоминала таковую при митохондриальных заболеваниях. Тем не менее, это не так. Мы можем точно сказать, что существует интратекальная гиперпродукция провоспалительных цитокинов и хемокинов. Однако, единый патофизиологический механизм все еще не определен. Возможно, пусковым фактором может быть вирусная инфекция или что-то подобное, вызывающее гиперпродукцию цитокинов. Затем гиперпродукция цитокинов запускает эпилептическую активность, которая усиливается в гиппокампе и формирует порочный круг, в котором продолжающаяся гиперпродукция цитокинов служит топливом для эпилептической активности. В итоге этот порочный круг ведет к гибели клеток и реорганизации нейросети.

Теперь давайте остановимся на физиопатологической гипотезе. I. Helbig и соавт. (2020) провели секвенирование экзона 50 пациентов с FIRES, однако не было обнаружено ни одного причинного гена, поэтому генетическая архитектура FIRES отличается от других прогрессирующих эпилептических энцефалопатий. Этиология этого состояния до сих пор остается неизвестной.

Что касается лечения, позвольте мне сказать о наиболее часто используемых препаратах, которые могут улучшить состояние пациента, действующих

на иммунную систему и обладающим противовоспалительным эффектом. Стероиды и внутривенный иммуноглобулин широко использовались у этих пациентов, но с небольшим положительным эффектом или с некоторым положительным эффектом, но временным, как у пациентов с FIRES, так и у пациентов с NORSE. Кетогенная диета кажется наиболее эффективным методом лечения, и поэтому мы должны рассмотреть возможность использования этого метода лечения на ранней стадии развития этих состояний. Были опробованы и другие препараты, однако накопленных к настоящему времени данных недостаточно, поэтому до получения убедительных фактов мы не можем делать каких-либо выводов. Так, препарат анакинра, возможно, обещает стать будущим в лечении пациентов с FIRES и NORSE. У нас была пациентка, которой было рано начато лечение этим препаратом, и у нее больше не было приступов, однако позже у нее развился DRESS-синдром из-за сопутствующих лекарств, и вскоре после этого снова начались приступы. И когда ей снова был проведен укол анакинры, у нее вновь развилась ремиссия. Это крайне интересно для будущих исследований.

Таким образом, FIRES и NORSE приводят к плохому исходу. Воспалительный процесс очевиден. Есть хороший ответ на кетогенную диету. И эти состояния, скорее всего, имеют полиэтиологическую природу. Между ними есть сходства и различия. Так, NORSE чаще встречался у взрослых, а FIRES — у детей. Однако клиническая картина схожа, течение этих состояний аналогично, а также есть сходство в том, как начинаются эти состояния.

Поэтому мы могли бы предположить, что одно состояние входит в другое состояние, и это то, что было рассмотрено на консенсусной конференции. Был сделан вывод, что с точки зрения номенклатуры первичный рефрактерный эпилептический статус (NORSE) это в некотором роде зонтик, под которым скрываются: FIRES, если эпилептическому статусу предшествует лихорадка; криптогенный NORSE, если нет лихорадки и какой-либо другой причины; также это может быть идиопатическая гемиконвульсивная гемиплегия и эпилептический синдром (IHNE — idiopathic hemiconvulsion-hemiplegia and epilepsy syndrome), которые могут начаться с лихорадки, и длительный SRSE синдром, как четвертая категория нозологии.

Итак, давайте подведем итоги. Оба эти состояния разрушительны. Оба состояния могут встречаться как у детей, так и у взрослых. У некоторых пациентов может быть выявлена аутоиммунная энцефалопатия. Однако, мы не знаем, какие исследования можно проводить у детей, и у нас не так много аутоиммунных энцефалитов у детей. Этиология неизвестна и очень мало известно о патогенезе. Результаты лечения неутешительны и исход часто бывает неудовлетворительным, хотя некоторые пациенты могут вернуться к своей прежней жизни. Метод кетогенной диеты, на сегодняшний день, представляется многообещающим, но, конечно, нам необходимо провести

более масштабные проспективные исследования. Недавняя публикация консенсуса может помочь будущим исследованиям, чтобы использовать ту же номенклатуру и попытаться внедрить новые установки и новые исследования с конечной целью улучшить качество жизни пациентов, пострадавших от FIRES и NORSE.

# Доказанная эффективность при приступах, ассоциированных с СЛГ<sup>1</sup>

Зарегистрирован для дополнительной  
терапии приступов, ассоциированных  
с СЛГ, у пациентов старше 1 года<sup>2</sup>


**Иновелон®**
**ПОМОЩЬ**
**В ЖИЗНИ**
**ВСЕЙ**
**СЕМЬИ**

## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Иновелон® (руфинамид) ЛП-002841 с изменениями от 11.08.2020

**Показания:** Препарат Иновелон® показан в составе дополнительной терапии при лечении эпилептических приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса-Гастро, у пациентов старше 1 года. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к компонентам препарата и производным триазола. Детский возраст до 1 года (исследования руфинамида у новорожденных, младенцев и детей в возрасте до 1 года не проводились). Тяжелая печеночная недостаточность (исследования руфинамида у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились). Период грудного вскармливания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** Пациенты с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести. **Побочное действие:** очень частые ( $\geq 1/10$ ) при дополнительной терапии: сонливость, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, утомляемость. **Способ применения и дозы:** Терапию руфинамидом должен назначать педиатр или невролог с опытом лечения эпилепсии. Внутрь, 2 раза в день (утром и вечером) в равных дозах, запивая водой. Иновелон® следует принимать во время еды. Если пациенту трудно глотать, таблетки можно измельчить и принять, добавив измельченную таблетку в половину стакана воды. **Применение у детей в возрасте от 1 до 4 лет.** Пациенты, не принимающие вальпроевую кислоту: Лечение следует начинать с суточной дозы 10 мг/кг, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать в каждый третий день на 10 мг/кг/сутки до целевой дозы 45 мг/кг/сутки, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. Максимальная рекомендуемая доза для данной группы пациентов составляет 45 мг/кг/сутки. Пациенты, также принимающие вальпроевую кислоту: Так как вальпроевая кислота значительно снижает клиренс руфинамида, то пациентам, принимающим одновременно вальпроевую кислоту, рекомендуется принимать Иновелон® в меньшей максимальной дозе. Лечение следует начинать с суточной дозы 10 мг/кг, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать в каждый третий день на 10 мг/кг/сутки до целевой дозы 30 мг/кг/сутки, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. Максимальная рекомендуемая доза для данной группы пациентов составляет 30 мг/кг/сутки. Если рекомендуемая рассчитанная доза препарата Иновелон® не достигнута, дозу следует округлить до кратной 100 мг (содержание действующего вещества в целой таблетке). **Применение у детей в возрасте**

**старше 4 лет с массой тела менее 30 кг.** Пациенты с массой тела менее 30 кг, не принимающие вальпроевую кислоту: Лечение следует начинать с суточной дозы 200 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать в каждый третий день на 200 мг/сутки до максимальной рекомендуемой дозы 1000 мг/сутки. Дозы до 3600 мг/сутки исследовались у ограниченного числа пациентов. Пациенты с массой тела менее 30 кг, также принимающие вальпроевую кислоту: Так как вальпроевая кислота значительно снижает клиренс руфинамида, то пациентам с массой тела менее 30 кг, принимающим одновременно вальпроевую кислоту, рекомендуется принимать Иновелон® в меньшей максимальной дозе. Лечение следует начинать с суточной дозы 200 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу препарата Иновелон® можно повышать через день на 400 мг/сутки до максимальной рекомендуемой дозы, как указано в таблице ниже.

Масса тела	30,0–50,0 кг	50,1–70,0 кг	$\geq 70,1$ кг
Максимальная рекомендуемая доза	1800 мг/сутки	2400 мг/сутки	3200 мг/сутки

Дозы до 4000 мг/сутки (при массе тела 30–50 кг) или 4800 мг/сутки (масса тела более 50 кг) исследовались у ограниченного числа пациентов. Пациенты с массой тела более 30 кг, принимающие вальпроевую кислоту: Лечение следует начинать с суточной дозы 400 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу препарата Иновелон® можно повышать через день на 400 мг/сутки до максимальной рекомендуемой дозы, как указано в таблице ниже.

Масса тела	30,0–50,0 кг	50,1–70,0 кг	$\geq 70,1$ кг
Максимальная рекомендуемая доза	1200 мг/сутки	1600 мг/сутки	2200 мг/сутки

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компаниями способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

СЛГ – синдром Леннокса – Гастро

**Литература:** 1. Glauser T, et al, Neurology 2008; 70:1950–8. **2.** Инструкция по применению лекарственного препарата Иновелон® (руфинамид) с изменениями от 11.08.2020 (РУ-ЛП 002841 от 26.02.2015).



ООО «Эйсай»  
 Россия, 117342, Москва, Профсоюзная ул., д. 65, к. 1, этаж 21, комн. 5.02.  
 Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7026  
 e-mail: info\_russia@eisai.net, www.eisai.ru

## ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ МИОКЛОНУС

М. Б. Миронов<sup>1</sup>, В. П. Зыков<sup>1</sup>, Н. В. Чебаненко<sup>1</sup>, Т. М. Красильщикова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Эпилептическим называют миоклонус, возникающий вследствие разрядов в кортикальных отделах головного мозга, и сопровождающийся эпилептиформной активностью на ЭЭГ (ILAE, 1997).

К группе приступов, входящих в понятие эпилептический миоклонус (ЭМ), относят следующие типы пароксизмов: миоклонические приступы, миоклонии век с абсансами или без абсансов (эпилептический миоклонус век), фокальный миоклонус, негативный миоклонус.

Типы приступов, относящихся к ЭМ, имеют различные клинко-электроэнцефалографические характеристики и могут являться симптомами многих эпилептических синдромов.

### Миоклонические приступы

Миоклонические приступы (МП) — внезапные, кратковременные (< 100 мс) билатеральные и синхронные подергивания мускулатуры с возможной различной локализацией (могут быть задействованы аксиальные, проксимальные, дистальные группы мышц) (Scheffer I. E. et al., 2017). Синхронно с миоклоническими приступами на ЭЭГ возникают диффузные полипиковолновые разряды (ILAE commission report, 1997).

Миоклонические приступы традиционно относят к группе генерализованных приступов в рамках таламокортикального механизма возникновения (Scheffer I. E. et al., 2017). Однако МП также могут иметь фокальный генез при феномене вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) на ЭЭГ.

### Клинические проявления

Миоклонические приступы могут захватывать различные группы мышц (лица, шеи, плеч, рук или ног) (Карлов В. А., 2019; ILAE commission report, 1997). Наиболее часто в период пароксизма задействована мускулатура плечевого пояса и верхних конечностей. При МП, в отличие от негативного миоклонуса, в момент вздрагивания отмечается активное движение конечностей вверх. При миоклонических приступах не удается выявить изменение уровня сознания, что можно объяснить кратковременностью эпилептического события (менее 100 мс). Падения в момент данного типа приступов не являются характерными, однако в случаях нахождения человека в вертикальном положении и неудобной позе возможны (Мухин К. Ю. и др., 2014).

Визуально миоклонические приступы могут иметь различные выраженность и локализацию. МП могут захватывать изолированно лицевые мышцы, преимущественно периорбитальную, периоральную мускулатуру. При этом клинически будут наблюдаться короткие подергивания в соответствующей группе мышц, напоминающие по кинематике тики (Бобылова М. Ю. и др., 2014). Задействование шейной мускулатуры в период пароксизма приводит к возникновению короткого кивка. Вовлечение плечевого пояса и рук приводит к возникновению резкого подергивания с приподниманием и отведением верхних конечностей в стороны. Такое многообразие клинических проявлений может значительно затруднять визуальную оценку этого типа приступов.

Данный тип пароксизмов может протекать в виде однократного подергивания, серийных МП. Также возможно развитие статуса миоклонических приступов, длящегося от 30 минут до нескольких суток. Серийные МП могут возникать в начале генерализованного тонико-клонического приступа.

Часть миоклонических приступов возникает вследствие рефлекторного механизма провокации. Характерно возникновение МП в период бодрствования после утреннего пробуждения (Карлов В. А., 2019). Провоцирующими факторами являются депривация сна, усталость, прием алкоголя (Мухин К. Ю. и др., 2014). У женщин пароксизмы могут учащаться в перименструальный период. Прием ряда наркотических веществ также может приводить к провокации МП. Фотосенситивность является одним из наиболее частых провоцирующих факторов при формах эпилепсии, ассоциированных с эпилептическим миоклонусом. Так при юношеской миоклонической эпилепсии приступы, спровоцированные ритмическим светом, отмечаются по данным разных авторов от 30% до 48% случаев.

### **ЭЭГ-паттерн миоклонических приступов**

На ЭЭГ в период миоклонического приступа регистрируется короткий диффузный разряд комплексов полипик-волна. При серийных приступах и эпилептическом статусе МП характерно появление продолженных групп диффузных полипикволновых разрядов.

При подозрении на наличие миоклонических приступов обязательным условием проведения электроэнцефалографического исследования является наличие дополнительных миографических электродов, расположенных на мускулатуре пациента. При этом в период приступа появление миограммы будет совпадать с полипиковым компонентом комплекса полипик-медленная волна.

Также для максимального выявления данного типа приступов необходимо проведение ритмической фотостимуляции (РФС). Наиболее провоцирующим является диапазон ритмического света на частотах от 10 до 20 Гц (с максимумом 15 Гц). Максимально провоцирующий эффект наблюдается при проведении РФС совместно с пробой «открытие-закрывание глаз» утром после насильственного пробуждения.

Дифференцировать миоклонические приступы следует от схожих по кинематике эпилептических приступов, а также от неэпилептических состояний.

К наиболее визуально похожим на МП типам приступов можно отнести эпилептические спазмы и короткие тонические приступы, которые также могут протекать в виде кратковременных вздрагиваний, кивков. В отличие от МП данные типы приступов более продолжительны (от 0,5 до 3 секунд), более выражен тонический компонент. Отличается и ЭЭГ-паттерн данных приступов. Для спазмов и тонических приступов характерными знаками на ЭЭГ будут появление диффузной «очень медленной волны» с дальнейшей супрессией ритмики и формирования низкоамплитудной быстроволновой активности. Миоклонически-атонические приступы протекают в виде резкого вздрагивания преимущественно мышц плечевого пояса, рук с кивком головы и появления далее мгновенно атонии, приводящей к падению пациента. На ЭЭГ будет схожий с МП ЭЭГ-паттерн — диффузный разряд комплексов полипик-волна. При этом миоклонической фазе приступа будет соответствовать полипиковый компонент разряда и появление «всплеска» по миографическому каналу, тогда как атония возникает в момент медленной волны и периода молчания на ЭМГ. Также могут быть другие двуфазные варианты приступов — миоклонический с переходом в эпилептический спазм, спазм с переходом в тонический приступ, миоклонико-тонико-клонические приступы.

Среди неэпилептических состояний, схожих по клиническим проявлениям с миоклоническими приступами можно отметить доброкачественный миоклонус сна, синдром Фейджермана, опсоклонус-миоклонус, тики, хорею и другие (Миронов М. Б. и др., 2013). В отличие от МП, неэпилептические пароксизмы не сопровождаются появлением эпилептиформной активности на ЭЭГ.

По нашим данным МП могут входить в структуру 12 эпилептических синдромов с различными этиологией, течением и прогнозом (Миронов М. Б. и др., 2020). В нашем исследовании при анализе структуры различных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с миоклоническими приступами, отмечается преобладание генетических (идиопатических) генерализованных эпилепсий, таких как юношеская миоклоническая эпилепсия, доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества — 58% случаев. Данные синдромы характеризуются отсутствием очаговой неврологической симптоматики, нормальным интеллектом, высоким процентом достижения ремиссии на фоне антиэпилептической терапии (Карлов В. А., 2019; Мухин К. Ю. и др., 2014). Симптоматическая/вероятно симптоматическая фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ (СФЭ/КФЭ с ВБС) выявлялась в 19% случаев. При этих формах эпилепсии существует локальный корковый эпилептогенный очаг вследствие фокального поражения головного мозга различного генеза, который генерирует как региональную эпилептическую активность, так и генерализованные эпилептиформные разряды

(Мухин К. Ю. и др., 2006; Blume W. T., Pillay N., 1985). Характерны очаговые неврологические симптомы, снижение когнитивных функций. Также отмечается резистентность к АЭП. Эпилептические энцефалопатии (синдром Айкарди, синдром Леннокса–Гастро, синдром Драве, прогрессирующие миоклонус эпилепсии) наблюдались в 17% случаев. При данных синдромах характерны частые полиморфные приступы, прогрессирующий регресс когнитивных функций, резистентность к АЭП, неблагоприятный прогноз как в отношении приступов, так и в отношении психического развития.

### **Эпилептический миоклонус век**

Эпилептический миоклонус век (ЭМВ) с абсансами или без — эпилептические приступы, проявляющиеся прикрыванием глаз и частыми (3–6 раз в секунду) ритмическими миоклониями век (Panayiotopoulos, 2010). Могут сопровождаться короткими абсансами или протекают без потери сознания.

#### ***Клиническая картина***

Отдельно выделяют эпилептический миоклонус век без абсансов и эпилептический миоклонус век с абсансами.

Эпилептический миоклонус век без абсансов представляет собой короткие приступы появления трепетания век, часто ассоциированные с заведением глазных яблок вверх с клоническим компонентом и возможной ретропульсией головы. Данные приступы короткие (1–6 секунд) и преимущественно происходят после закрывания глаз и наблюдаются часто в течение суток. Частота приступов может достигать сотен в день.

При коротких приступах ЭМВ изменения уровня сознания в момент приступа не отмечается.

При эпилептическом миоклонусе век с абсансами в структуре приступов отмечается нарушение уровня сознания. Следует отметить, что в большинстве случаев сознание флюктуирует, что создает значительные проблемы в регистрации приступов. Нередко клинически выявить изменение уровня сознания удастся лишь в момент разговора с пациентом, когда могут обнаруживаться запинки, повторения отдельных слогов по типу заикания или приостановка речи. В связи с этим крайне важным, в случае выявления в ходе ВЭМ эпилептического миоклонуса век, представляется проведение тестирования уровня сознания пациента. Причем в отличие от диагностики абсансов у пациентов с синдромом Дживонса нельзя ограничиваться простыми тестами, например — «повторения больным вслед за врачом простых слов». Наиболее эффективными методами выявления изменения уровня сознания при эпилептическом миоклонусе век, по нашему мнению, является длительная беседа с пациентом, продолженный счет цифр по убыванию или нарастанию. Следует отметить, что эпилептический миоклонус век с изменением уровня сознания наиболее часто отмечается утом

после насильственного пробуждения (фактор депривации сна), а также при проведении ритмической фотостимуляции на частотах 10–20 Гц (Миронов М. Б. и др., 2010).

Примерно в 20% случаев может отмечаться статус эпилептического миоклонуса век, который возникает внезапно, преимущественно при пробуждении, при фотостимуляции. Он представляет собой непрерывно повторяющиеся миоклонии век с легкой степенью снижения сознания, менее выраженной, чем при продолженном статусе абсансов.

### **Синдром навязчивых движений глаз (НДГ), ассоциированный с эпилептическим миоклонусом век**

Ряд авторов, изучавших эпилепсию с эпилептическим миоклонусом век предполагали, что целью медленного прикрывания глаз является самоиндуцирование приступов. Другие авторы, наоборот, считают, что при синдроме Дживонса аутоиндукция не характерна. Так Панайотополус и соавт. обследовали 17 взрослых пациентов с миоклонией век с абсансами с применением видео-ЭЭГ-мониторинга (Panayiotopoulos et al., 1996). В этой группе, по мнению авторов, в большинстве случаев не было возможности заподозрить случаи самоиндукции приступов. Напротив, пациенты рассматривали миоклонус век как социально смущающее состояние. Авторы подчеркивают, что пациенты были довольны, когда на фоне терапии частота приступов уменьшилась. По мнению Панайотополуса, это противоречит понятию аутоиндукции, так как в противном случае на фоне лечения, наоборот, должна была нарастать частота миоклоний глаз, если цель заключалась в провокации приступов. Пациенты в группе Панайотополуса объясняли возникновение миоклонуса век как насильственное, независимое от них самих движения глаз, возникающие при световом раздражителе (Panayiotopoulos et al., 1996).

Представляет интерес публикация Кент и соавт., которые провели обследование 6 пациентов с ЭМВ. В пяти случаях были выявлены различные компульсивные или тикоподобные симптомы. К ним можно было отнести ощущения, которые с трудом контролировались силой воли, и вызывали компульсивные движения глаз. При этом, компульсии, в случае возникновения приступа, приводили к чувству внутреннего облегчения (Kent et al., 1998). Авторы предложили термин «компульсивная аутоиндукция», сравнивая свои наблюдения с синдромом Туретта. Подчеркивается схожесть тикоподобных движений глаз, вызывающих разряды на ЭЭГ у фотосенситивных пациентов с компульсивно-обсессивными симптомами при синдроме Туретта. Защищая свое предположение о компульсивно-обсессивной природе НДГ, авторы заключают, что самоиндукция разрядов, возможно, не является преднамеренной, или даже протекает, незамеченная пациентом (Kent et al., 1998).

В ходе нашего исследования у всех пациентов с ЭМВ было выявлено схожее поведение в виде стереотипных движений глаз — неестественно долгое прикрывание глаз на 1–5 секунд, нередко в сочетании заведением глазных яблок вверх (с ротаторным компонентом), а также с трепетанием век (Миронов М. Б., Мухин К. Ю., 2014). В большинстве случаев движения носили навязчивый характер. Зарегистрированные движения глаз могли сопровождаться диффузными полипикволновыми разрядами — ЭЭГ-паттерном ЭМВ, но могли протекать и без появления эпилептиформной активности на ЭЭГ.

*Варианты электроэнцефалографических изменений, возникающих в момент навязчивых движений глаз у пациентов с ЭМВ (Миронов М. Б., 2010):*

- Появление в затылочных отведениях альфа-ритма;
- Гиперсинхронные диффузные вспышки экзальтированных бета- и альфа-волн;
- Региональные низкоамплитудные спайки, полиспайки, комплексы полиспайк-волна в затылочных областях;
- Диффузные разряды полиспайков, комплексов полипик-волна низкой степени билатеральной синхронизации с амплитудным преобладанием и началом в большинстве случаев в задних отделах;
- Длительные диффузные разряды групп полиспайков, комплексов пик-, полипик-волна низкой степени синхронизации в начале разряда с постепенным нарастанием выраженности билатеральной синхронии с переходом в генерализованный пик-волновой разряд.

Соотношение НДГ (т.е. неестественно долгое прикрывания глаз с заведением глазных яблок вверх и миоклониями век) и эпилептического миоклонуса составила 3 : 1. Такими образом, наше исследование показало, что, при сопоставлении клинико-электроэнцефалографических данных, навязчивые движения глаз преобладают в клинике над собственно эпилептическим миоклонусом век.

При этом выявляются характерные особенности поведения пациентов. Большинство из них маскируют навязчивые движения глаз. Могут отворачиваться от наблюдателей или создавать видимость естественных ситуаций: кашель, зевота, манерность. Прослеживается однотипность ситуаций, учащающих НДГ: стресс, скука, пребывание в одиночестве.

### ***ЭЭГ-паттерн эпилептического миоклонуса век***

На ЭЭГ синхронно с эпилептическим миоклонусом век регистрируется характерный ЭЭГ-паттерн — разряды диффузных полиспайков, комплексов полипик-волна низкой степени синхронизации с амплитудным преобладанием у части пациентов в лобных отведениях, в других случаях наблюдается амплитудный акцент в задних отделах. Продолжительность разрядов может значительно варьировать. Наиболее часто встречаются разряды продолжительностью 0,5–1 секунда. Значительно реже разряды формируют более дли-

тельные группы диффузных полиспайков. Максимально индекс диффузной полипикволновой активности отмечается после насильственного пробуждения утром, когда у большинства пациентов наблюдаются длительные группы разрядов диффузных билатерально-асинхронных полиспайков, групп диффузных острых волн, комплексов острая-медленная волна в сочетании с диффузными медленными волнами. В ходе сна индекс диффузной полипикволновой активности, как правило, снижается. Случаев эпилептического миоклонуса век во сне нами не отмечено.

При анализе видео-ЭЭГ-мониторинга можно отметить, что короткие диффузные полипик-волновые разряды в подавляющем большинстве случаев не сопровождаются значимым изменением уровня сознания. В плане снижения уровня сознания должны настораживать длительные диффузные разряды более 5–10 секунд, причем обнаружение последних, по нашему мнению, служат показанием для проведения тщательного тестирования.

Отличительной и крайне важной диагностической особенностью при синдроме Дживонса является возникновение эпилептиформных разрядов при закрывании глаз. Принципиально важно отметить, что имеется в виду не моргательные движения век, а прикрывание глаз на более длительное время. В англоязычной литературе данный феномен известен как «Eye closure related spike and wave discharges» и описан, в основном, при ИГЭ. Разряды возникают в течение первых секунд (как правило, от 0,5 до 1,5 секунд) после прикрывания глаз и в большинстве своем непродолжительны. У части пациентов диффузные эпилептиформные разряды возникают исключительно при закрывании глаз, даже при проведении пробы с ритмическим светом, у других феномен «Eye closure sensitivity» может сочетаться с появлением диффузных разрядов, регистрируемых как в состоянии пассивного и активного бодрствования, а также во сне. Для выявления этого феномена помимо клинического наблюдения важным является поиск окулографического артефакта, предшествующего разряду. Причем устойчиво прослеживаемая связь между появлением окулографического артефакта, возникшего на ЭЭГ при закрывании глаз, и последующим за ним диффузным разрядом полиспайков, в сочетании с комплексами полипик-волна является по сути классическим ЭЭГ-паттерном эпилептического миоклонуса век, и является обязательным показанием для проведения видео-ЭЭГ-мониторинга с целью определения иктальной сущности ЭЭГ-события.

Дифференциальный диагноз следует проводить с абсансными приступами и пароксизмами в периорбитальной мускулатуре неэпилептического генеза.

В период абсанса характерно замирание пациента с нарушением уровня сознания. При этом может быть минимальный моторный компонент в виде миоклонических подергиваний век и бровей, а также ретропульсивное заведение глазных яблок вверх. Характерны ритмичные движения, совпадающие по частоте с генерализованным разрядом комплексов острая-медленная волна.

Отличным от эпилептического миоклонуса век является ЭЭГ-паттерн абсансов. При возникновении типичных абсансов на ЭЭГ регистрируется генерализованный разряд билатерально-синхронных комплексов острая-медленная волна частотой 3–4,5 Гц продолжительностью 3–30 секунд. Синхронно с атипичными абсансами возникают диффузные разряды низкой степени билатеральной синхронизации медленных комплексов острая-медленная волна частотой менее 2,5 Гц.

Среди многочисленных неэпилептических пароксизмов, локализованных в глазодвигательной мускулатуре, наиболее часто выявляются тики. Общим для этой группы пароксизмальных расстройств будет являться отсутствие эпилептиформной активности в иктальный период.

Эпилептический миоклонус век наиболее часто встречается при генетических (идиопатических) формах эпилепсии, таких как синдром Дживонса, юношеская миоклоническая эпилепсия, может выявляться при структурной фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Также данный тип приступов возможен при синдроме Драве, одной из форм эпилептических генетических энцефалопатий.

### **Эпилептический негативный миоклонус**

Эпилептический негативный миоклонус (ЭНМ) — внезапное резкое прерывание тонической мышечной активности, совпадающее по времени с эпилептиформными разрядами на ЭЭГ без предшествующего миоклонического компонента (Tassinari C. A. et al., 1995).

#### ***Клиническая картина***

Основной клинической особенностью ЭНМ является внезапная мышечная атония по градиенту силы тяжести (Мухин К. Ю. и др., 2011). Эпилептический негативный миоклонус может проявляться в виде выпадения предметов из рук, подрагивания конечностей, что приводит к затруднениям письма или ходьбы; пассивных кивков, ритмичных ступенчатых приседаний, приступов внезапных падений. Клинические проявления могут быть как унилатеральными, так и билатеральными (Tassinari C. A. et al., 1995).

Клинические проявления ЭНМ могут значительно варьировать даже у одного пациента: кивки головой, легкие наклоны головы к плечу, короткие пассивные пропульсивные движения верхней части корпуса (поклоны) или падения вперед, ретропульсивные отклонения корпуса или падения назад из положения сидя, внезапное падение ребенка из положения стоя. Помимо типичных клинических проявлений ЭНМ может проявляться в виде весьма необычных симптомов. Нередка ситуация, когда эпилептический негативный миоклонус захватывает только периорбитальную мускулатуру, что клинически проявляется в виде эпизодов полуптоза. В 2000 г. описаны два случая негативного миоклонуса, проявлявшегося в виде внезапных падений и эпизодов недержания

кала. Последние возникали вследствие негативного миоклонуса мышц тазового дна (Carovilla et al., 2000).

ЭНМ следует отличать от неэпилептического негативного миоклонуса (ННМ), который также клинически проявляется кратковременным падением мышечного тонуса. Примером ННМ является астериксис, который характеризуется ритмическими периодами ЭМГ-молчания, возникающими с частотой от 6 до 11 Гц, и не сопровождается появлением эпилептиформной активности на ЭЭГ. Наблюдается при постгипоксических энцефалопатиях. Он может вовлекать симметричные сегменты тела (например, обе руки), хотя и не всегда синхронно. Астериксис может проявляться в виде миоклонуса периорбитальной мускулатуры.

Выявление эпилептического негативного миоклонуса требует обязательной регистрации клинико-электроэнцефалографического коррелята — эпизод снижения мышечного тонуса, возникающий в момент эпилептиформного разряда (Tassinari C. A. et al., 1995). Следует иметь в виду, что в некоторых случаях клинические проявления эпилептического негативного миоклонуса могут быть весьма умеренными или практически незаметными, что затрудняет диагностику данного типа приступов.

По нашему мнению, при подозрении на ЭНМ в ходе ВЭМ должны применяться специальные тесты и пробы. К ним можно отнести обязательное тестирование уровня сознания пациента — при ЭНМ изменения уровня сознания, как правило, не отмечается, тогда как при атипичных абсансах — это кардинальный признак. Проба Баре позволяет отличить негативный миоклонус от активного. В первом случае движение конечностей или туловища будет по градиенту силы тяжести, то есть вниз, миоклонические же приступы характеризуются «вздрагивающими» движениями, не зависящими от силы тяжести. В случаях кивков и подергиваний в руках важна смена положения пациента из вертикального в горизонтальное (лежащее). В расслабленном состоянии проявления негативного миоклонуса не будут заметны, тогда как повышение тонуса в случае активного миоклонуса или тонических приступов будет очевидно. Для дифференцированного анализа приступов падений важны как клинические детали, так и ЭЭГ-паттерн приступа. Для ЭНМ более характерен постепенный каскадный характер опускания туловища, в ряде случаев пациенты могут удержать равновесие; при миоклонически-астатических приступах в начале будет заметна фаза активного миоклонуса и только затем атония («удар под колени»); для тонических приступов характерно резкое напряжение тонуса тела с вытягиванием вперед рук и быстрое неконтролируемое падение. В случаях неэпилептического НМ синхронно не будут отмечаться эпилептиформные разряды на ЭЭГ.

### ***ЭЭГ-паттерн эпилептического миоклонуса век***

В настоящее время наиболее информативным методом диагностики ЭНМ является длительное видео-ЭЭГ-мониторирование (с дополнительным каналом ЭМГ) с обязательным тестированием уровня сознания пациентов и проведением специальных проб в состоянии бодрствования и включением сна, позволяющее оценить весь спектр клинических проявлений ЭНМ, выявить их электроэнцефалографические корреляты, а также проанализировать интериктальную эпилептиформную активность.

При видео-ЭЭГ-мониторинге для эпилептического негативного миоклонуса характерно появление синхронно на ЭЭГ латерализованного или диффузного разряда комплексов острая-медленная волна высокой амплитуды. Иктальные разряды имеют следующие особенности: региональное амплитудное преобладание отмечается, как правило, в центральной (центрально-теменной, а в ряде случаев — в центрально-теменно-височной) области одного из полушарий, часто с быстрым билатерально-асинхронным распространением на гомологичные отделы контралатерального полушария и далее — диффузно. В структуре диффузных разрядов отмечается отчетливое опережение появления эпилептиформных феноменов по отведениям полушария, контралатерального по отношению к ведущим клиническим проявлениям. Начало снижения мышечного тонуса отмечается после острой волны в период появления медленной волны в структуре комплекса острая-медленная волна. Степень клинических проявлений негативного миоклонуса напрямую зависит от продолжительности разряда.

По своей морфологии разряды схожи с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ДЭПД).

Эпилептический негативный миоклонус наиболее часто встречается при эпилептических энцефалопатиях, ассоциированных с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (Мухин К. Ю. и др., 2011). К ним относятся синдром псевдо-Леннокса, синдром Ландау–Клеффнера, ESES-синдром. Для данных синдромов характерно регресс психоречевого развития с течением заболевания, связанный с продолженной диффузной эпилептиформной активностью во сне, а также резистентностью к антиэпилептической терапии.

### **Фокальный кортикальный миоклонус**

Фокальный кортикальный миоклонус (ФКМ) — фокальные эпилептические миоклонические приступы, возникающие вследствие локальных эпилептиформных разрядов в сенсомоторной коре головного мозга (ILAE Commission Report. Myoclonus and Epilepsy in Childhood, 1997).

#### ***Клиническая картина***

Клинические проявления ФКМ во многом зависят от этиологических факторов эпилепсии и степени вовлечения в эпилептогенез одного или двух

полушарий головного мозга. На основании нашего опыта можно выделить односторонний ФКМ, встречающийся при синдроме Кожевниковской эпилепсии, двусторонний или мультифокальный корковый миоклонус, выявляемый при дегенеративных заболеваниях нервной системы, ассоциированных с эпилепсией. Также Международная противоэпилептическая лига рекомендует относить билатеральные миоклонические приступы, возникающие по механизму вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ, при прогрессирующих миоклонус эпилепсиях к корковому миоклонусу (ILAE, 1997).

При *epilepsia partialis continua* фокальный миоклонус является облигатным типом приступов (Мухин К. Ю. и др., 2006). ФКМ клинически проявляется в виде активного миоклонуса в половине тела, контралатеральной поврежденному полушарию. Наибольшая выраженность миоклонуса наблюдалась в дистальных отделах конечностей, чаще — кисть. В лицевой мускулатуре ФКМ возникает в мышцах угла рта, щеки, сочетаясь с затруднением речи, в круговой мышце глаза. В более редких случаях миоклонус регистрируется в мышцах плечевого пояса, шеи, передней брюшной стенки. ФКМ характеризуется практически постоянными неритмичными асинхронными подергиваниями разной степени интенсивности. Усиление фокального миоклонуса наблюдается при тактильных, звуковых, эмоциональных раздражителях, при попытке выполнить движение (миоклонус действия). Во сне отмечается значительное снижение выраженности ФКМ.

Нередко к миоклоническим подергиваниям в конечности отмечается присоединение тонического компонента. При этом мы наблюдаем весьма своеобразный вид приступов, развивающихся по схожему сценарию: фокальные миоклонические подергивания (обычно в руке) нарастают по частоте и интенсивности, переходят в ритмичные клонические подергивания, которые трансформируются в тоническое напряжение конечности с приданием ей позы «псевдоконтрактуры». Данный тип приступов может быть назван «фокальный миоклонико-клонико-тонический».

### *ЭЭГ-паттерн фокального миоклонуса*

Типичным ЭЭГ-паттерном фокального миоклонуса является региональная эпилептиформная активность, возникающая в структуре продолженного регионального замедления с локализацией в лобно-центрально-височных отведениях. Региональные эпилептиформные изменения носят как периодический, так и продолженный характер, и представлены, преимущественно, низкоамплитудными острыми волнами, полиспайками и, наиболее часто, — комплексами острая — медленная волна и полипик-волна. Типичная локализация региональной эпилептиформной активности — в лобно-центрально-височных отведениях с реверсией фазы по центральному электроду.

Согласно проведенному нами исследованию, видео-ЭЭГ-мониторинг с применением миографического электрода показал отсутствие прямой корреляции между миоклонусом и эпилептиформной активностью (Мухин К. Ю. и др., 2006). Несмотря на отсутствие четкого ЭЭГ-паттерна ФКМ, следует отметить, что региональные разряды значительно нарастают в период максимальных клинических проявлений фокального миоклонуса.

Фокальные миоклонико-клонико-тонические приступы сопровождаются на ЭЭГ появлением высокоамплитудной (в среднем 300 мкВ) быстроволновой активности (группы полиспайков, острых волн), преимущественно, в центральной области с дальнейшим распространением на все электроды одного полушария и затем диффузно.

Фокальный миоклонус является облигатным симптомом крайне тяжелой и резистентной формы эпилепсии — *Epilepsia partialis continua* (Кожевниковской эпилепсии).

## Литература

1. Бобылова М. Ю., Миронов М. Б., Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Глазодвигательные нарушения у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2014; 1: 81–92
2. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Второе издание. БИНОМ-Пресс. 2019;896. ISBN: 978–5–6042641–0–2. Karlov VA. Epilepsy in children and adult women and men. Second edition. BINOM-Press. 2019;896. ISBN: 978–5–6042641–0–2. (In Russ.).
3. Миронов М. Б., Мухин К. Ю. Клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики пациентов с эпилептическим миоклонусом век. Русский журнал детской неврологии, 2014, том IX выпуск 2,. Стр.15–23.
4. Миронов М. Б. Эпилептический миоклонус век (лекция). Русский журнал детской неврологии, 2010, том V, выпуск 4. Стр. 29–38
5. Миронов М. Б., Бобылова М. Ю., Абрамов М. О., Красильщикова Т. М., Заваденко А. Н., Щедеркина И. О. Эпилепсия, ассоциированная с эпилептическим миоклонусом век. Эпилепсия. 2016; Том 8, N3: 52–62.
6. Миронов М. Б., Ноговицын В. Ю., Абрамов М. О., Домбровская Е. А., Кваскова Н. Е., Мухин К. Ю. Синдром Феджермана (Доброкачественный неэпилептический миоклонус младенчества). Клинические случаи. Эпилепсия. 2013; N2: с.42–46
7. Миронов М. Б., Чебаненко Н. В., Бурд С. Г., Рублева Ю. В., Тихонова О. А., Красильщикова Т. М., Зыков В. П., Шамалов Н. А. Эффективность противосудорожной терапии у пациентов с эпилептическими синдромами, ассоциированными с миоклоническими приступами. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020;120(4): 51–59. DOI: 10.17116/jnevro202012004151
8. Мухин К. Ю., Миронов М. Б., Кваскова Н. Е., Алиханов А. А., Пилия С. В., Волкова Э. Ю., Савин Д. А., Телегина Е. В., Кравцов Ю. И., Петрухин А. С. Эпилепсия Кожевникова у детей. Русский журнал детской неврологии, 2006, том 1 выпуск 2, стр. 19–29
9. Мухин К. Ю., Миронов М. Б., Кваскова Н. Е., Какаулина В. С., Кузьмич Г. В., Глухова Л. Ю., Чадаев В. А., Боровиков К. С. Эпилептический негативный миоклонус. Эпилепсия. 2011; N2: с.15–21
10. Мухин К. Ю., Миронов М. Б., Петрухин А. С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. — Москва: Системные решения. 2014., 376 стр.
11. Мухин К. Ю., Миронов М. Б., Тысячина М. Д., Алиханов А. А., Петрухин А. С. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатераль-

- ной синхронизации на ЭЭГ.// Русский журнал детской неврологии, 2006, том 1 выпуск 1, стр.6–17
12. Blume W. T. & Pillay N. Electroencephalographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. // *Epilepsia*, 1985. — V.26/6 — P. 636–641.
  13. Capovilla G, Rubboli G, Beccaria F, Meregalli S, Veggiotti P, Giambelli PM, Meletti S, Tassinari CA. Intermittent falls and fecal incontinence as a manifestation of epileptic negative myoclonus in idiopathic partial epilepsy of childhood. *Neuropediatrics*. 2000 Oct;31(5):273–5.
  14. ILAE commission report. Myoclonus and epilepsy in childhood. *Epilepsia*.1997;38:11:1251–1254.
  15. Panayiotopoulos CP, Giannakodimos S, Agathonikou A, Koutroumanidis M. Eyelid myoclonia is not a manoeuvre for self-induced seizures in eyelid myoclonia with absences. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. *Eyelid myoclonia with absences*. London: John Libbey and Company Ltd, 1996:93–106.
  16. Panayiotopoulos CP. *Atlas of epilepsies*. Springer, 2010.
  17. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshe SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr; 58(4):512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
  18. Tassinari CA, Rubboli G, Parmeggiani L, Valzania F, Plasmati R, Riguzzi P, Michelucci R, Volpi L, Passarelli D, Meletti S, et al. Epileptic negative myoclonus. *Adv Neurol*. 1995;67:181–97.

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКТИВНОСТИ МЮ-РИТМА ПАЦИЕНТОВ С ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Е. Д. Каримова<sup>1,2</sup>, С. Е. Буркитбаев<sup>1, 2</sup>, В. Ю. Мальцев<sup>1,2</sup>, Ф. К. Ридер<sup>1</sup>,  
Ю. В. Соломатин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева  
ДЗМ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,  
Москва, Россия

Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга полиэтиологической природы, характеризующееся повторными эпилептическими приступами, возникающими вследствие чрезмерной синхронной активности нейронов головного мозга (Fisher et al., 2005; Fisher et al., 2014). Согласно этиологии эпилепсия бывает идиопатической, симптоматической и криптогенной. Причиной симптоматических форм эпилепсии является наличие структурных поврежденных головного мозга.

Эпилепсия височной доли относится к симптоматическим фокальным формам эпилепсии. Височная эпилепсия (ВЭ) является самой распространенной формой хронических симптоматических эпилепсий и диагностируется в среднем у 70% всех пациентов с фокальной эпилепсией (Diehl et al., 2017). Наиболее частыми причинами развития ВЭ являются последствие перинатальных энцефалопатий и фокальные кортикальные дисплазии (Gawelek et al., 2018; Machado et al., 2019; Tai et al., 2018). Около половины этих эпилепсий сопровождаются склерозом и/или атрофией гиппокампа (Gawelek et al., 2018; Carra S. et al., 2008; Tai et al., 2018).

Следует отметить, что эпилепсия — это тяжёлое хроническое заболевание, которое может приводить к нарушению нормального функционирования различных отделов мозга. Около 70% пациентов с ВЭ имеют коморбидные нарушения в работе декларативной памяти (DelFelicce et al., 2017; Helmstaedter, Elger, 2009; Helmstaedter, Kurthen, 2001; Hermann et al., 1997; Stoub et al., 2019; Tramonin-Negre et al., 2017). Причиной этого в основном является склероз мезиальной височной доли, характеризующийся потерей нейрональных клеток гиппокампа и глиозом (Postma et al., 2020; Martin R. C. et al., 1999; Toscano et al., 2020). Также с дефицитом памяти связаны нарушения ассоциативных проводящих путей белого вещества головного мозга.

ВЭ является серьезной неврологической патологией, которая может влиять на целостность функциональных сетей, поддерживающих другие когнитивные функции помимо памяти (Klugah-Brown et al., 2019; Lee, Park 2020; Li et al., 2020; Price, Friston 2002). Многие пациенты с ВЭ имеют коморбидные нейрокогнитивные расстройства, которые связаны не только с функциями височных долей (Giovagnoli, 2001; Allone et al., 2017). Нередко также наблюдаются нарушения

исполнительных функций (Helmstaedter, Kockelmann 2006; Li et al., 2018; Ren et al., 2020; Zhong et al., 2018), которые подразумевают вовлечение сложных когнитивных сетей, включающих восприятие, внимание и рабочую память. Нарушения нормального функционирования этих сетей может быть вызвано поражениями гиппокампа (Barnett et al., 2019; Corcoran, Upton, 1993; Morgan et al., 2020) и его связей с префронтальной корой (Balachandra et al., 2020; Jokeit et al., 1997; Laufs et al., 2014). Более того, морфологические изменения гиппокампа и изменения его функциональных связей могут отрицательным образом сказываться на речевой функции (Foesleitner et al., 2020; Guo et al., 2017; Powell et al., 2007).

Можно предположить, что коморбидные нейрокогнитивные нарушения при ВЭ будут отражаться и в ритмической картине или функциональных реакциях электроэнцефалограммы (ЭЭГ). По некоторым данным биоэлектрическая активность головного мозга в межприступном периоде у большей доли пациентов с ВЭ (до 50%) не отличается от здоровых людей (Britton J. W. et al., 2016; Мухин К. Ю., Петрухин А. С., 2004). Однако есть сведения, что у пациентов с эпилепсией может наблюдаться генерализованное или очаговое замедление фоновой активности (Britton J. W. et al., 2016). В отдельных случаях, чаще при длительной истории болезни может наблюдаться умеренное замедление основной активности до 6–7 Гц, что может быть связано как с длительным приемом АЭП, так и с формированием структурных нарушений (энцефалопатий) (Мухин К. Ю., Петрухин А. С., 2004).

Наиболее распространённые виды межприступных изменений ритмической картины ЭЭГ — это эпилептиформная активность. Эпилептиформные паттерны при амигдало-гиппокампальной ВЭ можно наблюдать в передне-височных и средне-височных отведениях. Для ВЭ также характерно возникновение региональной медленноволновой активности. Этот паттерн ЭЭГ наблюдается у 50% пациентов в височных отведениях.

Актуальность вопроса сохранности межприступной ритмической картины ЭЭГ и её функциональных реакций связана с увеличивающимся интересом к инвазивным исследованиям, возможным только на пациентах с серьёзными неврологическими нарушениями. В случае тяжёлой эпилепсии, если фармакологическое лечение безуспешно, пациентам предлагается хирургическое вмешательство с целью удаления патологического очага. Для уточнения его локализации пациентам имплантируются электроды, с которых ведется запись электрических потенциалов коры во время приступа. Такие операции являются уникальным шансом для исследователей в сфере создания интерфейсов мозг-компьютер (Sochůrková et al., 2006). Кроме того, одно из таких инвазивных исследований на пациентах, страдающих эпилепсией, позволило доказать существование у людей «зеркальных нейронов», которые активируются и при выполнении, и при наблюдении одного и того же социаль-

ного жеста или движения, и играют важнейшую роль в социальных коммуникациях (Mukamel et al., 2010). Однако, на данный момент остаётся открытым вопрос, насколько корректно данные и результаты, полученные на пациентах с эпилепсией, можно переносить на здоровых людей (Karimova et al., 2020).

Как в случае разработки интерфейсов мозг-компьютер, так и в исследованиях зеркальной системы мозга ключевым показателем активности моторных зон коры является мю-ритм и степень его десинхронизации при реализации моторных задач. Впервые эти колебания, локализованные в области центральной борозды, были описаны Анри Гасто под названием «роландического ритма» в 1952 году. Значения частот мю-ритма находятся в том же диапазоне, что и альфа-ритма, однако, мощность мю-ритма не меняется, если человек открывает или закрывает глаза. Если альфа-ритм регистрируется скорее в теменно-затылочных областях и связан функционально со зрительной стимуляцией и зрительным вниманием, то мю-ритм, регистрируемый в центральных отведениях над моторной корой, соответственно, связан с моторными функциями. Десинхронизация мю-ритма происходит, таким образом, при выполнении различных движений или непосредственно перед этим. Также ритм реагирует снижением амплитуды на наблюдение и визуализацию (представление) движений (Fox et al., 2016; Лебедева и др., 2018).

Долгое время с момента открытия мю-ритм не представлял интереса для исследователей, однако, за последние 30 лет возник ряд задач, решить которые позволяет выделение мю-ритма с последующим отслеживанием изменений его мощности. В число таких задач входит создание интерфейсов мозг-компьютер (Бирюкова и др., 2016), а также исследование активности зеркальной системы мозга. Моторные нейроны с зеркальными свойствами были обнаружены у макака итальянским физиологом Джакомо Ризцоллатти в 1996 (Rizzolatti et al., 1996). Единственное аналогичное исследование на людях было проведено в 2010 году командой Р. Мукамеля на пациентах с фармакорезистентной эпилепсией, электроды которым вживлялись в рамках операции по удалению очага патологической активности (Mukamel et al., 2010). В итоге зеркальные свойства отдельных нейронов также были обнаружены в премоторной, моторной, энториальной коре, гиппокампе и амигдале. При этом по результатам многочисленных исследований снижение мощности мю-ритма или его десинхронизация является маркером активности зеркальной системы мозга (Bimbi et al., 2018; Braadbaart et al., 2013; Ferrari et al., 2017; Fox et al., 2016).

Таким образом, целью данной работы было исследование сохранности реакции десинхронизации мю-ритма при наблюдении, представлении и выполнении различных моторных задач у пациентов с фокальной височной эпилепсией с учётом анамнеза их заболевания по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев.

## Методика

В исследования принимали участие две группы: пациенты с фокальной симптоматической эпилепсией и сопоставимая по возрасту и полу группа здоровых добровольцев в качестве контроля.

**Группу пациентов** составили 47 человек (29 женщин, 18 мужчин, средний возраст  $34 \pm 8$  лет), страдающих фокальной симптоматической эпилепсией. Из них 9 пациентов имели в анамнезе хирургическое лечение (инвазивное удаление эпилептического очага). *Критерии включения:* возраст 18–45 лет, наличие фокальной симптоматической эпилепсии и подтверждённого эпилептического очага по данным МРТ, ведущая правая рука, наличие информированного согласия от пациента. *Критерии исключения:* возраст старше 45 лет, наличие тяжелых декомпенсированных соматических и/или неврологических заболеваний помимо эпилепсии, расстройств развития, когнитивных нарушений, черепно-мозговой травмы средней и тяжелой степени в анамнезе, алкогольная и/или наркотическая зависимость, органические нарушения головного мозга (киста, энцефалопатия и пр.). Все пациенты наблюдались в научно-практическом психоневрологическом центре имени З. П. Соловьева. Диагнозы были поставлены специалистами эпилептологами на основе данных, включающих МРТ-исследование, проведенное по стандартным эпилептическим протоколом и электроклиническую семиологию приступов на основе видео-ЭЭГ-мониторинга. При сборе анамнеза и постановке диагноза фиксировалась информация о дебюте, длительности и частоте приступов.

**Контрольную группу** составили 33 человека (24 женщины, 9 мужчин, средний возраст  $30 \pm 6$  лет). *Критерии включения:* возраст — 18–45 лет, отсутствие любых психоневрологических диагнозов, ведущая правая рука, наличие информированного согласия.

### *Структура исследования*

Для анализа реактивности сенсомоторного мю-ритма была разработана парадигма, включающая в себя различные тестовые моторные задачи, во время которых должна наблюдаться десинхронизация мю-ритма, кроме того, были использованы контрольные задачи, не связанные с активацией моторной и премоторной коры. В настоящий момент известно, что десинхронизация мю-ритма при наблюдении биологических движений связана с активацией зеркальных нейронов, находящихся в моторной, премоторной коре и других структурах мозга. Тем самым степень десинхронизации мю-ритма при выполнении тестовых задач может отражать уровень активности зеркальных нейронов и зеркальной системы мозга.

В связи с этим, в данном исследовании использовалась парадигма, позволяющая активировать зеркальную систему мозга каждого испытуемого,

включающая в себя наблюдение за моторным движением, его представление и выполнение этого движения. В качестве движений были выбраны: простое нецеленаправленное движение (сжатие руки), простое целенаправленное движение (захват чашки) и движение, которое задействует обе руки (хлопки). Контрольными задачами были наблюдение движения небиологического объекта (шарика, катящегося по столу) и статическая картина с неподвижным актёром, который в экспериментальных задачах демонстрировал различные движения рук.

Пациенты и добровольцы из контрольной группы подписывали информированное согласие, затем им подробно объясняли процедуру исследования и давали необходимые инструкции. После установки электродов на голове и проверки сопротивлений под электродами участникам демонстрировали на экране монитора видеоролик с определённой последовательностью контрольных, экспериментальных задач и текстовых инструкций. Первым этапом была запись «фоновой» ЭЭГ: участники исследования находились 30 с в состоянии покоя с закрытыми глазами, затем 30 с в состоянии покоя с открытыми глазами, затем 10 с наблюдали за неподвижным экспериментатором, и 10 с наблюдали за движением небиологического объекта. Следующая часть исследования включала выполнение блоков заданий, активирующих ЗСМ — наблюдение, представление выполнения и выполнение различных движений. Каждое из трёх видов движений участник исследования сначала наблюдал на мониторе, затем необходимо было представить выполнение данного движения, и затем самостоятельно выполнить его. Продолжительность каждой задачи для каждого движения составляла 10 с. Всю последовательность задач повторяли 2 или 3 раза в зависимости от состояния и готовности пациента.

Используемые методики исследования были одобрены этическими комитетами ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З. П. Соловьева» ДЗ г. Москвы и ФГБУН ИВНД и НФ РАН.

### ***Регистрация и анализ ЭЭГ***

Запись ЭЭГ осуществлялась с помощью энцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН 131-03», г. Таганрог (19 электродов по системе 10–20%, относительно объединённых ушных электродов А1 и А2) в состоянии покоя с закрытыми глазами и во время когнитивных нагрузок. Для всех отведений задавали частоту опроса 250 Гц, импеданс менее 10 кОм.

Полученные записи ЭЭГ затем обрабатывались с помощью встроенного ПО (Медиком МТД, г. Таганрог). На первом этапе была проведена фильтрация записей путем пропускания через полосовой фильтр 0,5–35 Гц и наложения сетевого фильтра (50 Гц), а также удаление артефактов моргания и сердцебиения. В каждой записи были выделены фрагменты продолжительностью 5 с, соответствующих блокам заданий для всех движений, а также состояния спокойного

бодрствования с открытыми глазами. У каждого фрагмента сигналы с каждого отведения обрабатывались методом спектрально-корреляционного анализа на основе быстрого преобразования Фурье. Известно, что маркером активности ЗСМ является десинхронизация спектра мощности в полосе частот сенсомоторного мю-ритма, которая совпадает с частотным диапазоном альфа-ритма и составляет 8–13 Гц, но регистрируется над моторной корой. Таким образом, для дальнейшего анализа использовали спектральные мощности в стандартном альфа-диапазоне (8–13 Гц), и в двух узких поддиапазонах верхнего альфа-1- (8–10,5 Гц), и нижнего альфа-2-ритмов (10,5–13 Гц) с трёх центральных отведений С3, Сz и С4. Для каждого фрагмента были получены логарифмированные относительные значения спектров, путем логарифмирования отношения абсолютных значений спектра в тестовых пробах к абсолютным значениям спектра в фоновой пробе  $\ln (P_{\text{task}} / P_{\text{baseline}})$ .

**Статистический анализ** относительных значений мощности альфа-ритма осуществлялся с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями (задачи «наблюдение», «представление», «выполнение»), где в качестве факторов выступали группы испытуемых, а в некоторых сравнениях — виды движения («сжимание», «хлопки», «чашка»). Также проводился post-hoc анализ для попарного сравнения различий с помощью критерия Тьюки.

### Результаты

В первую очередь были получены результаты сравнения уровня десинхронизации мю-ритма по двум группам, принимавшим участие в исследовании — пациентам с фокальной симптоматической эпилепсией и контрольной группы. Дисперсионный анализ ANOVA с факторами «группа», «задача» и «вид движения» показал достоверный эффект от взаимодействия этих трёх факторов ( $F(4, 2238) = 5,28, p < 0,001$ ). На рисунке 1 можно увидеть, что достоверные отличия между пациентами и контрольной группой (post-hoc критерий Тьюки,  $p < 0,05$ ) наблюдаются только при представлении двух видов движения — хлопков в ладоши и перемещения чашки, в остальных задачах уровень десинхронизации мю-ритма не различался у здоровых испытуемых и пациентов с эпилепсией. Наибольший уровень десинхронизации сенсомоторного мю-ритма в диапазоне 8–13 Гц происходил при наблюдении и выполнении сжимания кисти и перемещении чашки. Наименьший уровень десинхронизации можно отметить в задаче на представление различных движений, особенно у контрольной группы.

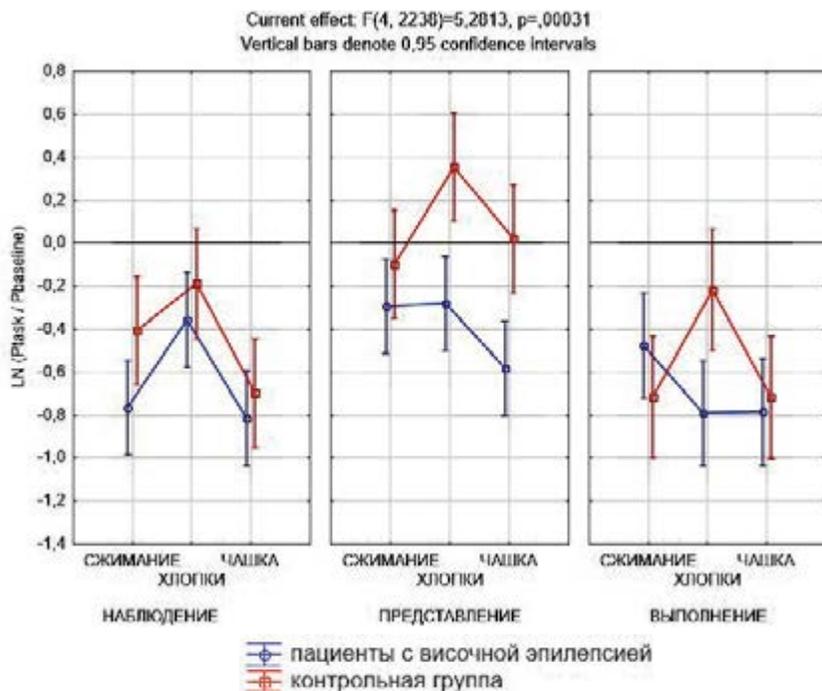


Рис. 1. Относительные значения мощности спектра альфа-диапазона частот (8–13 Гц) в центральных отведениях при наблюдении, представлении и выполнении различных типов движений

Следующим шагом в анализе полученных результатов было определить реактивность мю-ритма в двух поддиапазонах частот альфа1 (8–10,5 Гц) и альфа2 (10,5–13 Гц). Рисунок 2 демонстрирует сравнение уровней десинхронизации у пациентов и контрольной группы в задаче наблюдения биологических и небιологических объектов по двум диапазонам частот: можно отметить, что в нижнем альфа1-диапазоне две группы испытуемых показали практически идентичный уровень десинхронизации. В отличие от этого в верхнем альфа2-диапазоне частот уровень десинхронизации мю-ритма был значительно больше у пациентов, страдающих эпилепсией (достоверно при наблюдении хлопков и движения шарика, критерий Тьюки,  $p < 0,02$ ). При этом наблюдение за хлопками в ладоши и движением шарика не вызвало у здоровых добровольцев десинхронизации мю-ритма в верхнем альфа2-диапазоне.

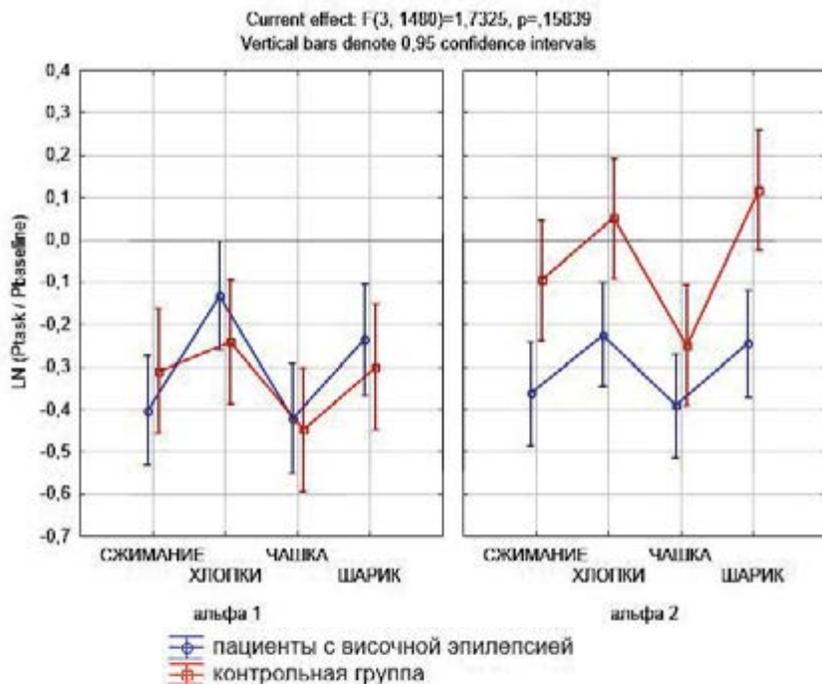


Рис. 2. Относительные значения мощности альфа-1 (8–10,5 Гц) и альфа-2 (10,5–13 Гц) диапазонов частот в центральных отведениях при наблюдении за различными типами движений

Следующий этап анализа данных включал в себя более детальное рассмотрение группы пациентов с эпилепсией, которое подразумевало разделение всех пациентов на подгруппы по наличию или отсутствию оперативного удаления эпилептического очага, диагнозу, частоте приступов и длительности течения болезни. При этом анализ десинхронизации мю-ритма проводился уже в стандартном альфа-диапазоне частот.

В первую очередь в анализ включили группу пациентов с фокальной эпилепсией, имевших в анамнезе оперативное вмешательство по поводу удаления эпилептического очага (рис. 3). Дисперсионный анализ ANOVA показал достоверное ( $F(8, 2520) = 4,4, p < 0,001$ ) влияние взаимодействия факторов «группа», «задача» и «вид движения», при этом наиболее значимые отличия были у пациентов с оперативным удалением очага в анамнезе при выполнении различных движений. На рисунке 3 можно увидеть, что у пациентов, которые в прошлом пережили нейрохирургическое вмешательство, при выполнении всех трёх движений не наблюдается десинхронизации мю-ритма, а наоборот

происходит увеличение мощности альфа-диапазона в центральных областях. Подобная нефизиологичная реакция на пробу может свидетельствовать о генерализованных изменениях функционального состояния мозга после хирургического вмешательства.

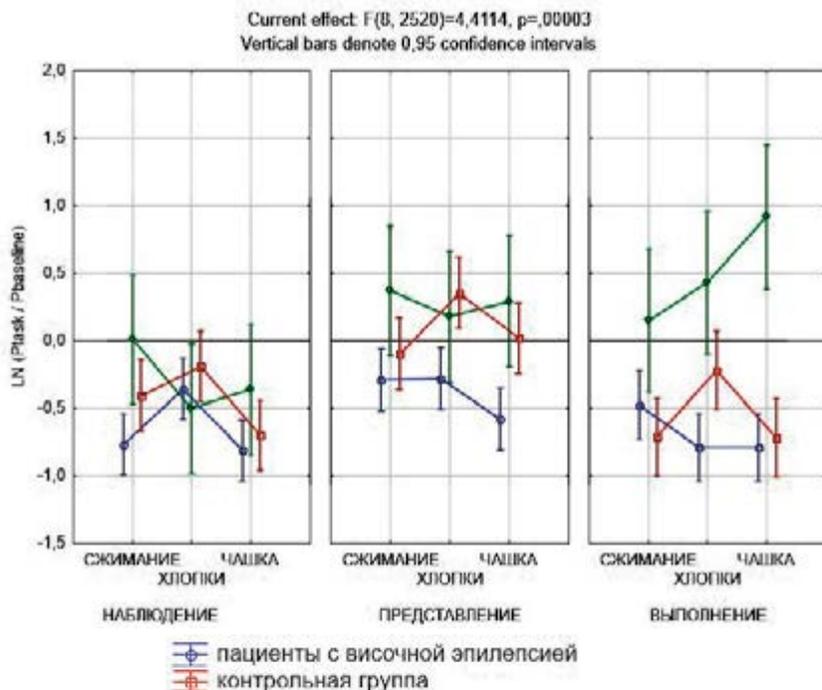


Рис. 3. Относительные значения мощности спектра альфа-диапазона частот (8–13 Гц) в центральных отведениях при наблюдении, представлении и выполнении различных типов движений у контрольной группы и в двух группах пациентов с эпилепсией (с наличием операции в анамнезе и без)

Следующие итерации анализа данных проводились с контрольной группой и основной группой пациентов с фокальной эпилепсией, не имевших в анамнезе нейрохирургического вмешательства. В данной группе проводили разделение на подгруппы по таким показателям как давность заболевания, частота приступов и шифр диагноза.

Рисунок 4 демонстрирует реакции десинхронизации мю-ритма при наблюдении, представлении и выполнении различных движений у пациентов с различной длительностью течения эпилепсии и контрольной группы. Дисперсионный анализ ANOVA показал значимое влияние взаимодействия факторов «группа» и «задача» ( $F(6, 2244) = 6,4, p < 0,001$ ), при этом во время

наблюдения и представления моторных актов различия между группами не проявляется, в отличие от задачи выполнения. При выполнении движений руками пациенты с давностью более 10 лет демонстрируют наиболее высокий уровень десинхронизации мю-ритма, а пациенты с давностью от 5 до 10 лет наоборот не показывают снижения мю-ритма.

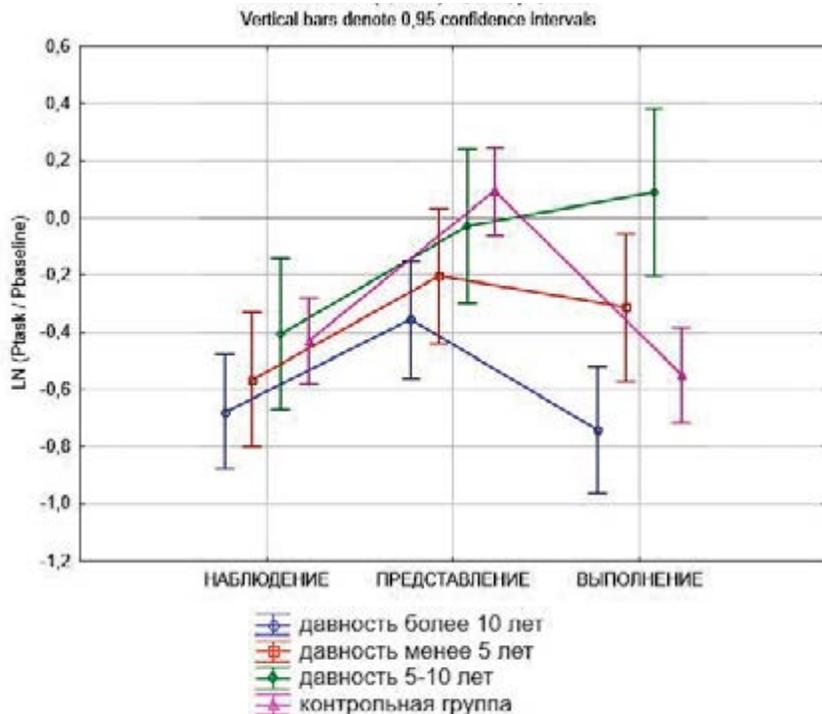


Рис. 4. Относительные значения мощности спектра альфа-диапазона частот (8–13 Гц) в центральных отведениях при наблюдении, представлении и выполнении различных типов движений у пациентов с различной длительностью эпилепсии и контрольной группы

Следующий статистический анализ был выполнен с учётом разделения пациентов на подгруппы по шифрам диагнозов. Дисперсионный анализ также показал высокий уровень значимости влияния взаимодействия факторов «группа» и «задача» ( $F(6, 2298) = 5,2, p < 0,001$ ). При этом наиболее заметные различия наблюдались при представлении движений (рис. 5) — пациенты, страдающие от эпилепсии с комплексными парциальными судорожными припадками (G 40.2), также как и здоровые добровольцы из контрольной группы

не продемонстрировали десинхронизации мю-ритма во время представления движений в отличие от пациентов с другими видами эпилепсии.

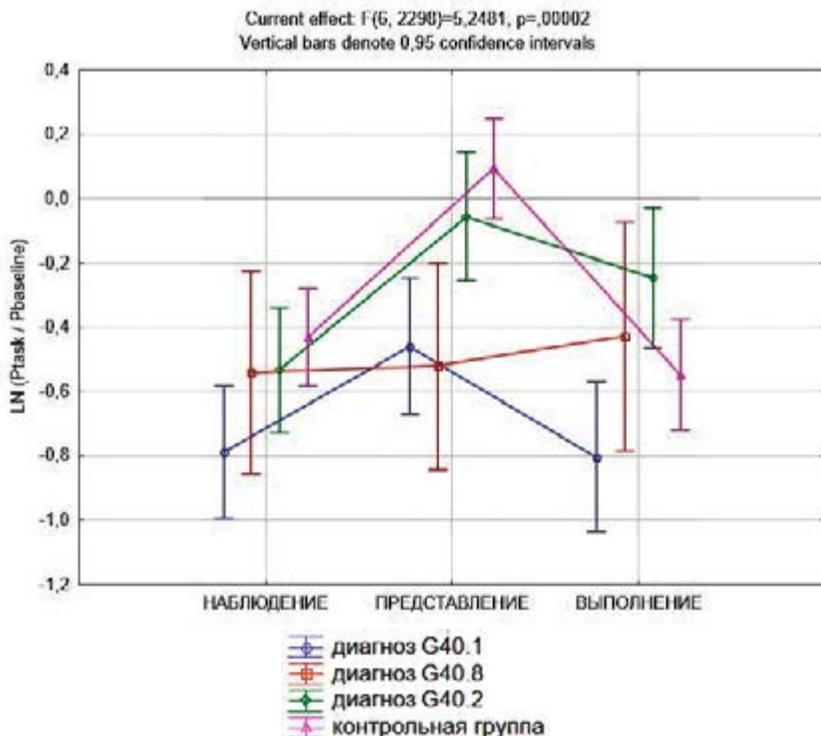


Рис. 5. Относительные значения мощности спектра альфа-диапазона частот (8–13 Гц) в центральных отведениях при наблюдении, представлении и выполнении различных типов движений у пациентов с различным шифром диагноза и контрольной группы

Ещё один фактор, который необходимо было рассмотреть — это частота приступов пациентов с эпилепсией. Дисперсионный анализ показал, что данный фактор в сочетании с фактором «задача» также оказывает значимое влияние на распределение результатов ( $F(6, 2100) = 5,6, p < 0,001$ ). В этом случае наибольшие различия происходили при наблюдении и представлении движений, при этом пациенты как с высокой частотой приступов, так и наоборот с низкой частотой приступов демонстрировали наибольший уровень десинхронизации мю-ритма, а пациенты со средней частотой приступов не отличались от контрольной группы (рис. 6).

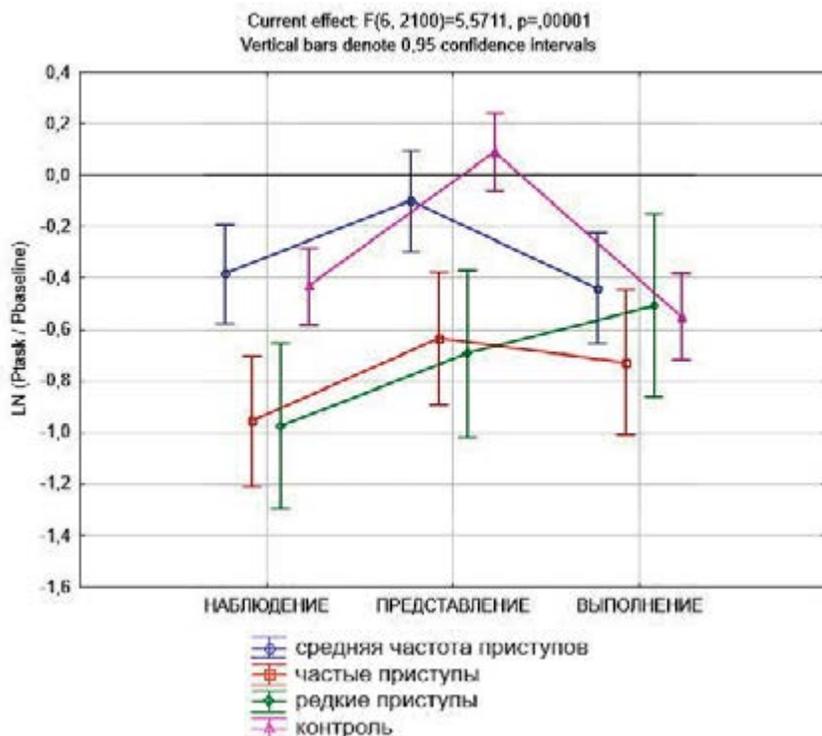


Рис. 6. Относительные значения мощности спектра альфа-диапазона частот (8–13 Гц) в центральных отведениях при наблюдении, представлении и выполнении различных типов движений у пациентов с различной частотой приступов и контрольной группы

### Обсуждение результатов

В данной работе можно выделить несколько основных результатов, которые были описаны выше.

Во-первых, уровень десинхронизации мю-ритма у пациентов с эпилепсией в целом по группе был не меньше, чем у контрольной группы, а в некоторых случаях даже больше. Анализ немногочисленных работ по этой теме показал, что подобная реакция десинхронизации мю-ритма у пациентов с эпилепсией, превосходящая по уровню таковую у контрольной группы, была отмечена и в других исследованиях. Например, в работе (Derambure et al., 1997) было показано, что у пациентов с фокальной эпилепсией и очагом в лобных долях десинхронизация мю-ритма наступала позже, но её уровень был выше, чем у контрольной группы. В группе пациентов с височной эпилепсией

пространственно-временная картина десинхронизации была такой же, как и у здоровых испытуемых, но амплитуда десинхронизации была также увеличена. Кроме того, есть исследования, где показали, что приём противосудорожных препаратов может влиять на спектральный рисунок ЭЭГ и, в частности, на реакцию десинхронизации мю-ритма при выполнении движений, усиливая её (Cho et al., 2012; Veauthier et al., 2009; Maschio et al., 2018).

В нашей работе были выявлены также спектральные особенности реактивности сенсомоторного ритма. Так, у пациентов с эпилепсией десинхронизация мю-ритма происходила и в нижнем, и в верхнем альфа-диапазоне, в то время как у контрольной группы — в основном только в нижнем альфа1-диапазоне частот, где она была на одном уровне с группой пациентов. В данном случае этим объясняется более высокий уровень десинхронизации у пациентов при рассмотрении всего альфа-диапазона частот от 8 до 13 Гц.

Третий важный результат данного исследования касается пациентов с эпилепсией, которые подвергались нейрохирургическому удалению эпилептического очага в прошлом: эта группа не продемонстрировала адекватной реакции десинхронизации мю-ритма при выполнении какого-либо движения в отличие от здоровых добровольцев из контрольной группы и интактных пациентов с эпилепсией. К сожалению, этот результат ещё требует дальнейшей проверки и интерпретации, поскольку в данную группу пациентов с операцией в анамнезе вошли только 9 человек. Однако подобное нарушение одной из базовых реакций ЭЭГ безусловно требует последующих исследований.

Далее в работе были описаны результаты разделения интактных пациентов с фокальной височной эпилепсией на подгруппы по давности течения заболевания, по диагнозу и частоте приступов. Пациенты с давностью течения эпилепсии менее 5 лет продемонстрировали наиболее близкий к контрольной группе уровень десинхронизации мю-ритма при выполнении движений. При этом пациенты с длительностью течения эпилепсии от 5 до 10 лет не показали реакции десинхронизации мю-ритма при выполнении движений, а в свою очередь пациенты с длительностью течения болезни более 10 лет продемонстрировали увеличенную реакцию десинхронизации. В данном случае наименьшая длительность болезни ассоциировалась с наиболее близкой реакцией к здоровым добровольцам. Однако, пациенты с длительностью более 5 и более 10 лет показали противоречивые результаты, что требует дальнейшей проверки с большими выборками.

При рассмотрении разных шифров диагнозов сколь-нибудь значимые отличия с группой здоровых добровольцев наблюдались только при представлении движений. В свою очередь задача «представление» наиболее сложная для контроля и анализа, и здоровые добровольцы не смогли показать десинхронизацию мю-ритма во время представления движений, что говорит о том, что

разный шифр диагноза можно считать незначительным фактором для оценки реактивности мю-ритма ЭЭГ.

Рассмотрение подгрупп пациентов с разной частотой приступов показала, что наиболее близкой по уровню десинхронизации мю-ритма к контрольной группе была группа пациентов со средней частотой приступов, в то время как пациенты с редкими и частыми приступами показали более выраженный уровень десинхронизации мю-ритма при наблюдении и представлении различных движений рук. В данном случае, возможно, что выраженный уровень десинхронизации мю-ритма связан не с частотой приступов, а с дозировкой и приёмом определённых противосудорожных препаратов, что требует дальнейшей проверки.

### **Заключение**

Настоящее исследование показало, что при фокальной симптоматической эпилепсии реакция десинхронизации мю-ритма при наблюдении, представлении и выполнении движений руками выражена не меньше, чем у здоровых испытуемых. Более того, у пациентов с эпилепсией спектральный диапазон, в котором наблюдалась реакция десинхронизации, был шире, чем у контрольной группы, и составлял всю альфа-полосу частот от 8 до 13 Гц. Таким образом, результаты инвазивных исследований, связанных с моторными функциями, можно переносить с пациентов с эпилепсией на здоровых людей.

При этом ни частота приступов, ни длительность течения болезни не оказывают принципиального влияния на реакцию десинхронизации мю-ритма. Единственная группа, которая вместо реакции десинхронизации продемонстрировала увеличение мощности мю-ритма, была группа пациентов, имеющая в прошлом нейрохирургический опыт лечения эпилепсии. Стоит также сказать, что анализ литературы показал, что некоторые противосудорожные препараты могут влиять на уровень десинхронизации мю-ритма, увеличивая его, что, безусловно, требует дальнейшего анализа и подробного исследования.

## Литература

1. Бирюкова Е. В., Павлова О. Г., Курганская М. Е. «Восстановление двигательной функции руки с помощью экзоскелета кисти, управляемого интерфейсом мозг-компьютер. Случай пациента с обширным поражением мозговых структур». Физиология человека. 2016. Т. 42. № 1. С. 19–30. doi: 10.7868/S0131164616010033.
2. Лебедева Н. Н., Каримова Е. Д., Карпычев В. В., Мальцев В. Ю. Зеркальная система мозга при наблюдении, выполнении и представлении моторных задач — нейрофизиологическое отражение восприятия чужого сознания // ЖВНД, 2018, № 2. С. 204–215. doi: 10.7868/S0044467718020065
3. Мухин К. Ю., Петрухин А. С. ГЛЮ. Эпилепсия, атлас электроклинической диагностики. «Альварес Паблишинг»; 2004.
4. Allone C, Lo Buono V, Corallo F, Pisani LR, Pollicino P, Bramanti P, Marino S. Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. *J Neurol Sci.* 2017 Oct 15;381:7–15. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.007.
5. Diehl B., Duncan J. S., Rugg-Gunn F. J., Stapley H. B. Temporal lobe epilepsy. *Epilepsy 2017: from benchside to bedside. A practical guide to epilepsy. Lecture notes from the Sixteenth Epilepsy Teaching Weekend. 2017;*(Oxford: UCL Institute of Neurology):179–82.
6. Balachandra AR, Kaestner E, Bahrami N, Reyes A, Lalani S, Macari AC, et al. Clinical utility of structural connectomics in predicting memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2020;94(23): e2424–35.
7. Barnett AJ, Man V, McAndrews MP. Parcellation of the hippocampus using resting functional connectivity in temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Neurology.* 2019;10(AUG):1–12.
8. Bimbi M, Festante F, Coudé G, Vanderwert RE, Fox NA, Ferrari PF. Simultaneous scalp recorded EEG and local field potentials from monkey ventral premotor cortex during action observation and execution reveals the contribution of mirror and motor neurons to the mu-rhythm. *Neuroimage.* 2018 Jul 15;175:22–31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.037.
9. Braadbaart L, Williams JH, Waiter GD. Do mirror neuron areas mediate mu rhythm suppression during imitation and action observation? *Int J Psychophysiol.* 2013 Jul;89(1):99–105. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.05.019.
10. Britton, J.W.; Frey, L.C.; Hopp, J.L.; Korb, P.; Koubeissi, M.Z.; Lievens, W.E.; Pestana-Knight, E.M.; St. Louis EK. *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants.* American Epilepsy Society; 2016.
11. Cho JR, Koo DL, Joo EY, Yoon SM, Ju E, Lee J, Kim DY, Hong SB. Effect of

- levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. *Clin Neurophysiol.* 2012 May;123(5):883–91. doi: 10.1016/j.clinph.2011.09.012.
12. Corcoran R, Upton D. A Role for the Hippocampus in Card Sorting? *Cortex.* Masson Italia PeriodiciS.r.l.; 1993;29(2):293–304.
  13. Del Felice A, Alderighi M, Martinato M, Grisafi D, Bosco A, Thompson PJ, et al. Memory rehabilitation strategies in nonsurgical temporal lobe epilepsy. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2017;96(7):506–14.
  14. Derambure P, Bourriez JL, Defebvre L, Cassim F, Josien E, Duhamel A, Destée A, Guieu JD. Abnormal cortical activation during planning of voluntary movement in patients with epilepsy with focal motor seizures: event-related desynchronization study of electroencephalographic mu rhythm. *Epilepsia.* 1997 Jun;38(6):655–62. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01234.x.
  15. Ferrari PF, Gerbella M, Coudé G, Rozzi S. Two different mirror neuron networks: The sensorimotor (hand) and limbic (face) pathways. *Neuroscience.* 2017 Sep 1;358:300–315. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.06.052.
  16. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014 Apr;55(4):475–82. doi: 10.1111/epi.12550.
  17. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005 Apr;46(4):470–2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
  18. Foesleitner O, Nenning KH, Bartha-Doering L, Baumgartner C, Pataria E, Moser D, et al. Lesion-specific language network alterations in temporal lobe epilepsy. *American Journal of Neuroradiology.* 2020;41(1):147–54.
  19. Fox N. A., Bakermans-Kranenburg M.J., Yoo K. H., Bowman L. C., Cannon E. N., Vanderwert R. E., Ferrari P. F., van IJzendoorn M. H. Assessing human mirror activity with EEG mu rhythm: A meta-analysis. *Psychological Bulletin.* 2016. 142 (3):291–313. doi: 10.1037/bul0000031
  20. Gawelek KL, Gales JM, Prayson RA. Hamartia in hippocampal sclerosis-associated mesial temporal lobe epilepsy. *Annals of Diagnostic Pathology.* Elsevier; 2018;32(xxxx):63–6.
  21. Giovagnoli A. R. Relation of sorting impairment to hippocampal damage in temporal lobe epilepsy // *Neuropsychologia.* 2001. Vol. 39, № 2. P. 140–150
  22. Guo L, Bai G, Zhang H, Lu D, Zheng J, Xu G. Cognitive Functioning in

- Temporal Lobe Epilepsy: A BOLD-fMRI Study. *Molecular Neurobiology*. *Molecular Neurobiology*; 2017;54(10):8361–9.
23. Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: A neurodevelopmental or progressively dementing disease. *Brain*. 2009;132(10):2822–30.
  24. Helmstaedter C, Kockelmann E. Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(SUPPL. 2):96–8.
  25. Helmstaedter C, Kurthen M. Memory and epilepsy: Characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Current Opinion in Neurology*. 2001;14(2):211–6.
  26. Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological Characteristics of the Syndrome of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Arch. neurol*. 1997;54:369–76.
  27. Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, Neumann N, Witte OW, Ebner A. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1997;120(12):2283–94.
  28. Karimova E., Burkitbaev S., Trifonov I., Sinkin M., Rider F., Guekht A. (2021) Gamma Activity During Observation, Imagination, and Execution of Movements in Patients with Epilepsy: Invasive Study. In: Velichkovsky B. M., Balaban P. M., Ushakov V. L. (eds) *Advances in Cognitive Research, Artificial Intelligence and Neuroinformatics*. *Intercognsci 2020. Advances in Intelligent Systems and Computing*, vol 1358. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-71637-0\_69
  29. Klugah-Brown B, Luo C, He H, Jiang S, Armah GK, Wu Y, et al. Altered Dynamic Functional Network Connectivity in Frontal Lobe Epilepsy. *Brain Topography*. Springer US; 2019;32(3):394–404.
  30. Laufs H, Rodionov R, Thornton R, Duncan JS, Lemieux L, Tagliazucchi E. Altered fMRI connectivity dynamics in temporal lobe epilepsy might explain seizure semiology. *Frontiers in Neurology*. 2014;5(SEP):1–14.
  31. Lee HJ, Park KM. Intrinsic hippocampal and thalamic networks in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis according to drug response. *Seizure*. Elsevier; 2020;76(October 2019):32–8.
  32. Li R, Hu C, Wang L, Liu D, Liu D, Liao W, et al. Disruption of functional connectivity among subcortical arousal system and cortical networks in temporal lobe epilepsy. *Brain Imaging and Behavior*. *Brain Imaging and Behavior*; 2020;14(3):762–71.
  33. Li X, Hou Y, Ren Y, Tian X, Song Y. Alterations of theta oscillation in executive control in temporal lobe epilepsy patients. *Epilepsy Research*. Elsevier; 2018;140(April 2017):148–54.
  34. Lin CC, Ju MS, Chen CW, Hwang JC, Tsai JJ. Effects of levetiracetam on  $\mu$

- rhythm in persons with epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2013 May;20(5):686–91. doi: 10.1016/j.jocn.2012.04.028.
35. Machado RA, Benjumea-Cuartas V, Zapata Berruecos JF, Agudelo-Flóres PM, Salazar-Peláez LM. Reelin, tau phosphorylation and psychiatric complications in patients with hippocampal sclerosis and structural abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. Elsevier Inc.; 2019;96:192–9.
  36. Maschio M, Zarabla A, Maialetti A, Sperati F, Dinapoli L, Dispenza S, Petrerri G, Cantelmi T. Lacosamide on background eeg activity in brain tumor-related epilepsy patients: A case series study. *Brain Behav*. 2018 Nov;8(11): e01067. doi: 10.1002/brb3.1067.
  37. Morgan VL, Chang C, Englot DJ, Rogers BP. Temporal lobe epilepsy alters spatio-temporal dynamics of the hippocampal functional network. *NeuroImage: Clinical*. Elsevier; 2020;26(March):102254.
  38. Postma TS, Cury C, Baxendale S, Thompson PJ, Cano-López I, de Tisi J, et al. Hippocampal Shape Is Associated with Memory Deficits in Temporal Lobe Epilepsy. *Annals of Neurology*. 2020;88(1):170–82.
  39. Powell HWR, Parker GJM, Alexander DC, Symms MR, Philip A, Boulby CAMW-KGJB, Koeppa MJ, et al. Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*. 2007;36.
  40. Price CJ, Friston KJ. Degeneracy and cognitive anatomy. *Trends in Cognitive Sciences*. 2002;6(10):416–21.
  41. R. C. Martin, S. Sawrie, J. Hugg, F. Gilliam, E. Faught RK. Cognitive correlates of 1H MRSI-detected hippocampal abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1999;53(9).
  42. Ren Y, Pan L, Du X, Hou Y, Li X, Song Y. Functional brain network mechanism of executive control dysfunction in temporal lobe epilepsy. *BMC Neurology*. BMC Neurology; 2020;20(1):1–13.
  43. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996 Mar;3(2):131–41. doi: 10.1016/0926–6410(95)00038–0. PMID: 8713554.
  44. Sochůrková D, Rektor I, Jurák P, Stancák A. Intracerebral recording of cortical activity related to self-paced voluntary movements: a Bereitschaftspotential and event-related desynchronization/synchronization. SEEG study. *Exp Brain Res*. 2006 Sep;173(4):637–49. doi: 10.1007/s00221–006–0407–9.
  45. Stefano Cappa, Jubin Abutalebi, Jean-Francois Demonet, Paul Fletcher and PG. *Cognitive neurology: a clinical textbook*. Oxford University Press; 2008.
  46. Stoub TR, Chicharro A V., Grote CL, Kanner AM. Disconnection of hippocampal networks contributes to memory dysfunction in individuals with temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*. 2019;29(5):451–7.
  47. Tai X, Bernhardt B, Thom M, Thompson P, Baxendale S, Koepp M,

- et al. Neurodegenerative processes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Clinical, pathological and neuroimaging evidence. *NeuropatholApplNeurobiol*. 2018;44(1).
48. Toscano EC de B, Vieira ÉLM, Portela ACDC, Caliari MV, Brant JAS, Giannetti AV, et al. Microgliosis is associated with visual memory decline in patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: A clinicopathologic study. *Epilepsy and Behavior*. Elsevier Inc.; 2020;102:106643.
  49. Tramoni-Negre E, Lambert I, Bartolomei F, Felician O. Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Revue Neurologique*. Elsevier Masson SAS; 2017;173(7–8):490–7.
  50. Veauthier J, Haettig H, Meencke HJ. Impact of levetiracetam add-on therapy on different EEG occipital frequencies in epileptic patients. *Seizure*. 2009 Jul;18(6):392–5. doi: 10.1016/j.seizure.2009.02.001.
  51. Zhong C, Liu R, Luo C, Jiang S, Dong L, Peng R, et al. Altered structural and functional connectivity of juvenile myoclonic epilepsy: An fMRI Study. *NeuralPlasticity*. 2018;2018.



## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ВЗРОСЛЫХ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Ф. К. Ридер

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева,  
ДЗМ, Москва, Россия

Проблема выявления предикторов возникновения постинсультной эпилепсии (ПИЭ) в настоящее время привлекает большое внимание по целому ряду причин. С ростом продолжительности жизни отмечается увеличение доли пожилого населения в большинстве стран мира, а значит, возрастает количество больных с цереброваскулярными заболеваниями, в том числе с инсультами (Гехт А. Б. и др., 2011, 2017; Гусев Е. И. и др. 2015) Кроме того, улучшается выживаемость больных после перенесенного ОНМК. Так, по данным канадского исследования (Krueger H. et al., 2015), к 2038 году число пациентов, выживших после инсульта, однако имеющих инвалидность, возрастет до 80%. Необходимо помнить и о повышенном риске возникновения ОНМК у пациентов с эпилепсией (Zelano J. et al., 2017; Гехт А. Б. и др., 2017; Guekht A., 2017; Rider F. R. et al., 2020). Таким образом, нас ждет рост количества пациентов с ПИЭ.

Развитие эпилептических приступов после перенесенного ОНМК часто приводит к снижению продолжительности жизни пациента, ухудшает восстановление после инсульта, снижает качество жизни. Возрастает риск травматизации и нарастания когнитивных нарушений, снижаются шансы пациентов на возвращение к работе, возникает целый комплекс социальных последствий для самого больного и членов его семьи (Гехт А. Б. и др., 2017).

Наиболее часто эпилептические приступы развиваются в течение суток после перенесенного ОНМК, а также в период от 6 месяцев до года (Ху М. У., 2018).

Ранние или **острые симптоматические (спровоцированные) приступы** (ОСП) регистрируются в первые 7 суток от эпизода ИИ вследствие цитотоксических метаболических изменений в очаге ишемии, а также воздействия патологического очага на сохранные структуры мозга (Beghi E. et al., 2010; Holtkamp M. et al., 2017). По разным данным, ОСП развиваются у 1–4% пациентов с ишемическим инсультом, в то время как при геморрагическом ОНМК цифра приближается к 16% (Beghi E. Et al., 2011; Galovic M. et al., 2018).

Необходимо помнить также о том, что в остром периоде инсульта могут развиваться серии приступов или даже **симптоматический эпилептический статус** (Trinka E. et al., 2012, 2015; Карлов В. А., 2016, 2019). Инсульты являются наиболее частой причиной симптоматического эпилептического статуса у взрослых (14–22% всех симптоматических ЭС), в особенности в пожилом возрасте (36–61%). ЭС, возникший в остром периоде ОНМК, примерно в 35% случаев заканчивается летальным исходом, в особенности если речь идет о па-

циентах пожилого возраста (Trinka E. et al., 2012, 2015; Guekht A., Bornstein N. M., 2012). **Поздние (неспровоцированные) приступы** развиваются спустя 7 суток и более после ОНМК (Beghi E. et al., 2010).

**Диагноз постинсультной эпилепсии** устанавливается при регистрации не менее двух неспровоцированных эпилептических приступов с интервалом более 24 ч. Однако, согласно современной позиции ILAE, в настоящее время возникновение даже единственного неспровоцированного эпилептического приступа через 1 месяц и более после ОНМК свидетельствует о высоком риске повторения приступов и дает право врачу поставить диагноз эпилепсии и начать лечение противоэпилептическими препаратами (ПЭП) (Fisher R. S. et al., 2014; Hesdorffer D. C. et al., 2009).

ПИЭ развивается у 6–7% людей, перенесших ОНМК, а некоторыми исследователями приводятся цифры 2–11% (Zou S. et al., 2015; Guekht A., Bornstein N. M., 2012). ПИЭ, в отличие от других видов структурных эпилепсий (посттравматической, обусловленной мальформациями и опухолями головного мозга, и др.), обычно хорошо поддается лечению, однако ее своевременная диагностика часто затрудняется из-за наличия остаточных явлений после перенесенного ОНМК, необходимости дифференциальной диагностики с повторными ОНМК и ТИА, нередкого отсутствия свидетелей приступов, большого количества соматической патологии с учетом пожилого возраста большинства больных и др. (Гехт А. Б. и др., 2017). Между тем, поздняя диагностика ПИЭ приводит к ухудшению прогноза, в том числе за счет высокого риска травматизации во время падений при приступах в пожилом возрасте, в особенности у пациентов с двигательными нарушениями после ОНМК.

### **Факторы риска развития постинсультной эпилепсии**

Факторы риска развития ПИЭ можно условно разделить на четыре больших группы.

1. Возраст и генетическая предрасположенность:
  - Полиморфизм ALDH2 (Yang H. et al., 2014).
  - Полиморфизм CD40 (Antoniades C. et al., 2009; Zhang B. et al., 2014).
  - Полиморфизм TRPM6 (Fu C. Y. et al., 2019) и др.
2. Состояния и факторы, существовавшие на момент развития ОНМК:
  - Диабет (Adelow C. et al., 2011; Leone M. A. et al., 2009; Wang G. et al., 2013).
  - Сосудистые факторы риска: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, атеросклероз крупных артерий, болезнь малых сосудов (Benbir G. et al., 2006; Gasparini S. et al., 2015; Brigo F. et al., 2014; Guekht A. et al., 2015).
  - Депрессия, в том числе развившаяся после ОНМК (Roivainen R. et al., 2013; Wang G. et al., 2013).

- Деменция, в том числе развившаяся после ОНМК (Cordonnier C. et al., 2013).
- Употребление алкоголя, в том числе после развития ОНМК (Zhang C. et al., 2014; Roivainen R. et al., 2013).
- Прием некоторых препаратов:
  - Стагинов, хотя в настоящее время данные противоречивы (Guo J. et al., 2015; Zhu Y. et al., 2021; Fang J. et al., 2021; Acton E. K. et al., 2021).
  - Антидепрессантов (Roivainen R., 2013; Wang G. et al., 2013).
- 3. Характеристики ОНМК и тромболизис:
  - Тип, тяжесть, размер и локализация очага.
  - Применение системного тромболизиса.
- 4. Состояния и факторы, сыгравшие роль в постинсультном периоде:
  - ОСП (Hesdorffer D. C. et al., 2009; Bladin C. F. et al.; Guekht A. et al., 2015; Ferlazzo E. et al., 2016; Xu M. Y., 2018).
  - Эпилептиформная активность на ЭЭГ (Bentes C. et al., 2018).
  - Бактериальные инфекции (Pitkänen A. et al., 2016).
  - Биомаркеры (изменения содержания некоторых веществ в крови).

Ниже мы подробнее остановимся на некоторых факторах риска развития ПИЭ.

### ***Возраст***

Было показано, что ПИЭ чаще развивается у пациентов более молодого возраста. Так, например, N. S. Graham и соавт. (2013) показали, что ПИЭ развивалась у 10,7% пациентов моложе 65 лет и только у 1,6% больных старше 85 лет ( $p < 0,001$ ). По данным L. P. Kammersgaard и T. S. Olsen (2005), снижение возраста развития инсульта на 10 лет приводило к росту заболеваемости ПИЭ на 65%.

### **Характеристики ОНМК**

Наиболее значимым фактором риска развития ОНМК является его **тип**: при геморрагическом ОНМК риск развития ПИЭ значительно выше, чем при ишемическом (ИИ) (Guekht A., Bornstein N. M., 2012; Ferlazzo E. et al., 2016). Наличие геморрагического компонента инфаркта мозга или кардиоэмболический характер ИИ также ухудшает прогноз (Bladin C. F. et al., 2000; Graham N. S. et al., 2013; Takase K. I., 2020.).

Еще одним значимым предиктором является **тяжесть** ОНМК (более высокая сумма баллов по шкале NINSS, оценка по Скандинавской шкале инсульта < 30 баллов, оценка 3 и более баллов по модифицированной шкале Рэнкин) (Conrad J. et al., 2013; Bladin C. F. et al., 2000; Tanaka T. et al., 2017). **Размер очага** также играет значимую роль: было показано, что увеличение диаметра очага на 10 мм по данным КТ головного мозга приводит к увеличению риска развития ПИЭ на 16% в течение 7 лет (Kammersgaard L. P., Olsen T. S., 2005).

Приступы после ОНМК чаще развиваются при супратенториальной **локализации** инсульта, корковой локализации очага, развитии ОНМК в бассейне ПСМА и/или СМА, а также в области височной доли (Bladin C. F. et al., 2000; Graham N. S. et al., 2013; Zhang C. et al., 2014; Tanaka T. et al., 2017).

### **Системный тромболизис**

По мере расширения применения системного тромболизиса при ишемическом инсульте стали появляться публикации о случаях развития эпилептических приступов у пациентов, перенесших эту процедуру (Hafeez F. et al., 2007). Результатом стало предположение о наличии возможных эпилептогенных свойств у тканевого активатора плазминогена (ТАП). Однако, несмотря на более чем двадцатилетний опыт применения тромболизиса, который, безусловно, показал себя крайне эффективным методом лечения ОНМК, в том числе с точки зрения снижения инвалидизации, количество исследований, посвященных вопросу возможного влияния этого метода реперфузии на возникновение приступов остается небольшим, а их результаты — противоречивыми. По некоторым данным, ТАП может обладать протективными свойствами в отношении коры головного мозга за счет активации мозгового нейротрофического фактора и др., а возникновение ОСП может быть маркером успешной реперфузии механизмов (Couillard P. et al., 2012; Bentes C. et al., 2020). Согласно другой точке зрения, ТАП может вести себя как нейротоксин, повышая проницаемость ГЭБ, проявляя эксайтотоксичные свойства, стимулируя образование свободных радикалов и др., а его применение — являться фактором риска возникновения ПИЭ (Beghi E. et al., 2011; Bentes C. et al., 2020). Интересно, что согласно ряду исследований, проведенных в последние годы, возможно, фактором риска является не сам ТАП, а любой метод реперфузионной терапии, в том числе тромбоэкстракция (Naylor J. et al., 2018). В то же время, не исключено, что значительная часть различий между группами пациентов, перенесших реперфузию, и не перенесших ее, может быть обусловлена более пристальным вниманием медперсонала к первой группе пациентов. Возможно также, что вклад характеристик ОНМК значительно перекрывает возможное влияние тромболизиса на процесс эпилептогенеза. Так, например, по данным ретроспективного когортного исследования R. Brondani и соавт. (2020), степень неврологического дефицита после тромболизиса (но не до него) и геморрагическая трансформация были независимыми факторами риска возникновения приступов и ПИЭ. Еще одним фактором риска стало возникновение ОСП (Brondani R. et al., 2020).

### **Состояния и факторы, сыгравшие роль в постинсультном периоде**

При постинсультной эпилепсии на ЭЭГ чаще всего регистрируется региональное фокальное замедление, типичная эпилептиформная активность фиксируется редко и включает в себя: периодические латерализованные эпи-

лептиформные разряды (Periodic Lateralized Epileptiform Discharges, PLEDs), спонтанно возникающая и/или асимметричная лобная преходящая ритмическая дельта-активность (Frontal Intermittent Rhythmic Delta Activity, FIRDA), региональные острые волны (Zhao Y. et al., 2018; Guekht A., Bornstein N. M., 2012). По данным А. Strzelczyk (2010), рутинное ЭЭГ-исследование обладает низкой чувствительностью в отношении выявления типичной эпилептиформной активности у пациентов с ПИЭ, однако при этом специфичность метода довольно высока и составляет 91,3% (с позитивной прогностической ценностью 29,4% и отрицательной прогностической ценностью 96,2%).

Были получены данные о существовании взаимосвязи между возникновением ПИЭ и изменением **содержания различных веществ в крови**: снижением уровня S100 кальций-связывающего белка В (S100 calcium-binding protein В, S100В) и белка теплового шока 70 кДа-8 (heatshock 70 kDa protein-8, Hsc70), а также с более высокими уровнями эндостатина в крови в течение 6 ч после начала инсульта. ПИЭ развивалась в 17% случаев при наличии отклонений по всем трем показателям в сравнении с менее 1% у пациентов без подобных изменений (Abraira L. et al., 2020). S100В и Hsc70 принадлежат к семейству белков DAMPs, которые важны для поддержания функциональной целостности ГЭБ и которые высвобождаются в постинсультном периоде во время нейровоспалительной фазы (Klein P. et al., 2018). Снижение уровня этих белков у тех, у кого позже развивается эпилепсия, на первый взгляд может показаться нелогичным, но, возможно, это и приводит к еще большему нарушению его работы ГЭБ (Wu H. et al., 2016). Эндостатин же является наиболее активным ингибитором ангиогенеза и таким образом опосредованно влияет на нейрогенез и клеточную пролиферацию (Al Ahmad A. et al., 2010). Повреждение головного мозга в результате ОНМК приводит к транзиторной ангиогенной реакции, а повышение уровня эндостатина может поставить под угрозу восстановление поврежденных клеток (Galovic M. et al., 2021).

### **Инструменты прогнозирования развития постинсультной эпилепсии**

Итак, зачем нам нужны инструменты для прогнозирования ПИЭ?

В первую очередь, их применение позволяет выделить пациентов, находящихся в группе риска по возникновению поздних эпилептических приступов и требующих особого внимания врачей и родственников с целью ранней диагностики ПИЭ. Кроме того, этим больным могут потребоваться дополнительные обследования (ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг), помощь узких специалистов, и, при наличии пароксизмальных состояний, своевременное направление к эпилептологу для установления диагноза и подбора противоэпилептической терапии. И, наконец, время от времени эпилептологи и неврологи во всем мире вновь возвращаются к вопросу о целесообразности и оправданности первичной профилактики эпилепсии у пациентов, находящихся в группе риска по воз-

никновению ПИЭ после перенесенного ОНМК (Doeser A. et al., 2015). Однако в настоящее время убедительных доказательств целесообразности первичной профилактики ПИЭ с помощью терапии ПЭП по-прежнему нет (Holtkamp M. et al., 2017).

В настоящее время предложено несколько инструментов для оценки риска возникновения постинсультных приступов и формирования ПИЭ.

### ***Scandinavian stroke scale score***

Оценка риска по Скандинавской шкале инсульта (SSS) (таб. 1) была впервые использована для прогнозирования развития ПИЭ в долгосрочном проспективном когортном исследовании в 2005 году. Было показано, что оценка по SSS < 30 была значимым предиктором ПИЭ. Каких-либо моделей прогнозирования и тестирования для определения чувствительности и специфичности этого показателя для прогнозирования ПИЭ разработано не было (Lossius M. I. et al., 2005).

**Таблица 1. Scandinavian Stroke Scale score**

Item	Manifestation	Score
1. Consciousness	Fully conscious	6
	Somnolent, can be awaked to full consciousness	4
	Reacts to verbal command, but is not fully conscious	2
2. Eye movement	No gaze palsy	4
	Gaze palsy present	2
	Conjugate eye deviation	0
3. Arm, motor power (motor power is assessed only on the affected side)	Raises arm with normal strength	6
	Raises arm with reduced strength	5
	Raises arm with flexion in elbow	4
	Can move, but not against gravity	2
	Paralysis	0
4. Hand, motor power (motor power is assessed only on the affected side)	Normal strength	6
	Reduced strength in full range	4
	Some movement, fingertips do not reach palm	2
	Paralysis	0
5. Leg, motor power (motor power is assessed only on the affected side)	Normal strength	6
	Raises straight leg with reduced strength	5
	Raises leg with flexion of knee	4
	Can move, but not against gravity	2
	Paralysis	0
6. Orientation	Correct for time, place and person	6
	Two of these	4
	One of these	2
	Completely disorientated	0

7. Speech	No aphasia	10
	Limited vocabulary or incoherent speech	6
	More than yes/no, but no longer sentences	3
	Only yes/no or less	0
8. Facial palsy	None/dubious	2
	Present	0
9. Gait	Walks 5 m without aids	12
	Walks with aids	9
	Walks with help of another person	6
	Sits without support	3
	Bedridden/wheelchair	0
Maximal score		58

### ***Post-stroke epilepsy risk scale***

Post-stroke epilepsy risk scale (PoSERS) (Strzelczyk A. et al., 2010, таб. 2) была по сути первой шкалой прогнозирования ПИЭ, так как, в отличие от SSS, имела показатели чувствительности и специфичности. Ее неоспоримыми достоинствами являются: возможность использования при ишемическом и геморрагическом ОНМК, простота использования, сочетание клинических и нейровизуализационных факторов. К недостаткам можно отнести тот факт, что она была разработана с использованием устаревших (на сегодняшний день) определений эпилепсии (два и более приступов) и ОСП (14, а не семь дней от ОНМК), а также то, что с точки зрения клинической практики, эта модель требует от врача точной локализации поражения и детальной клинической оценки. Кроме того, при разработке был использован короткий период наблюдения (в течение года), не были проведены мультивариантный анализ и валидизация (Zou S., Chen Y., 2020).

**Таблица 2. Post-stroke epilepsy risk scale (PoSERS) (Strzelczyk A. et al., 2010)**

Item	Score
Supratentorial stroke	2
ICH involving cortical areas	2
Ischemia involving cortical or cortical-subcortical areas	1
Ischemia with ongoing neurological deficit	1
Stroke-caused neurological deficit with mRS $\geq 3$	1
Seizure occurrence up to 14 days after stroke	1
Seizure occurrence 15 days or later after stroke	2
Maximal score	10

ICH — intracerebral hemorrhage

### **CAVE score**

Шкала CAVE (таб. 3) была разработана для геморрагического инсульта Е. Наараниemi и соавт. (2014) и основывалась всего на четырех факторах: вовлечении в процесс коры головного мозга, возрасте пациента, объеме кровотечения, наличия ОСП в течение 7 дней после ОНМК. Простота использования, с точки зрения клинициста, однозначно является достоинством шкалы. Кроме того, CAVE была валидизирована на независимой проспективной когорте и пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями. К недостаткам можно отнести тот факт, что исследование носило ретроспективный характер, а значит, число приступов могло быть оценено не совсем верно, а также невозможность использования инструмента для оценки риска ПИЭ при ишемическом инсульте. Риск развития ПИЭ возрастает от 0,6% (CAVE 0) до 46,2% (CAVE 4).

**Таблица 3. CAVE score (Naaraniemi E. et al, 2014)**

Item	Score
Cortical involvement in ICH	1
Age < 65 years	1
Bleeding volume > 10 ml	1
Early seizure within 7 days of ICH	1
Maximal score	4

ICH — intracerebral hemorrhage

### **SeLECT score**

The SeLECT score (Galovic M. et al., 2018) в настоящее время применяется преимущественно для прогнозирования приступов, возникающих после ИИ. Исследование с использованием этой шкалы было опубликовано в 2018 году и включало в себя 1200 пациентов, перенесших ИИ. Наблюдательный период был длительным и составил в среднем 28 месяцев, наблюдение осуществлялось с помощью телефонных опросов. Прогностическая модель включала в себя 5 факторов (таб. 4). К сильным сторонам исследования можно было отнести тот факт, что оно состояло из большого числа небольших исследований, включивших в себя большое количество пациентов с различными проявлениями ИИ. Кроме того, шкала была понятна и удобна для клиницистов, основывалась на простых для оценки факторах (в том числе нейровизуализационных) и позволяла провести оценку быстро, непосредственно у постели больного (в дальнейшем были разработаны приложения для смартфонов); основывалась на современной классификации эпилептических приступов и эпилепсии. The SeLECT score была валидизирована и широко используется в настоящее время (Zou S., Chen Y.,

2020). Наверное, единственным ее недостатком остается невозможность применения при геморрагических ОНМК.

**Таблица 4. The SeLECT score (Galovic M. et al., 2018)**

Item	Score
1. Severity of stroke NIHSS 0–3 NIHSS 4–10 NIHSS $\geq 11$	0 1 2
2. Large-artery atherosclerosis No Yes	0 1
3. Early seizure ( $\leq 7$ days) No Yes	0 3
4. Cortical involvement No Yes	0 2
5. Territory of MCA No Yes	0 1
Maximal score	9

NIHSS — National Institute of Health stroke scale, MCA — middle cerebral artery

В таблице 5 можно увидеть сравнительные характеристики трех шкал. Необходимо отметить, что, по сути, все три инструмента основаны на трех показателях: тяжести ОНМК, наличия вовлечения коры головного мозга и ОСП.

**Таблица 5 Чувствительность, специфичность, положительный и отрицательный уровни предикции различных методов прогнозирования развития эпилептических приступов и ПИЭ (Zou S., Chen Y., 2020, с изменениями)**

Comparisons	PoSERS $\geq 7$	CAVE $\geq 2$	SeLECT $\geq 6$
Sensitivity (%)	70	81	18,2
Specificity (%)	99,6	89	96,7
PPR (%)	87,5	18	27,2
NPR (%)	98,8	97	94,6

NPR — Negative predictive rate (отрицательная прогностическая ценность), PPR — Positive predictive rate (положительная прогностическая ценность)

## Шкала эпилептогенности неврологических заболеваний (ЧМТ, ОНМК, нейроинфекции)

Шкала эпилептогенности была разработана Г. Н. Авакяном в 2004 году. Достоинства шкалы, а именно возможность ее использования не только для пациентов с ОНМК, но и для больных с ЧМТ и нейроинфекциями, одновременно являются недостатками, так как инструмент выглядит громоздким и может привести к ошибкам из-за отсутствия четких определений (например, тяжести неврологической симптоматики и др.). В опубликованном исследовании Г. Н. Бельской и И. В. Пономаревой (2014) было предложено считать пациентов, набравших > 8 баллов, угрожаемыми по развитию симптоматической эпилепсии (таб. 6).

**Таблица 6. Шкала эпилептогенности неврологических заболеваний (ЧМТ, ОНМК, нейроинфекции) (Авакян Г. Н., 2004; Бельская Г. Н., Пономарева И. В., 2014)**

Диагностические критерии	Баллы
<b>Данные анамнеза</b>	
Злоупотребление алкоголем	1
Фебрильные и афебрильные эпилептические приступы	1
Эпилептические приступы у близких родственников	1
<b>Степень тяжести заболевания</b>	
Легкая	1
Средняя	2
Тяжелая	3
<b>Эпилептический приступ в остром периоде заболевания</b>	
Не было	0
1 приступ	1
Несколько приступов	2
Серия, статус	3
<b>Очаговая неврологическая симптоматика через 28 дней и более от начала заболевания</b>	
Нет	0

Минимальная	1
Умеренная	2
Грубая	3
<b>Очаговая патология на ЭЭГ</b>	
Нет	0
Региональный эпилептиформный паттерн	2
Мультирегиональный эпилептиформный паттерн	3
<b>Структурные изменения при нейровизуализации через 28 дней и более после начала заболевания</b>	
Не обнаружены на КТ	1
Обнаружены на МРТ	2
Обнаружены на КТ и МРТ	3
Не обнаружены на МРТ	0
<b>Эпилептогенность структурных изменений при МРТ</b>	
Изменения в области гиппокампа, арахноидальные кисты полюсов височной и лобной долей, рубцовые изменения	2
Кисты мозолистого тела, очаги демиелинизации, локальная атрофия вещества мозга	1
Церебеллярная патология, кисты прозрачной перегородки, гидроцефалия	0

На основании данной шкалы был предложен алгоритм взаимодействия невролога и эпилептолога (рис. 1). Неврологи амбулаторной сети тестировали пациентов, перенесших ЧМТ, ОНМК и нейроинфекции, по шкале эпилептогенности. Если пациенты набирали 8 баллов и более, их направляли к эпилептологу. В исследование были включены 202 пациента, срок наблюдения составил 18 месяцев. Пациенты, набравшие более 8 баллов, наблюдались по определенной схеме, при необходимости им назначались ПЭП. Такой подход, по мнению авторов, привел к снижению риска развития симптоматической эпилепсии в 3 раза.



Рис. 1. Алгоритм взаимодействия невролога и эпилептолога при наблюдении пациентов после перенесенного ОНМК (Авакян Г. Н., 2004; Бельская Г. Н., Пономарева И. В., 2014)

Как показало проспективное лонгитудинальное исследование С. Bentes и соавт. (2017а, 2017б), ОСП у более 1/5 пациентов, перенесших ОНМК, имели только электрографические проявления. В связи с этим в настоящее время предпринимаются попытки совместить использование длительного ЭЭГ-мониторинга и машинное обучение в качестве метода прогнозирования эпилептических приступов (Usman S. M. et al., 2017). К сожалению, пока этот подход не нашел достойного применения из-за целого ряда причин, в том числе дороговизны и методологических сложностей подобного наблюдения за пациентами, тем более вне стационара, а также из-за низких показателей чувствительности и специфичности. Тем не менее, работа в этом направлении ведется, так как ЭЭГ является объективным методом оценки приступов, в отличие от телефонных опросов и др. методик, когда часть данных, безусловно, теряется (Zou S., Chen Y., 2020).

### Возможна ли первичная медикаментозная профилактика ПИЭ?

Необходимо отметить, что в настоящее время по-прежнему Американская и Европейская ассоциации по борьбе с инсультом не рекомендуют первичную профилактику для пациентов с инсультом, у которых нет приступов. Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом также не рекомендуют применение ПЭП пациентам после ОНМК без

приступов (Olsen T. S. et al., 2003; Holtkamp M. et al., 2017; Gittler M., Davis A. M., 2018; <https://npcpn.ru/vracham/klinicheskie-rekomendatsii>).

Тем не менее, сам факт того, что ПЛАЕ в настоящее время рекомендует начинать терапию ПИЭ уже после первого неспровоцированного эпилептического приступа, говорит о важности пристального внимания именно к этой группе больных с целью своевременного начала лечения. Необходимо внедрение существующих и разработка новых инструментов прогнозирования развития ПИЭ, в том числе с использованием новых технологий и гаджетов для регистрации приступов, прежде всего с целью выявления пациентов с высокой вероятностью формирования ПИЭ для более тщательного наблюдения и разработки индивидуального плана ведения больных.

## Литература

5. Авакян Г. Н. Симптоматическая посттравматическая эпилепсия. Клиника, диагностика, лечение: метод. рекомендации. / Г. Н. Авакян, В. О. Генералов, О. М. Олейникова. М., 2004. 40 с.
6. Бельская Г. Н., Пономарева И. В. Превентивные технологии в ведении больных с симптоматической эпилепсией. РМЖ 2014 (16): 1159–1162.
7. Гехт А. Б., Гуляева Н. В., Крылов В. В. и соавт. Эпилепсия у больных с инсультом и черепно-мозговой травмой. В: Гусев Е. И., Гехт А. Б. (редакт.), Современная эпилептология. Москва: — АПКИППРО, 2011, ст. 243–267.
8. Гехт А. Б., Ридер Ф. К., Герсамя А. Г. и соавт. Медико-социальные аспекты эпилепсии. Болезни нервной системы: механизмы развития, диагностики и лечения. Под редакцией Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М.: Буки-Веди, 2017, 449–465.
9. Гехт А. Б., Лебедева А. В., Ридер Ф. К. и соавт. Инсульт и эпилепсия: коморбидность, механизмы развития, особенности терапии. Материалы международного конгресса, посвященного Всемирному дню инсульта. Под редакцией Е. И. Гусева, А. Б. Гехт, М. Ю. Мартынова. М.: Буки-Веди, 2017, 93–102
10. Гусев Е. И. и соавт. Эпилепсия после инсульта и черепно-мозговой травмы. Современная эпилептология: проблемы и решения. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. — М.: ООО «Буки-Веди», 2015, с. 259–269.
11. Карлов В. А. Определение и классификация эпилептического статуса (комментарии к докладу Комиссии Международной противоэпилептической лиги) Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2016;116(9): 32–36
12. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е издание. Москва: ООО «Издательский дом “БИНОМ,” 2019. 896 р.
13. Парфенова Е. В., Ридер Ф. К., Герсамя А. Г. и соавт. Эпилепсия как социальная проблема. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018;118(9): 77–85.
14. Abraira L., Santamarina E., Cazorla S. et al. Blood biomarkers predictive of epilepsy after an acute stroke event. *Epilepsia* 2020; 61: 2244–53.
15. Acton E. K., Khazaal O., Willis A. W. et al. Statins for the Prevention of Post-Stroke Seizure and Epilepsy Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Aug 23; 30 (10):106024.
16. Adelow C., Andersson T., Ahlbom A. et al. Prior hospitalization for stroke, diabetes, myocardial infarction, and subsequent risk of unprovoked seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 301–07.
17. Al Ahmad A., Lee B., Stack J. et al. Endostatin binds nerve growth factor

- and thereby inhibits neurite outgrowth and neuronal migration in-vitro. *Brain Res.* 2010; 1360: 28–39.
18. Antoniadou C., Bakogiannis C., Tousoulis D. et al. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 54(8), 669–677.
  19. Beghi E et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 2010; 51 (4):671–5.
  20. Beghi E., D'Alessandro R., Beretta S. et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology.* 2011; 77 (20):1785–93.
  21. Benbir G., Ince B., Bozluolcay M. The epidemiology of post-stroke epilepsy according to stroke subtypes. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 8–12.
  22. Bentes C., Brigo F., Zelano J. et al. Reperfusion therapies and poststroke seizures. *Epilepsy Behav.* 2020 Mar;104(Pt B):106524.
  23. Bentes C., Martins H., Peralta A. R. et al. Early EEG predicts poststroke epilepsy. *Epilepsia Open.* 2018 Mar 7;3(2):203–212.
  24. Bentes C., Martins H., Peralta A. R. et al. Post-stroke seizures are clinically underestimated. *J Neurol.* 2017 Sep; 264(9):1978–1985.
  25. Bentes C., Peralta A. R., Martins H. et al. Seizures, electroencephalographic abnormalities, and outcome of ischemic stroke patients. *Epilepsia Open.* 2017 Aug 23;2(4):441–452
  26. Bladin C. F., Alexandrov A. V., Bellavance A. et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol.* 2000; 57(11):1617–1622.
  27. Brigo F., Tezzon F., Nardone R. Late-onset seizures and risk of subsequent stroke: a systematic review. *Epilepsy Behav.*, 2014, 31, 9–12.
  28. Brondani R., de Almeida A. G., Cherubini P. A. et al. Risk Factors for Epilepsy After Thrombolysis for Ischemic Stroke: A Cohort Study. *Front Neurol.* 2020 Jan 23; 10:1256.
  29. Conrad J., Pawlowski M., Dogan M. et al. Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features. *Seizure.* 2013; 22(4):275–282.
  30. Cordonnier C., Henon H., Derambure P. et al. Influence of pre-existing dementia on the risk of post-stroke epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1649–53.
  31. Couillard P., Almekhlafi M. A., Irvine A. et al. Subacute seizure incidence in thrombolysis-treated ischemic stroke patients. *Neurocrit Care* 2012; 16:241–5.
  32. Doeser A., Dickhof G., Reitze M. et al. Targeting pharmacoresistant epilepsy and epileptogenesis with a dual-purpose antiepileptic drug. *Brain.* 2015; 138:371–87.
  33. European Stroke Initiative Executive Committee, EUSI Writing Committee, Olsen TS, Langhorne P, Diener HS, Hennerici M, Ferro J, et al. European

- stroke initiative recommendations for stroke management-update 2003. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 16(4):311–37.
34. Fang J., Tuo M., Ouyang K. et al. Statin on post-stroke epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2021 Jan; 83:83–87.
  35. Ferlazzo E., Gasparini S., Beghi E. et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia.* 2016; 57(8):1205–1214.
  36. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55(4):475–482.
  37. Fu C. Y., Chen S. J., Cai N. H. et al. Increased risk of post-stroke epilepsy in Chinese patients with a TRPM6 polymorphism. *Neurol Res.* 2019; 41:378–83.
  38. Galovic M., Dohler N., Erdelyi-Canavese B. et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 143–52.
  39. Galovic M., Ferreira-Atuesta C., Abraira L. et al. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging.* 2021 Apr; 38(4):285–299.
  40. Gasparini S., Ferlazzo E., Beghi E. et al. Epilepsy associated with Leukoaraiosis mainly affects temporal lobe: a casual or causal relationship? *Epilepsy Res* 2015; 109: 1–8.
  41. Gittler M, Davis AM. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. *JAMA.* 2018; 319(8):820–1.
  42. Graham N. S., Crichton S., Koutroumanidis M. et al. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London stroke register. *Stroke.* 2013;44(3):605–11.
  43. Guekht A. Epilepsy, Comorbidities and Treatments. *Curr Pharm Des.*2017; 23(37):5702–5726.
  44. Guekht A., Bornstein N. M. Seizures after stroke. *Handb Clin Neurol.* 2012; 108: 569–583.
  45. Guekht A., Mizinova M., Ershov A. et al. In-hospital costs in patients with seizures and epilepsy after stroke. *Epilepsia.* 2015; 56(8):1309–1313.
  46. Guekht A., Yakovlev A., Danilova T. MRI Features in Ischemic Stroke Patients with Early Epileptic Seizures. The 67th AAN Annual Meeting 2015: abstract 82
  47. Guo J., Guo J., Li J. et al. Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. *Neurology* 2015; 85: 701–07.
  48. Haapaniemi E., Strbian D., Rossi C. et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014; 45(7):1971–6.
  49. Hafeez F., Razaq M. A., Levine R. L. et al. Reperfusion seizures:

- a manifestation of cerebral reperfusion injury after administration of recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007 Nov-Dec; 16(6):273–7.
50. Hesdorffer D. C., Benn E. K., Cascino G. D. et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50:1102–1108.
  51. Holtkamp M., Beghi E., Benninger F. et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J.* 2017; 2(2):103–115.
  52. <https://npcpn.ru/vracham/klinicheskie-rekomendatsii> Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2020.
  53. Kammersgaard L. P., Olsen T. S. Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2005 Sep-Oct; 14(5):210–4.
  54. Klein P., Dingleline R., Aronica E. et al. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: do they translate? *Epilepsia.* 2018; 59(1):37–66.
  55. Krueger H, Koot J, Hall RE, O'Callaghan C, Bayley M, Corbett D. Prevalence of Individuals Experiencing the Effects of Stroke in Canada: Trends and Projections. *Stroke.* 2015 Aug; 46(8):2226–31.
  56. Leone M. A., Tonini M. C., Bogliun G. et al. Risk factors for a first epileptic seizure after stroke: A case control study. *J Neurol Sci* 2009; 277: 138–42.
  57. Lossius M. I., Rønning O. M., Slapø G. D. et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors — a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia.* 2005; 46(8):1246–51.
  58. Naylor J., Thevathasan A., Churilov L. et al. Association between different acute stroke therapies and development of post stroke seizures. *BMC Neurol.* 2018 May 3; 18(1):61.
  59. Pitkänen A., Roivainen R., Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2016 Feb; 15(2):185–197.
  60. Rider F. K., Solomatin Yu. V., Hauser W. A. et al. Comparison of comorbidities in adult patients with epilepsy versus general population of Moscow p 818, EPO2081. *European Journal of Neurology* 2020 May; 27 (Suppl. 1).
  61. Roivainen R., Haapaniemi E., Putaala J. et al. Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: risk factors. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1247–55.
  62. Strzelczyk A., Haag A., Raupach H. et al. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol.* 2010; 257(8):1322–6.
  63. Strzelczyk A., Haag A., Raupach H. et al. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol.* 2010 Aug; 257(8):1322–6.

64. Takase K. I. Cardiogenic cerebral infarction in the parietal lobe predicts the development of post-stroke epilepsy. *Seizure*. 2020; 80: 196–200.
65. Tanaka T., Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int*. 2017 Jul; 107:219–228.
66. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus-report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(October (10)) 1515–23.
67. Trinka E., Höfler J., Zerbs A. Causes of status epilepticus. *Epilepsia*. 2012; 53 Suppl 4:127–138.
68. Usman S. M., Usman M., Fong S. Epileptic seizures prediction using machine learning methods. *Comput Math Methods Med*. 2017;2017:9074759
69. Wang G., Jia H., Chen C. et al. Analysis of risk factors for first seizure after stroke in Chinese patients. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 702871.
70. Wu H., Brown E. V., Acharya N. K. et al. Age-dependent increase of blood-brain barrier permeability and neuron-binding autoantibodies in S100B knockout mice. *Brain Res*. 2016; 1637:154–67.
71. Xu M. Y. Poststroke seizure: optimising its management. *Stroke Vasc Neurol*. 2018; 4(1):48–56.
72. Yang H., Song Z., Yang G. P. et al. The ALDH2 rs671 polymorphism affects post-stroke epilepsy susceptibility and plasma 4-HNE levels. *PLoS One* 2014, 9(10), e109634.
73. Zelano J, Larsson D., Kumlien E. Pre-stroke seizures: A nationwide register-based investigation. *Seizure*. 2017 Jul; 49:25–29.
74. Zhang C., Wang X., Wang Y. et al. Risk factors for poststroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2014; 108(10):1806–16.
75. Zhang, B., Chen M., Yang H. et al. Evidence for involvement of the CD40/CD40L system in post-stroke epilepsy. *Neurosci. Lett.*, 2014, 567, 6–10.
76. Zhao Y., Li X., Zhang K. et al. The progress of epilepsy after stroke. *CurrNeuropharmacol*. 2018; 16(1):71–8.
77. Zhu Y., Gou H., Ma L. et al. Effects of double-dose statin therapy for the prevention of post-stroke epilepsy: A prospective clinical study. *Seizure*. 2021 May; 88:138–142.
78. Zou S., Chen Y. Research progress on the prediction of post-stroke epilepsy. *Acta Epileptologica* 2, 24 (2020).
79. Zou S., Wu X., Zhu B. et al. The pooled incidence of post-stroke seizure in 102 008 patients. *Top Stroke Rehabil*. 2015 Dec; 22(6):460–7.

## **ПСИХОГЕННЫЕ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ: ГИПОТЕЗЫ ФОРМИРОВАНИЯ, СЕМИОТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ**

**Е.В. Пашнин, М.С. Зинчук, Г.В. Кустов, Н.И. Войнова, Р.Г. Акжигитов**  
ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева  
ДЗМ, Москва, Россия

В различные периоды исследователи использовали при описании психогенных неэпилептических приступов (ПНЭП) разнообразные термины – от истероэпилепсии, псевдоприступов, диссоциативных и конверсионных приступов до недавно введенного в обиход понятия «функциональные приступы». Несмотря на то, что в наше время термин «ПНЭП» достаточно широко используется и одинаково понимается большинством специалистов (Kustov et al., 2021), некоторые авторы замечают, что название «функциональные приступы» более предпочтительно, так как подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода, нейтральность по отношению к этиологии и патогенезу, а также схожесть с другими функциональными расстройствами (Asadi-Pooya et al., 2020).

В последние десятилетия наблюдается усиление интереса исследователей к проблеме ПНЭП. Было показано, что ПНЭП ассоциированы с целым рядом неблагоприятных явлений, таких как более низкий уровень образования (Gupta et al., 2020), худшие показатели качества жизни (Scévola et al., 2021) и повышенная, по сравнению с общей популяцией, смертность (Nightscales et al., 2020). Классификация таких состояний в международных системах претерпевает некоторые изменения при переходе на новые версии. Согласно МКБ-10 (ВОЗ, 1993), ПНЭП относятся к категории диссоциативных расстройств, и могут быть зашифрованы под кодом «F44.5 – Диссоциативные конвульсии», при этом в критериях упоминается «точная двигательная имитация эпилептических приступов» и отсутствие ярких признаков эпилептических приступов – прикуса языка, последствий падения, непроизвольного мочеиспускания и непосредственно потери сознания; дополнительным критерием служит отсутствие сведений и физическом расстройстве и наличие информации о конфликтах и проблемах пациента.

В проекте МКБ-11 (ВОЗ, 2019), тем не менее, опускается как необходимость в наличии информации о проблемах и конфликтах (другими словами, о наличии психогенной составляющей), так и требование об отсутствии физического расстройства. После перехода на новую систему ПНЭП будут кодироваться в рубрике «6B60.4 – диссоциативное расстройство с неврологическими симптомами, с неэпилептическими приступами».

При этом этот диагноз может не быть основным для большинства пациентов, так как часто ПНЭП может быть сопутствующей патологией при другом

психическом расстройстве (Kanner et al., 2012). Самый высокий уровень коморбидности с ПНЭП у аффективных (до 85%), тревожных расстройств (до 70%) и расстройств личности (до 70%), однако общая коморбидность с психическими расстройствами по данным некоторых авторов достигает 100% (Diprose et al., 2016). Из-за этого ПНЭП могут рассматриваться как транснозологическая единица, встречающаяся при абсолютно разных психических расстройствах, представляющая собой их отличное от основного симптоматическое выражение (Beghi et al., 2015).

Несмотря на продолжающуюся дискуссию о том, как квалифицировать психогенные приступы, дифференциальная диагностика таких состояний в первую очередь проходит с судорожными приступами при эпилепсии. Например, по данным некоторых авторов, до 29% пациентов, обращающихся за помощью к эпилептологам, страдают только ПНЭП (Baroni et al., 2018). С момента появления приступов до правильного диагноза могут пройти годы, и пациенты с ПНЭП могут долгое время получать неправильное лечение противосудорожными препаратами и даже считаться фармакорезистентными (Asadi-Pooya et al., 2014). Кроме того, длительные ПНЭП могут приниматься за эпилептический статус, и описаны случаи смерти от неправильно назначенного лечения таким пациентам (Reuber et al., 2004). Ситуация осложняется ещё и тем, что распространённость ПНЭП у ПЭ достаточно высока, достигая по данным метаанализа Kultubaev и соавт. (2018) 12%.

Основным диагностическим методом — золотым стандартом — остается видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГМ). Но несмотря на его достаточно высокую эффективность — в течение 48-часового мониторинга удается зафиксировать приступ в 50–70% случаев — этот метод остается дорогостоящим и малодоступным (Gasparini et al., 2019). Необходимость в доступной дифференциальной диагностике, порой экстренная, требует от клиницистов знаний о семиологии психогенных неэпилептических приступов и основных отличий от эпилептических приступов. При этом патогномичных признаков ПНЭП не выявлено — и диагностика в отсутствие возможности проведения ВЭЭГМ (или при отсутствии клинических событий во время его записи) в большинстве случаев основывается на оценке совокупности клинических признаков, показателей и симптомов.

По данным исследований, некоторые биохимические и инструментальные показатели могут обладать высокой диагностической ценностью. Например, было показано, что у пациентов с эпилептическими приступами и ПНЭП непосредственно после приступа может отличаться плазменная концентрация убиквитин С-концевой гидролазы (UCHL1), глиального фибриллярного астроцитарного протеина (GFAP), креатинкиназы, пролактина, а также вариабельность сердечного ритма (Gasparini et al., 2018; Brigo et al., 2015; Reinsberger et al., 2015; Asadollahi et al., 2019). Однако необходимость проведения подобных анализов непосредственно после приступа ограничивает их применение в прак-

тике; кроме того, чувствительность и специфичность таких методов далека от идеала. Так, оптимальные показатели для GFAP составляют лишь 72% чувствительности и 59% специфичности.

Таким образом, в отсутствие точных и доступных методов лабораторной и инструментальной диагностики, врачи должны основываться на клинических проявлениях приступов. Причем информация об этих клинических признаках может быть получена от разных источников — от свидетелей приступа, из описания приступа самим пациентом и, наконец, с помощью домашнего видео, записанного на смартфон.

Perez и LaFrance (2016) предлагают иерархическую систему достоверности диагноза ПНЭП, где высшая степень («задокументированный диагноз») достигается только при наличии записанного на ВЭЭГМ клинического события (Perez, LaFrance, 2016). «Клинически установленный» диагноз может быть достигнут через анализ видео приступа или самого приступа врачом с опытом диагностики судорожных состояний, если тот решит, что у приступа были типичные признаки ПНЭП.

К таким типичным признакам авторы относят: большую длительность приступа (более 2 минут), его флюктуирующее течение, асинхронные движения, движения тела или головы из стороны в сторону, сопротивление раскрытию век, икталный плач, сохранность зрачкового рефлекса и быстрое восстановление после приступа. К признакам, которые наблюдаются вне самого приступа, относятся сохраненные воспоминания о приступе и нетипичная реакция на назначение противоэпилептических препаратов (ПЭП) — например, слишком быстрое прекращение приступов или их аггравация. Некоторые признаки, долгое время считавшиеся свойственными неэпилептическим состояниям, имеют низкую диагностическую ценность — это отсутствие прикуса языка, постепенное начало приступа, их нестереотипность, опистотонус («дуга») и недержание мочи или кала (Perez, LaFrance, 2016).

Тем не менее, перечисленные методы диагностики связаны с проявлениями самих приступов — а таких данных может быть недостаточно. В этой связи разрабатываются методы, позволяющие сделать заключение о природе приступов опосредованно — например, через оценку личностных характеристик. Так, было показано, что пациенты с ПНЭП имеют значительно более высокие уровни по соматическим, конверсионным, депрессивным, тревожным и суицидальным симптомам по Опроснику Оценки Личности (PAI) в сравнении с пациентами с эпилепсией (Thompson et al., 2010). Более высокие уровни ипохондрии, гистрионности относительно шкалы депрессии по Миннесотскому многоаспектному личностному опроснику (MMPI) также эффективно отличали этих пациентов от пациентов с эпилепсией (Willment et al., 2015).

Комбинируя некоторые анамнестические данные, клинические признаки приступов с данными психометрических (прежде всего, личностных шкал), ис-

следователи добиваются диагностических показателей, значительно превышающих таковые для, например, лабораторных методов, о которых упоминалось выше. Так, при показателе более 80 баллов по субшкале конверсии шкалы PAI, начале приступов менее 8 лет назад и при длительности приступа более 3 минут специфичность в определении ПНЭП достигала 85,3%, а чувствительность — 83,6% (Willment et al., 2015).

Также были предложены новые альтернативные методы диагностики, в первую очередь, лингвистические (Schwabe et al., 2008). Метод, основанный на языке, использует анализ разговора (conversational analysis, CA), который включает систематическое изучение слов и самой речи, как в контексте описания приступов и сообщения жалоб, так и в целом.

Такие лингвистические характеристики были определены в ряде исследований. Так, к признакам, свойственным пациентам с эпилептическими приступами, относятся следующие: пациент сосредотачивается на симптомах приступов в начальной фазе разговора (например, упоминает симптомы спонтанно); пациент охотно описывает симптомы приступов (включая последнее, что они помнят перед ним и что помнят после, а также попытки подавления приступов); в ответ на запросы пациент с легкостью предоставляет более подробные описания приступов; пациент с легкостью сам сообщает описания приступов; пациент больше сосредотачивается на симптомах приступов, чем на их последствиях или ситуациях, в которых они произошли; описания приступов пациентом сопровождаются сложностями в формулировке (переформулирование, колебания, паузы) (Jenkins et al., 2016). Кроме того, в оценке разговора важны и ощущения самого врача — если врач считает произошедшее интервью с пациентом тяжелым, непростым — то это может говорить в пользу неэпилептической природы приступов. Описанные характеристики группируются в своеобразный опросник для врача, где он оценивает выраженность каждого из признаков по 7-балльной шкале Ликерта. При суммарном показателе в 21 балл и выше чувствительность такого метода составила 85% при специфичности в 77%.

Немаловажно, что для проведения такой оценки необходимо лишь непродолжительное, не более одного дня, обучение. Было показано, что в результате однодневного тренинга неврологи могли определять перечисленные выше лингвистические характеристики, связанные с одним или другим типом приступов и заполнять соответствующий опросник (Jenkins et al., 2016).

В целом, при исследовании речевых особенностей пациентов с ПНЭП и эпилепсией исследователи сходятся на выделении двух лингвистических профилей (Schwabe et al., 2007; Cornaggia et al., 2012). С точки зрения коммуникативных усилий пациенты с эпилептическими приступами хотят передать весь свой опыт и попытаться описать свои приступы как можно более подробно, тогда как пациенты с ПНЭП не очень склонны к сотрудничеству и реплицируют свою «отрешенность» к различным происходящим событиям. Что касается их

способности говорить о фазе самого приступа или о потере контакта с окружающей действительностью, пациенты с эпилепсией активно пытаются реконструировать момент как можно полнее, прилагая все усилия для описания своих субъективных симптомов и определения продолжительности фаз до и после приступа, тогда как пациенты с ПНЭП отказываются отвечать, выражают свою почти полную амнезию и реконструируют происходящее, ссылаясь на описания свидетелей. Наконец, с точки зрения метафорических выражений, пациенты с эпилепсией описывают свои приступы, используя образ внешней силы, которая их преодолевает, тогда как пациенты с ПНЭП часто описывают свои приступы как внутреннюю сущность, жертвами которой они являются.

Используя обозначенное разделение на лингвистические профили, итальянские исследователи пришли к еще более упрощенной форме оценки интервью с пациентом, которая не требует предварительного обучения специалистов — необходимо лишь самостоятельное ознакомления с инструкцией (Beghi et al., 2020). В предложенном опроснике — упрощенной лингвистической оценке (simplified linguistic evaluation, SLE) — особенности речи пациента описываются пятью тезисами-вопросами, каждый из которых оценивается доктором по 4-балльной шкале Ликерта (от «1 — неверно» до «4 — абсолютно верно»). Само же интервью с пациентом структурировано — врач задает пациенту 5 открытых вопросов: «каковы Ваши ожидания от этой встречи?», «не могли бы Вы рассказать о своем первом приступе?», «не могли бы Вы рассказать о своем последнем приступе?», «не могли бы Вы рассказать о своем самом тяжелом приступе?», и «чем Вы любите заниматься в свободное время?».

Тезисы же SLE звучат следующим образом: (1) Избегает ли пациент обращения внимания к окружающему во время рассказа о приступе?; (2) Играет ли тело ведущую роль в повествовании? Является ли оно активной частью сюжета повествования?; (3) Отличается ли тип повествования в описании события и в описании свободного времени?; (4) Есть ли попытка сократить разрыв (между началом и концом приступа)?; Пытается ли пациент произвести впечатление на интервьюера (1 балл) или пытается объяснить, через что он / она прошел (4 балла)?

Дальнейший анализ показал, что суммарный балл 12 и менее свидетельствует о неэпилептической природе состояний с чувствительностью 89,5% и специфичностью 75%, что можно считать хорошими показателями для неинвазивного, быстрого и недорогого метода (Beghi et al., 2020).

Таким образом, сложная дифференциальная диагностика ПНЭП в настоящее время продолжает дополняться новыми методами, которые эффективны и доступны сами по себе. Дальнейшие исследования, направленные на комбинацию этих методов, а также повышение доступности и точности лабораторных и инструментальных методов может существенно сократить период, во время которого диагноз пациента с судорожными состояниями остается невыясненным или неточным.

## Литература

1. Asadi-Pooya, A. A., Brigo, F., Mildon, B., & Nicholson, T. R. (2020). Terminology for psychogenic nonepileptic seizures: Making the case for “functional seizures”. *Epilepsy & behavior : E&B*, 104(Pt A), 106895. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106895>
2. Asadi-Pooya, A. A., Emami, Y., & Emami, M. (2014). Psychogenic non-epileptic seizures in Iran. *Seizure*, 23(3), 175–177. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.11.005>
3. Asadollahi, M., & Simani, L. (2019). The diagnostic value of serum UCHL-1 and S100-B levels in differentiate epileptic seizures from psychogenic attacks. *Brain research*, 1704, 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.09.028>
4. Baroni, G., Martins, W. A., Piccinini, V., da Rosa, M. P., de Paola, L., Paglioli, E., Margis, R., & Palmmini, A. (2018). Neuropsychiatric features of the coexistence of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures. *Journal of psychosomatic research*, 111, 83–88. <https://doi.org/10.1016>
5. Beghi M, Piscitelli D, Diotti S, Harder G, Maffeis G, Giuseppe Cerri C, Cornaggia CM. ES/PNES differential diagnosis after a brief training of naive researchers using a linguistic Scoring Table. *Epilepsy Behav.* 2021 Jan;114(Pt A):107533. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107533. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33281056.
6. Beghi, M., Cornaggia, I., Diotti, S., Erba, G., Harder, G., Magaudda, A., Laganà, A., Vitale, C., & Cornaggia, C. M. (2020). The semantic soft epileptic and psychogenic nonepileptic seizures and their differential diagnosis. *Epilepsy & behavior : E&B*, 111, 107250. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107250>
7. Beghi, M., Negrini, P. B., Perin, C., Peroni, F., Magaudda, A., Cerri, C., & Cornaggia, C. M. (2015). Psychogenic non-epileptic seizures: so-called psychiatric comorbidity and underlying defense mechanisms. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 2519–2527. <https://doi.org/10.2147/NDT.S82079>
8. Brigo, F., Igwe, S. C., Erro, R., Bongiovanni, L. G., Marangi, A., Nardone, R., Tinazzi, M., & Trinka, E. (2015). Postictal serum creatinekinase for the differential diagnosis of epileptic seizures and psychogenic non-epileptic seizures: a systematic review. *Journal of neurology*, 262(2), 251–257. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7369-9>
9. Cornaggia, C. M., Gugliotta, S. C., Magaudda, A., Alfa, R., Beghi, M., & Polita, M. (2012). Conversation analysis in the differential diagnosis of Italian patients with epileptic or psychogenic non-epileptic seizures: a blind prospective study. *Epilepsy & behavior : E&B*, 25(4), 598–604. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.09.003>

10. Diprose, W., Sundram, F., & Menkes, D. B. (2016). Psychiatric comorbidity in psychogenic nonepileptic seizures compared with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 56, 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.037>
11. Gasparini, S., Beghi, E., Ferlazzo, E., Beghi, M., Belcastro, V., Biermann, K. P., Bottini, G., Capovilla, G., Cervellione, R. A., Cianci, V., Coppola, G., Cornaggia, C. M., De Fazio, P., De Masi, S., De Sarro, G., Elia, M., Erba, G., Fusco, L., Gambardella, A., Gentile, V., ... Aguglia, U. (2019). Management of psychogenic non-epileptic seizures: a multidisciplinary approach. *European journal of neurology*, 26(2), 205–e15. <https://doi.org/10.1111/ene.13818>
12. Gupta R., Garg D., Kumar N., Singh M.B., Shukla G., Goyal V., Pandey R.M., Srivastava A.K. Psychiatric co-morbidities and factors associated with psychogenic non-epileptic seizures: a case-control study. *Seizure*. 2020 Oct;81:325-331. doi: 10.1016/j.seizure.2020.05.007. Epub 2020 May 22. PMID: 32660849.
13. Jenkins, L., Cosgrove, J., Chappell, P., Kheder, A., Sokhi, D., & Reuber, M. (2016). Neurologists can identify diagnostic linguistic features during routine seizure clinic interactions: results of a one-day teaching intervention. *Epilepsy & behavior : E&B*, 64(Pt A), 257–261. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.08.008>
14. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hesdorffer DC, Mula M, Trimble M, Hermann B, Ettinger AE, Dunn D, Caplan R, Ryvlin P, Gilliam F, LaFrance WC Jr. Depression and epilepsy, pain and psychogenic non-epileptic seizures: clinical and therapeutic perspectives. *Epilepsy Behav*. 2012 Jun;24(2):169-81. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.01.008.
15. Kustov GV, Zinchuk MS, Rider FK, Pashnin EV, Voinova NI, Avedisova AS, Guekht AB. Psikhogennyye neepilepticheskie pristupy [Psychogenic non-epileptic seizures]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2021;121(8):112-118. Russian. doi: 10.17116/jnevro2021121081112. PMID: 34481446.
16. Kutlubaev MA, Xu Y, Hackett ML, Stone J. Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Epilepsy Behav*. 2018 Dec;89:70-78. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.10.010. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30384103.
17. Nightscales R, McCartney L, Auvrez C, Tao G, Barnard S, Malpas CB, Perucca P, McIntosh A, Chen Z, Sivathamboo S, Ignatiadis S, Jones S, Adams S, Cook MJ, Kwan P, Velakoulis D, D'Souza W, Berkovic SF, O'Brien TJ. Mortality in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2020 Aug 11;95(6):e643-e652. doi: 10.1212/WNL.0000000000009855. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32690794.
18. Perez, D. L., & LaFrance, W. C., Jr (2016). Nonepileptic seizures: an up-

- dated review. *CNS spectrums*, 21(3), 239–246. <https://doi.org/10.1017/S109285291600002X>
19. Reinsberger, C., Sarkis, R., Papadelis, C., Doshi, C., Perez, D. L., Baslet, G., Loddenkemper, T., & Dworetzky, B. A. (2015). Autonomic changes in psychogenic nonepileptic seizures: toward a potential diagnostic biomarker?. *Clinical EEG and neuroscience*, 46(1), 16–25. <https://doi.org/10.1177/1550059414567739>
  20. Reuber, M., Baker, G. A., Gill, R., Smith, D. F., & Chadwick, D. W. (2004). Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death. *Neurology*, 62(5), 834–835. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000113755.11398.90>
  21. Scévola L, Wolfzun C, Sarudiansky M, Pico MMA, Ponieman M, Stivala EG, Korman G, Kochen S, D'Alessio L. Psychiatric disorders, depression and quality of life in patients with psychogenic non-epileptic seizures and drug resistant epilepsy living in Argentina. *Seizure*. 2021 Sep 10;92:174-181. doi: 10.1016/j.seizure.2021.09.004. Epub ahead of print. PMID: 34536854.
  22. Schwabe, M., Howell, S. J., & Reuber, M. (2007). Differential diagnosis of seizure disorders: a conversation analytic approach. *Social science & medicine* (1982), 65(4), 712–724. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2007.03.045>
  23. Schwabe, M., Reuber, M., Schöndienst, M., & Gülich, E. (2008). Listening to people with seizures: how can linguistic analysis help in the differential diagnosis of seizure disorders?. *Communication & medicine*, 5(1), 59–72. <https://doi.org/10.1558/cam.v5i1.59>
  24. Thompson, A.W., Hantke, N., Phatak, V. and Chaytor, N. (2010), The Personality Assessment Inventory as a tool for diagnosing psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 51: 161-164. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02151.x>
  25. Willment, K., Hill, M., Baslet, G., & Loring, D. W. (2015). Cognitive impairment and evaluation in psychogenic nonepileptic seizures: an integrated cognitive-emotional approach. *Clinical EEG and neuroscience*, 46(1), 42–53. <https://doi.org/10.1177/1550059414566881>
  26. World Health Organization (2019). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (11th ed.). <https://icd.who.int/>
  27. World Health Organization(WHO). (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders*. World Health Organization.

## Будьте в курсе трендов российской эпилептологии

на сайте [Nevrodoctor.ru!](https://nevrodoctor.ru)

Вас ждут:



Обзоры научных публикаций



Вебинары с ведущими российскими  
специалистами в области эпилептологии,  
неврологии, психиатрии



Мнения экспертов по ключевым вопросам  
терапии эпилепсии



Интерактивный инструмент оценки  
лекарственного взаимодействия



Справочник по эпилепсии у женщин



# ВРЕМЯ СУТОК НАНЕСЕНИЯ УДАРА ВЛИЯЕТ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ НЕМЕДЛЕННЫХ СУДОРОГ И ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ КОРТИКОСТЕРОНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

И. Г. Комольцев<sup>1,2</sup>, С. О. Франкевич<sup>1,2</sup>, Н. И. Широбокова<sup>1</sup>, А. А. Волкова<sup>1</sup>,  
Д. А. Башкатова<sup>1</sup>, Д. В. Шальнева<sup>1</sup>, П. А. Кострюков<sup>1</sup>, О. Ю. Салып<sup>1</sup>,  
М. Р. Новикова<sup>1</sup>, Н. В. Гуляева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,  
Москва, Россия

<sup>2</sup> — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева  
ДЗМ, Москва, Россия

## Введение

Травма головного мозга является распространенной причиной смерти и инвалидности людей всех возрастов и слоев населения [1, 2]. В то время как смертность в результате ЧМТ снизилась с 50% до 25% за последние 30 лет, поздние тяжелые неврологические и психиатрические расстройства становятся распространенным осложнением [3]. Посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) — тяжелое осложнение черепно-мозговой травмы (ЧМТ), встречается у 10–20% пациентов [4]. Показано, что ранние судорожные приступы повышают вероятность развития ПТЭ [5]. Предположительно, эффекты глюкокортикостероидов (ГКС) имеют решающее значение в развитии дистантного повреждения гиппокампа, и критически определяются конкретными аспектами их воздействия [6]. Согласно нашим ранее опубликованным данным, длительные немедленные судороги приводят к увеличению уровня кортикостерона (КС) в остром периоде ЧМТ у крыс [7]. Нами также было показано, что уровень КС в остром периоде ЧМТ влияет на выраженность дистантного повреждения гиппокампа [7].

Хорошо известно, что уровень кортизола у человека и кортикостерона у крыс в течение суточного цикла изменяется в широком диапазоне [8]. ГКС оказывают модулирующие эффекты на возбудимость нейронов, потенцирует эксайтотоксическое повреждение [9, 10] и повышают восприимчивость к судорогам [11]. Геномные локусы связывания ГКС-рецепторов насчитывают сотни участков ДНК, которые активно изменяются в течение суточного цикла [12]. Нейрональные регуляторы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), играющей важную роль в развитии стрессовых реакций, имеют множественные связи с центрами циркадных ритмов в гипоталамусе [13]. Высокий уровень ГКС и предшествующий стресс усугубляют повреждение гиппокампа после инсультов мозга у людей [14] и крыс [15]. В эксперименте также показано, что моделирование иммобилизационного стресса у крыс в течение 15 минут в утренние часы приводит к более выраженному ответу на стресс (уровню

АКТГ, КС, цАМФ и др.) [16]. Таким образом можно предположить, что время суток при моделировании ЧМТ будет влиять на выраженность стресса (уровень КС) в остром периоде ЧМТ и выраженности немедленных судорог, как показателя возбудимости нейронов.

### **Цель исследования**

Выявить влияние времени нанесения латерального гидродинамического удара у крыс на развитие немедленных спровоцированных судорог и повышение уровня КС в остром периоде ЧМТ.

### **Материалы и методы**

#### ***Животные***

Исследование проведено на 85 самцах крыс линии Вистар в возрасте 6 месяцев и весом около 380 г. Животных содержали в виварии в стандартных условиях, со свободным доступом к пище и воде.

#### ***Экспериментальные группы***

Животные были разделены на три группы: у 36 крыс после трепанации черепа наносился латеральный гидродинамический удар (ЛГУ), 40 крыс составляли группу ложнооперированных (ЛО), и 9 животных — интактную контрольную группу. Животных выводили из эксперимента на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки (17, 17, 19 и 23 крысы, соответственно) для биохимического анализа. Контрольная группа состояла из 9 животных.

#### ***Нанесение ЧМТ и регистрация немедленных судорог***

Трепанацию черепа проводили под изофлураном 1–3%. Диаметр отверстия в правой теменной кости составлял 3 мм. Отверстие располагалось на 3 мм каудальнее брегмы и на 3 мм латеральные срединной линии. Визуально оценивалась интактность твердой мозговой оболочки, животные с повреждениями исключались из эксперимента. Наконечник типа Люэр—Лок приклеивали к месту краниотомии цианоакрилатным клеем с последующей фиксацией зубным цементом. Животных после операции извлекали из стереотаксиса и помещали в квадратную пенопластовую коробку со стороной 60 см и высотой 40 см, для защиты крысы от дополнительной травмы во время острых судорог после нанесения ЛГУ. После выхода из наркоза крыс подключали к аппарату для нанесения ЛГУ (Fluid Percussion Device with a PC-Based Pressure Measurement Unit, Model FP302) с помощью 80-сантиметровой поливинилхлоридной трубки диаметром 3 мм. Сила удара составляла  $3,03 \pm 0,03$  атм. В течение последующих периодов немедленного приступа и восстановления рефлексов животных тестировали, как описано ниже. Были сделаны видеозаписи момента травмы, непосредственных острых приступов, вызванных травмой, и последующего периода восста-

новления. После ЧМТ животных возвращали в домашние клетки. Критериями исключения были неудачная операция, повреждение твердой мозговой оболочки, наличие клея на твердой мозговой оболочке.

### ***Анализ немедленных судорог***

Был проведен визуальный анализ всех полученных записей. Каждая запись была разделена на периоды, соответствующие элементам немедленных судорог. Измеряли длительность этих периодов и анализировали последовательность элементов судорог. Отмечали, начался ли приступ с серии прыжков и фиксировали латерализацию этих прыжков; измеряли общую продолжительность эпизода судорог, продолжительность и латерализацию побужки, продолжительность клонических и тонических элементов судорог и судороги хвоста, латерализацию клонических судорог. Регистрировали продолжительность апноэ, диспноэ и гипопноэ, отмечали признаки цианоза конечностей. Регистрировали длительность восстановления вестибуло-спинального рефлекса и способности крыс сохранять позу. Проверяли реакцию чувствительности хвоста на болевое раздражение (путем защемления кончика хвоста крысы). При тестировании вестибуло-спинального рефлекса наклоняли животных вправо и влево. Отмечали восстановление правого или левого вестибуло-спинального рефлекса, если крысе удавалось вернуться в исходное положение.

### ***Биохимический анализ***

Животных выводили путём быстрой декапитации, собирали декапитационную кровь и центрифугировали при 1500g и 40°C в течение 15 мин для получения сыворотки. Сыворотку крови использовали для определения уровня кортикостерона методом иммуноферментного анализа (ИФА). Аликвоты супернатантов хранили при температуре -80°C. Для измерения уровня кортикостерона в сыворотке крови использовали наборы для иммуноферментного анализа (Corticosterone ELISA, DRG, Germany), которые определяли как свободный, так и связанный кортикостерон с помощью метода конкурентного ИФА.

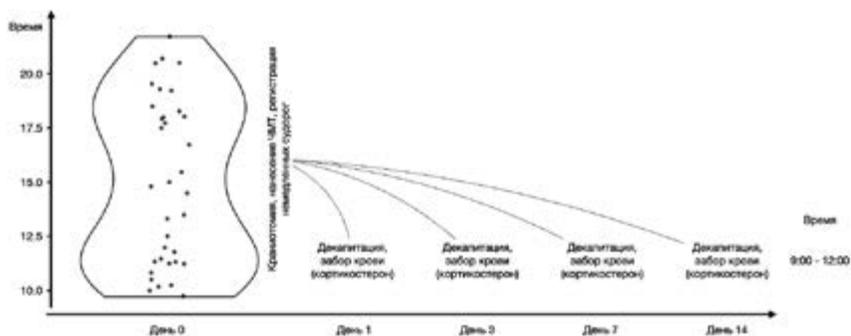


Рис. 1. Схема эксперимента. В левой части схемы представлено распределение животных с ЧМТ по времени нанесения ЧМТ (ось ординат соответствует времени нанесения ЧМТ). Животных выводили из эксперимента на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки после ЛГУ. Операции и нанесение ЧМТ проводили с 9:00 до 22:00. Время декапитации было строго определено — с 10:00 до 12:00, что соответствовало низкому суточному уровню КС

### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA 12 (StatSoft, Оклахома, Талса, США) и Jamovi 1.6 (Сидней, Австралия). Визуализация и корреляционный анализ были выполнены с использованием программы Prism 8 (GraphPad, Калифорния, Сан-Диего, США). Для оценки нормальности распределений использовали тест Шапиро — Уилка. Тест Манна — Уитни применялся для сравнения независимых переменных (ЛО против ЧМТ). Корреляционный анализ проводили методом Спирмена. Кластерный анализ проводили с использованием метода К-средних на 2 группы и последующим их сравнением непараметрическим тестом Манна — Уитни. Для сравнения долей животных с наличием или отсутствием элементов немедленных судорог использовали двунаправленный точный тест Фишера. Все данные представлены в виде  $M \pm SEM$  (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего).

## Результаты

### Повышение уровня кортикостерона в крови и гиппокампе

Как нами было опубликовано ранее по материалам данного эксперимента [7], на 1-й день после ЧМТ повышение КС в крови наблюдалось у некоторых животных, но повышение не было статистически значимым (рис. 2А). При сравнении с крысами группы ЛО, на 3-й день после ЧМТ КС одновременно повышался в крови ( $543,9 \pm 118,1$  нг/мл против  $964,1 \pm 108,0$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), в ипсилатеральном и контралатеральном гиппокампе ( $23,0 \pm 4,0$  нг/мл против  $40,7 \pm 6,0$  нг/мл,  $p < 0,05$ , и  $22,4 \pm 3,2$  нг/мл против  $34,0 \pm 5,7$  нг/мл,  $p < 0,05$ ,

соответственно). Уровень КС в крови коррелировал с его уровнем в ипси- ( $r = 0,66, p < 0,001$ ) и контралатеральном гиппокампе ( $r = 0,68, p < 0,005$ ).

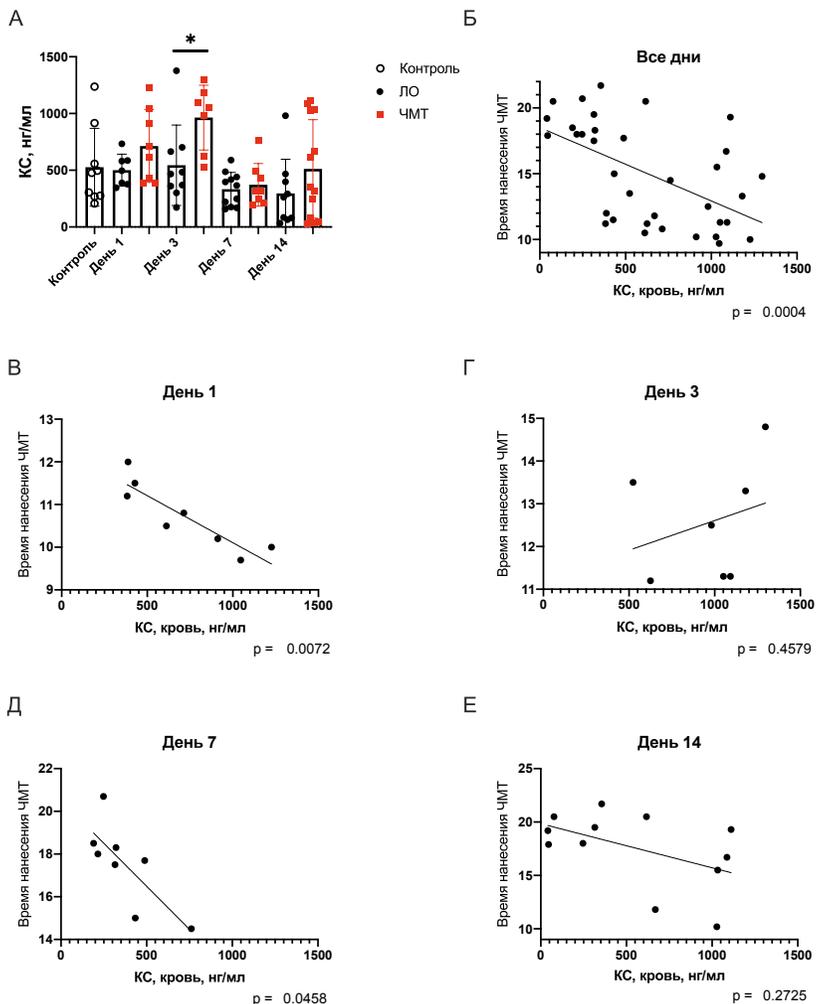


Рис. 2. Зависимость уровня КС в декапитационной крови от времени нанесения ЧМТ. А — Уровни КС на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е дни после ЧМТ. Б — Корреляция времени нанесения ЧМТ и уровня КС в декапитационной крови (при включении в анализ всех животных с ЧМТ). В — Е — Корреляция времени нанесения ЧМТ и уровня КС в декапитационной крови на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки, соответственно. \* —  $p < 0,05$ , тест Манна — Уитни

### Корреляция времени нанесения ЧМТ и уровня кортикостерона в остром периоде ЧМТ

Гистограммы распределения времени нанесения ЛГУ и концентрации КС имели два максимума — на высоких и низких значениях, и тип распределение обоих показателей были отличны от нормального (тест Шапиро–Уилка,  $p < 0,01$ ).

Нами было установлено, что время нанесения ЧМТ коррелировало с повышением уровня КС при декапитации (при включении в анализ всех животных,  $r = -0,56$ ,  $p = 0,0004$ , корреляция Спирмена) (рис. 2Б). При анализе уровня КС в крови при декапитации через 1, 3, 7 и 14 суток после ЧМТ (рис. 2 В — Е), он на 1-е сутки ( $r = 0,88$ ,  $p = 0,007$ ) и 7-е сутки ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ) достоверно коррелировал со временем нанесения ЧМТ. Таким образом чем раньше в течение 0 дня эксперимента проводили ЛГУ, тем выше был уровень КС в остром периоде ЧМТ (в утренние часы с базальным низким уровнем КС).

### Выделение групп крыс с нанесением ЧМТ в разное время суток

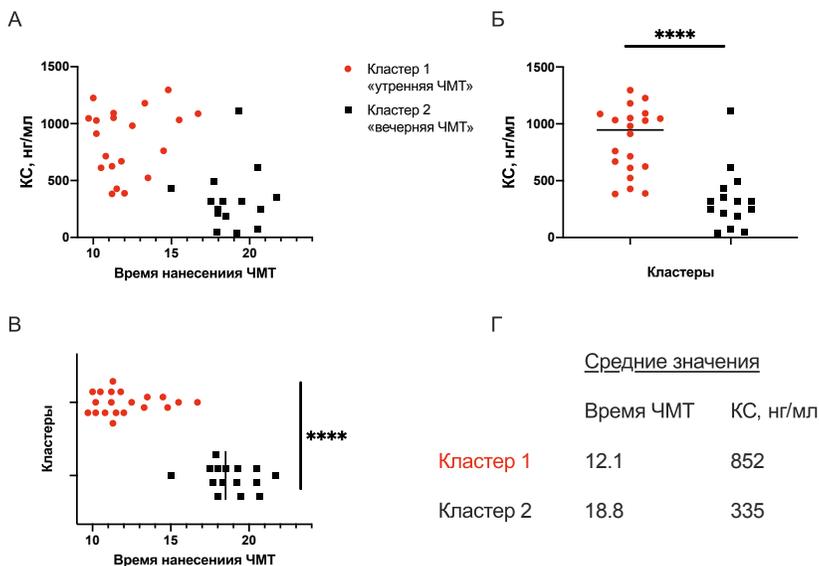


Рис. 3. Кластерный анализ: группы крыс с ЛГУ в утренние и вечерние часы. А –разделение крыс по уровню КС в декапитационной крови и времени нанесения ЧМТ на два кластера. Б — Сравнение уровня КС в декапитационной крови у крыс кластера 1 и 2. В — Сравнение времени нанесения у крыс кластера 1 и 2. Г — средние значения времени нанесения ЧМТ и уровня КС в декапитационной крови у крыс кластеров 1 и 2

Далее, мы провели кластерный анализ методом К-средних для разделения крыс на две более однородные группы и их сравнения. По времени нанесения ЧМТ и уровню КС в остром периоде ЧМТ крысы достоверно разделились на два кластера:

Кластер 1,  $n = 20$  (57% животных) с ЛГУ в утренние часы (около 12:00) и высоким уровнем КС при декапитации (852 нг/мл) — «утренняя ЧМТ»;

Кластер 2,  $n = 15$  (43% крыс) с ЛГУ в вечерние часы (около 19:00) и более низким уровнем КС при декапитации (335 нг/мл) — «вечерняя ЧМТ».

При сравнении этих двух кластеров достоверно отличались среднее время нанесения ЧМТ ( $12,2 \pm 0,4$  против  $18,8 \pm 0,4$  часов,  $p < 0,05$ ) и средний уровень КС ( $852 \pm 65$  нг/мл против  $335 \pm 69$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) (рис. 3).

### Семиология немедленных приступов зависела от времени нанесения ЧМТ

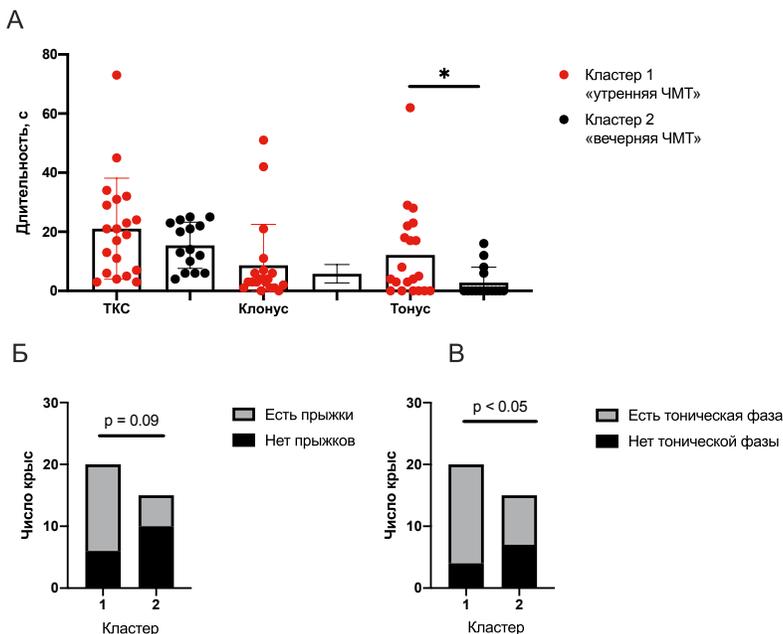


Рис. 4. Сравнение семиологии немедленных судорожных приступов у крыс с ЛГУ в утренние и вечерние часы.

А — Общая длительность судорожного приступа, а также её тонических и клонических элементов. Длительность тонических судорог была выше у крыс с ЛГУ в утренние часы. Б — представленность прыжков у крыс с ЛГУ в утренние и вечерние часы. В — представленность тонических судорог у крыс с ЛГУ в утренние и вечерние часы

Мы провели сравнение длительности немедленных судорог для ЛГУ, нанесённого в утренние и вечерние часы. Характеристики немедленных судорог опубликованы нами ранее [7], но подобного анализа в соответствии с временем нанесения ЛГУ мы не проводили. Длительность тонических приступов была выше для крыс кластера 1, «утренняя ЧМТ» ( $12 \pm 3$  с против  $3 \pm 1$  с) при сравнении с группой крыс с «вечерней ЧМТ». Кроме того, у крыс с «утренней ЧМТ» при сравнении с «вечерней ЧМТ» доля крыс с наличием конкретных элементов судорог также отличалась. Представленность тонических приступов была выше (14 из 19 против 6 из 16,  $p < 0,05$ ), а доля крыс с наличием прыжков во время начала приступов отличалась на уровне статистической тенденции (16 из 24 против 4 из 11,  $p = 0,09$ ).

### Обсуждение

Уровень ГКС в течение суток у животных и человека изменяется в широком диапазоне [8]. Результаты данного исследования впервые демонстрируют, что время нанесения ЛГУ у крыс является одним из факторов, определяющим уровень кортикостерона в остром периоде ЧМТ, а характер немедленных судорог изменяется в зависимости от времени суток при моделировании травмы.

Нарушения в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) являются одним из предположительных механизмов развития поздних осложнений ЧМТ, таких как тревожно-депрессивные расстройства и ПТЭ. Кортикостерон (аналог человеческого кортизола у животных) имеет сложное влияние на процессы нейровоспаления, усиливает эксайтотоксичность и способен модулировать возбудимость нейронов в головном мозге [9, 10].

#### ***Нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов с ЧМТ***

Клинические исследования уровня кортизола в остром периоде ЧМТ ограничены. Показано, что уровень кортизола после ЧМТ может быть как понижен [17], так и повышен [18]. ЧМТ, как острый физиологический стресс, приводит к повышению уровня кортизола у пациентов с ЧМТ при сохранной функции ГГНО. Однако, у некоторых пациентов с ЧМТ развивается дисфункция переднего или заднего отделов гипофиза, что, в свою очередь, приводит ко вторичному гипокортицизму (снижению уровня кортизола вследствие снижения выработки аденокортикотропного гормона гипофиза, АКТГ). В исследовании [19] показано, что при стимуляции выработки АКТГ и кортизола при помощи введения глюкагона у пациентов с ЧМТ может быть нормальный или сниженный ответ на тест; у пациентов со сниженным ответом базальный уровень кортизола после ЧМТ был понижен, а у пациентов с нормальным ответом — повышен. Факторами риска надпочечниковой недостаточности и снижения уровня кортизола в остром периоде ЧМТ являются переломы основания

череп, гипотензия и использование пропифола [20]. В целом, признаки более лёгких ЧМТ — отсутствие амнезии и больший балл по ШКГ (более лёгкие травмы) — ассоциированы с более высоким уровнем кортизола [21]. Кроме того, динамика уровня кортизола в первые недели после ЧМТ зависит и от исходного уровня активации ГНУ. Показано, что у пациентов, перенёсших стрессовые события до травмы головного мозга, при сравнении с пациентами без стресса перед ЧМТ, уровень кортизола достоверно снижался, а не повышался, как происходит у пациентов без предшествующего стресса.

### ***Роль кортикостерона в развитии дистантного повреждения гиппокампа***

Во время реакции на стресс глюкокортикостероиды (ГКС) связываются со своими рецепторами и модулируют функцию гиппокампа, влияя на многочисленные сигнальные и метаболические системы [22]. Предположительно, эффекты ГКС в гиппокампе имеют решающее значение в развитии двустороннего повреждения гиппокампа, в том числе при ЧМТ. Хорошо известно, что ГКС регулируют поведенческую реакцию на стресс, и их рецепторы широко экспрессируются в гиппокампе. Эффекты ГКС критически определяются конкретными аспектами их воздействия ГКС [6]. Функции ГКС в гиппокампе опосредуются высокоаффинными минералокортикоидными и низкоаффинными глюкокортикоидными рецепторами, последние активируются высокими уровнями ГКС. Существуют два типа этих рецепторов: цитоплазматические/ядерные рецепторы, связанные с медленным геномным действием, и негеномные мембраносвязанные рецепторы, быстро изменяющие возбуждающую нейромедиацию [23]. Геномные локусы связывания этих двух типов рецепторов насчитывают сотни участков ДНК, которые частично перекрываются, активно изменяются в течение суточного цикла и особенно — под действием острого стресса [12]. В основном геномные эффекты связаны с процессами адаптации, синаптической и нейропластичности. ГКС также дозозависимо влияют на возбудимость нейронов: глутаматергическая синаптическая передача усиливается низкими дозами ГКС, действующими на мембранные минералокортикоидные рецепторы (быстрая реакция на стресс), и снижается более высокими дозами, действующими на глюкокортикоидные рецепторы (восстановление после стрессовой ситуации) [23, 24].

ГКС регулируют возбудимость нейронов, нейровоспаление и могут играть ключевую роль в чувствительности гиппокампа к первоначальному эксайтотоксическому повреждению и дальнейшей вторичной гибели нейронов [9]. Влияние ГКС на судороги у крыс реализуется через модуляцию возбудимости и повышение восприимчивости к судорогам [11]. Показано также, что кортикотропин-релизинг фактор у крыс с ЧМТ непосредственно способен повышать возбудимость амигдалы и гиппокампа, и приводить к появлению

патологических высокочастотных осцилляций [25]. Кроме того, ГКС повышают уязвимость нейронов к эксайтотоксичности [10]. Механизмы этих эффектов ГКС включают подавление транспорта глюкозы, обратного захвата глутамата астроцитами, изменение гомеостаза  $Ca^{2+}$  и подавление продукции нейротрофических факторов [26, 27]. ГКС проявляют либо про-, либо противовоспалительные свойства в зависимости от степени и продолжительности воздействия, внешних факторов, предшествующих ЧМТ, и характеристик травмы [6, 28, 29]. Важно отметить, что повышенный уровень ГКС перед провоспалительным стимулом оказывает дополнительный провоспалительный эффект [30]. Это подтверждается и тем фактом, что высокий начальный уровень ГКС и предшествующий стресс усугубляют повреждение гиппокампа после инсультов мозга у людей [14] и крыс [15].

Опираясь на данные фундаментальных исследований, можно предполагать, что изменённый физиологический ответ на острый стресс может лежать в основе долговременных последствий ЧМТ, однако, убедительные клинические исследования в этой области на данный момент отсутствуют. Многие клинические исследования показали, что противоэпилептическое лечение, влияющее на эпилептиформную активность в раннем периоде травмы, не предотвращает развитие ПТЭ [31, 32]. Разработка новых способов влияния на ГНО для предотвращения долговременных последствий ЧМТ является перспективным направлением в этой области.

### **Ограничения исследования**

В данном эксперименте время забора крови на уровень кортикостерона было выбрано 10:00–12:00 (низкий базальный уровень кортикостерона у крыс как преимущественно ночных животных). Из-за необходимости строгого соблюдения времени от ЧМТ до биохимического анализа на более ранних сроках после ЧМТ, животные из каждого «временного» кластера оказались неравномерно распределены по дням вывода их из эксперимента. Как видно из таблицы 1, все крысы, выведенные на 1-й и 3-й дни после ЧМТ попадали в кластер 1 («утренняя» ЧМТ), а большинство крыс, выведенных из эксперимента на 7-й день после ЧМТ, пришлось на кластер 2 («вечерняя ЧМТ»). Данная неравномерность включения крыс в кластеры может иметь некоторый вклад в выявленные различия по уровню кортикостерона между кластерами. Тем не менее, корреляции уровня КС и времени нанесения ЧМТ, представленные на рисунке 1, наблюдались в разные дни независимо друг от друга, а взаимосвязь семиологии острых судорог и времени нанесения ЧМТ вовсе никак не зависела от сроков вывода крыс из эксперимента.

**Таблица 1. Распределение числа крыс кластеров 1 и 2 по дням выведения из эксперимента**

Кластер	День 1	День 3	День 7	День 14	Сумма
1 (утренняя ЧМТ)	8	7	1	4	20
2 (вечерняя ЧМТ)	0	0	7	8	15
Сумма	8	7	8	12	35

Точный тест Фишера,  $p = 0,000131$

### **Выводы**

Время нанесения ЧМТ является значимым фактором, влияющим на повышение уровня КС в остром периоде ЧМТ: чем раньше проводили ЛГУ, тем выше был уровень КС у крыс в декапитационной крови. У крыс при нанесении ЛГУ в утренние часы длительность тонических судорог, а также представленность тонических судорог и прыжков были выше.

Работа поддержана грантом Российского Фонда Фундаментальных Исследований № 19-015-00258.

## Литература

1. Capizzi A., Woo J., Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury // *Med. Clin. North Am.* 2020. Vol. 104, № 2. P. 213–238.
2. Roozenbeek B., Maas A.I.R., Menon D.K. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury // *Nat. Rev. Neurol.* 2013. Vol. 9, № 4. P. 231–236.
3. Lu J. et al. Mortality from traumatic brain injury // *Acta Neurochirurgica, Supplementum.* 2005. № 95. P. 281–285.
4. Annegers J.F. et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338, № 1. P. 20–24.
5. Pagni C.A., Zenga F. Posttraumatic epilepsy with special emphasis on prophylaxis and prevention // *Acta Neurochirurgica, Supplementum.* 2005. Vol. 93, № 93. P. 27–34.
6. Sorrells S.F. et al. The Stressed CNS: When Glucocorticoids Aggravate Inflammation // *Neuron.* 2009. Vol. 64, № 1. P. 33–39.
7. Komoltsev I.G. et al. Neuroinflammation and Neuronal Loss in the Hippocampus Are Associated with Immediate Posttraumatic Seizures and Corticosterone Elevation in Rats // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 11. P. 5883.
8. Atkinson H.C., Waddell B.J. Circadian Variation in Basal Plasma Corticosterone and Adrenocorticotropin in the Rat: Sexual Dimorphism and Changes across the Estrous Cycle // *Endocrinology.* 1997. Vol. 138, № 9. P. 3842–3848.
9. de Kloet E. R. et al. Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation // *Front. Neuroendocrinol.* 2018. Vol. 49. P. 124–145.
10. Sorrells S.F. et al. Glucocorticoids Increase Excitotoxic Injury and Inflammation in the Hippocampus of Adult Male Rats // *Neuroendocrinology.* 2014. Vol. 100, № 2–3. P. 129–140.
11. Roberts A.J., Donald Keith L. Corticosteroids enhance convulsion susceptibility via central mineralocorticoid receptors // *Psychoneuroendocrinology.* 1995. Vol. 20, № 8. P. 891–902.
12. Mifsud K.R. et al. Distinct regulation of hippocampal neuroplasticity and ciliary genes by corticosteroid receptors // *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12, № 1. P. 4737.
13. Koch C.E. et al. Interaction between circadian rhythms and stress // *Neurobiol. Stress.* 2017. Vol. 6. P. 57–67.
14. Ben Assayag E. et al. High hair cortisol concentrations predict worse cognitive outcome after stroke: Results from the TABASCO prospective cohort study // *Psychoneuroendocrinology.* 2017. Vol. 82. P. 133–139.

15. Kwon S.K.C. et al. Stress and traumatic brain injury: A behavioral, proteomics, and histological study // *Front. Neurol.* 2011.
16. Kant J., Mougey E. H., Meyerhoff J. L. Diurnal Variation in Neuroendocrine Response to Stress in Rats: Plasma ACTH,  $\beta$ -Endorphin,  $\beta$ -LPH, Corticosterone, Prolactin and Pituitary Cyclic AMP Responses // *Neuroendocrinology.* 1986. Vol. 43, № 3. P. 383–390.
17. Kusmenkov T. et al. Initial free cortisol dynamics following blunt multiple trauma and traumatic brain injury: A clinical study // *J. Int. Med. Res.* 2019. Vol. 47, № 3. P. 1185–1194.
18. Kakati A. et al. Endocrine dysfunction following traumatic brain injury in acute stage // *Indian J. Neurotrauma.* Elsevier Ltd, 2013. Vol. 10, № 2. P. 92–96.
19. Agha A. et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2004. Vol. 60, № 5. P. 584–591.
20. Bensalah M. et al. Cortisol evaluation during the acute phase of traumatic brain injury-A prospective study // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2018. Vol. 88, № 5. P. 627–636.
21. Tanriverdi F. et al. Pituitary Dysfunction After Traumatic Brain Injury: A Clinical and Pathophysiological Approach // *Endocr. Rev.* 2015. Vol. 36, № 3. P. 305–342.
22. Gulyaeva N. V. Ventral hippocampus, Stress and Psychopathology: Translational implications // *Neurochem. J.* 2015. Vol. 9, № 2. P. 85–94.
23. Prager E.M., Johnson L. R. Stress at the Synapse: Signal Transduction Mechanisms of Adrenal Steroids at Neuronal Membranes // *Sci. Signal.* 2009. Vol. 2, № 86. P. re5-re5.
24. Gulyaeva N. V. Glucocorticoid regulation of the glutamatergic synapse: Mechanisms of stress-dependent neuroplasticity // *Russ. Fiziol. Zhurnal im. I. M. Sechenova (Sechenov Physiol. Journal).* 2021. Vol. 107. P. 518–523.
25. Narla C. et al. CRF Mediates Stress-Induced Pathophysiological High-Frequency Oscillations in Traumatic Brain Injury // *eneuro.* 2019. Vol. 6, № 2. P. ENEURO.0334–18.2019.
26. Mattson M. P. Excitotoxicity // *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology.* Elsevier, 2019. P. 125–134.
27. Virgin C.E. et al. Glucocorticoids Inhibit Glucose Transport and Glutamate Uptake in Hippocampal Astrocytes: Implications for Glucocorticoid Neurotoxicity // *J. Neurochem.* 1991. Vol. 57, № 4. P. 1422–1428.
28. Bolshakov A.P. et al. Glucocorticoids: Dr. Jekyll and Mr. Hyde of Hippocampal Neuroinflammation // *Biochem.* 2021. Vol. 86, № 2. P. 156–167.
29. Gulyaeva N. V. Functional Neurochemistry of the Ventral and Dorsal

- Hippocampus: Stress, Depression, Dementia and Remote Hippocampal Damage // *Neurochem. Res.* Springer US, 2019. Vol. 44, № 6. P. 1306–1322.
30. Frank M.G. et al. Prior exposure to glucocorticoids sensitizes the neuroinflammatory and peripheral inflammatory responses to *E. coli* lipopolysaccharide // *Brain. Behav. Immun.* 2010. Vol. 24, № 1. P. 19–30.
  31. Piccenna L., Shears G., O'Brien T. J. Management of post-traumatic epilepsy: An evidence review over the last 5 years and future directions // *Epilepsia Open.* 2017. Vol. 2, № 2. P. 123–144.
  32. Christensen J. The Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy // *Semin. Neurol.* 2015. Vol. 35, № 03. P. 218–222.

Меньше мигрени.  
Больше радостных  
моментов!

**АДЖОВИ**

фреманезумаб  
раствор для подкожного  
введения, 150 мг/мл



**АДЖОВИ** – первый в России таргетный препарат, созданный специально для профилактики мигрени<sup>1-3,\*</sup>

- ✓ **100% освобождение от приступов у каждого пятого пациента с эпизодической мигренью, по данным исследовани HALO<sup>4</sup>**
- ✓ **У 2/3 пациентов с эпизодической мигренью сократилось количество дней с мигренью в два и более раза<sup>4,\*\*</sup>**
- ✓ **Около половины пациентов с эпизодической мигренью достигли двукратного сокращения дней с мигренью за 1 неделю лечения<sup>5-8,\*\*</sup>**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата. Регистрационный номер: ЛП-006070 от 04.02.2020. Торговое наименование препарата: Аджови. Международное непатентованное наименование: Фреманезумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Показания к применению: Профилактическое лечение мигрени у взрослых, имеющих 4 и более дней с мигренью в месяц. Способ применения и дозы: Терапию следует начинать под руководством врача, имеющего опыт в диагностике и лечении мигрени. Препарат назначается пациентам, имеющим 4 и более дней с мигренью в месяц. Доступны два режима дозирования: 1) 1 раз в месяц: один, предварительно заполненный раствором препарата, шприц для инъекций (225 мг) или 2) 1 раз в три месяца: три, предварительно заполненных раствором препарата, шприца для инъекций (675 мг), которые вводятся посредством трех последовательных инъекций. (Полную информацию см. в инструкции по применению). Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Возраст до 18 лет. Побочное действие: боль, утолщение, эритема; зуд и др. (полную информацию о побочном действии см. в инструкции по применению). С осторожностью: Пациенты с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. АЖО-РУ-NP-00006-DOC

\* Аджови (фреманезумаб) впервые в России зарегистрированное анти-CGRP –моноклональное антитело. ЛП-006070 от 04.02.2020

\*\* Согласно данным клинического исследования HALO<sup>3-6</sup>

1. Номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения Аджови (Фреманезумаб): ЛП-006070 от 04.02.2020. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аджови. 3. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine. Expert Opin Biol Ther. 2019 Aug;19(8):763-771. doi: 10.1080/14712598.2019.1627323. 4. Newman LC et al. Long-Term Impact of Fremanezumab on Response Rates: Results of a 1-year Study. Presented at The 13th European Headache Federation (EHF) Congress, Athens, Greece, June 2019 (e-Poster 010). <https://www.ehf2019.com/e-posters>. 5. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017;377:2113–2122. 6. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999–2008. 7. Yeung Paul P, et al. Early Onset of Action With Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine. Presented at the 11th European Headache Federation (EHF) Congress, Rome, Italy, December 1–3, 2017 (P114). 8. Yeung Paul P, et al. Early Onset of Action of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. Presented at the 11th European Headache Federation (EHF) Congress, Rome, Italy, December 1–3, 2017 (P53).

За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 644-22-34, звонок по Москве бесплатный, из других городов – платный. Факс: +7 495 644-22-35. E-mail: info@teva.ru.

Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. АЖО-РУ-00011-ДОК. На правах рекламы.

**25** ЛЕТ  
ОТКРЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТИ

**teva**

## **ЧАСТЬ II**

---

### **ГЛАВА I**

## **ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ И ИНСУЛЬТ**

## НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЭНОЛАЗА, ГЛИАЛЬНЫЙ ФИБРИЛЛЯРНЫЙ КИСЛЫЙ БЕЛОК И NR2-АНТИТЕЛА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А. Д. Чайковская<sup>1</sup>, М. П. Топузова<sup>1</sup>, Е. Б. Панина<sup>1</sup>, Т. В. Вавилова<sup>1</sup>,  
К. В. Симаков<sup>1</sup>, Т. В. Сергеева<sup>2</sup>, Т. М. Алексеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> — Санкт-Петербургское ГБУЗ Городская больница  
Святой преподобной мученицы Елизаветы, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Инсульт продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. Исход такого заболевания во многом зависит от того, насколько быстро и точно был поставлен верный диагноз и назначено соответствующее лечение и маршрутизация пациента. Ведется поиск возможного усовершенствования диагностики инсульта, и решением данной проблемы может стать определение уровней сывороточных биомаркеров — веществ, способных отражать повреждение мозга. Этот метод лабораторной диагностики является относительно малоинвазивным, быстрым и недорогим, и в перспективе может дать дополнительные данные, которые позволили бы уточнить наличие инсульта, его вариант и подтип, обеспечить мониторинг в динамике, предположить краткосрочный исход заболевания и на основании всех имеющихся данных способствовать индивидуализированному подходу к лечению пациента с инсультом.

В данной работе проанализированы значения трех биомаркеров инсульта: нейронспецифическая энолаза (НСЭ), глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ) и антитела к NR2-субъединице NMDA-рецептора (NR2-антитела). НСЭ выделяется в кровь при гибели нейронов и отражает степень повреждения ткани мозга, уровни и сроки повышения ГФКБ значимо различаются в случаях ишемического и геморрагического инсульта, а NR2-антитела, являясь специфичными для ишемического повреждения, могут быть полезны для дифференциальной диагностики в сложных случаях.

Целью исследования было уточнить значения вышеуказанных биомаркеров в остром периоде ишемического инсульта (ИИ), оценить их взаимосвязь с объемом очага, подтипом инсульта, тяжестью неврологического дефицита и краткосрочным исходом, а также сравнить эффективность применения биомаркеров по отдельности и в виде панели.

**Материалы и методы.** В качестве основной группы было обследовано 63 пациента в остром периоде ИИ. Диагноз был подтвержден клинически и нейровизуализационно. В качестве групп сравнения был обследован 31 пациент

(11 пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) и 20 здоровых добровольцев (ЗД)). Образцы крови для определения уровней биомаркеров у пациентов с ИИ были получены дважды: в первые 72 часа от развития симптомов (точка 1) и на 10–14-й день заболевания (точка 2). У пациентов с ХИМ и у ЗД образцы крови были получены один раз. Тяжесть неврологических нарушений у пациентов с ИИ оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), краткосрочный результат по модифицированной шкале Rankin (mRS) и индексу повседневной активности и независимости жизнедеятельности Barthel также в точках 1 и 2. Подтипы ИИ определяли согласно классификации TOAST. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 и IBM SPSS Statistics 21. Результаты представлены в виде среднего значения  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В основной группе концентрация НСЭ в точке 1 значительно превышала референсные значения (16,3 нг/мл) и значимо уменьшалась в динамике ( $29,2 \pm 3,9 \rightarrow 17,5 \pm 0,9$ ;  $p = 0,003$ ) к 10–14-му дню. ГФКБ в точке 1 также был обнаружен в значительном количестве, в 44,4% случаев превышая пороговое значение (0,25 нг/мл), и уменьшался в динамике, снижаясь до порогового уровня ( $0,39 \pm 0,1 \rightarrow 0,26 \pm 0,005$ ;  $p = 0,034$ ). Среднее количество NR2-антител в первые 72 часа референсных значений (2,0 нг/мл) в общей выборке не превысило  $1,06 \pm 0,2$ , в динамике к 10–14-му дню было отмечено некоторое увеличение данного показателя ( $1,2 \pm 0,2$ ;  $p = 0,293$ ).

Количество НСЭ в группе ХИМ было ниже, чем в основной группе в точке 1, однако уровень значимости достигнут не был ( $20,50 \pm 2,9$  нг/мл,  $p = 0,447$ ). В группе ЗД уровень НСЭ ( $15,47 \pm 1,4$  нг/мл) был значимо ниже, чем в группе ИИ в точке 1 ( $15,47 \pm 1,4$  нг/мл,  $p = 0,002$ ). ГФКБ в группе ХИМ составил  $0,39 \pm 0,1$ , что ниже, чем в группе ИИ в точке 1 ( $p = 0,035$ ). В группе ЗД уровень ГФКБ ( $0,27 \pm 0,003$  нг/мл) значимо отличался от такового в группе с ИИ в точке 1 ( $p = 0,0006$ ). Уровни ГФКБ в группах ХИМ и ЗД не отличались значимо от уровней данного биомаркера в основной группе в точке 2 ( $p = 0,377$  и  $p = 0,393$  соответственно) и друг от друга ( $p = 0,114$ ). Анализ значений NR2-антител показал, что в точке 1 у группы ИИ их уровень составил  $1,06 \pm 0,2$ , что ниже, чем в динамике ( $1,16 \pm 0,2$ ) и значимо ниже, чем в группах ХИМ и ЗД ( $1,12 \pm 0,1$ ,  $p = 0,03$  и  $1,42 \pm 0,2$ ,  $p = 0,0002$ ), тогда как между группами сравнения и значениями в точке 2 значимых различий не имелось. Более низкий уровень NR2-антител в первые 72 часа инсульта может свидетельствовать о снижении иммунного ответа в острейшем периоде заболевания.

Тяжесть неврологической симптоматики по шкале NIHSS в основной группе пациентов с ИИ значимо уменьшалась к 10–14-му дню:  $7,9 \pm 0,8 \rightarrow 4,0 \pm 0,5$ ;  $p = 0,0000001$ ; снижалась степень инвалидизации по шкале Рэнкин (mRS):  $3,6 \pm 0,1 \rightarrow 2,6 \pm 0,1$ ;  $p = 0,0000001$ ; возрастал индекс повседневной активности по

Barthel:  $49,8 \pm 3,8 \rightarrow 76,0 \pm 3,4$ ;  $p = 0,0000001$ . В случаях с более тяжелой неврологической симптоматикой (NIHSS более 6 баллов) к 10–14-му дню заболевания концентрация НСЭ была достоверно выше как в первые 72 часа ( $p = 0,041$ ), так и в динамике ( $p = 0,005$ ). Концентрация ГФКБ в группе с тяжелым неврологическим дефицитом была достоверно выше в первые трое суток по сравнению с таковой у пациентов, имеющих легкую степень неврологических нарушений ( $p = 0,027$ ). К тому же, те пациенты, которые к 10–14-му дню по-прежнему имели высокий балл по шкале NIHSS, имели более высокий уровень ГФКБ в первые 72 часа ( $p = 0,003$ ). Достоверных различий уровней NR2-антител между группами пациентов в зависимости от степени неврологического дефицита не было обнаружено. Был также обнаружен достоверно более высокий уровень НСЭ в точке 2 у пациентов, имевших неблагоприятный исход (mRS более 2 баллов) к 10–14-му дню, по сравнению с пациентами с благоприятным исходом. Кроме того, в группе с неблагоприятным исходом, хоть и прослеживалось значимое уменьшение уровней НСЭ, ГФКБ в динамике, но достижение референсных значений не наблюдалось.

При проведении корреляционного анализа выявлены значимые взаимосвязи между уровнями НСЭ, ГФКБ, NR2-антител и тяжестью неврологических нарушений при ИИ, степенью инвалидизации и краткосрочным исходом. Выделение подгрупп по TOAST при проведении корреляционного анализа показало у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта более сильную взаимосвязь уровня НСЭ в точке 1 с краткосрочным исходом ( $r = 0,85$ ) и уровня NR2-антител в точке 1 с тяжестью неврологической симптоматики в начале заболевания ( $r = 0,77$ ). У пациентов с крупным очагом ишемии по данным МСКТ/МРТ головного мозга также была отмечена более сильная взаимосвязь между уровнями НСЭ в первые 72 часа и тяжестью неврологического дефицита, неблагоприятным краткосрочным исходом ( $r = 0,87$  и  $r = 0,72$ ).

Результаты ROC-анализа показали, что при сравнении основной группы с ИИ и ЗД чувствительность и специфичность панели биомаркеров выше ( $AUC = 0,741$ ), чем НСЭ, ГФКБ и NR2-антител по отдельности ( $AUC = 0,730, 0,583$  и  $0,441$  соответственно).

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты подтверждают наличие у НСЭ, ГФКБ и NR2-антител диагностического и прогностического потенциала в качестве использования как биомаркеров повреждения мозга при ИИ, а также наиболее высокую информативность при их совместном применении.

# МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



## МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ<sup>1</sup>

- 1. Референтный (оригинальный) препарат<sup>2</sup>
- 2. Противоишемическое действие, антигипоксанта́нный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты<sup>3, 4, 5, 7, 8</sup>
- 3. Для полного раскрытия терапевтического потенциала рекомендована последовательная терапия – 14 дней инъекции, с переходом на таблетированную форму в течение 2-х месяцев<sup>6, 7, 8, 9</sup>



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочными наименованиями: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема пер ос. Источники информации: Государственный реестр лекарственных средств, [www.gls.gov.ru/plaza.html](http://www.gls.gov.ru/plaza.html), на 13.07.2020 г. 2. Федеральный закон №1-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 января 2010 г.; письмо №8795 ФВБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018 г.; письмо №7375 ФВБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 08.05.2018 г.; письмо № 7338 ФВБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ от 07.04.2020 г. 3. Павловый В.Е., Альби А.В., Гавриш И.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999; Том 62 №5, стр. 15-17. 4. Нечипурова Н.В., Васильева И.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; Приложение 1. 5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 12: с. 86-90. 6. Соловская Л.В., Шималов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультипунктированного плацебо-контролируемого и параллельных групп исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в острым и раннем восстановительном периодах после ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 121:55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл РУ ЛП-М(001017)-(РФ-РУ) от 29.12.2020 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг. РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. 9. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, т. 119, №9, с. 39-45. 10. Нарядов Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 11. Премия Molekulya zhizni® за достижения в области фармации в номинации Препарат года 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг – РУ № ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г.

Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг – РУ № ЛП-Н(000066)-(РФ-РУ) от 30.10.2020 г.

Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл – РУ № ЛП-М(001017)-(РФ-РУ) от 29.12.2020 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «Векторфарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»  
дистрибьютор лекарственных препаратов  
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»



# НАРУШЕНИЕ ВНИМАНИЯ И УПРАВЛЯЮЩИХ ФУНКЦИЙ И МРТ-МАРКЕРЫ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ПОИСК)

**В. В. Захаров, О. О. Мартынова**

Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского,  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цереброваскулярное заболевание (ЦВЗ), наряду с болезнью Альцгеймера, является одной из самых частых причин когнитивных нарушений в мире (Pantoni L., 2010). Традиционно считается, что в структуре сосудистого когнитивного дефицита доминируют нарушение внимания и управляющих функций.

**Цель.** Провести анализ иностранных печатных источников с целью выявления взаимосвязи между локализацией, степенью выраженности различных МРТ-маркеров и нарушением управляющих функций (УФ) и внимания при ЦВЗ.

**Методология.** Проведен поиск англоязычных статей в PubMed, Google Scholar с 2008 по 2021 гг., используя ключевые слова: Cerebral small vessel disease, white matter hyperintensities, lacunes, cerebral microbleeds, enlarged perivascular spaces, cognition, executive function, attention.

**Результаты.** Проанализировано 18 исследований, в которых принимало от 55 до 819 участников с диагнозом ЦВЗ без деменции и контрольные группы. В каждом исследовании выполнено комплексное нейропсихологическое тестирование, МРТ головного мозга с мощностью 1,5 Т, 3 Т и 7 Т. Влияние гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) на когнитивные функции изучалась I. Camerino и соавт. (2020) — 442 участника с диагнозом ЦВЗ без деменции с различной степенью выраженности ГИБВ, выполнено МРТ 1,5 Т, нейропсихологическое тестирование (тест Струпа, метод категориальных ассоциаций (профессии), тест символьно-цифрового кодирования), в результате исследования установлена связь между нарушением УФ (особенно в тесте на категориальные ассоциации) и ГИБВ с преимущественной локализацией в области передней таламической лучистости, хвостатого ядра и мозолистого тела, независимо от степени выраженности ГИБВ. Результаты работы S. Hilal и соавт. (2020) продемонстрировали связь между локализацией ГИБВ в левой поясной извилине и низким баллом Бостонского теста называния, что также можно рассматривать в рамках нарушения УФ. Влияние ГИБВ на УФ также подтверждено в семилетнем проспективном Шанхайском исследовании старения (The Shanghai Aging Study) X. Yiwei и соавт. (2020) и в других работах (Soldan A. et al., 2020; Jiyang, J. et al., 2018).

Немые инфаркты мозга (НИМ) связаны с повышенным риском симптомного инсульта и деменции (The LADI Study 2011; Sigurdsson S. et al., 2017; Azeem F. et al., 2020). В исследование J.Y.J. Thong и соавт. (2013) — 285 участников старше 60 лет

из популяционного исследования EDIS, выполнено МРТ 3 Т, нейропсихологическое тестирование (тест на интервал цифр, визуальный интервал, слуховое определение, Бостонский тест названия (15 слов), категориальные ассоциации; тест замены цифровых символов, тест отмены цифры, тест рисования часов, субтест визуального воспроизведения по шкале памяти Векслера, FAB, тест — лабиринта (maze), тест заучивания 12 слов, тест на воспроизведение истории, тест на воспроизведение рисунка) изучалась взаимосвязь между НИМ и атрофией коры головного мозга. Результаты показали, что НИМ были связаны с атрофией подкорковых структур, увеличением желудочков и широко распространенным истончением кортикального слоя. Клинически НИМ и атрофия были независимо связаны с ухудшением внимания, памяти и речевой функции, но только НИМ в подкорковых областях были связаны с дефицитом управляющих функций. Данные С. В. Wright и соавт. (2008) также сообщают, что НИМ подкорковой локализации связаны с ухудшением работоспособности, тогда как лобные инфаркты были связаны с меньшей когнитивной гибкостью. Н. Ishikawa и соавт. (2012) подтвердили, что НИМ и ГИБВ приводят к нарушению внимания.

Церебральные микроинфаркты (ЦМИ) — это одни из маркеров ХЦВЗ, прижизненная диагностика которых возможна только на МРТ с высоким разрешением (3 Т или 7 Т). По данным S.J. van Veluw и соавт. (2015) — 75 участника с 1 или более ЦМИ и 163 участника без ЦМИ; МРТ 7 Т; комплексное нейропсихологическое тестирование: FAB, тест — лабиринта (mazetask), тест на интервал цифр, визуальный интервал, слуховое определение, Бостонский тест названия, категориальные ассоциации, тест на воспроизведение слов, истории, субтест визуального воспроизведения по шкале памяти Векслера, тест рисования часов, тест замены цифровых символов, тест отмены цифры) ЦМИ связаны с ухудшением номинативной функции речи, нарушением зрительно-пространственного гнозиса и управляющих функций мозга, что в последующем приводят к развитию более тяжелых форм когнитивных нарушений. Влияние ЦМК на управляющие функции и внимание подтверждаются данными S. Hilal и соавт. (2016, 2019).

Ряд работ выявили взаимосвязь между наличием церебральных микрокровоизлияний (ЦМК) и УФ. Исследование А. van Norden (2011) установило, что ЦМК лобной, височной и подкорковой локализации были связаны со снижением внимания и темпом познавательной деятельности. Также роль ЦМК и ГИБВ в структуре дефицита когнитивных функций при ЦВЗ было проанализировано W.-W. Сао в 2017 году. В это исследование были включены 55 пациентов (средний возраст 67,5 лет) с диагнозом ЦВЗ без деменции, каждому из которых выполнено МРТ 3 Т, проведено комплексное нейропсихологическое тестирование (MMSE, тест прокладывания пути А и В, тест Струпа, метод категориальных ассоциаций, тест Рея на слухоречевое заучивание (RAVLT), тест на сложную фигуру Рея — Остерриета (ROCFТ); Бостонский тест назы-

вания). Согласно полученным данным, количество глубоких (подкорковых) ЦМК коррелировало с нарушением внимания и управляющей функцией, в то время как ГИБВ была связана не только с нарушением внимания и управляющей функции, но и с нарушением памяти и зрительно-пространственного гнозиса. Влияние ЦМК на управляющие функции и внимание подтверждено также в исследовании X. Li и соавт. (2021), однако степень нарушений управляющих функций зависела от общего количества ЦМК, а не от их локализации, что совпадает с более ранними исследованиями (Patel B. et al., 2013).

Расширенные периваскулярные пространства (РПВП) ранее считались доброкачественными изменениями при нейровизуализации у пожилых людей (Jungreis C. A. et al., 1988), однако, в настоящее время все больше данных о роли РПВП в развитии когнитивного снижения. Результаты B. S. Passiak и соавт. (2019) — 327 участников, средний возраст 73 года, с диагнозом ЦВЗ без деменции и инсульта, выполнено МРТ 3Т, нейропсихологическое тестирование: Монреальская когнитивная шкала (MoCa), Бостонский тест называния, тест на категориальную и семантическую беглость, тест на заучивание фигуры Бибера (BFLT), Калифорнийский тест речевого заучивания 2-е издание (CVLT-II), Система исполнительных функций Делис — Каплан (DKEFS), тест визуальной организации Хупера (HVOT), шкала интеллекта взрослых Векслера IV (WAIS-IV) демонстрируют, что РПВП базальных ганглиев имеют важное значение для когнитивных функций, особенно для темпа познавательной деятельности и управляющих функций. Данные проспективного когортного исследования M. Paradise и соавт. (2021) с участием 414 пациентов в возрасте 72–92 лет с диагнозом ЦВЗ, также подтверждают, что РПВП приводят к нарушению управляющих функций, а наличие тяжелой патологии периваскулярных пространств является предиктором повышенного риска деменции, независимо от других нейровизуализационных маркеров ЦВЗ.

Таким образом, анализ источников показал, что нарушение внимания и УФ при ЦВЗ связано преимущественно с поражением подкорковых образований, а степень выраженности нарушений УФ зависит от распространенности и общего количества патологических изменений в веществе головного мозга.

# АКТОВЕГИН®

## Аптека в одном препарате!



ПОСМОТРЕТЬ ВИДЕО



**ПРИМЕНЯЕТСЯ ПРИ:**<sup>(1)</sup>

**Цереброваскулярные заболевания\***  
**Диабетическая полинейропатия**  
**Хроническая венозная недостаточность**  
**Хронические облитерирующие заболевания**  
**артерий нижних конечностей**

**ПРЕИМУЩЕСТВА:**<sup>(1-8)</sup>

**Регресс заболеваний**  
**Стойкий эффект**  
**Безопасность применения\*\***

### ДЕЙСТВИЯ:



**ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОЕ<sup>(9)</sup>**



**АНТИГЛОКСИДАНТНОЕ<sup>(9)</sup>**



**МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ<sup>(9)</sup>**

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.**

\* Цереброваскулярные заболевания — когнитивные нарушения. Хроническая венозная недостаточность и Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей — нарушения периферического кровообращения и их последствия.

\*\* Безопасность применения — удовлетворительный профиль безопасности.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин®. 2.Fedorovich AA. Microvasc. Res. 2012;84(1):86-93. 3. Machicao F, et al. J Neurol Sci. 2012;322(1-2):222-7. 4. Elminger MW et al. Neurovascular Med. 2011. 5. Guekht A, et al. Stroke, 2017; 48 (5): 1262-1270. 6. CLINICAL STUDY REPORT Actovegin-3001; 2020; NCT03469349. 7. Ziegler D, et al. Diabetes Care 2009;32(8):1479-1484. 8. Учкин А.Г. и др. РМЖ 2007.

**СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АКТОВЕГИН®**

**Торговое наименование:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротенизированный гемодериват крови телет. **Лекарственная форма:** раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** В составе комплексной терапии: • Симптоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменцию. • Симптоматическое лечение нарушенной периферического кровообращения и их последствий; • Симптоматическое лечение диабетической полинейропатии (ДПН). **Противопоказания.** Для инъекций (гиперчувствительность к препарату Актовегин® и аналогичным препаратам или вспомогательным веществам. Декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, опистрив, анорексия, задержка жидкости в организме. Детский возраст до 18 лет.

**Для таблеток (гиперчувствительность к препарату Актовегин® и аналогичным препаратам или вспомогательным веществам. Непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтозная недостаточность. Детский возраст до 18 лет. • **С осторожностью:** беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Постинсультные расстройства кровообращения. В остром периоде ишемического инсульта, начиная с 7-го дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 6 месяцев. **Длечения.** По 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель или по 1200мг/день внутрь до 20 недель. **Нарушения периферического кровообращения и их последствия.** По 800—2000 мг в сутки внутривенно капельно или внутривенно капельно до 4 недель или по 600-1200 мг/день внутрь от 4 до 6 недель.**

**Для лечения пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ВВ стадии по Фонтейну) были изучены эффективность и безопасность применения препарата по 1200 мг внутривенно капельно в течение 2 недель с последующим переходом на таблетированную форму по 1-2 таблетки 3 раза в день до 10 недель. **Диабетическая полинейропатия.** По 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день) продолжительностью от 4 до 5 месяцев.**

**Побочное действие.** Аллергические реакции (в том числе крапивница, внезапное покраснение) вплоть до анафилактического шока; миалгия (только для инъекционной формы).

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

S-APPROMUR/AVG/0400.

ООО «Такеда Фармасьютикалс» 119048, г. Москва, ул. Усачева дом 2, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 35 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

# С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ИНСУЛЬТА И ДО ПЕРВОГО ТАНЦА НА СВАДЬБЕ СЫНА



НА 30% УВЕЛИЧИВАЕТ  
ВЕРОЯТНОСТЬ ПОЛНОГО  
ВОССТАНОВЛЕНИЯ  
ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА<sup>1</sup>



**Восстановление движения и речи  
у пациентов после инсульта:<sup>2-6</sup>**

- ✓ Способствует образованию новых нейронных связей<sup>7</sup>
- ✓ Участвует в формировании новых микрососудов в зоне ишемии<sup>8</sup>

**Сокращенная информация по применению. Торговое название препарата:** Цераксон®. **МНН:** Цитиколин. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. **Показания к применению.** Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсульта. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы.** Препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. **Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговая травма (ЧМТ):** 1000 мг каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. **Восстановительный период ишемического и геморрагического инсульта, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга:** 500-2000 мг в день. **Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие.** Очень редко: апатические реакции, головная боль, головокружение, чувство жара, тремор, тошнота, рвота, диарея, галлюцинации, отеки, одышка, бессонница, возбуждение, снижение аппетита, онемение в парализованных конечностях, изменение активности печеночных ферментов, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания. Для раствора для приема внутрь:** на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. **Полная информация содержится в инструкции по применению.**

1. Secades JJ. Rev Neurol. 2016;63(503):51-573. 2. Hazama T, et al. Intern J Neurosc. 1980; 11: 211-225. 3. Secades JJ, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016; 25 (8): 1984-96. 4. Alvarez-Sabin J, et al. Cerebrovasc Dis. 2013; 35: 146-154. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Цераксон® от 31.12.2010. 6. Костенко Е.В. и др. Медицинский совет 2018;9:88-96. 7. Diederich K, et al. Stroke 2012;43(7):1931-1940. 8. Gutierrez-Fernandez M et al. Neurochemistry International 2012;60:310-317.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

C-APROM/RU/СПП/0065



ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия  
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625  
www.takeda.com.ru



# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТИНСУЛЬТНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

С. А. Лихачев<sup>1</sup>, Н. Н. Усова<sup>2</sup>, И. П. Марьенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ГУ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> — УО Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

**Введение.** Острые нарушения мозгового кровообращения входят в основные причины заболеваемости, инвалидности и смертности в Республике Беларусь и мире. При медицинской реабилитации пациентов с инсультом необходимо уделять внимание постинсультным осложнениям и, в частности, болевому синдрому. За последнее десятилетие виртуальная реальность (ВР) превратилась в передовую технологию в реабилитации пациентов после инсульта. Предполагают, что ВР прямо или косвенно влияет на когнитивные процессы, процессы внимания, позволяющие эффективно уменьшить болевой синдром.

**Цель работы.** Оценить влияние среды ВР на установленный болевой синдром у пациентов в раннем восстановительном периоде инфаркта головного мозга.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 28 пациентов в восстановительном периоде инфаркта головного мозга с наличием постинсультного болевого синдрома, проходивших раннюю стационарную медицинскую реабилитацию в реабилитационных отделениях Гомельского областного госпиталя ИОВ, из них 19 мужчин и 9 женщин, средний возраст —  $61,3 \pm 11,9$  года. Пациенты были разделены на две группы: основная (7 мужчин и 3 женщины, средний возраст —  $57,2 \pm 14,6$  года) и сравнения (12 мужчин и 7 женщин, средний возраст —  $63,4 \pm 9,6$  года). В основной группе для коррекции болевого синдрома дополнительно была использована тренировка с помощью погружения в среду ВР — «медитация» программы «ВРЗдоровье». Во время данной тренировки пациент, находившийся в положении сидя или лежа погружался в среду ВР с медитативной музыкой на протяжении 20 минут. Курс тренировок включал 7–10 сеансов. Пациенты группы сравнения проходили курс стандартной медицинской реабилитации. Интенсивность болевого синдрома до и после лечения оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Нейропатическая боль была исследована с помощью опросника DN4. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 12.0». Данные представлены в виде медианы (Med) и интерквартильного размаха [LQ; UQ], где LQ — 25-й процентиль, UQ — 75-й процентиль. Статистический анализ проведен с использованием непараметрических методов: для проверки гипотезы о различии независимых выборок использован критерий Mann — Whitney и зависимых — Wilcoxon test. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

**Результаты.** Интенсивность болевого синдрома в момент обследования по ВАШ в основной группе составляла 5,0 [4,0; 6,0] баллов, а в группе сравнения — 5,0 [3,0; 7,0]. Наиболее сильная боль за последний месяц в основной группе по ВАШ оценивалась в 7,5 [5,0; 9,0] баллов, а в группе сравнения — в 7,0 [6,0; 10,0]. Средний уровень болевого синдрома при поступлении равнялся: у лиц основной группы — 6,5 [5,0; 7,0] и у пациентов группы сравнения — 7,0 [3,0; 7,0] баллов. При поступлении интенсивность болевого синдрома в данных группах не различалась,  $p > 0,05$ . Определение уровня нейропатического компонента боли у пациентов до лечения показало в основной группе 5,0 [3,0; 7,0] баллов по шкале DN4, а в группе сравнения — 4,0 [3,0; 7,0].

В динамике наблюдалось уменьшение интенсивности болевого синдрома у пациентов обеих групп ( $p < 0,02$ ). Однако, после ранней стационарной медицинской реабилитации, включающей курс тренировок в ВР, интенсивность боли по ВАШ составила 3,0 [2,0; 5,0] балла, а в группе сравнения — 4,0 [3,0; 7,0] балла, и имело тенденцию к значимому различию ( $p = 0,055$ ,  $U = 53,5$ ;  $Z = -1,9$ ). При этом максимальный уровень болевого синдрома также снизился и составил 6,0 [4,0; 7,0] баллов в основной группе и 7,0 [6,0; 9,0] — у лиц без курса тренировок в ВР. Различий в показателях наиболее интенсивной боли между группами зарегистрировано не было. После курса ранней стационарной медицинской реабилитации значения нейропатического компонента болевого синдрома в группах сравнения снизились и составили 4,0 [2,0; 6,0] у пациентов с использованием ВР тренировок и 4,0 [3,0; 7,0] балла без использования ВР.

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты демонстрируют эффективность ВР в уменьшении интенсивности постинсультного болевого синдрома, что согласуется с результатами зарубежных авторов, указывающих на эффективность использования ВР у лиц с постинсультной болью и дает основание дальнейших исследований влияние ВР на нейропатический компонент боли.

# Схема терапии нарушения обоняния и вкуса для реабилитации пациентов, перенёсших тяжёлые ОРВИ\*

Длительность терапии зависит от динамики симптомов



## Траумель® С<sup>1</sup>

Воспалительные заболевания органов и тканей.



## Коэнзим композитум<sup>2</sup>

В комплексной терапии нарушений окислительно-восстановительных процессов в организме.

## Эуфорбиум композитум® Назентропфен С<sup>3</sup>

- риниты различной этиологии,
- хронические синуситы.



\*Вызванными состояниями и причинами, входящими в показания препаратов, которые указаны в инструкции по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эуфорбиум композитум® Назентропфен С, Спрей назальный гомеопатический, Рег. Номер: ЛП-№(000283)-(РГ-РУ).

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель® С, Таблетки для рассасывания гомеопатические, Рег. Номер: ЛП-№(000223)-(РГ-РУ).

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Коэнзим композитум, Раствор для внутримышечного введения гомеопатический, Рег. Номер: ПН1014024/01.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

# ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЦЕРВИКОГЕННЫЕ БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ

А. В. Борисенко

ГУ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии  
МЗ РБ, Минск, Беларусь

**Цель работы.** Изучить патофизиологические механизмы развития болевых синдромов у пациентов с синдромом позвоночной артерии (СПА).

**Материал и методы.** Под наблюдением было 98 пациентов (средний возраст  $46,2 \pm 1,4$ ), ведущей жалобой в клинической картине которых были вестибулокохлеарные нарушения различной степени выраженности. Различные рефлекторные вертеброгенные и миофасциальные болевые синдромы выявлялись у всех наблюдаемых пациентов. Хроническое течение заболевания наблюдалось у 83 (84,7%) пациентов СПА. Всем пациентам проводились неврологическое обследование, мануальная диагностика (МД), рентгенография шейного отдела позвоночника, дуплексное сканирование (ДС) брахиоцефальных артерий.

**Результаты.** По данным МД – признаки вертеброгенной дисфункции в виде нарушения статики и динамики шейного и грудного отделов позвоночника, позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) шейного и грудного отделов позвоночника, функциональные блокады (ФБ) ПДС шейного, грудного отделов, переходных зон позвоночника, признаки дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника различной степени выраженности по данным рентгенографии шейного отдела позвоночника выявлялись у всех обследованных пациентов. ФБ краниоцервикального перехода, как правило, двухсторонние были диагностированы у 76 (77,6%) обследованных. Клинические признаки вегетосудистой дистонии выявлялись у 19 (19,4%) пациентов. Признаки генетически детерминированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), проявляющейся повышенной эластичностью фиброзных тканей были выявлены у 24 (24,5%) пациентов СПА. Миофасциальные гипертонусы (МФГ) различной степени болезненности выявлялись у всех пациентов изучаемых групп. Количество определяемых МФГ варьировало от 3 до 12. Для оценки вклада миофасциальных мышечных уплотнений в формирование болевого синдрома у пациентов СПА проводилась их пальпация, и оценивался характер отраженной или вызванной боли, ее изменение. Локализация отраженной и вызванной боли при стимуляции активных МФГ соответствовала локализации клинических проявлений боли у 68 (69,4%) обследованных. По данным рентгенографии шейного отдела позвоночника у 30 (30,6%) пациентов СПА выявлялась аномалия Кимерли, нестабильность ПДС у 21 (21,4%).

По данным ДС брахиоцефальных артерий, дисциркуляции в вертебробазальном бассейне артерий, обусловленные экстравазальной компрессией позво-

ночных артерий дегенеративными изменениями шейного отдела позвоночника выявляются в 41,8% случаев.

**Заключение.** Среди причин СПА значительная роль отводится дегенеративно-дистрофическим изменениям в шейном отделе позвоночника, а также морфологическим изменениям в позвоночных артериях (атеросклероз, стеноз, окклюзия, деформация, аномалии артерий). Изменения экстра- и интракраниальных артерий в сочетании с дегенеративно-дистрофическими изменениями шейного отдела позвоночника, нестабильностью ПДС и патобиомеханическими нарушениями могут существенно ухудшать гемодинамику в вертебробазилярном бассейне.

Проведенное исследование показало, что у пациентов изучаемой группы выявляют патобиомеханические нарушения ПДС, дегенеративно-дистрофические изменения, нестабильность шейных ПДС (21,4%), аномалии развития шейного отдела позвоночника (30,6%), миофасциальные мышечные уплотнения, функциональные нарушения подвижности краниовертебральной области, экстравазальная компрессия позвоночных артерий (41,8%), вегетативная дисфункция (19,4%), повышенная эластичность фиброзных тканей (24,5%). Выявляемые нарушения, могут выступать самостоятельными причинами возникновения вертеброгенных болевых и вестибулокохлеарных синдромов у пациентов СПА. Их сочетание осложняет клиническую картину заболевания, приводит к хронизации заболевания. Их длительное, хроническое сохранение оказывает негативное влияние на функционирование локомоторной системы, приводит к функциональным дисфункциям в работе ПДС, мышц, ноцицептивной и проприоцептивной систем, вегетативной нервной системы, дисциркуляции в вертебробазилярном бассейне артерий и способствует сенситизации.

# МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



## МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ<sup>1</sup>

- 1. Референтный (оригинальный) препарат<sup>2</sup>
- 2. Противоишемическое действие, антигипоксанта́ный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты<sup>3, 4, 5, 7, 8</sup>
- 3. Для полного раскрытия терапевтического потенциала рекомендована последовательная терапия – 14 дней инъекции, с переходом на таблетированную форму в течение 2-х месяцев<sup>6, 7, 8, 9</sup>



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочными наименованиями: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема пер ос. Источники информации: Государственный реестр лекарственных средств, [www.gls.gov.ru/plaza.html](http://www.gls.gov.ru/plaza.html), на 13.07.2020 г. 2. Федеральный закон №1-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 января 2010 г.; письмо №8795 ФВБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018 г.; письмо №7375 ФВБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 08.05.2018 г.; письмо № 7338 ФВБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ от 07.04.2020 г. 3. Павловый В.Е., Альби А.В., Гавриш И.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999; Том 62 №5, стр. 15-17. 4. Нечипурова Н.В., Васильева И.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; Приложение 1. 5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 12: с. 86-90. 6. Соловская Л.В., Шималов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультипунктированного плацебо-контролируемого и параллельных групп исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах послуживающего ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 121:55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл РУ ЛП-М(001017)-(РФ-РУ) от 29.12.2020 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг. РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. 9. Чукалова Е.И., Чукалова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, т. 119, №9, с. 39-45. 10. Нарядов Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 11. Премия Molekulya zhizni® за достижения в области фармации в номинации Препарат года 2016 г.

Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг – РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г.

Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг – РУ ЛП-Н(000066)-(РФ-РУ) от 30.10.2020 г.

Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл – РУ ЛП-М(001017)-(РФ-РУ) от 29.12.2020 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «Векторфарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»  
дистрибьютор лекарственных препаратов  
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»



# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ОСТРОГО ПЕРИОДА ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ТЕХНОЛОГИИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

И.С. Курепина<sup>1</sup>, Р.А. Зорин<sup>2</sup>, В.А. Жаднов<sup>2</sup>, О.В. Евдокимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ГБУ Рязанской области Областная клиническая больница, Рязань, Россия

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Рязань, Россия

Изучение факторов, влияющих на выживаемость, причины смерти и инвалидизацию больных, перенесших геморрагический инсульт, так же как и факторов, влияющих на исход данного заболевания, является актуальной задачей современной неврологии.

**Целью** данного исследования являлось выделение нейрофизиологических, нейровизуализационных и клиничко-лабораторных предикторов исхода острого периода геморрагического инсульта.

**Материалы и методы.** В исследование включено 96 пациентов с нетравматическими полушарными кровоизлияниями головного мозга. Средний возраст пациентов составил 66 лет. Среди обследуемых пациентов 50 человек мужского пола и 46 пациентов женского пола. Критериями включения являлись наличие нетравматической полушарной гематомы супратенториальной локализации; а также отказ от проведения хирургического лечения пациентов (то есть в исследование включались пациенты, получающие консервативное лечение).

Пациентам в день поступления проводилась рентгеновская компьютерная томография головного мозга с определением локализации и объёма гематомы; количественная электроэнцефалография, регистрация связанного с событиями потенциала P300 (в парадигме odd-ball), а также регистрация вариабельности сердечного ритма (ВСР) методом кратковременных записей. Клиничко-лабораторные показатели, оцениваемые у пациентов, включали в себя показатели системы гемостаза, уровень глюкозы, показатели липидного спектра, уровень электролитов крови.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи пакета программ Statistica 10.0 Ru; данные представлялись в формате медиана (Me), нижний (LQ) и верхний (UQ) квартиль; сравнительный анализ осуществлялся при помощи непараметрического критерия Манна — Уитни (U) при уровне  $p < 0,05$ . Для отбора предикторов, определяющих исход острого периода заболевания, создавались, обучались и тестировались искусственные нейронные сети (ИНС). Производительность ИНС в решении задачи классификации осуществлялась для обучающей, контрольной и тестовой выборки.

**Результаты.** В качестве исходов острого периода заболевания оценивалось выживание или гибель пациентов на 14-й день наблюдения после развития нетравматического полушарного кровоизлияния головного мозга (учитыва-

лись доказанные на основе аутопсии факты гибели пациентов в остром периоде вследствие отёка-набухания головного мозга). В группе 1 (выживших) наблюдалось 58 пациентов, в группе 2 (погибших) — 38 человек; при этом следует отметить, что достоверно меньший уровень выраженности неврологической симптоматики определялся в день поступления в группе 1.

Нами был проанализирован вклад лабораторных, нейровизуализационных и нейрофизиологических данных, оцененных в день поступления на вышеописанные исходы при помощи технологии ИНС.

Важно, что последовательное расширение входных показателей, используемых ИНС для решения задачи прогнозирования (путём классификации пациентов в группы исходов на основе параметров, полученных в день поступления), улучшало решение данной задачи: так ИНС 1, основанная на получении лабораторных данных в качестве входных имела 73% производительность обучения, 76% контрольную производительность и 72% тестовую производительность; ИНС 2, учитывающая в качестве входных нейровизуализационные данные и клиничко-лабораторные данные имела 100% производительность обучения, 91% контрольную производительность и 82% тестовую производительность.

Оптимальными прогностическими свойствами обладала ИНС, учитывающая данные нейровизуализации, клиничко-лабораторные данные, нейрофизиологические данные: 100% производительность обучения, 85% контрольная производительность, 100% тестовая производительность.

Данная ИНС представляла собой многослойный персептрон с 31 входным нейроном (получающими информацию о нейрофизиологических, нейровизуализационных, клиничко-лабораторных данных), 10 нейронами промежуточного слоя и 2 выходными нейронами (определяющими номер группы с соответствующим исходом).

Наибольший интерес представляло ранжирование (в порядке значимости для решения задачи классификации) входных показателей. Наибольшее значение среди лабораторных показателей имели показатели уровня глюкозы (выше в группе погибших), среди показателей нейровизуализации наибольшее значение играла внутримозговая локализация гематомы (преобладание медиальных подкорковых гематом в группе погибших), а среди нейрофизиологических показателей наибольшую роль играли характеристики спектрального анализа мощности ЭЭГ (с увеличением мощности тета-колебаний и снижением частоты альфа-колебаний в день поступления в группе погибших), а также показатели потенциала Р300 (достоверно меньшее значение амплитуды и большее значение латентности N2 компонента в группе погибших).

**Заключение.** Таким образом, применение комплекса предикторов исходов острого периода геморрагического инсульта, включающих лабораторные, нейрофизиологические и нейровизуализационные данные, и технологии ИНС позволяет прогнозировать с удовлетворительной точностью исходы острого

периода геморрагического полушарного инсульта. Среди предикторов неблагоприятного исхода наибольшее значение имеет гипергликемия, медиальная локализация гематом, а также такие нейрофизиологические корреляты расстройств сознания как замедление основного коркового ритма и нарушение процессов опознания предъявляемого стимула по данным потенциала Р300.

Когда леводопа для перорального применения уже не может контролировать моторные флуктуации...

альтернативой может стать непрерывное введение препарата Дуодопа® в тонкую кишку<sup>1</sup>, обеспечивающее постоянный уровень концентрации леводопы в плазме крови<sup>1-2</sup>

**Дуодопа®**

Гель для интестинального введения леводопа+карбидопа



#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата Дуодопа®

Регистрационный номер - ЛП-003027. Дата регистрации: 08.06.2015. Торговое наименование: Дуодопа®. Группировочное наименование: леводопа + [карбидопа]. Лекарственная форма, форма выпуска: гель для интестинального введения, 20 мг/мл + 5 мг/мл. Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсоническое средство (дофамин прадешественник + декарбоксилазы периферической ингибитор). Показания к применению. Поздние стадии леводопа-чувствительной болезни Паркинсона с выраженными двигательными флуктуациями и гипер-/дискинезиями при недостаточной эффективности других противопаркинсонических препаратов. Противопоказания. Гиперчувствительность к леводопе, карбидопе или любым вспомогательным компонентам препарата Дуодопа®, Зарядоугольная форма глаукома. Тяжелая печеночная/почечная недостаточность. Тяжелая сердечная недостаточность. Тяжелые нарушения сердечного ритма. Нарушение мозгового кровообращения в остром периоде. Одновременный прием с неселективными ингибиторами МАО и селективными ингибиторами МАО типа А. Необходимо прекратить применение данных препаратов, по крайней мере, за 2 недели до начала применения препарата Дуодопа® (за исключением селективных ингибиторов МАО-В. Состояния, при которых противопоказаны адреномиметики, например, феохромоцитомы, гипертиреоз и синдром Кушинга. Период грудного вскармливания. Пациенты с подозрением на недиагностированные кожные заболевания или меланомой в анамнезе. Пациенты в возрасте до 18 лет. С осторожностью. Тяжелые сердечно-сосудистые или легочные заболевания. Бронхиальная астма. Хроническая открытоугольная глаукома. Заболевания почек, лечения или любой эндокринной системы. Психозы (текущие или в анамнезе), а также язвенная болезнь или судорожный синдром в анамнезе. Совместный прием с антипсихотиками, способными блокировать дофаминовые рецепторы (особенно D2). Совместный прием с препаратами, способными вызвать ортостатическую гипотензию (например, ингибиторы АПФ, нитраты, диуретики, ингибиторы МАО). Способ применения и дозы. Гель следует вводить с помощью портальной помпы непосредственно в просвет двенадцатиперстной или верхней отдел тонкой кишки через постоянный дуоденальный зонд, установленный путем чрескожной эндоскопической гастростомии. Рекомендуемый режим дозирования приведен в полной инструкции по медицинскому применению. Побочное действие. Побочные реакции, часто наблюдаемые при применении препарата Дуодопа® - дискинезия, тошнота. Частые побочные реакции, связанные с чрескожной эндоскопической гастростомией - боль в области живота, осложнения, связанные с введением зонда, избыточное образование грануляционной ткани, покраснение кожи в месте установки стомы, послеоперационная раневая инфекция, послеоперационные выделения, боль в месте установки стомы и реакции в месте установки стомы. Большинство из данных побочных реакций было зарегистрировано после чрескожной эндоскопической гастростомии и наблюдалось в течение первых 28 дней. Нежелательные реакции при применении препарата Дуодопа®. Оценка профиля безопасности препарата Дуодопа® проводилась в сравнении со стандартным пероральным препаратом леводопа/карбидопа (100 мг/25 мг) у 71 пациента с тяжелой формой болезни Паркинсона. Очень часто (≥ 1/10): снижение массы тела; тревожные расстройства, депрессия, бессонница; дискинезия; боль Паркинсона; ортостатическая гипотензия; тошнота, запор; падение. Частота: 1/10, но < 1/10: анемия, увеличение массы тела, повышение концентрации аминокислот (повышенная концентрация метилмалонной кислоты), адреномиметизация, снижение аппетита, дефицит витамина B6, дефицит витамина B12, необычные сновидения, состояние возбуждения, спутанность сознания, галлюцинации, импульсивное поведение, психотическое расстройство, непривольные эпизоды засыпания, нарушение сна; головокружение, дистония, головная боль, гистезия, феномен «включения-выключения», парестезия, полинейропатия, сонливость, обмороч, тремор, аритмия; увеличение артериального давления, снижение артериального давления; одышка, боль в области рта и глотки, аспирационная пневмония; вздутие живота, диарея, сухость слизистой оболочки рта, диспепсия, дисфагия, метеоризм, рвота, контактный дерматит, гипертиреоз, периферические отеки, зуд, сыпь, мышечные спазмы, боль в области шеи; непривольное мочеиспускание, задержка мочи; утомляемость, боль в месте установки стомы, астения. Нежелательные реакции, связанные с чрескожной эндоскопической гастростомией и применением медицинской изоляции. Очень часто (≥ 1/10): послеоперационная раневая инфекция; боль в области живота; избыточное образование грануляционной ткани; сложность при введении зонда; покраснение кожи в месте установки стомы, послеоперационные выделения, боль в месте установки стомы, реакции в месте установки стомы. Частота: 1/10, но < 1/10: целлюлит в месте установки стомы, послеоперационные инфекции; неприятные ощущения в животе; боль в верхней части живота, перитонит; пневмоперитонеум. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Подробная информация о взаимодействии с антигипертензивными препаратами, антидепрессантами, антикоагулянтами препаратами, ингибиторами каталон-О-метилтрансферазы (топонал, энгапон), препаратами железа и другими лекарственными препаратами приведена в полной инструкции по медицинскому применению. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЗББВ» по адресу: 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, здание А, БЦ «Белье сады», здание «А». Тел.: +7 495 258 42 77, факс: +7 495 258 42 87

Литература: 1. Nyholm D, Askmar H, Gomes-Trolin C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: Intestinal Infusion versus oral sustained-release tablets. Clin Neuropharmacol. 2003; 26(3):156-163. 2. Johnson T, Hubert H, Fernandez, Cindy Zaidkoff, et al. Long-Term Safety and Maintenance of Efficacy of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel: An Open-Label Extension of the Double-Blind Pivotal Study in Advanced Parkinson's Disease Patient. Journal of Parkinson's Disease 5 (2015): 165-174. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Дуодопа®: <https://grfs.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>, дата обращения 29.10.2020

# ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ СОННЫМ АПНОЭ

Б.Г. Гафуров, М.А. Алиева

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,  
Ташкент, Узбекистан

**Введение.** Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – состояние, при котором наблюдается постепенное медленно прогрессирующее диффузное нарушение кровообращения головного мозга, приводящее к появлению тех или иных симптомов. Именно диффузное поражение ткани головного мозга и выступает главной причиной нарастания неврологического дефицита и ухудшения качества жизни больного. Одним из основных этиопатогенетических звеньев данного процесса является атеросклеротическое изменение сосудов брахиоцефального ствола, приводящее к возникновению гемодинамически значимых стенозов сосудов. Пусковыми и поддерживающими механизмами образования бляшек являются артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, микроповреждения сосудов. В то же время часто недооценивается роль влияния хронической ночной гипоксемии, ухудшающей метаболические нарушения, а также вызывающей симпатическую активацию нервной системы. Ввиду совокупного воздействия всех выше перечисленных факторов на сосуды, возникает прогрессирование патологического процесса и, как следствие, ухудшение течения заболевания и его неуклонное прогрессирование.

**Материалы и методы.** Для изучения степени влияния гипоксемических нарушений при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС), при котором в течение сна возникают многократные эпизоды остановок дыхания с последующим падением сатурации крови, нами обследовано 70 пациентов. Основную группу составили 38 пациентов с ХИМ и СОАС, контрольная группа включала 32 пациента с диагнозом ХИМ без СОАС. Все пациенты были сопоставимы по возрасту и полу. Диагноз ХИМ устанавливался на основании церебральных жалоб, объективных данных (неврологическая микросимптоматика) и данных шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE). Диагноз СОАС устанавливался на основании данных полисомнографии (ПСГ). Всем пациентам было произведено ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов брахиоцефального ствола с определением степени стеноза сосудов.

**Результаты.** При анализе полученных данных выявлено наличие достоверно чаще гемодинамически значимых стенозов каротидных артерий у 21 больного основной группы с длительным стажем СОАС (55%), в то время как в контрольной группе стенозы выявлены у 7 больных (22%) ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о влиянии дыхательных нарушений во время сна на прогрессирование патологических изменений сосудов,

которое в итоге приводит к ускорению прогрессирования хронической ишемии мозга, ухудшению качества жизни пациента. Следовательно, при тщательном опросе, обследовании пациентов с хронической ишемией мозга необходимо уделять внимание и выявлению дыхательных нарушений во сне, особенно у пациентов с высоким риском синдрома апноэ сна.

# А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином<sup>1\*</sup>
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином<sup>2,\*\*</sup>
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС<sup>3, #</sup>
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации<sup>4-6</sup>



## ДЕДУШКИНЫ ШУТКИ

### КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

**КСАРЕЛТО®** Международное непатентованное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** — профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неадекватного происхождения, — лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ЭДЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**: повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутримозговое кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние), повреждение или состояние, связанное с повреждением почек большого кровотока, например, ишемическая или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутримозговое кровоизлияние, диастолический или предгипертензивный инфаркт без признаков, артериальная гипертензия, аневризм сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга, сопутствующая терапия камолитом<sup>†</sup> другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, дельтапарин и др.), производными гепарина (фондапаринус и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера, заблаговременное лечение, профилактика и коррекция, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период грудного вскармливания, детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность у пациентов данной возрастной группы не установлены), тяжелая степень нарушения функции почек (СКФр < 15 мл/мин). Клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют. **Важнейшие побочные эффекты**: непереносимость, сыпь, глюкоза-индуцированная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ**: При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечению, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в анамнезе, недавней перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, кровотечениях или легочном кровоизлиянии в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (СКФр 15-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФр 15-29 мл/мин). У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антибактериальные средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азолюлами (например, кетоконазол) или ингибиторами протонной помпы (например, ритонавир, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациентам, получающим сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азолюлами (кетоконазол) или ингибиторами протонной помпы (РПП), после начала лечения должны находиться под постоянным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**. Частые: Увеличивая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может способствовать повышению риска кровотечения или иного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами,

влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде сыпчатости, бледности, головокружения, головной боли или необычных слезок, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровоизлияние, кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор<sup>†</sup>, диарея, рвота<sup>†</sup>, кожный зуд (включая нечеткие случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях<sup>†</sup>, кровоизлияние из уретрального тракта (включая гематурию и меноррагию)<sup>†</sup>, нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)<sup>†</sup>, лейкоцитоз<sup>†</sup>, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровоизлияние после проведенных процедур (включая послеоперационную анмию и кровоизлияние из ран), гематома.

<sup>†</sup> Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.  
<sup>\*\*</sup> Наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте < 55 лет.  
Регистрационный номер: ПН-001572. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**: Байер АГ, Германия. Оттискуется по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in no-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883-91. 2. Yao X., Tang H., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621-32. 3. Mak K.-H., BMO Open. 2012; 2:e001932. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15,00 мг ПН-001572 от 10.03.2020. 5. Zedler K.C. et al. Clin Ther. 2011; Jul; 33(1): 62-73. 6. Mahaffey K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 15(7): CD009025.

**ФП** — фибрилляция предсердий; **ИМ** — инфаркт миокарда; **ОКС** — острый коронарный синдром.  
**•** Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF: средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта (СВ) и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой частоте частых больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. **\*\*** В отношении исхода: снижение РСКФ на 30%, удвоение суточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. У 50% данных крупного метаанализа РКИ у пациентов с различными показателями в применении ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловой кислоты, плацебо). Имеются ограничения, указанные в перистотичках. Полные результаты исследований представлены в перистотичках.

РР-ХАБ-043-04-1

# ОСОБЕННОСТИ ВЕНОЗНОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ОБСТРУКТИВНЫМ СОННЫМ АПНОЭ

М. А. Алиева, Б. Г. Гафуров

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,  
Ташкент, Узбекистан

**Введение.** Нарушения дыхания во сне занимают одно из значимых мест по влиянию на здоровье население. Особо актуальны данные нарушения в настоящее время — в эпоху эпидемии ожирения, так как ожирение является первым по значимости и распространённости фактором, вызывающим обструктивные нарушения во сне — обструктивное сонное апноэ (ОСА).

ОСА характеризуется частыми эпизодами остановок дыхания во сне, возникающие ввиду повышения сопротивления верхних дыхательных путей воздушному потоку. Такие неоднократные эпизоды приводят к десатурации (падению насыщения крови кислородом), эндотелиальной дисфункции и симпатической активации нервной системы, ввиду чего сон становится фрагментированным, может возникать длительная ночная гипоксемия, ухудшающая состояние больного.

Одним из следствий нарушенного дыхания во сне, частых и длительных апноэ является нарушение венозного оттока из полости черепа. Возникающий при этом венозный застой головного мозга приводит к диффузным изменениям в ткани головного мозга и появлению характерных жалоб и объективной симптоматики, а именно появление характерных утренних головных болей, усиливающихся при кашле, натуживании, инъекция склер, ухудшение памяти, внимания.

**Целью** нашего исследования стало изучение особенностей вен брахиоцефального ствола у пациентов с ОСА.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 110 пациентов: основная группа состояла из 63 пациентов с установленным на основании полисомнографии (ПСГ) диагноза ОСА, контрольная группа включала 47 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу, не страдающих ОСА. Всем пациентам произведено ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола (в частности изменение скоростных показателей по внутренней яремной вене).

**Результаты.** Получены следующие результаты: в основной группе пациентов с ОСА признаки венозного застоя выявлены у 37 пациентов (59%), в то время как в контрольной группе данный показатель составил 10 (21%).

**Заключение.** Полученные данные достоверно демонстрируют связь нарушений дыхания во сне с появлением венозного застоя головного мозга у данной категории пациентов. Ввиду этого необходимо своевременное выявление, комплексное лечение ОСА у пациентов группы высокого риска нарушений дыхания во сне.

Меньше мигрени.  
Больше радостных  
моментов!

**АДЖОВИ**

фреманезумаб  
раствор для подкожного  
введения, 150 мг/мл



**АДЖОВИ** – первый в России таргетный препарат, созданный специально для профилактики мигрени<sup>1-3,\*</sup>

- ✓ **100% освобождение от приступов у каждого пятого пациента с эпизодической мигренью, по данным исследовани HALO<sup>4</sup>**
- ✓ **У 2/3 пациентов с эпизодической мигренью сократилось количество дней с мигренью в два и более раза<sup>4,\*\*</sup>**
- ✓ **Около половины пациентов с эпизодической мигренью достигли двукратного сокращения дней с мигренью за 1 неделю лечения<sup>5-8,\*\*</sup>**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата. Регистрационный номер: ЛП-006070 от 04.02.2020. Торговое наименование препарата: Аджови. Международное непатентованное наименование: Фреманезумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Показания к применению: Профилактическое лечение мигрени у взрослых, имеющих 4 и более дней с мигренью в месяц. Способ применения и дозы: Терапию следует начинать под руководством врача, имеющего опыт в диагностике и лечении мигрени. Препарат назначается пациентам, имеющим 4 и более дней с мигренью в месяц. Доступны два режима дозирования: 1) 1 раз в месяц: один, предварительно заполненный раствором препарата, шприц для инъекций (225 мг) или 2) 1 раз в три месяца: три, предварительно заполненных раствором препарата, шприца для инъекций (675 мг), которые вводятся посредством трех последовательных инъекций. (Полную информацию см. в инструкции по применению). Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Возраст до 18 лет. Побочное действие: боль, утолщение, эритема; зуд и др. (полную информацию о побочном действии см. в инструкции по применению). С осторожностью: Пациенты с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. АЖО-РУ-NP-00006-DOC

\* Аджови (фреманезумаб) впервые в России зарегистрированное анти-CGRP –моноклональное антитело. ЛП-006070 от 04.02.2020

\*\* Согласно данным клинического исследования HALO<sup>5-8</sup>

1. Номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения Аджови (Фреманезумаб): ЛП-006070 от 04.02.2020. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аджови. 3. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine. Expert Opin Biol Ther. 2019 Aug;19(8):763-771. doi: 10.1080/14712598.2019.1627323. 4. Newman LC et al. Long-Term Impact of Fremanezumab on Response Rates: Results of a 1-year Study. Presented at The 13th European Headache Federation (EHF) Congress, Athens, Greece, June 2019 (e-Poster 010). <https://www.ehf2019.com/e-posters>. 5. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017;377:2113–2122. 6. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999–2008. 7. Yeung Paul P, et al. Early Onset of Action With Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine. Presented at the 11th European Headache Federation (EHF) Congress, Rome, Italy, December 1–3, 2017 (P114). 8. Yeung Paul P, et al. Early Onset of Action of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. Presented at the 11th European Headache Federation (EHF) Congress, Rome, Italy, December 1–3, 2017 (P53).

За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 644-22-34, звонок по Москве бесплатный, из других городов – платный. Факс: +7 495 644-22-35. E-mail: info@teva.ru.

Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. АЖО-РУ-00011-ДОК. На правах рекламы.

**25** ЛЕТ  
ОТКРЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТИ

**teva**

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ МОЯ-МОЯ

А. Г. Сахипова, Е. Б. Адильбеков

АО Национальный центр нейрохирургии, Нур-Султан, Казахстан

Болезнь Моя-моя (БММ) была впервые описана в Японии в 1957 году и позже описана в 1969 году как прогрессирующее заболевание, приводящее к двусторонней стенотической окклюзии супраклиноидных частей внутренних сонных артерий и проксимальных отделов средних мозговых артерий и передних мозговых артерий. Эта патология обычно приводит к рецидивирующим ишемическим инсультам и транзиторным ишемическим атакам. Со временем организм пытается компенсировать эту прогрессирующую ишемию посредством ангиогенеза, формируя более мелкие и слабые коллатеральные сосуды. Эти рыхлые сосуды более склонны к кровотечению и поэтому объясняют геморрагическую форму заболевания. На ангиографии из-за этих мелких коллатеральных сосудов виден «клуб дыма», *もや* (мо-я) по-японски означает туман или дымку, что и дает начало этому названию. БММ наиболее распространена в Японии и у лиц монголоидной расы. В Японии БММ остается широко известной причиной инсульта как у детей, так и у взрослых, с зарегистрированной общей заболеваемостью 0,94 на 100000. Заболевание встречается реже в других частях мира: 0,086 на 100000 населения в США, в Европе очень редко, поэтому эпидемиология БММ в Европе не описана. В литературе отсутствуют данные по БММ в Казахстане.

Как правило, БММ имеет два пика заболеваемости: один в первом десятилетии жизни и один в четвертом. В общенациональном японском исследовании наблюдались пациенты чаще всего в возрасте от 10 до 14 лет, со вторым меньшим пиком в возрасте сорока лет.

Окончательный диагноз БММ полностью основывается на ангиоархитектуре. Динамическая природа БММ хорошо описана и оценена ангиографическими стадиями по шкале Сузуки.

Инсульт является ведущей причиной серьезных длительных инвалидизаций у взрослых, ежегодно в мире умирает 6 миллионов человек. Хотя инсульты у молодых пациентов считаются редкостью, недавние исследования показали, что их частота растет. Молодые пациенты с инсультом могут иметь другой этиологический профиль и факторы риска первичных или рецидивирующих инсультов по сравнению с пожилыми пациентами. Однако исследования, посвященные молодым пациентам, страдающим от инсульта, весьма скудны. Ишемический инсульт является наиболее распространенным проявлением у молодых людей с БММ, а хирургическая реваскуляризация является вторичной профилактикой рецидивов инсульта. Лечение БММ все еще является актуальным. Существует консервативное лечение инсультов — осложнений БММ. Результаты показывают, что хирургическая реваскуляризация статистически превосходит консервативное лечение в снижении частоты рецидивов инсульта. Хирургические процедуры

реваскуляризации обычно классифицируются как методы прямого или непрямого обходного анастомоза. Основная цель реваскуляризации — предотвратить рецидив инсульта за счет создания обходного пути кровотока, таким образом снижается нагрузка на измененные сосуды. Имеются убедительные доказательства того, что хирургическая реваскуляризация, представляющая собой создание прямого обходного анастомоза, особенно поверхностной височной артерии и средней мозговой артерии, эффективна у взрослых пациентов с ишемическим БММ. По данным метаанализа, куда было включено 1050 пациентов с БММ, прямой обходной анастомоз более эффективен в предотвращении геморрагических событий, чем консервативное лечение. Таким образом, можно сказать что прямое шунтирование тоже является оптимальной стратегией для клинического контроля геморрагической БММ.

Представляем вашему вниманию клинический случай. Пациент, мужского пола, 2003 г.р. поступил 21.07.2014 в нейрохирургическое отделение с жалобами на приступообразные головные боли, периодическую потерю сознания, нарушение речи, быструю утомляемость, снижение памяти.

В неврологическом статусе: сознание ясное (15 баллов по шкале комы Glasgow). Адекватен, ориентирован в пространстве и времени. Острота зрения субъективно не снижена. Нарушений чувствительности нет. Сила мышц конечностей в норме. Тонус мышц не снижен. Парезов не выявлено. Глубокие рефлексы D = S, патологические рефлексы не вызываются.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов брахиоцефального ствола: равномерное стенозирование интракраниальной части внутренней сонной артерии с 2 сторон. Увеличена линейная скорость кровотока до 9,5 м/с по обеим позвоночным артериям.

В АО «НЦН» 25.07.2014 была проведена селективная церебральная ангиография: где выявлен стеноз правой и левой внутренней сонной артерии на уровне супраклиноидного отдела. Правый и левый каротидный бассейны кровоснабжаются из позвоночных артерий через корковые коллатеральные анастомозы, через коллатеральную сеть из мелких многочисленных артерий в проекции Виллизиева круга, а также через анастомотические артерии из твердой мозговой оболочки справа и слева. По полученным данным был выставлен диагноз: болезнь моя-моя. Цефалгический синдром. 30.07.2014 проведена операция: Левосторонняя височная краниотомия, двойной микрохирургический анастомоз между теменной и лобной ветвями левой поверхностной височной артерии и корковыми (височной и лобной) ветвями левой средней мозговой артерии.

Пациент выписан, и запланирован второй этап операции с правой стороны. Однако, 10.12.2014 у пациента случилось острое нарушение мозгового кровообращения по типу субарахноидального кровоизлияния в правом полушарии. 19.03.2015 в условиях АО «НЦН» выполнена операция: правосторонняя височная краниотомия, микрохирургический анастомоз между теменной ветвью

правой поверхностной височной артерии и корковой ветвью правой средней мозговой артерии

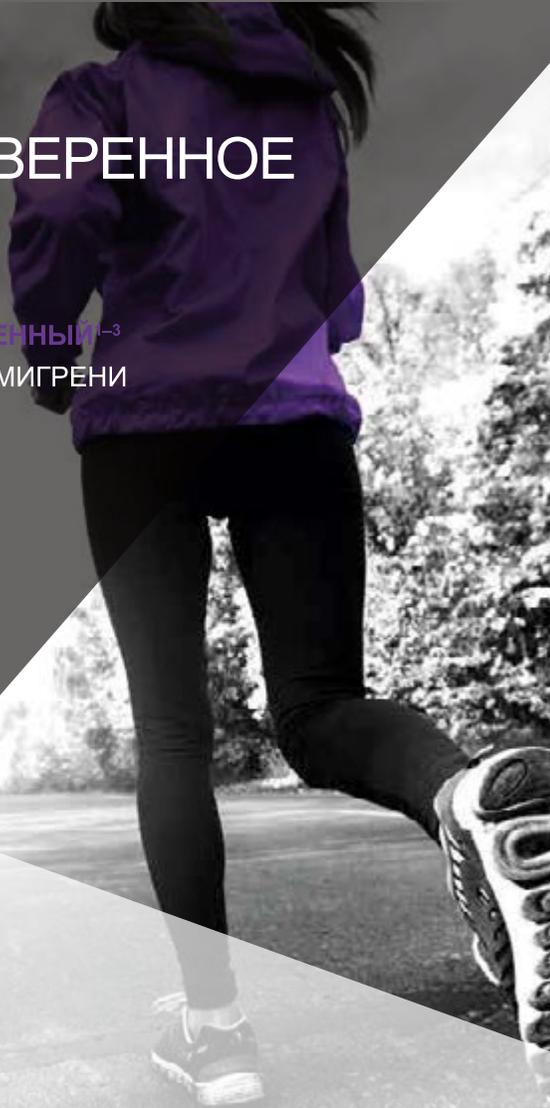
26.03.2015 Селективная церебральная ангиография: на полипозиционных селективных церебральных ангиограммах отмечается: двойной микрохирургический анастомоз между теменной и лобной ветвями левой поверхностной височной артерии (ПВА) и корковыми (височной и лобной) ветвями левой средней мозговой артерии. сосудистый анастомоз между теменной ветвью ПВА и височной корковой артерией справа. Анастомозы функционируют адекватно.

С 2014 по 2021 гг. у пациента повторных инсультов не наблюдалось. В 2021 году в неврологическом статусе: без патологии. Выполнена МРТ, МРА головного мозга. Осмотрен офтальмологом: OU — ангиопатия сетчатки, миопия слабой степени.

# БОТОКС® ДОВЕРИЕ, ПРОВЕРЕННОЕ ВРЕМЕНЕМ<sup>1–3</sup>

(ботулинический токсин типа А)

НАДЕЖНЫМ И ХОРОШО ИЗУЧЕННЫМ<sup>1–3</sup>  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ



БОТОКС® предназначен для облегчения симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней — мигрень), при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости<sup>1</sup>.

1. Blumenfeld AM, et al. J Headache Pain. 2018;19(1):13.
2. Khalil M, et al. J Headache Pain. 2014;15:54.
3. Lee MJ, et al. J Neurol Sci. 2016;363:51–54.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ботокс®.

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки специалистам здравоохранения.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензии на качество продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ САРЛ», Российская Федерация, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д. 21, стр. 2, помещение № 1; по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный); по факсу: 8-800-250-98-26; по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению к соответствующей дозировке: Ботокс® — П N 011936/01, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 ЕД «Аллерган Фармасьютикалз Айрлэнд», Ботокс® — ЛП-002949, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 ЕД «Аллерган Фармасьютикалз Айрлэнд». Адрес: ООО «Аллерган СНГ САРЛ», Российская Федерация, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, дом 21, строение 2. Тел.: +7 (495) 9740353. RU-BTX-2050035





**ГЛАВА II**  
**НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19**

# COVID-19 И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В. А. Широков, А. С. Шасти́н, М. В. Лепилина, В. Г. Газимова

ФБУН Екатеринбургский медицинский — научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

**Целью** исследования являлось сравнительное изучение заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), включая транзиторные ишемические атаки (ТИА), взрослого населения России, Центрального федерального округа (ЦФО) и Москвы.

Заболеваемость различными формами ОНМК (установленным впервые в жизни) изучалась методом сплошного статистического наблюдения с использованием методов описательной статистики по данным сборников статистических материалов «Заболеваемость взрослого населения России», изданных Министерством здравоохранения РФ и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». Проведено сравнение средне-многолетнего уровня (СМУ) «доковидного» периода (2015–2019 гг.) с показателями 2020 года, связанного с появлением COVID-19.

Показатели заболеваемости взрослого населения России, ЦФО и города Москва отдельными острыми нарушениями мозгового кровообращения с диагнозом, установленным впервые в жизни (далее — первичная заболеваемость) представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Первичная заболеваемость взрослого населения острыми нарушениями мозгового кровообращения (на 100000 взрослого населения)

Субъект	СМУ	2020 г.	Изменение уровня 2020 г. к уровню 2015–2019 гг. (%)
Преходящие транзиторные церебральные ишемические приступы [атаки]			
Российская Федерация	49,3	36,3	-26,4
Центральный город Москва	43,7	36,4	-16,7
	30,8	23,3	-24,4
Инфаркт мозга			
Российская Федерация	278,4	275,6	-1,0
Центральный	244,9	245,7	0,3
город Москва	75,3	74,7	-0,8
Инсульт, не уточненный, как кровоизлияние или инфаркт			

Российская Федерация	29,4	20,2	-31,3
Центральный	20,3	13,3	-34,5
город Москва	7,6	6,1	-19,7
Внутричерепное и другое внутричерепное кровоизлияние			
Российская Федерация	42,8	39,0	-8,9
Центральный	31,9	28,6	-10,3
город Москва	5,8	4,6	-20,7
Острые нарушения мозгового кровообращения (в целом)			
Российская Федерация	399,9	371,1	-7,2
Центральный	340,8	324,0	-4,9
город Москва	119,5	108,7	-9,1

В целом по Российской Федерации в 2020 году снизился уровень первичной заболеваемости во всех исследованных группах болезней. Самое существенное снижение уровня первичной заболеваемости взрослого населения острыми нарушениями мозгового кровообращения отмечается в группе болезней, зарегистрированных как «Инсульт, не уточненный, как кровоизлияние или инфаркт». В г. Москва данный показатель снизился в меньшей степени, чем в целом по РФ и ЦФО. Снижение показателей уровня первичной заболеваемости преходящими транзиторными церебральными ишемическими приступами в г. Москва выше, чем в целом по ЦФО, но ниже, чем по РФ.

Самые значительные отличия заболеваемости взрослого населения г. Москва выявлены в группе болезней «Внутричерепное и другое внутричерепное кровоизлияние». Снижение показателей в г. Москва выше, чем в целом по РФ (в 2,3 раза) и ЦФО (в 2,0 раза).

Первичная заболеваемость взрослого населения инфарктом мозга снизилась в целом РФ на 1,0% и в г. Москва на 0,8%. В то же время, в целом эти показатели в целом по ЦФО выросли в 2020 году по отношению к СМУ за 2015–2019 годы на 0,3%. Уровень первичной заболеваемости взрослого населения внутримозговыми и другими внутричерепными кровоизлияниями в г. Москва на протяжении всего исследуемого периода был самым низким в Российской Федерации.

Таким образом, при сравнении «доковидного» и «постковидного» периодов наблюдений как в целом по Российской Федерации, так и по г. Москва отмечено снижение показателей первичной заболеваемости взрослого населения России ОНМК. Отмечен незначительный рост первичной заболеваемости взрослого населения инфарктом мозга в целом по ЦФО в 2020 году по сравнению с РФ и г. Москва.

В большей степени уменьшились показатели геморрагического инсульта по г. Москва по сравнению с общероссийскими и окружными показателями.

Для понимания причин снижения заболеваемости ОНМК в период пандемии необходимо дальнейшее мониторинговое наблюдение заболеваемости по указанным нозологиям.



◦ ДОКАЗАННОЕ  
КЛИНИЧЕСКОЕ  
ДЕЙСТВИЕ<sup>1</sup>

◦ ВЫСОКИЙ  
ПРОФИЛЬ  
БЕЗОПАСНОСТИ<sup>1</sup>

РУ ЛП-006717 от 21.01.2021 г.

**ПРОСПЕКТА**<sup>®</sup>

**ЖИТЬ С ПЕРСПЕКТИВОЙ**  
новый ноотропный препарат  
с нормализующим действием

СПОСОБ  
ПРИМЕНЕНИЯ



2 ТАБЛЕТКИ  
2 РАЗА В СУТКИ  
КУРС 6 МЕСЯЦЕВ

Для Ваших пациентов с когнитивными нарушениями, в том числе после ОНМК\*

1. Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А., Жданов В.А., Камчатнов П.Р., Курушина О.В., Маслова Н.Н. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(5):33-39. doi.org/10.17116/jnevro202112105133.

**информация для специалистов здравоохранения**

\*ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения

Реклама

## ОСОБЕННОСТИ ВЫСШИХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Л. А. Скипетрова, Н. Г. Малюкова, Л. И. Зотова, А. Е. Вишнева

ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ, Москва, Россия

**Целями** настоящей работы было изучение особенностей высших психических функций у пациентов, перенесших COVID-19, а также выявление возможных корреляций между выраженностью когнитивной симптоматики и тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участия 50 пациентов: 38 женщин и 12 мужчин (средний возраст пациентов 59,9 лет). Все пациенты переболели новой коронавирусной инфекцией разной степени тяжести и на момент поступления в ЦПРИН считались выздоровевшими в течение 3–4 месяцев.

Подавляющее большинство пациентов в клинической беседе предъявляли характерные жалобы. К ним можно отнести: нарушения дыхания (одышка, «нехватка» дыхания, невозможность глубокого вдоха), кашель, нарушения сна (неглубокий сон с пробуждениями), слабость, повышенная утомляемость, головокружение, неполноценность памяти и внимания (забывчивость, трудности быстрого припоминания информации — слов, номеров телефонов, когнитивная непродуктивность), повышение тревожности, неуверенность в себе; нервозность, сомнения в возможности дальнейшей продуктивной работы (у работающих), ограничение социальных контактов, потеря интереса к жизни.

На базе ЦПРИН все пациенты прошли курс реабилитации, который включал в себя занятия с психологом и психотерапевтом, когнитивный тренинг, специальный комплекс лечебной физкультуры и дыхательной гимнастики, диагностику и коррекцию нарушений дыхания, консультации сомнолога, курсы физиотерапевтических процедур. 22 пациента лечились амбулаторно, 28 пациентов — стационарно.

Для изучения когнитивных функций использовались: нейропсихологическое исследование высших психических функций по схеме А. Р. Лурия (с количественной оценкой), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-test); тест «таблицы Шульте» (Schultetable W.); батарея лобной дисфункции (FAB, Frontal Assesment Battery, Dubois B. et al., 1999). Каждый пациент обследовался психологом дважды — в начале и в конце курса реабилитации (продолжительность курса 21 день).

**Результаты.** В результате первичного нейропсихологического обследования у всех пациентов выявлялись нарушения фонового компонента когнитивных функций: средней (50% пациентов) и легкой (50% пациентов) степени, что проявлялось симптомами инертности, тенденцией к адинамии, трудностями включения в задание, нарастанием по мере утомления ошибок регуляторного

типа, повышенной истощаемостью в рамках одного вида деятельности. Мнестические нарушения выявлялись у всех пациентов. Они носили модально-неспецифический характер, и были более выраженными в слухоречевой памяти. Основные симптомы (средне-легкой степени выраженности): ограничение объема памяти — 71% пациентов, инертность заучивания — 47% пациентов, непрочность следа памяти — 46% пациентов, снижение контроля в ходе заучивания и припоминания — 28% пациентов. Показатели работоспособности и внимания только у 54% соответствовали норме, у 46% пациентов — низкая норма или существенное ограничение (снижены показатели вработывания, объема и устойчивости). Первичных нарушений гнозиса (зрительного, слухового, тактильного), праксиса, поведения и др., что указывало бы на дисфункцию специфических отделов коры головного мозга, выявлено не было. Симптомы неполноценности гностико-практической сферы носили единичный характер и легкую степень выраженности. Чаще всего выявлялись симптомы дефицита пространственных представлений средне-легкой и легкой степени (25% пациентов), динамического праксиса (20% пациентов), сложных видов зрительного гнозиса (15% пациентов). Т.о., пациенты, включенные в обследование, имели отчетливые симптомы недостаточности, прежде всего фонового, энергетического аспекта психических функций (инертность, адинамия, модально-неспецифические нарушения памяти, снижение показателей внимания и работоспособности), что соответствует дисфункции неспецифических субкортикальных отделов мозга.

По тесту МоСА большинство пациентов (68%) набрали 26 баллов и более — что соответствует нормативным показателям. 32% пациентов набрали 25 и менее баллов, что объясняется неполноценностью фоновых характеристик и памяти (подбор ассоциаций на скорость, заучивание рядов слов и цифр, повторение сложных фраз и др). По тесту FAB все пациенты уложились в нормативные показатели (из них у 55% обследованных — высокая норма).

Сопоставив картину когнитивных нарушений пациентов с особенностями их соматического статуса и тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции, мы получили следующие результаты. Согласно корреляционному анализу Пирсона, пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), имели значимо худшие показатели фоновой составляющей психической деятельности ( $F = 0,298$ ,  $p < 0,05$ ), медленнее выполняли таблицы Шульте, как при первичном обследовании ( $F = 0,329$ ,  $p < 0,05$ ), так и при выписке ( $F = 0,351$ ,  $p < 0,05$ ), и показывали более низкие значения МоСА-теста при выписке ( $F = -0,297$ ,  $p < 0,05$ ). Чем тяжелее было у пациентов течение ковида, тем ниже оказалась эффективность заучивания ряда из десяти слов ( $F = 0,318$ ,  $p < 0,05$ ) и тем медленнее восстанавливалась слухоречевая память. Эти результаты закономерны, т.к. память — один из наиболее энергоемких нейрокогнитивных процессов, и низкая результативность запоминания у людей, тяжело переболевших ковидом, объясняется недостаточностью энергообеспечения когнитивной деятельности.

Значимых корреляций тяжести ковида с другими нейропсихологическими параметрами, а также с результативностью выполнения Батарей лобной дисфункции, МоСА-теста и таблиц Шульте выявлено не было. При проведении однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) были получены аналогичные результаты.

**Заключение.** Таким образом, данное исследование позволило выявить особенности когнитивного статуса пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. На данный момент актуальной задачей, требующей дальнейшей работы междисциплинарного коллектива специалистов, является совершенствование диагностического комплекса и подбор алгоритмов эффективной реабилитации этой неоднородной клинической группы пациентов.

## ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М. Б. Чжу, О. В. Ульянова

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж, Россия

**Введение.** Проблема вегетативной дисфункции после перенесенной новой коронавирусной инфекции набирает обороты. В настоящий момент опубликовано не так много случаев и обзорных статей, посвященных поражению ВНС в рамках перенесенного COVID-19, но такие пациенты встречаются в практике, и их количество возрастает, поэтому этот вопрос считаем актуальным и приводим пример клинического случая.

**Клинический случай.** Пациентка К., 52 лет, проходила лечение в нейрососудистом отделении (НСО) БУЗ ВО БСМП №1 г. Воронежа по поводу транзиторной ишемической атаки (ТИА) в бассейне правой средней мозговой артерии. При активном наблюдении пациентки в отделении, помимо жалоб, связанных с ТИА, она отмечала наличие и других симптомов. Со слов пациентки, в мае 2020 г. она перенесла новую коронавирусную инфекцию. Заболевание протекало в легкой форме с потерей обоняния и вкуса в первые пять дней заболевания, повышением температуры до 38 °С в течение двух недель и выраженной слабостью, затем указанные симптомы регрессировали. Дополнительно к этому следует отметить наличие у пациентки выраженной сколиотической деформации грудного и поясничного отделов позвоночника IV степени, сирингомиелии с уровня позвонка C<sub>IV</sub> до Th<sub>XII</sub> и аномалии Арнольда — Киари I (по предоставленным данным МРТ от 2019 и 2020 гг.). Данная патология имела у пациентки с детства, проявляясь только хроническим болевым синдромом в спине. В июне 2021 г. появились новые симптомы в виде ощущения тяжести и отека нижних конечностей, покраснения левой половины лица в виде ярко-красного пятна, располагающегося в области лба, щеки и подбородка слева, левосторонний субъективный неппульсирующий тиннитус, выпадение пушковых волос на туловище и конечностях, поредение бровей и волос на голове, потемнение в глазах при переходе из горизонтального в вертикальное положение, а также периоды учащенного сердцебиения. Данные симптомы возникли постепенно, нарастали и значительно ухудшали качество жизни пациентки.

В неврологическом статусе, помимо двустороннего установочного мелкоамплитудного нистагма и незначительного пошатывания в классической и усложненной позах Ромберга, очаговой симптоматики выявлено не было. ЧМН, двигательная, чувствительная, координаторные сферы — без патологии. При общем осмотре обращало на себя внимание отсутствие пушковых волос на теле и лице, повышенная влажность кожи лица, туловища и конечностей и небольшая отечность голеней и стоп.

Пациентке были выполнены следующие обследования: общий анализ крови и мочи, кислотно-щелочное состояние — без значимых отклонений от референсных значений. По данным биохимического анализа крови отмечалось лишь небольшое повышение общего холестерина крови (6,27 ммоль/л), остальные показатели были в пределах нормы. Исследование гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4), а также ультразвуковое ее исследование не выявили отклонений. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости на предмет поиска патологии, которая могла бы привести к появлению эпизодов тахикардии, гипергидроза, а также исследование сосудов нижних конечностей были в пределах нормальных значений.

Холтеровское мониторирование ЭКГ, артериального давления и пневмограммы: отмечены непродолжительные эпизоды тахикардии при нагрузочных пробах и вне их до 132 ударов в минуту днем, ночью максимальная ЧСС — 98 ударов в минуту. Варибельность ритма сердца сохранена. Касательно динамики дыхания по результатам холтеровского мониторирования патологии выявлено не было. Артериальное давление и его динамика за время периода наблюдения — в пределах нормы. По данным УЗДГ брахиоцефальных артерий — признаки нестенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий. На КТ и МРТ головного мозга: картина умеренной смешанной гидроцефалии. Пациентка была проконсультирована оториноларингологом по поводу непальсирующего тиннитуса — по результатам осмотра ЛОР-патологии выявлено не было.

**Обсуждение.** Проблема дисфункции вегетативной нервной системы в настоящее время становится все более актуальной. Широко известно, что ситуация с COVID-19 уже оказала и продолжает оказывать выраженный стрессогенный эффект на население затронутых стран, что является одним из важнейших компонентов развития вегетативной дисфункции в рамках психовегетативного синдрома.

У пациентки имеется выраженный генерализованный гипергидроз, возникновение которого может быть объяснено непосредственным диффузным поражением центральных нейронов или волокон ВНС в результате воздействия вируса SARS-CoV-2. Патогенез синдрома постуральной ортостатической тахикардии, имеющийся у данной пациентки, связан с повреждением и последующей дисфункцией афферентных волокон и нейронов ВНС, а также миокардитом с последующей гибелью клеток миокарда. Непосредственное повреждение нейронов связано с тем, что на них, как и на многих других органах и тканях, экспрессируются рецепторы к АПФ2, которые, как известно, являются мишенью для вируса SARS-CoV-2. Поражение немиелинизированных нервных волокон ВНС можно рассматривать как прямое повреждение COVID-19, так и опосредованное цитокиновым штормом или другим дисимунным механизмом.

В 2020 г. в реестре ALBACOVID дисавтономия была зарегистрирована у 21 (2,5%) из 841 пациента с COVID-19. На сегодняшний момент существуют не-

многочисленные опубликованные описания клинических случаев поражения ВНС как в острую фазу заболевания, так и при так называемом «long-COVID». Так как в данном случае наблюдался генерализованный, а не сегментарный или фокальный гипергидроз, что могло бы быть объяснено наличием сирингомиелии, то вероятной причиной представляется генерализованное повреждение нейронов или волокон ВНС, а также наличие психовегетативного синдрома. Этим предположением, по нашему мнению, может быть объяснено возникновение и других симптомов дисфункции автономной нервной системы, таких как ортостатическая гипотензия, периоды тахикардии, выпадение волос и покраснение лица.

При поиске причины развития левостороннего субъективного непульсирующего тиннитуса были исключены патология уха, прием ототоксических препаратов, наличие акустической травмы, органическое поражение центральной нервной системы. Предполагаемой причиной, на наш взгляд, является поражение сосудов внутреннего уха в результате эндотелиальной дисфункции. Для облегчения симптомов тиннитуса пациентке было рекомендовано использование фоновых звуков перед засыпанием и переобучающая терапия тиннитуса (TRT, tinnitus retraining therapy). Для снижения выраженности проявлений вегетативной дисфункции пациентке был рекомендован гидроксизин, а также психотерапия — наблюдалось регрессирование симптомов, главным образом, в виде снижения выраженности потливости, отсутствия ощущений сердцебиения и общего улучшения состояния. Также, учитывая длительный анамнез сколиотической деформации позвоночника, и в целях профилактики прогрессирования сирингомиелии, пациентка на данный момент проходит регулярные занятия у инструктора лечебной физкультуры.

**Выводы.** Диагностика, постановка верного диагноза и лечение поражения ВНС — непростая задача, именно поэтому о данной проблеме должны быть осведомлены практикующие врачи-неврологи, а также кардиологи, так как пациенты с вегетативными жалобами обращаются именно к этим специалистам. Комплексный подход к данной проблеме, включающий разъяснение пациенту природы возникновения его симптомов и назначение соответствующих медикаментозных и немедикаментозных методов лечения значительно облегчают симптоматику и повышают качество жизни больных.

# ВЛИЯНИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С МИАСТЕНИЕЙ

З. А. Гончарова, О. В. Милованова

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ,  
Ростов-на-Дону, Россия

Миастения — хроническое аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к периферическому нервно-мышечному аппарату и проявляющееся глазодвигательными и бульбарными нарушениями, генерализованной мышечной слабостью. В связи с аутоиммунной природой миастении пациенты длительно получают иммуносупрессивную терапию, включающую глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатические препараты, ритуксимаб, что приводит к хронической иммуносупрессии. Наиболее частым инфекционным осложнением у пациентов является пневмония. Учитывая вышеперечисленное, пациенты с миастенией требуют особого внимания в условиях распространившейся в 2020 году пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая представляет опасность в связи с развитием у больных пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома и цитокинового шторма.

**Цель работы:** изучить корреляционную связь между приемом ГКС на течение и исход COVID-19 у больных миастенией.

**Материалы и методы.** Данное исследование было проведено на базе неврологического центра Ростовского государственного медицинского университета. Критерием включения было наличие у пациента установленного диагноза «Миастения», подтверждённого клиническим обследованием (неврологический осмотр), инструментальными и лабораторными методами (электронейромиография, компьютерная томография органов грудной клетки, антитела к ацетилхолиновым рецепторам), а также перенесенной коронавирусной инфекцией, подтверждённой лабораторно. Оценка состояния пациентов проводилась по шкале клинической классификации тяжести миастении MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America). Пациенты были распределены согласно тяжести течения коронавирусной инфекции на три группы.

В данное исследование включен 91 человек, из них 28 (30,8%) человек перенесли COVID-19, 63 (69,2%) человека отрицали указание на перенесенную инфекцию. Была сопоставлена заболеваемость COVID-19 и степени тяжести миастении по клинической классификации MGFA. Тяжесть состояния, соответствующая легкой степени (1, 2а, 2в) была у 51 пациента, умеренная (3а, 3в), у 28 пациентов и выраженная степень (4а, 4в) у 12 пациентов. Соответственно в этих группах количество заболевших COVID-19 составило 23,5%, 39,2%, 41,6%.

**Результаты.** У 13 человек (46,4%) отмечались минимальные катаральные проявления, кратковременная гипертермия, положительная динамика на фоне проводимой терапии или улучшение состояния без лечения. В 7 случаях (25%)

наблюдалась более выраженная симптоматика COVID-19, в виде развития пневмонии, в связи с чем проводилось комплексное амбулаторное лечение. У 8 пациентов (28,5%) течение COVID-19 сопровождалось развитием пневмонии и требовало комплексного лечения в условиях инфекционного стационара и проведения респираторной поддержки. У 12 пациентов с миастенией на фоне COVID-19 отмечалась декомпенсация по основному заболеванию (нарастание патологической мышечной утомляемости, слабости, бульбарных и дыхательных нарушений), 9 из них были госпитализированы. Среди заболевших 3 случая с летальным исходом. Все пациенты принимали поддерживающую дозу ГКС до заражения COVID-19. Однако следует отметить, что средний возраст пациентов составлял 68,6 лет, течение миастении расценивалось, как прогрессирующее и нестабильное, а также состояние отягощалось сопутствующей патологией (сердечно-сосудистая, эндокринная, дыхательная).

При оценке проводимой патогенетической терапии миастении выявлено, что на поддерживающей дозе ГКС на момент заболевания COVID-19 было 54 пациента (59,3%), из них заболело 18 человек (33,3%). В легкой форме инфекцию перенесли 4 человека, в равной степени (по 7 пациентов) болели в умеренной и тяжелой форме. В этой группе больные были с тяжелым течением миастении (3а, 3б — 50%, 4а, 4б — 27,7%). На фоне преимущественно коронавирусной инфекции ухудшение состояния отмечалось у 66,6%, средний возраст которых составил  $58 \pm 3$  лет. В группе, где пациенты принимали ГКС и не болели, тяжесть состояния миастении была легкой или умеренная (2а, 2б — 36%, 3а, 3б — 44,4%). Пациенты были стабильны и компенсированы неврологически, средний возраст составил 36 лет. Хочется отметить, что в группе пациентов, которые не принимали ГКС и болели COVID-19, тяжесть состояния была легкой у 80% и ухудшения состояния по основному заболеванию не было ни у одного пациента.

**Выводы.** Прием поддерживающих доз ГКС пациентами с миастенией не оказывает значимого влияния на инфицирование и течение COVID-19. Однако при анализе данных, выявлено, что пациенты, компенсированные по основному заболеванию на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии, переносят коронавирусную инфекцию в легкой форме. Значимое влияние на течение инфекции оказывает тяжесть миастении по MGFA, возраст пациента, наличие сопутствующей патологии.

# Заметь! Заподозри! Исключи!

ЧТОБЫ НЕВИДИМАЯ БОЛЕЗНЬ НЕ ОСТАЛАСЬ НЕЗАМЕЧЕННОЙ,  
задайте пациентам с жалобами на мышечную слабость следующие вопросы:

1

Присутствует ли у пациента хотя бы один из следующих симптомов, указывающих на медленно прогрессирующую мышечную слабость плечевого пояса?

- Трудности во время мытья головы
- Трудности при подъеме различных предметов на уровень выше головы

2

Есть ли у пациента хотя бы один из симптомов, указывающих на слабость мышц диафрагмы?

- Утренние головные боли
- Эпизоды головокружения в течение дня
- Нарушения сна
- Нарушения дыхания в положении лежа

3

Присутствует ли у пациента хотя бы один из следующих симптомов, указывающих на медленно прогрессирующую мышечную слабость в тазовом поясе?

- Трудности при подъеме по лестнице
- Трудности при попытке встать из положения сидя
- Трудности при подъеме из положения лежа
- Походка вразвалку

4

Наблюдается ли повышение уровня КФК?

Узнайте больше на  
[DOCSFERA.RU](http://DOCSFERA.RU)



При положительном ответе хотя бы на два из четырех вопросов, пожалуйста, направьте пациента к врачу-генетику или позвоните на горячую линию для уточнения лабораторий, проводящих бесплатную диагностику **8 (800) 100-24-94**.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

1. Dubrovsky A., Corderi J., Karasarides T., Taratuto A. L.  
Pompe disease, the must-not-miss diagnosis: A report of 3 patients.  
Muscle Nerve. 2013. Apr; 47 (4): 594–600.

SANOFI GENZYME

Представительство АО «Санofi Авентис Групп» Адрес: 125009, Москва, ул. Иверская, д.22 Тел.: 8 (495) 721-1400 . [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ

М. Х. Миррахимова, Г. Т. Ишанходжаева, Н. И. Асомова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

**Введение.** Несмотря на существование гематоэнцефалического барьера в головном мозге, который не допускает проникновение многих инфекционных агентов в мозг, все же семейство коронавирусов обладает способностью проникать в головной мозг, вызывая неврологические проявления болезни. Коронавирусы способны активировать процессы, которые приводят к демиелинизации различных структур в периферической и центральной нервной системе. Предполагается, что коронавирус проникает в головной мозг через обонятельный тракт и ЧМН (тройничный и блуждающий).

**Целью** нашего исследования явилось изучение неврологических проявлений у детей, перенесших COVID-19.

**Материалы и методы.** Нами было обследовано 54 детей, перенесших коронавирусную инфекцию в возрасте от 5 до 15 лет. Всем обследуемым детям проводили клиническое и неврологическое обследование, уточнение эпидемиологического анамнеза. Проводилось инструментальное и лабораторное исследование: МСКТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, пульсоксиметрия, анализ ПЦР из мазков верхних дыхательных путей, серологическое исследование с определением специфических Ig M и Ig G. Больные дети были подразделены на 3 группы: с тяжелым — 3 (6,5%), средним и легким — 19 (41,5%) и бессимптомным — 24 (52%) течением заболевания.

**Результаты.** При опросе положительный эпидемиологический анамнез по COVID-19 был выявлен у 84% обследованных детей. К моменту осмотра ПЦР у всех детей был отрицательным. Серологический анализ на определение специфического иммуноглобулина был положительным у всех детей: Ig M — у 7 (15%) детей, а Ig G — у 39 (85%) детей. Анализ эпидемиологического анамнеза показал, что у детей в острой фазе преобладали респираторные и диарейные симптомы. Тяжелые формы течения диагностировались у детей младшего возраста и ни один из них не нуждался в ИВЛ. У 1 ребенка отмечались эпилептические приступы на 3-й день развития болезни на фоне выраженных респираторных проявлений. У 2 детей на 10–16-е сутки на фоне субфебрильной температуры развился синдром Гийена — Барре. У 13 детей наряду с респираторными проявлениями отмечались изменения вкуса и запаха. Эти жалобы предъявляли в основном дети более старшего возраста, которые могли дифференцировать нарушения вкуса и запаха от нормы. У 2 детей на 7–15-е сутки выявлен парез лицевого нерва и у 3 невралгия тройничного нерва. У 25 детей отмечались признаки энцефалопатий в виде частых головных болей, нарушений сна, снижения памяти и внимания. У 8 детей было выявлено признаки постинфекционной астении: утомляемость, эмоциональная лабильность, повышенная чувствитель-

ность к внешним раздражителям. В развитии астении кроме инфекционного агента, решающую роль наверняка сыграл и психологических фактор: длительная изоляция детей, нарушение привычных для детей поведения, изменение свободного режима с ограничением в общении со сверстниками, изменения физического состояния, когда имелась выраженная надоедливая слабость.

**Выводы.** Таким образом, проведенные исследования показали, что неврологические проявления при коронавирусной инфекции у детей занимают весомую позицию, проявляясь различной степенью нарушения. В наших исследованиях не установлена прямая корреляция выраженности неврологических нарушений от степени тяжести COVID-19. В связи с этим, требуется дальнейшее накопление и обобщение опыта ведения больных детей, перенесших COVID-19, определение частоты неврологических проявлений у них и установление зависимости неврологических нарушений от тяжести течения COVID-19, возраста и изначального физического состояния ребенка. Выявление вышеуказанных данных способствует своевременной диагностике неврологических осложнений при коронавирусной инфекции и совершенствованию терапевтических подходов в лечении.

## ПОСТИНФЕКЦИОННЫЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ С COVID-19

Г. С. Рахимбаева, Г. Т. Ишанходжаева, Н. И. Асомова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

**Введение.** Несмотря на то, что главной мишенью коронавирусной инфекции является респираторная система и самыми частыми осложнениями — легочные и кардиоваскулярные заболевания, неврологические осложнения выявляются в довольно большом числе наблюдений как у взрослых, так и у детей. Цитокиновый шторм при COVID-19 вызывает полиорганную недостаточность, что безусловно сказывается и на нервной системе, вызывая различного рода поражения центральной и периферической нервной системы. В последнее время неврологические и нейрочкогнитивные осложнения коронавируса все более приобретает серьезную проблему даже у детей. У пациентов с явной клиникой COVID-19 неврологические симптомы сохраняются в течение нескольких недель и месяцев после острого периода инфекции. Но у детей с легкими симптомами или даже бессимптомным течением COVID-19 также выявляют стойкие неврологические и системные симптомы. Среди неврологических признаков чаще встречаются энцефалопатии.

**Целью** нашего исследования явилось изучение постинфекционной энцефалопатии у детей.

**Материалы и методы.** Нами было обследовано 54 детей, перенесших коронавирусную инфекцию в возрасте от 5 до 15 лет. Всем обследуемым детям проводили клиническое и неврологическое обследование, уточнение эпидемиологического анамнеза. В исследуемые группы были отобраны дети, которые до пандемии были практически здоровыми и не имели каких-либо отклонений в нервно-психическом развитии. Контрольную группу составили 10 детей аналогичного возраста без признаков коронавирусной инфекции как клинически, так и отрицательными результатами ПЦР исследований. Проводилось МРТ головного мозга, ЭЭГ и оценка когнитивной деятельности нейропсихологическими тестами. Применялся тест Векслера, адаптированный для детей, методика «Заучивание 10 слов» по Лурия для определения памяти: запоминания, сохранения и воспроизведения.

**Результаты.** Из 54 обследованных нами детей, перенесших COVID-19, у 25 при клинико-неврологическом исследовании были определены признаки энцефалопатии. Определение у этих детей вербального интеллекта с помощью теста Векслера для детей выявило, что уровень осведомленности и словарный субтест не колеблются в значительных диапазонах, как в основной, так и в контрольной группе, составляя 10,75 и 9,02, что говорит о сохранности понятийного и конкретного мышления, в сравнении с показателями понятливости и сходства, что свидетельствует о некотором снижении уровня абстрактно-

логического мышления. При выполнении невербальной группы субтестов у детей с COVID-19-ассоциированной энцефалопатией число правильно выполненных заданий детей составило 44%. При выполнении заданий с кубиками Коса усложнение выполнения задач ухудшало показатели: в исследуемой группе составляя 5,25 против 10,65 у детей в контрольной группе. Это говорит о частичном срыве формирования программы и выбора средств решения задачи. Исследование памяти с помощью заучивания 10 слов показало, что у 15 детей запоминание носит волнообразный характер, свидетельствуя о плохой памяти и инактивности исследуемого. А у 10 детей выявлено ослабление активного внимания и выраженная психическая утомляемость с отказом от проведения исследования. У них кривая запоминания имела форму плато, т.е. отсутствовало нарастание и снижение удержания слов, что свидетельствовало об отсутствии заинтересованности запомнить побольше слов.

**Выводы.** Как показали ранние исследования, неврологическая дисфункция может сохраняться после исчезновения симптомов острого заболевания коронавирусной инфекции. Нейрокогнитивная оценка выявленных неврологических изменений у детей с COVID-19 имеет важное значение для точной оценки когнитивной деятельности и наблюдения динамики течения заболевания. Это дает возможности анализировать, как долго могут длиться неврологические осложнения COVID-19 у детей и какие виды лечения наиболее эффективны.

**ГЛАВА III**  
**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БОЛЕЗНЕЙ МОЗГА**

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЭПИЛЕПТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РФ И В МИРЕ

А. В. Василенко<sup>1,2</sup>, П. Д. Бубнова<sup>1</sup>, А. Ю. Улитин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность и цели.** Эпилепсия — это хроническое неинфекционное заболевание нервной системы, одно из наиболее распространенных в мире, которым страдают дети и подростки, взрослые и пожилые, мужчины и женщины. Хотя эпилепсия создает тяжелое бремя заболевания, этому часто не уделяется должного внимания в повестках дня общественного здравоохранения.

**Методы исследования.** Проведен анализ российских и зарубежных статей различных медицинских журналов, данных ВОЗ, Росстата, Международной Лиги по борьбе с эпилепсией.

**Результаты.** По данным ВОЗ, во всем мире эпилепсией страдают более 50 миллионов человек. По оценкам, доля общего населения с ее активной формой (то есть с повторяющимися приступами и потребностью в лечении) на данный момент составляет от 4 до 10 на 1000 человек. В глобальных масштабах это заболевание ежегодно диагностируется у 2,4 миллиона человек.

В России эпилепсией **страдают более 1 млн человек**. На каждую тысячу населения приходится приблизительно 8 человек с эпилепсией. Из них на учете у эпилептолога стоит существенно меньшее количество людей с этим недугом. Показатель распространенности эпилепсии в РФ составляет 3,4 случая на 1000 населения, что сопоставимо с результатами исследований среди взрослого населения других европейских стран. В целом, эпилептологическая служба в мире и РФ организована достаточно комплексно и функционирует на должном уровне, что доказывает имеющаяся статистика по благоприятному прогнозу у людей с эпилепсией в нашей стране. Более ранние исследования прогноза эпилепсии показали ремиссию приступов у ограниченного числа людей. Однако, популяционные исследования людей с впервые диагностированной эпилепсией, за которыми наблюдали в течение нескольких десятилетий, выявили противоположные результаты, показывающие, что до 80% вступают в длительные периоды ремиссии приступов и до 50% продолжают оставаться без приступов после прекращения лечения. Другие исследования людей с впервые диагностированной эпилепсией неизменно показывают, что у 55–68% достигается длительная ремиссия приступов.

С точки зрения населения, общий прогноз эпилепсии для большинства благоприятен. Показатели распространенности эпилепсии в основном колеблются от 4 до 10 случаев на 1000 населения, в то время как средний уровень заболе-

ваемости составляет 50 случаев на 100000 случаев в год. Риск рецидива после первого приступа значительно варьируется в зависимости от того, является ли приступ острым симптоматическим или неспровоцированным. Острые симптоматические судороги имеют довольно низкую частоту рецидивов (около 19% через десять лет) по сравнению с единичными неспровоцированными приступами (65%). Сообщается, что общий риск рецидива после первого неспровоцированного припадка составляет от 23 до 7%. Соотношения в группах на два и пять лет составляют 21–69% и 34–71% соответственно. Различия в основном объясняются группой риска, продолжительностью последующего наблюдения и методами, используемыми для оценки риска рецидива приступа. Популяционные исследования показывают более однородную частоту рецидивов через один (36–37%) и два года (43–45%). В систематическом обзоре 16 отчетов средний общий риск рецидива составил 51%. После первого неспровоцированного приступа вероятность рецидива со временем уменьшается; около 50% рецидивов возникают в течение шести месяцев после первоначального приступа и 76–96% в течение двух лет. После второго неспровоцированного приступа риск третьего приступа оценивается в 73%, а после третьего приступа риск четвертого приступа оценивается в 76%.

Этиология приступов — единственный наиболее важный фактор риска повышенного риска преждевременной смертности у людей с первым эпилептическим припадком. В регионе Жиронда во Франции общий стандартизированный коэффициент смертности составил 9,3. Этот коэффициент составил 4,1 для неспровоцированных судорог, 6,5 для отдаленных симптоматических приступов, 10,1 для острых симптоматических приступов и 19,8 для приступов, вторичных по отношению к прогрессирующим неврологическим состояниям. У людей с идиопатическими припадками не было зафиксировано смертельных случаев на фоне приступов, и смертность не увеличивалась у людей с криптогенными припадками.

Основываясь на метаанализе исследований смертности за предыдущие 100 лет, было обнаружено, что коэффициент смертности для эпилепсии (подразумеваемой здесь как повторяющиеся неспровоцированные приступы) находится в диапазоне от 1,3 до 9,3 (0,3–3,1 в сообществе). У людей с поражением ЦНС, предположительно присутствующим при рождении, наблюдается самый высокий уровень смертности: средний коэффициент смертности от 11 до 25. Уровень смертности у мужчин выше, чем у женщин, как показано в большинстве популяционных исследований. Самый высокий уровень смертности среди детей можно объяснить ожидаемым уровнем смертности среди населения в целом, который является самым низким у детей, а также более высокой долей нейродефицитов в этой возрастной группе. Смертельные случаи, связанные с несчастными случаями, распространены среди людей, страдающих эпилепсией, и являются причиной до 6% всех смертей, при этом коэффициент колеблется от

2,4 до 5,6. Люди, страдающие эпилепсией, подвергаются более высокому риску самоубийства, чем население в целом. Пропорциональный уровень смертности от самоубийств составляет от 0 до 20%, а SMR — от 1 до 5,8. У людей с тяжелой эпилепсией риск самоубийства повышается в пять раз, а у людей с височной эпилепсией — в 25 раз. Уровень самоубийств может быть еще выше у людей с височной эпилепсией, подвергающихся хирургическому лечению. Прием антипсихотических препаратов был связан с четырехкратным увеличением риска самоубийства в шведском исследовании «случай-контроль» после поправки на психические заболевания и злоупотребление алкоголем.

**Заключение.** Таким образом, в большинстве случаев эпилепсия может считаться довольно доброкачественным состоянием с хорошим прогнозом для контроля припадков и, в конечном итоге, отмены противоэпилептических средств. Однако, было выявлено множество различных синдромов эпилепсии с разными исходами и ответами на лечение. Прогностические факторы включают этиологию, аномалии ЭЭГ, генерализованные тонико-клонические припадки и количество припадков, имевших место до и после начала лечения. В России точных данных об эпидемиологии эпилепсии нет, так как различные статистические данные учитывают обращаемость больных по поводу эпилепсии в поликлиниках и психоневрологических диспансерах, число больных, прошедших стационарное лечение.

На данный момент уровень эпилепсии как в мире, так и в РФ высокий, что также связано с повышением уровня образования врачей-неврологов, нейрохирургов и психиатров в области эпилептологии, а в настоящее время и с чисто прагматическим подходом к диагностике эпилепсии.

## Будьте в курсе трендов российской эпилептологии

на сайте [Nevrodoctor.ru!](https://nevrodoctor.ru)

Вас ждут:



Обзоры научных публикаций



Вебинары с ведущими российскими  
специалистами в области эпилептологии,  
неврологии, психиатрии



Мнения экспертов по ключевым вопросам  
терапии эпилепсии



Интерактивный инструмент оценки  
лекарственного взаимодействия



Справочник по эпилепсии у женщин



## ПРЕДИКТОРЫ КРАТКОСРОЧНОГО ПРОГНОЗА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ФОКАЛЬНЫХ ЛОБНЫХ И ФОКАЛЬНЫХ ВИСОЧНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ

Ю. И. Медведева<sup>1</sup>, Р. А. Зорин<sup>2</sup>, В. А. Жаднов<sup>2</sup>, М. М. Лапкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ГБУ Рязанской области Областная клиническая больница, Рязань, Россия

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Рязань, Россия

Течение фокальных эпилепсий варьирует от форм заболевания с низкой частотой приступов, хорошей реакцией на проводимую антиконвульсантную терапию, отсутствием или минимальными когнитивными, эмоциональными нарушениями до фармакорезистентных формы, обладающих противоположными характеристиками. Спектр факторов, определяющих прогноз достаточно широк, при этом доминирующим фактором является нейробиологический субстрат заболевания. Вместе с тем в качестве дополнительных предикторов могут быть учтены психофизиологические особенности пациентов, коморбидные состояния, имеющие определённые нейрофизиологические корреляты.

**Цель:** выделение предикторов краткосрочного прогноза клинического течения фокальных лобных и височных эпилепсий на основе нейрофизиологических показателей с использованием технологии искусственных нейронных сетей.

**Материалы и методы.** Нами было обследовано 104 пациента с эпилепсией (55 мужчин и 49 женщин), средний возраст составил 37,2 года, стандартная ошибка среднего значения 1,43 года. В исследование включались пациенты с активной (не менее 1 приступа по данным анамнеза за предыдущий год) фокальной лобнодолевой (55 человек) и фокальной височнодолевой эпилепсией (49 человек), средняя длительность заболевания составила 4,5 года. Всеми пациентами до начала обследования заполнена форма информированного согласия.

Верификация лобнодолевой и височнодолевой форм эпилепсии основывалась на семиотике приступов, данных нейровизуализации (магнитно-резонансная томография с использованием адаптированного протокола HARNES, мощность магнитного поля 1,5 Тл), данных видео-ЭЭГ-мониторинга.

В исследование включались пациенты со структурным типом эпилепсии по этиологии; критериями не включения являлись генетические формы эпилепсии, иммунные формы эпилепсии.

Пациентам в день обследования проводилась 30-минутная электроэнцефалография (ЭЭГ) с последующим количественным анализом безартефактных фрагментов вне эпизодов эпилептиформной активности методами спектрального анализа и анализа функции когерентности; регистрация когнитивного вызванного потенциала P300 (в парадигме odd-ball с предъявлением акустических значимых и незначимых стимулов) при помощи программно-аппаратного комплекса, а также регистрация показателей variability сердечного ритма

(ВСП). Дополнительно для характеристики механизмов вегетативной регуляции проводилась процедура регистрации и анализа вызванных кожных симпатических потенциалов (ВКСП) при стимуляции и регистрации ответов с ладони.

Разделение пациентов на группы по характеристикам течения заболевания реализовывалось методом кластерного анализа и основывалось на числе приступов по данным анамнеза (1 год) и последующего 4-месячного катамнеза, а также числе принимаемых антиконвульсантов. Для описания характеристик групп пациентов использовались медиана (Me), нижний (LQ) и верхний (UQ) квартили. Сравнение групп осуществлялось при помощи непараметрического критерия Манна — Уитни (U), а для сравнения числа пациентов при помощи критерия хи-квадрат при уровне значимости ошибки  $p < 0,05$ .

Статистическая обработка данных; создание, обучение, тестирование искусственных нейронных сетей (ИНС) осуществлялось при помощи пакета программ Statistica 10.0 Ru.

**Результаты и обсуждение.** При помощи метода кластерного анализа (иерархические деревья и К-средние) нами выделено 2 группы пациентов с достоверными различиями клинических характеристик. В группе 1 (54 пациента) определялось достоверно меньшее число приступов до включения в исследования (Me 1,5; LQ 0,7; UQ 2,5), по сравнению с группой 2 (50 пациентов) (Me 2,5; LQ 1,0; UQ 4,0),  $U = 946$ ;  $p = 0,012$ . По данным 4-месячного катамнеза (после проводимой коррекции терапии) также определялось достоверно меньшее число приступов в группе 1 по сравнению с группой 2, при этом группа 1 также характеризовалась меньшим числом фокальных приступов с нарушением сознания и фокальных приступов с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы. В связи с этим группа 1 пациентов обозначена как группа с относительно благоприятным течением заболевания, группа 2 — как группа с неблагоприятным течением заболевания. При анализе числа пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией в данных группах достоверных различий выявлено не было.

Нами были созданы, обучены и протестированы ИНС для классификации пациентов с лобной и височной эпилепсией в группы с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания на основе исследуемых нейрофизиологических показателей.

Для пациентов с фокальной лобнодолевой эпилепсией ИНС представляла собой многослойный персептрон с 48 входными нейронами, 13 нейронами промежуточного слоя и 2 выходными нейронами. Данная ИНС имела 100% производительность обучения, 95% контрольную производительность и 82% тестовую производительность. Более сложной задачей для ИНС являлось выделение пациентов с неблагоприятным течением заболевания (18% ошибок).

Для пациентов с фокальной височнодолевой эпилепсией создана ИНС имеющая 48 входных нейронов, 8 нейронов промежуточного слоя и 2 выходных нейрона. ИНС имела 100% производительность обучения, 80% контрольную

производительность и 75% тестовую производительность. Для данной ИНС более сложной задачей являлось выделение относительно благоприятного типа течения заболевания (25% ошибок).

Наиболее важной задачей для нас являлось ранжирование входных нейрофизиологических показателей по их значимости в решении задачи классификации.

Для классификации в группы с различным течением при помощи ИНС пациентов с фокальной лобнодолевой эпилепсией наибольшее значение по усреднённым рангам имели спектральные характеристики ЭЭГ и показатели когерентности ЭЭГ, отражая региональное и диффузное замедление основного ритма по данным ЭЭГ, преимущественно во фронтальных отделах. Для решения аналогичной задачи в группе пациентов с височнодолевой эпилепсией наибольшее значение имели характеристики когнитивного вызванного потенциала Р300. Показатели ВСР и ВКС играли наименьшую роль.

**Заключение.** Технологии машинного обучения (ИНС) позволяют эффективно прогнозировать особенности краткосрочного течения фокальных эпилепсий; при этом среди нейрофизиологических предикторов в решении данной задачи у пациентов с фокальной лобной эпилепсией наибольшее значение имеют характеристики спектрального анализа ЭЭГ, а у пациентов с височной эпилепсией — характеристики когнитивного вызванного потенциала Р300.

# ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

А. В. Тухватуллин<sup>1</sup>, У. Ш. Кузьмина<sup>1</sup>, К. З. Бахтиярова<sup>2</sup>, Ю. В. Вахитова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Уфа, Россия

**Актуальность.** Рассеянный склероз (РС) — тяжелое прогрессирующее заболевание нервной системы, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных и нейродегенеративных процессов. Глутамат играет одну из ключевых ролей в патогенезе РС. Он запускает не только механизмы эксайтотоксичности в ЦНС, но и принимает участие в регуляции функций иммунокомпетентных клеток посредством взаимодействия со своими метаботропными и ионотропными рецепторами. Молекулярные механизмы участия глутаматных рецепторов в иммунопатогенезе РС остаются до конца не изученными.

**Цель работы.** Изучить влияние агонистов и антагонистов глутаматных рецепторов на жизнеспособность мононуклеаров периферической крови больных РС.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 32 пациента с ремиттирующим РС. Из них в стадии ремиссии — 17 человек, в обострении — 15 человек. В качестве контроля выступали 15 практически здоровых доноров, соответствующих по полу, возрасту и национальности исследуемым группам. Выделение фракции мононуклеаров проводили по стандартной методике центрифугирования в градиенте плотности фиколла. Полученные клетки инкубировали в течение 72 часов с добавлением агонистов глутаматных рецепторов (глутамат, глицин) в диапазоне концентраций от 0,1 до 1000 мкМ и антагонистов глутаматных рецепторов (NBQX, МК-801) в диапазоне концентраций от 0,01 до 100 мкМ. Дополнительно исследовали совместное одновременное влияние глутамата в концентрации 100 мкМ и глицина в диапазоне концентраций от 0,1 до 1000 мкМ. Жизнеспособность мононуклеаров оценивали колориметрическим методом с помощью витального красителя PrestoBlue Cell Viability Reagent. Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ MS Excel и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) с применением U-критерия Манна — Уитни при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты работы.** Было выявлено концентрационно зависимое повышение жизнеспособности мононуклеаров периферической крови здоровых людей на фоне действия глутамата. Низкие концентрации глутамата (0,1–10 мкМ) повышают жизнеспособность на 20–25%, тогда как высокие концентрации повышают жизнеспособность на 10–15%. Похожую закономерность обнаружили и среди

больных РС вне зависимости от стадии. При этом клетки больных РС менее чувствительны к действию глутамата. Наименьшая выраженность действия глутамата наблюдается в группе больных РС в стадии обострения ( $p < 0,05$ ).

Глицин является важным кофактором глутаматных NMDA-рецепторов. Низкие концентрации глицина (0,1–10 мкМ) повышают жизнеспособность мононуклеаров на 10–20% как у здоровых доноров, так и у больных РС в стадии ремиссии. В то время как в группе больных РС в стадии обострения влияния глицина на жизнеспособность клеток не отмечено ( $p < 0,05$  между больными в стадиях обострения и ремиссии).

При одновременном добавлении глутамата в концентрации 100 мкМ и глицина в диапазоне концентраций от 0,1 до 1000 мкМ в группе здоровых доноров выявили повышение жизнеспособности мононуклеаров, наибольшая выраженность действия отмечается при концентрации глицина 100 мкМ (до 20%). В группе больных РС не обнаружено достоверного повышения жизнеспособности мононуклеаров. Также не выявлено достоверной разницы между группами больных РС в стадиях обострения и ремиссии.

Влияния антагонистов NMDA-рецепторов (МК-801) и AMPA-рецепторов (NBQX) глутамата в диапазоне концентраций от 0,01 мкМ до 100 мкМ на жизнеспособность мононуклеаров всех групп доноров установлено не было.

**Выводы.** Обнаружено изменение жизнеспособности мононуклеаров на фоне действия агонистов глутаматных рецепторов. У больных РС по сравнению со здоровыми лицами установлены различия в ответе иммунных клеток на действие глутамата и глицина. Полученные результаты указывают на патогенетическую значимость при РС не только эндогенных лигандов рецепторов глутамата, но и важность их взаимодействия.



## Верните жизнь без границ

- 71,2% пациентов без обострений в течение 4-х лет<sup>1</sup>
- благоприятный профиль безопасности на протяжении более 14 лет<sup>2</sup>
- удобство: от 16 до 20 дней перорального приема<sup>3</sup>

1. Giovannoni G et al. *Mult. Scler.* 2018; 24: 1594–1604. 2. Cook S et al. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 29: 157–167. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Мавенклар®

\* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительна с 10 марта 2020. Соответствует CDSCS cladribine v.8.3.1. Скорректирована\* инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МАВЕНКЛАД® Мавенклар® (кларидрин) Регистрационный номер: ЛП-000137. Лекарственная форма и дозировка: таблетки. 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. Показания к применению: препарат МАВЕНКЛАД® показан для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований (см. раздел «Фармакодинамика»). Противопоказания: повышенная чувствительность к кларидрину или другим компонентам препарата; обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит); ВИЧ-инфекция; начало терапии кларидрином у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); средняя и тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»); средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности; непереносимость фруктозы; совместное применение с интерферон бета; вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных). С осторожностью у пациентов пожилого возраста, старше 65 лет; при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами; индукторы транспортных Белков ВСР и Р-гликопротеина. Способ применения и дозы\* Способ применения Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой. Рекомендуемая суммарная доза препарата МАВЕНКЛАД® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 1,75 мг/кг на 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения. Критерии начала и продолжения лечения Число лимфоцитов должно быть  $\geq$  в норме перед началом 1-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®,  $\geq 20,5 \times 10^9 / л$  перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®. Особые группы пациентов Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Побочное действие\* опасяющийся лишний, герпес слизистой оболочки полости рта, туберкулез, снижение числа нейтрофилов, кожная сыпь, апатия, лимфиты. Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфиты, необходимо определять число лимфоцитов до начала терапии кларидрином, во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Особые указания»), а также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения кларидрином (см. раздел «Способ применения и дозы»). Особые указания\* Гематологический мониторинг: Число лимфоцитов должно определяться: \* перед началом лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом году терапии; \* перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на втором году терапии; \* через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составляет менее  $0,5 \times 10^9 / л$ , то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. Инфекционные заболевания: 2 До начала терапии на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. Серонегативным к вирусу ветряной оспы пациентам до начала терапии кларидрином рекомендуется проводить вакцинацию. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Перед началом терапии препаратом МАВЕНКЛАД® необходимо выполнить магнито-резонансную томографию (МРТ), это особенно важно, если пациент уже получал препараты для лечения рассеянного склероза, которые имеют риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Эпизодические новообразования. Препарат МАВЕНКЛАД® не рекомендован пациентам с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями. Контроль у мужчин и женщин. У женщин с детородным потенциалом беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором годах терапии. Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнеров во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы. Переливание крови. Рекомендуется консультация специалиста-гематолога. Смена терапии, переход с других препаратов на кларидрин и с кларидрина на другие препараты. У пациентов, получающих ранее терапию иммуномодулирующими и иммуносупрессивными препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД®. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получающими препарат МАВЕНКЛАД®. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Мерк», 115034, Москва, ул. Вавилова, д. 35, тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05; E-mail: safety@merck.ru. \* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительна с 10 марта 2020. Соответствует CDSCS cladribine v.8.3 RU-MAV-00037

По правам рекламы



**МАВЕНКЛАД®**  
кларидрин в таблетках

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАКТИВНЫМ СР

**ВЕРНИТЕ ЖИЗНЬ**  
БЕЗ

**ГРАНИЦ**

**75,6% пациентов без обострений**  
в течение 4-х лет<sup>1,2,4</sup>

**Благоприятный профиль**  
**безопасности на протяжении**  
**более 15 лет<sup>2</sup>**

**Минимальный\* мониторинг**  
**и удобство перорального**  
**приёма<sup>3-10</sup>**

1. Comi G et al. Mult Scler Relat Disord. 2019;29:168-174. 2. Giovannoni G et al. Mult Scler. 2018;24(12):1594-1604. 3. Cook S et al. Mult Scler Relat Disord 2019; 29: 157-167. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата МАВЕНКЛАД®. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Текфидера®. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Гилеяния®. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Тизабри®. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Окрвеве®. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Асарджи®. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лепторас®.

**ПРИМЕЧАНИЯ** \* Под «минимальным мониторингом» понимается сравнение количества необходимых обследований до и после начала лечения препаратом МАВЕНКЛАД® по сравнению с другими высокоэффективными препаратами для лечения рассеянного склероза по состоянию на январь 2021 года.

**Сокращенная\* инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МАВЕНКЛАД®**

Мавенклад® (кларидин). Регистрационный номер: ЛП-006137. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. **Показания к применению:** препарат МАВЕНКЛАД® показан для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клиническими или радиологическими исследований (см. раздел «Фармакодинамика»). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кларидину или другим компонентам препарата; обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит); ВИЧ-инфекция; начало терапии кларидином у иммуносупрессивированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или иммуносенсибилизирующую терапию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); средняя и тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»); средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности; непереносимость фруктозы; совместное применение с интерфероном бета; вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных). **С осторожностью:** у пациентов пожилого возраста, старше 65 лет; при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами; индукторами транспортных белков BCRP и P-гликопротеина. **Способ применения и дозы\*.** Способ применения. Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой. **Рекомендуемая доза.** Рекомендуемая суммарная доза препарата МАВЕНКЛАД® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 1,75 мг/кг в 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения. Критерии начала и продолжения лечения. Число лимфоцитов должно быть в норме перед началом 1-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®: - ≥0,8x10<sup>9</sup>/л перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®. **Особые группы пациентов.** Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. **Побочное действие\*** - опосредованный лишей, герпес слизистой оболочки полости рта, туберкулез, снижение числа нейтрофилов, кожная сыпь, алопеция, лимфоциты, реакции гиперчувствительности, включая кожный зуд, крапивницу, кожную сыпь и единичный случай ангионевротического отека. Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфомы, необходимо определять число лимфоцитов до начала терапии кларидином, во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Особые указания»), а также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения кларидином (см. раздел «Способ применения и дозы»). **Особые указания\*.** Гематологический мониторинг. Число лимфоцитов должно определяться: перед началом лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом году терапии; перед началом 2-ого года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на втором году терапии; через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составило менее 0,5x10<sup>9</sup>/л, то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. **Инфекционные заболевания.** До начала терапии на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. Опосредованный лишей. Серонегативным к вирусу ветряной оспы пациентам до начала терапии кларидином рекомендуется проводить вакцинацию. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Перед началом терапии препаратом МАВЕНКЛАД® необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ), это особенно важно, если пациент уже получал препараты для лечения рассеянного склероза, которые имеют риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Злокачественные новообразования. Препарат МАВЕНКЛАД® не рекомендуется пациентам с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями. Нарушения функции печени. Перед началом терапии во время первого и второго года лечения у пациентов должны быть определены уровни аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови (см. раздел «Способ применения и дозы»). Если у пациента возникли клинические признаки или симптомы, указывающие на печеночную недостаточность, следует незамедлительно определить уровень трансаминаз и общего билирубина в сыворотке крови и, в случае необходимости, прекратить терапию препаратом МАВЕНКЛАД®. Контрацепция у мужчин и женщин. У женщин с детородным потенциалом беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором годах терапии. Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом МАВЕНКЛАД® и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнеров во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Переливание крови. Рекомендуется консультация специалиста-гематолога. Смена терапии, перехода с других препаратов на кларидин и с кларидина на другие препараты. У пациентов, получающих раннее лечение иммунодепрессивными и иммуносенсибилизирующими препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД®. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получающими препарат МАВЕНКЛАД®. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35, тел.: + 7 495 937 33 04; факс: + 7 495 937 33 06; E-mail: safety@merck.ru. \*Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительна с 03 июля 2021. Соответствует OCSs cladribine T11.

ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35,  
тел.: + 7 495 937 33 04; факс: + 7 495 937 33 06;  
E-mail: safety@merck.ru

## **ГИПОТЕЗА: ПСИХОГЕННАЯ АКТИВАЦИЯ ТЕРМОГЕНЕЗА МОЖЕТ БЫТЬ ПЕРВОПРИЧИНОЙ ПЕРИВАСКУЛЯРНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ЦНС ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ**

**Т. К. Сухомлин**

ФГБУН Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН,  
Москва, Россия

Несмотря на огромное число факторов, ассоциирующихся с причинами возникновения рассеянного склероза (РС) (перенесенные и персистирующие инфекции, пол, возраст, место рождения и др.), эта болезнь относится к заболеваниям неизвестной этиологии. По мнению А. М. Вейна (1994), рассеянный склероз имеет психогенную природу. Это мнение разделяется многими неврологами и самими пациентами. Но нет механистической связи между стрессовой нагрузкой, предшествующей манифестации заболевания, и возникновением локального воспаления в зоне формирования «бляшки». По этой причине роли психики и физиологических процессов в инициировании, обострениях, ремиссии и прогрессировании РС рассматриваются отдельно. В результате современные подходы к лечению РС сфокусированы отдельно либо на психологических интервенциях как палеолитической поддержке, либо на последствиях психогенно активированных повреждающих процессов — на подавлении воспаления и адгезии Т-клеток, на снижении активности аутоиммунных процессов и т.д. Эти подходы успешно работают, ослабляя обострения и способствуя устойчивости ремиссий. Но не устраняют первопричину. РС в подавляющем числе случаев прогрессирует.

Анализ литературных данных с использованием принципов общей теории систем позволил обнаружить точку пересечения между реакцией ЦНС на непосредственное воздействие стрессоров определенного характера и активацию термогенеза в бурой (а также в «буреющей») жировой ткани, основном термогенном органе млекопитающих. Участие термогенеза в инициировании и обострениях РС не удивительно, учитывая повышенную чувствительность пациентов с РС к теплу и ослабленную судомоторную функцию. Анализ литературы выявил целый массив косвенных сигналов о том, что в обострениях РС принимает участие термогенез. У пациентов с РС сывороточная концентрация HSP27, одного из белков теплового шока, была выше, чем у здоровых и существенно выше при обострениях, чем в ремиссии. Митохондриальные дисфункции и сопряженный с ними дефицит АТФ характерны для РС. Гендерное и возрастное распределение вероятности манифестации РС коррелирует с соответствующими распределениями для бурой жировой ткани (преобладание у женщин; снижение со схожими трендами вероятности РС, а также как количества, так и термогенной активности бурой жировой ткани с возрастом). В последнее десятилетие активно изучается вовлеченность в термогенез так называемой «буреющей»

жировой ткани, фенотипически аналогичной бурой жировой ткани. Жировая ткань, окутывающая некоторые сосуды, оказалась функционально идентичной бурой жировой ткани и, соответственно, может инициировать локальный перегрев в сосудах или прилегающих к ним нервных волокнах. Учитывая тот факт, что температура мозга на 0,1–0,4 градуса выше, чем температура тела, можно предположить, что ЦНС наиболее подвержена воздействию локального повышения температуры вблизи сосудов, питающих мозг. Локальное повышение температуры может быть причиной повреждения олигодендроцитов и миелиновых оболочек нейронов благодаря высокому содержанию в них липидов по типу плавления. Высвобождение белков и их поврежденных компонентов из разрушенных мембранных липопротеиновых комплексов и миелиновых оболочек способно вызвать локальный воспалительный процесс аналогичный реакции на ожог. Цель этого процесса — защитная, направлена на привлечение фагоцитов, очищающих зону поражения от продуктов повреждения и других компонентов иммунной системы, и должна быть временной. Но в случае продолжительного и интенсивного локального перегрева количество поврежденных белков может увеличиться и запустить аутоиммунную реакцию и острое или хроническое воспаление, которое, вследствие термического увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера, может позволить Т- и В-лимфоцитам проникнуть в ткань мозга, что наблюдается в районе бляшки.

Механистически точкой пересечения реакции ЦНС на непосредственное воздействие стрессоров определенного характера (например, либо очень острый, не разрешаемый действием острый стресс, либо хронический, ассоциируемый с подавлением личности) и активацию термогенеза в жировой ткани, по-видимому, является адренергическая активация разобщения цепи митохондриального окислительного фосфорилирования. Суть разобщения — снижение протонного градиента внутренней мембраны митохондрий и, как следствие, преобразование мембранного потенциала не в синтез АТФ, а в тепло. В большинстве клеток эта функция работает как предохранительный клапан, не позволяя митохондриям повышать протонный градиент выше опасного уровня. В жировой ткани эту функцию выполняет специфичный для нее разобщающий белок UCP1. Активация экспрессии UCP1 вызывается специфичным только для жировой ткани адренергическим рецептором  $\beta 3$ -AdR.  $\beta 3$ -AdR активирует экспрессию UCP1 и липолиз в клетках жировой ткани. Липолиз высвобождает свободные жирные кислоты, которые являются активаторами UCP1. Это синергетическое взаимодействие между разветвлением адренергического сигнала, опосредованного  $\beta 3$ -AdR (активация экспрессии и одновременно высвобождение свободных жирных кислот) может объяснить положительный эффект диеты Сванка при РС, принцип которой — радикальное уменьшение потребления животных жиров, т.е. основного источника ненасыщенных жирных кислот, способных активировать UCP. Другие изоформы UCP (преимущественно UCP2), которые

экспрессируются в нейронах, в условиях стресса вовлекаются в стимуляцию возбуждающих сигналов через бета1-адренергические рецепторы. Соответственно, при избыточном возбуждении этот путь может привести к дополнительному подтоку тепла в синаптической зоне нейрона, который в совокупности с локальной активацией термогенеза через систему  $\beta$ 3-AdR/UCP1 может послужить дополнительным усилителем термического повреждения.

Таким образом, ослабление контроля адренергической стимуляции может быть причиной локального воспаления в периваскулярных зонах ЦНС. Как сама гипотеза, так и ответ на вопрос, как осуществляется контроль адренергической системы, требуют дальнейшего анализа и исследования. Сама гипотеза нуждается в верификации на экспериментальных моделях или в клинических испытаниях, для чего необходимо объединение усилий исследователей из разных областей медицины и фундаментальных наук, на что автор трепетно надеется. В случае подтверждения гипотезы откроются возможности для поиска новых способов ранней диагностики, лечения и предотвращения обострений РС.

# Заметь! Заподозри! Исключи!

ЧТОБЫ НЕВИДИМАЯ БОЛЕЗНЬ НЕ ОСТАЛАСЬ НЕЗАМЕЧЕННОЙ, задайте пациентам с жалобами на мышечную слабость следующие вопросы:

1

Присутствует ли у пациента хотя бы один из следующих симптомов, указывающих на медленно прогрессирующую мышечную слабость плечевого пояса?

- Трудности во время мытья головы
- Трудности при подъеме различных предметов на уровень выше головы

2

Есть ли у пациента хотя бы один из симптомов, указывающих на слабость мышц диафрагмы?

- Утренние головные боли
- Эпизоды головокружения в течение дня
- Нарушения сна
- Нарушения дыхания в положении лежа

3

Присутствует ли у пациента хотя бы один из следующих симптомов, указывающих на медленно прогрессирующую мышечную слабость в тазовом поясе?

- Трудности при подъеме по лестнице
- Трудности при попытке встать из положения сидя
- Трудности при подъеме из положения лежа
- Походка вразвалку

4

Наблюдается ли повышение уровня КФК?

Узнайте больше на  
[DOCSFERA.RU](http://DOCSFERA.RU)



При положительном ответе хотя бы на два из четырех вопросов, пожалуйста, направьте пациента к врачу-генетику или позвоните на горячую линию для уточнения лабораторий, проводящих бесплатную диагностику **8 (800) 100-24-94**.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

1. Dubrovsky A., Corderi J., Karasarides T., Taratuto A. L.  
Pompe disease, the must-not-miss diagnosis: A report of 3 patients.  
Muscle Nerve. 2013. Apr; 47 (4): 594–600.

SANOFI GENZYME

Представительство АО «Санofi Авентис Групп» Адрес: 125009, Москва, ул. Иверская, д.22 Тел.: 8 (495) 721-1400 . [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

# СОПОСТАВЛЕНИЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ ПРИ ИЗУЧЕНИИ АКТИВНОГО АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИЕЙ

А.В. Гавриченко<sup>1,2</sup>, М.Г. Соколова<sup>3</sup>, А.А. Яковлев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> — Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> — Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) — разновидность аутоиммунной полиневропатии, характеризующейся клинически разнообразными симметричными поражениями проксимальных и дистальных преимущественно моторных нервных волокон, что приводит к денервационным изменениям в скелетных мышцах, нарушениям чувствительности и, как следствие, инвалидизации пациента. В основе патогенеза — воспалительная демиелинизация нервного волокна аутореактивными антителами. Несмотря на то, что достаточно изучены основные дисиммунные механизмы, а также разработаны схемы иммуномодулирующей терапии, отмечаются случаи резистивных к лечению форм ХВДП, что заставляет более детально взглянуть на патогенез заболевания.

**Цель исследования.** Провести сопоставление нейрофизиологических данных и уровня мозгового нейротрофического фактора у больных с ХВДП на фоне активного аутоиммунного процесса.

**Материалы методы.** Проведено клинко-неврологическое, нейрофизиологическое и лабораторное исследования. Обследовано 25 больных (12 мужчин и 13 женщин, возрастом от 36 до 61 лет, средний возраст 55 лет) с диагнозом ХВДП, достоверная по критериям EFNS / PNS от 2010 года. Все пациенты находились в стационаре и, согласно клинко-лабораторным данным, их состояние оценивалось как активная фаза заболевания. Выполнена стимуляционная и игольчатая электронейромиография (ЭНМГ) согласно стандартному протоколу обследования. Определение концентрации мозгового нейротрофического фактора (МНФ) выполняли иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови. Пороговая величина определения — 20 пг/мл.

**Результаты.** Клинко-неврологическое обследование выявило у всех пациентов признаки активного полиневритического синдрома (прогрессирующая слабость и атрофии в дистальных отделах рук и ног, снижение всех видов чувствительности), сенситивной атаксии. Данные иммуноферментного анализа свидетельствуют о том, что концентрация МНФ в сыворотке крови больных

ХВДП ( $17253 \pm 3763$  пг/мл) статистически ниже, чем в контрольной группе ( $21878 \pm 5470$  пг/мл) ( $p < 0,01$ ). Уровень МНФ в сыворотке крови группы контроля варьировал от 12611 пг/мл до 40920 пг/мл, в то время как у пациентов с ХВДП в интервале от 10657 пг/мл до 244743 пг/мл. Проведено сопоставление данных ЭНМГ и уровня МНФ, выявлена корреляция: у пациентов с более выраженным демиелинизирующим (увеличение дистальной латентности М-ответа, снижение скорости проведения импульса; увеличение латентности F-волн; частичные блоки проведения; патологическая темпоральная дисперсия) и денервационным (потенциалы фибрилляций и позитивные острые волны) процессом были отмечены более низкие уровни МНФ.

**Выводы.** У пациентов с ХВДП низкий уровень МНФ коррелирует с выраженностью демиелинизирующего и денервационного процесса. Данная корреляция может быть связана с индивидуальной особенностью нейротрофической регуляции, что требует дополнительного изучения патогенеза заболевания.

# СПИПРАЗА СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ И СТАБИЛИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СМА<sup>3</sup>

**Лорен**  
возраст 20 лет

СМА III типа  
Получает терапию препаратом СПИПРАЗА

## РАСКРОЙТЕ ИХ ВНУТРЕННИЙ ПОТЕНЦИАЛ СО СПИПРАЗОЙ

 **СПИПРАЗА** ▼  
(Нусинерсен) раствор для интратекального введения 2,4 мг/мл (12 мг/5 мл)

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СПИПРАЗЫ.

**Регистрационный номер:** ЛП-005730. **Торговое наименование:** Спипраза. **МНН:** нусинерсен. **Лекарственная форма:** раствор для интратекального введения. **Фармакотерапевтическая группа:** Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы. **Показания к применению:** Препарат Спипраза показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ. **Меры предосторожности при применении:** Процедура люмбальной пункции сопровождается риском возникновения нежелательных реакций, таких как, головная боль, боль в спине, рвота. Могут быть использованы визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спипраза пациентам со сколиозом. При наличии клинических показаний, рекомендуется выполнять лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателей свертываемости крови перед введением препарата Спипраза. При наличии клинических показаний, рекомендуется выполнять количественное определение белка в моче (предпочтительно в первой утренней порции мочи). Преимуществом и риском лечения нусинерсеном пациентов с вентрикулоперитонеальным шунтом в настоящее время неизвестно. **Способ применения и дозы:** Препарат Спипраза предназначен для интратекального введения. Рекомендованная доза составляет 12 мг (5 мл). Следует начинать терапию препаратом Спипраза как можно раньше после постановки диагноза. Режим введения: в первый день лечения (день 0), в день 14, 28, 63. Далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца. В случае задержки или пропуска введения дозы препарат Спипраза следует ввести как можно ранее, при этом интервал между дозами должен быть не менее 14 дней; далее следует продолжить введение с назначенной частотой. Инструкции по приготовлению и введению дозы: 1. Необходимо визуально оценить состояние раствора до использования. Использовать можно только прозрачные и бесцветные растворы, не содержащие никаких частиц. Использовать внешние фильтры не требуется. 2. Приготовление и введение препарата Спипраза должны осуществляться в асептических условиях. 3. Перед введением флакон следует достать из холодильника и согреть до комнатной температуры, не прибегая к внешним источникам тепла. 4. Если флакон не был открыт и раствор не использовался, флакон может быть возвращен в холодильник. После извлечения из холодильника и картонной пачки флакон может храниться

при температуре не выше 25 °С в течение не более 30 ч. 5. Непосредственно перед введением, центр пробки флакона протыкают иглой шприца и извлекают требуемый объем раствора. Раствор не следует разводить. В случае, если раствор не использовался в течение 6 ч после его набора в шприц, раствор следует утилизировать. 6. Для введения препарата Спипраза может потребоваться седация, если это показано на основании клинического состояния пациента. 7. Можно рассмотреть вопрос о применении ультразвукового (или иного визуализационного) контроля при интратекальном введении препарата Спипраза, в особенности в более ранних возрастных группах и у пациентов со сколиозом. 8. Перед введением препарата Спипраза рекомендуется извлечь объем ЦСЖ, эквивалентный вводимому объему препарата Спипраза. 9. Препарат Спипраза вводится интратекально болюсно на протяжении 1-3 минут с помощью иглы для спинальной анестезии. Не допускается проводить инъекцию в тех участках кожи, где имеются признаки инфекционного или воспалительного процесса. 10. Любое неиспользованное содержимое флакона следует утилизировать. **Побочное действие.** Нежелательные реакции, связанные с люмбальной пункцией, зарегистрированные в исследовании CS4 (поздняя манифестация СМА), наблюдавшиеся с частотой как минимум на 5% выше у пациентов, получавших препарат Спипраза, по сравнению с пациентами из контрольной группы, получавшими плацебо: головная боль, рвота, боль в спине. В пострегистрационном периоде наблюдались серьезные инфекции, например, менингит. Имелись сообщения о случаях гидроцефалии. Частота возникновения подобных реакций неизвестна. **Условия хранения:** При температуре 2-8 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света. Не замораживать. Допускается хранение в оригинальной упаковке (флакон в пачке) при температуре не выше 30 °С в течение не более 14 дней. В случае неиспользования в течение этих 14 дней повторное хранение при температуре 2-8 °С не допускается. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** Отпускается по рецепту. **Держатель (владелец) регистрационного удостоверения:** Биоген Айдек Лимитед, Великобритания. **Организация, уполномоченная держателем (владелец) РУ принимать сведения о рекламациях, нежелательных лекарственных реакциях и предоставлять потребителям дополнительные данные о препарате:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614 г. Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2. Тел.: +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58

▼ Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальную систему отчетности. Чтобы сообщить о проблемах безопасности, обратиться в ООО «Джонсон & Джонсон» или обратиться к действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Фотографии приведены исключительно в качестве иллюстрации и отражают результаты, достигнутые у конкретных пациентов. Индивидуальные результаты могут отличаться.

**Инструкцию по применению препарата СПИПРАЗА Вы можете получить у представителя компании ООО «Джонсон & Джонсон».**

1. Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Спипраза (МНН: нусинерсен), раствор для интратекального введения, ЛП-005730 от 03.06.2021
  2. Q4 & Full Year 2019 Biogen 2020, <https://investors.biogen.com/static-files/ce31ee88-8862-4bec-a63f-77c0fd6e15a1>
  3. Hagenacker T, et al. Nusinersen in Adults With Spinal Muscular Atrophy. *Lancet* 2020; 4:317-25.
- A Non-Interventional, Multicentre, Observational Cohort Study. *Lancet* 2020; 4:317-25.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников  
Дата выпуска: сентябрь 2021

CP-182937

  
Biogen janssen  
pharmaceutical companies  
a Johnson & Johnson

Организация, принимающая претензии потребителей:  
ООО «Джонсон & Джонсон»,  
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2.  
Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА У ПАЦИЕНТОВ С МИАСТЕНИЕЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Т. М. Алексеева<sup>1</sup>, В. В. Крючкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> — ООО МЦ Капитал-полис, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность и цели.** Проанализировать морфологические изменения тимуса у пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге в зависимости от возраста дебюта заболевания.

**Материалы и методы.** Анализировали медицинскую документацию пациентов с достоверным и несомненным диагнозом «миастения», находящихся на стационарном лечении в лечебных учреждениях Санкт-Петербурга с 2008 по 2017 гг. В исследование включены 376 пациентов. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью Microsoft Office Excel 2010 и SPSS. Для исключения патологии тимуса была проведена компьютерная или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки. Патология тимуса, ассоциированная с миастенией, была выявлена у 125 пациентов (33%), в том числе у 29 мужчин, 98 женщин. Из них у 62 человек (49,6%) наблюдалась тимомы, у 41 (32,8%) — гиперплазия тимуса, у 22 (17,6%) — задержка инволюции тимуса. Миастению без морфологических изменений вилочковой железы наблюдали у 249 пациентов (67%), в том числе у 95 мужчин и 153 женщин.

**Результаты.** Медиана возраста у пациентов без патологии тимуса составила 61 год (Q1 — Q3: 46–72 года), у пациентов с патологией тимуса — 49 лет (Q1 — Q3: 24–63 года). Установлено, что более молодой возраст дебюта миастении у пациентов в Санкт-Петербурге ассоциируется с патологическими изменениями вилочковой железы ( $p < 0,001$ ). Анализ зависимости характера патологии тимуса от возраста дебюта миастении показал, что развитию тимомы подвержены пациенты с дебютом миастении в более молодом возрасте ( $p < 0,001$ ), в то время как старший возраст дебюта миастении ассоциируется с гиперплазией тимуса ( $p = 0,01$ ).

**Выводы.** Пациентам с дебютом миастении в молодом возрасте следует уделять пристальное внимание для уточнения наличия патологических изменений тимуса, прежде всего тимомы, с целью определения оптимальной терапевтической тактики.

# ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

М. В. Линков<sup>1</sup>, Д. К. Новик<sup>1</sup>, Н. Н. Усова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ГУ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

<sup>2</sup> — УО Гомельский государственный медицинский университет,  
Гомель, Беларусь

**Введение.** Множественная миелома (ММ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, а также наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или моче и остеолитическим поражением костей (Кравченко Д. В. и др., 2016). Одной из жалоб у пациентов с ММ является хронический болевой синдром, который оказывает влияние на эмоциональное состояние пациентов, а коморбидность хронической боли и тревожно-депрессивных нарушений снижает эффективность проводимой обезболивающей терапии (Табеева Г. Р., 2013).

Целью данного исследования являлось изучение взаимосвязи уровней тревоги и депрессии с выраженностью болевого синдрома у пациентов с ММ.

**Материалы и методы.** Было обследовано 15 пациентов, средний возраст которых составил  $65,4 \pm 10,3$  лет, из них 6 женщин и 9 мужчин, с впервые выявленной множественной миеломой, находившихся на лечении во взрослом гематологическом отделении ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». У пациентов было получено информированное согласие на публикацию результатов их обследований.

Определение уровня тревоги у пациентов проводилось при помощи шкалы Спилбергера. Оценка уровня депрессии осуществлялась с помощью шкалы Бека. Интенсивность боли оценивалась по результатам анкетирования пациентов по 10-бальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы «Statistica 12.0».

Данные, полученные в результате исследования, представлены в виде медианы (Med) и интерквартильного размаха (LQ; UQ), где LQ — 25-й процентиль, UQ — 75-й процентиль; среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для проверки гипотезы о зависимости показателей использовался корреляционный анализ Спирмана. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

**Результаты.** По данным шкалы Бека, у 40% обследованных (6 пациентов) была выявлена депрессия — 13 (13; 15) баллов: в том числе легкая — у 5 обследованных, средней тяжести — у одного пациента. По данным шкалы Спилбергера у всех пациентов диагностирован повышенный уровень реактивной 32 (35;43) баллов и личностной 39 (35;48) баллов тревожности. Умеренная реактивная

тревожность выявлена у 80% обследованных (12 пациентов), умеренная личностная тревожность — у 66,6% (10 пациентов). Высокие показатели реактивной и личностной тревожности определены у 3 и 5 пациентов с ММ соответственно.

Болевой синдром различной локализации на момент осмотра присутствовал у 12 пациентов. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ составила 3,0 (3,0; 8,0) балла.

При проведении корреляционного анализа зависимости интенсивности болевого синдрома по ВАШ и показателей уровня тревоги и депрессии выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляции между интенсивностью болевого синдрома и уровнем депрессии ( $r = 0,76$ ), интенсивностью болевого синдрома и уровнем реактивной тревоги ( $r = 0,66$ ), интенсивностью болевого синдрома и уровнем личностной тревоги ( $r = 0,70$ ).

**Заключение.** Таким образом, болевой синдром у пациентов с ММ способствует формированию тревоги и депрессии, при этом, чем выше его интенсивность, тем в большей степени наблюдаются проявления тревожно-депрессивных нарушений. Это необходимо учитывать при назначении терапии пациентам с ММ.

**Траумель® С** – биорегуляционный препарат  
многоцелевого действия с доказанной эффективностью  
для разрешения воспаления<sup>1,2</sup>



Per. Номера: П N011686/01, П N011686/04, П N011686/03, П N011686/02.

1. Porozov S, et al., Clin Dev Immunol 2004;11(2):143–49. Wolfarth B, et al. Curr Med Res Opin. 2013;29(suppl 2): 1–2.
2. Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Журавлева М.В., Зоткин Е.Г. От эмпирических результатов клинической эффективности к доказательствам противовоспалительного действия Траумель® С in vitro и in vivo //Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 14–18.

ООО «Хеель РУС» 125040, г. Москва,  
Ленинградский проспект, дом 15, стр.12,  
этаж 3, помещение IV, комнаты №№2-4.  
[www.traumeel.ru](http://www.traumeel.ru)

**-Heel**  
Healthcare designed by nature

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## НЕМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Х. М. Муталиева, М. А. Гельпей

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ,  
Ростов-на-Дону, Россия

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) относится к числу наиболее значимых проблем клинической неврологии — как в силу высокой распространенности в популяциях мира, так и вследствие значительной инвалидизации пациентов.

БП — прогрессирующее неврологическое заболевание, которое характеризуется брадикинезией в сочетании как минимум с одним из двух признаков: тремором покоя и ригидностью. Распространенность БП по разным данным составляет 100–250 случаев на 100000 населения. Клиническая картина БП характеризуется не только двигательным дефицитом, но также включает ряд немоторных проявлений в виде: когнитивных нарушений, аффективных расстройств и спектром вегетативных симптомов. Однозначно определить их спектр и тяжесть сложно. Психические расстройства играют важнейшую роль в структуре клинических проявлений рассматриваемой патологии. Развитие КН при БП, также как и других немоторных симптомов, связывают не только с дофаминергической патологией, но и с вовлечением холинергической, норадренергической, серотонинергических систем.

Тревожные и депрессивные расстройства часто появляются, начиная с премоторной фазы заболевания. Депрессия — наиболее распространенный симптом при БП. Вегетативные расстройства при БП нередко приносят пациентам больше беспокойства, чем двигательные нарушения, иногда приводя к инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов. Наиболее тяжелыми среди них являются ортостатическая недостаточность, нарушения мочеиспускания и запоры. Вегетативные нарушения при БП существенно влияют на качество жизни больных, они даже могут приводить к смерти на поздних стадиях заболевания и нуждаются в медикаментозной коррекции наряду с двигательными нарушениями.

У большинства пациентов по мере прогрессирования БП появляются симптомы вегетативной недостаточности: запоры, импотенция, ортостатическая гипотензия, нарушения терморегуляции; а также когнитивные и аффективные нарушения.

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ выраженности немоторных симптомов и двигательных нарушений в зависимости от пола пациента, стадии и формы заболевания.

**Материалы и методы.** Исследование проводится на базе неврологического центра клиники ФГБОУ ВО РостГМУ с 2018 года по настоящее время. Обследовано 100 пациентов с диагнозом БП, установленным по критериям Международного

общества по изучению расстройств движений (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson`s disease, 2015).

Возраст больных варьировал от 45 до 80 лет (средний возраст  $63,4 \pm 19,5$  года), возраст дебюта болезни составлял  $58,5 \pm 9,5$  года. Двигательные нарушения оценивались с помощью шкалы Хен и Яра. По результатам обследования пациенты распределены на следующие подгруппы: I стадия диагностирована у 8 человек; II стадия — у 42; III стадия — у 23 пациентов, IV стадия — у 2. Акинетико-ригидная (АР) форма - у 28 больных, ригидно-дрожательная (РД) — у 39 человек, смешанная форма — у 8 пациентов.

Когнитивные функции исследовались по Монреальской шкале КН (МОСА). Нейропсихологическое состояние пациентов оценивалось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Все больные с БП клинически оценивались также по шкале UPDRS (часть III). С целью выявления характерных для БП вегетативных нарушений было проведено анкетирование, опрос и осмотр пациентов. Статистическая обработка данных исследования проводилась на персональном компьютере с использованием программы Excel для Windows. Корреляционный анализ между рядом клинических, нейропсихологических показателей пациентов проводился с использованием критерия Спирмена. Для оценки значимости различий и влияния исследуемых факторов на исследуемую величину применяли критерий Манна — Уитни (U). Также вычисляли средние величины  $M$ , среднюю ошибку стандартного отклонения  $m$ , вероятность различия  $p$ . Разницу считали достоверной при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В результате исследования установлено, что вегетативные нарушения — частое облигатное проявление БП. С наибольшей частотой встречался симптом нарушения сердцебиения. Разбирая отдельные симптомы вегетативных расстройств, обнаружено следующее. В структуре всех нарушений при АР формой преобладают: сердцебиение (100%), дисфония (80%), сухость во рту (80%), запоры (70%), ощущение жара и холода (70%), приливы (66,67%), запоры (83,33%), слюнотечение (50%). Тогда как при РД форме больше преобладают другие вегетативные расстройства, такие как учащенное мочеиспускание (66,67%), чувство голода (40%), приливы (26,67%). В зависимости от стадии заболевания на ранних стадиях выявлены жалобы на сердцебиение (88,89%), гипергидроз (66,7%), учащенное мочеиспускание (77,78%), запоры (64,29%). На более поздних стадиях отмечается выраженность вегетативных нарушений в виде сухости во рту (75%), нарушения сердцебиения (83,33%), дисфонии (83,33%), также отмечались запоры (75%).

У женщин с акинетико-ригидной формой чаще наблюдаются: сердцебиение (100%), дисфония (80%), сухость во рту (80%), запоры (70%), ощущение жара и холода (70%), тогда как при ригидно-дрожательной форме выражено преобладает только учащенное мочеиспускание (66,67%). При акинетико-ригидной форме у мужчин ведущими являются следующие симптомы: запоры (83,33%),

тревога (83,33%), дисфония (66,67%), приливы (66,67%), слюнотечение (50%), учащенное мочеиспускание (50%), сердцебиение (50%). При ригидно-дрожательной форме у пациентов мужского пола отмечались жалобы на чувство голода 40%, приливы (26,67%)

В зависимости от стадии заболевания у женщин на 1–2 стадиях выявлены жалобы на гипергидроз (66,7%), учащенное мочеиспускание (77,78%), сердцебиение (88,89%), сонливость (66,67%). У мужчин на начальных стадиях преобладают жалобы на: запоры (64,29%). На более поздних стадиях у женщин отмечается выраженность вегетативных нарушений в виде сухости во рту (75%), сердцебиения (83,33%), дисфонии (83,33%). У мужчин на 3–4 стадии заболевания выявляются сухость во рту (75%), запоры (75%), дисфония 50%. Выраженные КН были диагностированы у 20% больных (менее 19 баллов по МОСА); легкой и умеренной степени по 22%. В то время как у 36% больных не было выявлено нарушения когнитивных функций. Клинически выраженная тревога наблюдалась у 31% больных, субклинически выраженная — у 28%, норма наблюдалась у 41% пациентов. Среди обследованных лиц депрессия имела место у 56% больных (у 36% — субклинически выраженная, у 20% — клинически выраженная). Наилучшие показатели когнитивных функций и меньшая выраженность тревоги и депрессии выявлена у пациентов на 1 стадии БП. Среднее значение МОСА на начальной стадии равно 26,6 баллов (что соответствует клинической норме), тревога и депрессия также были в пределах нормы (4,6 и 5,6 баллов соответственно). У больных со 2 стадией БП тревога и депрессия выражены примерно в равной степени (7,7 и 7,7 баллов, соответственно), наблюдается легкая когнитивная дисфункция, среднее значение МОСА —  $23 \pm 4,5$  баллов. Субклинически значимая выраженность тревоги и депрессии наблюдается у пациентов 3 стадии, среднее значение показателей —  $10,4 \pm 4,5$  и  $8 \pm 3$  баллов соответственно. У пациентов со смешанной формой заболевания двигательные нарушения, оцененные по III части шкалы UPDRS, в 2 раза более выражены, чем при АР и РД формах (60,4; 29,4 и 30,0, баллов соответственно). Также более выраженные двигательные нарушения были выявлены у пациентов старше 60 лет. Отмечена статистически значимая корреляционная связь между моторными проявлениями БП и выраженностью КН ( $r = 0,527$ ,  $p \leq 0,05$ ). При сравнительном анализе КН у пациентов с продолжительностью БП до 10 лет и более 10 лет выявлены статистически значимые различия ( $U_{\text{эмп.}} = 33$ ,  $p \leq 0,05$ ).

В то же время, зависимости оцениваемых показателей от дебюта заболевания выявлено не было. Сравнительный анализ показателей когнитивной функции и нейропсихического состояния в зависимости от стадии и формы заболевания не дал значимого результата, также данные показатели не различались у основной группы и группы сравнения.

**Заключение.** Вегетативные нарушения являются частым осложнением БП, они значимо различаются в зависимости от пола пациента при разных стадиях

и формах заболевания. Исследование показало статистически значимую корреляционную связь между моторными проявлениями БП и КН.

У 20% пациентов с БП выявлена клинически выраженная депрессия и грубые нарушения когнитивной сферы. Примерно в одинаковом соотношении (27–28%) имелась субклинически выраженная депрессия и тревога.

Тревога и депрессия более выражены на поздних стадиях БП, что может быть расценено как реакция на длительное течение неизлечимого и инвалидизирующего заболевания, так и в рамках прогрессирования немоторных симптомов БП.

Также полученные в ходе исследования данные, показывают, что когнитивные и тревожные расстройства превалируют в клинической картине БП у лиц, заболевших в более позднем возрасте.

Своевременное выявление клиницистами немоторных проявлений при БП, их коррекция и динамическое наблюдение может оказать существенное влияние на качество жизни пациентов.

Когда леводопа для перорального применения уже не может контролировать моторные флуктуации...

альтернативой может стать непрерывное введение препарата Дуодоба® в тонкую кишку<sup>1</sup>, обеспечивающее постоянный уровень концентрации леводопы в плазме крови<sup>1-2</sup>

**Дуодоба®**

Гель для интестинального введения леводоба+карбидоба



#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата Дуодоба®

Регистрационный номер - ЛП-003027. Дата регистрации: 08.06.2015. Торговое наименование: Дуодоба®. Группировочное наименование: леводоба + [карбидоба]. Лекарственная форма, форма выпуска: гель для интестинального введения, 20 мг/мл + 5 мг/мл. Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсоническое средство (дофамин прадешвенник + декарбоксилазы периферической ингибитор). Показания к применению. Поздние стадии леводоба-чувствительной болезни Паркинсона с выраженными двигательными флуктуациями и гипер-/дискинезиями при недостаточной эффективности других противопаркинсонических препаратов. Противопоказания. Гиперчувствительность к леводобе, карбидобе или любым вспомогательным компонентам препарата Дуодоба®. Зарядоугольная форма глаукома. Тяжелая печеночная/почечная недостаточность. Тяжелая сердечная недостаточность. Тяжелые нарушения ритма сердца. Ухудшение мозгового кровообращения в остром периоде. Одновременный прием с неселективными ингибиторами МАО и селективными ингибиторами МАО типа А. Необходимо прекратить применение данных препаратов, по крайней мере, за 2 недели до начала применения препарата Дуодоба® (за исключением селективных ингибиторов МАО-В. Состояния, при которых противопоказаны адреномететики, например, феохромоцитомы, гипертиреоз и синдром Кушинга. Период грудного вскармливания. Пациенты с подозрением на недиагностированные кожные заболевания или меланомой в анамнезе. Пациенты в возрасте до 18 лет. С осторожностью. Тяжелые сердечно-сосудистые или легочные заболевания. Бронхиальная астма. Хроническая открытоугольная глаукома. Заболевания почек, лечения или любой эндокринной системы. Психозы (текущие или в анамнезе), а также язвенная болезнь или судорожный синдром в анамнезе. Совместный прием с антикоагулянтами, способными блокировать дофаминовые рецепторы (особенно D2). Совместный прием с препаратами, способными вызвать ортостатическую гипотензию (например, ингибиторы АПФ, нитраты, диуретики, ингибиторы МАО). Способ применения и дозы. Гель следует вводить с помощью портальной помпы непосредственно в просвет двенадцатиперстной или верхней отделы тонкой кишки через постоянный дуоденальный зонд, установленный путем чрескожной эндоскопической гастростомии. Рекомендуемый режим дозирования приведен в полной инструкции по медицинскому применению. Побочное действие. Побочные реакции, часто наблюдаемые при применении препарата Дуодоба® - дискинезия, тошнота. Частые побочные реакции, связанные с чрескожной эндоскопической гастростомией - боль в области живота, осложнения, связанные с введением зонда, избыточное образование грануляционной ткани, покраснение кожи в месте установки стомы, послеоперационная раневая инфекция, послеоперационные выделения, боль в месте установки стомы и реакции в месте установки стомы. Большинство из данных побочных реакций было зарегистрировано после чрескожной эндоскопической гастростомии и наблюдалось в течение первых 28 дней. Нежелательные реакции при применении препарата Дуодоба®. Оценка профиля безопасности препарата Дуодоба® проводилась в сравнении со стандартным пероральным препаратом леводоба/карбидоба (100 мг/25 мг) у 71 пациента с тяжелой формой болезни Паркинсона. Очень часто (≥ 1/10): снижение массы тела; тревожные расстройства, депрессия, бессонница; дискинезия; боль Паркинсона; ортостатическая гипотензия; тошнота, запор; падение. Частота: 1/10, но < 1/10: анемия, увеличение массы тела, повышение концентрации аминокислот (повышенная концентрация метилмалоновой кислоты), гиперомоцистемия, снижение аппетита, дефицит витамина B6, дефицит витамина B12, необычные сновидения, состояние возбуждения, спутанность сознания, галлюцинации, импульсивное поведение, психотическое расстройство, непривольные эпизоды засыпания, нарушение сна; головокружение, дистония, головная боль, гистезия, феномен «включения-выключения», парестезия, полинейропатия, сонливость, обмороч, тремор, аритмия; увеличение артериального давления, снижение артериального давления; одышка, боль в области рта и глотки, аспирационная пневмония, вздутие живота, диарея, сухость слизистой оболочки рта, диспепсия, дисфагия, метеоризм, рвота, контактный дерматит, гипертиреоз, периферические отеки, зуд, сыпь, мышечные спазмы, боль в области шеи; непривольное мочеиспускание, задержка мочи; утомляемость, боль в месте установки стомы, астения. Нежелательные реакции, связанные с чрескожной эндоскопической гастростомией и применением медицинской изоляции. Очень часто (≥ 1/10): послеоперационная раневая инфекция; боль в области живота; избыточное образование грануляционной ткани; сложность при введении зонда; покраснение кожи в месте установки стомы, послеоперационные выделения, боль в месте установки стомы, реакции в месте установки стомы. Частота: 1/10, но < 1/10: целлюлит в месте установки стомы, послеоперационные инфекции; неприятные ощущения в животе; боль в верхней части живота, перитонит; пневмоперитонеум. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Подробная информация о взаимодействии с антигипертензивными препаратами, антидепрессантами, антикоагулянтами, препаратами, ингибиторами каталон-О-метилтрансферазы (топонам, энгапон), препаратами железа и другими лекарственными препаратами приведена в полной инструкции по медицинскому применению. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «З66В» по адресу: 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, здание А, БЦ «Белье сады», здание «А». Тел.: +7 495 258 42 77, факс: +7 495 258 42 87

Литература: 1. Nyholm D, Askmar N, Gomes-Trolin C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: Intestinal Infusion versus oral sustained-release tablets. Clin Neuropharmacol. 2003; 26(3):156-163. 2. Johnson T, Hubert H, Fernandez, Cindy Zaidkoff, et al. Long-Term Safety and Maintenance of Efficacy of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel: An Open-Label Extension of the Double-Blind Pivotal Study in Advanced Parkinson's Disease Patient. Journal of Parkinson's Disease 5 (2015): 165-174. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Дуодоба®: <https://grfs.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>, дата обращения 29.10.2020

# СИМПТОМ «РОЖДЕСТВЕНСКОЙ БУЛОЧКИ» («HOT CROSS BUN») ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ МЕТОДОМ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА

Н. А. Шиянова<sup>1</sup>, А. Е. Хрулев<sup>1</sup>, Н. Ю. Линева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> — ГБУЗ Нижегородской области Нижегородская областная больница им. Н. А. Семашко, Нижний Новгород, Россия

**Введение.** В общей структуре заместительной почечной терапии в России прослеживается отчетливая тенденция к увеличению доли программного гемодиализа, удельный вес которого в настоящее время составляет 77,6%. По данным R. Ozelsancak и соавт. наиболее частыми находками при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у диализных пациентов являются малые субкортикальные инфаркты, лакуны ишемического генеза, гиперинтенсивность белого вещества, микрокровоизлияния различной локализации, расширенные периваскулярные пространства и кортикальная атрофия. В результате многих исследований определено, что ХБП является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений (КН), показатель распространенности которых составляет от 17 до 50% в группе пациентов с данным диагнозом. В качестве причины КН В. Н. Синюхин и соавт. (2017) рассматривают как сосудистые причины, так и нейродегенерацию.

Симптом «рождественской булочки» («hot cross bun» sign, НСВ, син.: симптом «белого креста») определяется как крестообразный гиперинтенсивный сигнал в режиме T2-WI на аксиальной МРТ моста. По данным исследования S. Zhu и соавт. (2020) НСВ наблюдается при 19 заболеваниях. Однако на данный момент отсутствуют сообщения о выявлении симптома НСВ в группе пациентов, находящихся на ПГД.

**Цель:** определить частоту встречаемости НСВ по данным МРТ головного мозга у пациентов, длительное время получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 66 пациентов, в течение 6 месяцев и более находившиеся на ПГД (на базе диализных центров ГБУЗ НОКБ им. Н. А. Семашко, «Нефролайн», «Фесфарм», г. Нижний Новгород). В период с сентября 2019 г. по март 2020 г. обследуемым проводилась МРТ головного мозга с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла с использованием 12-канальной головной катушки. Выбор критериев проверки гипотез проводился в зависимости от типа распределения. Соответствие нормальному распределению проверялось с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для

нормально распределенных данных для описания данных приведены средним ( $M$ ) и среднеквадратичным отклонением:  $M \pm \delta$ , ДИ 95%. Данные выражаются в виде чисел и процентов в зависимости от ситуации. Обработка данных производилась в программах PSPP (2020) и Microsoft Office Exel (2016). В качестве уровня статистической значимости принято  $p < 0,05$ .

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие.

**Результаты.** Среди 66 обследуемых в возрасте  $52,97 \pm 14,19$  лет у 15,2% пациентов ( $n = 10$ ) в возрасте  $41,8 \pm 10,64$  лет выявлен НСВс, из них у 80% ( $n = 8$ ) также определяется ГИБВ, постишемические лакуны — 60% ( $n = 6$ ), кортикальная атрофия — 60% ( $n = 6$ ). У всех пациентов в данной группе имеется сахарный диабет (СД 1 типа — 60%,  $n = 6$ ; СД 2 типа — 40%,  $n = 4$ ) и артериальная гипертензия (100%,  $n = 10$ ). У 32 пациентов (48,5%) установлен диагноз «сахарный диабет» (СД 1 типа — 24,2%,  $n = 16$ ; СД 2 типа — 24,2%,  $n = 16$ ). Артериальная гипертензия диагностирована у 56 человек (84,8%). Всего у 39,4% пациентов ( $n = 26$ ) диагностированы артериальная гипертензия и сахарный диабет.

**Обсуждение.** В ходе нашего исследования было обнаружено 10 случаев НСВс в группе пациентов, получающих длительную терапию программным гемодиализом. После анализа имеющейся литературы можно сделать вывод о том, что ранее подобные случаи не выявлялись. Мы предполагаем, что НСВс можно рассматривать как признак нейродегенерации в результате глиоза в проекции понтоцереbellарных трактов. Возможной причиной развития нейродегенерации может служить наличие сахарного диабета (Rafie et al., 2016). В исследовании Roh и соавт. (2013) сообщается о развитии симптома hot cross bun у пациентки 71 года с артериальной гипертензией и инсулинзависимым СД в результате двусторонней острой окклюзии позвоночных артерий. Для уточнения причин формирования НСВс у наших пациентов мы планируем проведение анализа имеющихся медицинских записей с целью уточнения анамнеза, проведение УЗДГ сосудов головы и шеи и исключение прочих причин развития данного симптома.

**Выводы.** Необходимо проведение дальнейших исследований для определения частоты встречаемости симптома «hot cross bun» в группе пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

П. В. Катаев., Л. В. Тимченко, Ж. Ю. Давидян, А. Н. Торгашова

ГБУЗ Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1  
им. проф. С. В. Очаповского МЗ Краснодарского края, Краснодар, Россия

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) представляет собой трансмиссивное природно-очаговое заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом и переносимое кровососущими комарами рода *Culex*, *Aedes*, иксодовыми и аргасовыми клещами. Впервые вирус был описан в 1937 году. Природными источниками инфекции являются птицы, реже — млекопитающие животные. Сезонность заболеваемости связана с размножением переносчиков (комаров и клещей) и обычно приходится на конец июля — октябрь. Мишенью возбудителя являются центральная нервная система, сосуды, слизистые оболочки. Характерные клинические проявления — упорная головная боль, лихорадка, мышечная, суставная боль.

По данным ВОЗ в 80% случаев заболевание протекает бессимптомно и может быть диагностировано ретроспективно по наличию антител. В случаях наличия клинических проявлений говорят о манифестной форме, которая, в свою очередь, может протекать с поражением центральной нервной системы (менингит, менингоэнцефалит, геморрагический инсульт) или гриппоподобно. В группу риска входят лица с ослабленным иммунитетом (лица старше 60 лет, больные сахарным диабетом, почечной, сердечно-сосудистой патологией, ВИЧ-инфекцией, хроническим вирусным гепатитом «С», реципиенты донорских органов, пациенты, получающие химиотерапевтическое лечение).

Вирус, попадая в организм, распространяется по лимфатической системе, затем по паренхиматозным органам, далее, при наличии факторов, снижающих иммунитет — аксональным путем проникает через гематоэнцефалический барьер, запуская апоптоз нейронов и формируя участки некроза. Инкубационный период обычно составляет 3–16 дней. Заболевание, как правило, начинается с озноба, подъема температуры тела до 38,5 °С, синдрома общей интоксикации, гиперемии слизистых. Возможны катаральные явления, в редких случаях — пятнисто-папулезная сыпь. При поражении ЦНС к указанным симптомам присоединяются тошнота, рвота, менингеальный синдром, сонливость вплоть до нарушения сознания, возможно развитие судорожного синдрома. Описанное состояние может осложниться отеком головного мозга, церебральным кровоизлиянием.

Патогномоничных изменений в общеклинических анализах не описано. В анализе ликвора чаще всего отмечается лимфоцитарный плеоцитоз. Лабораторная диагностика заключается в выявлении возбудителя в крови

и спинномозговой жидкости. Специфического лечения в настоящее время не существует.

**Клинический случай.** Пациент Ф., 66 лет госпитализирован в неврологическое отделение для больных с ОНМК с паренхиматозно-субарахноидально-вентрикулярным кровоизлиянием в левой подкорковой области. Из сопутствующей соматической патологии обращали на себя внимание наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа. В неврологическом статусе имелись дизартрия, легкий центральный левосторонний гемипарез. В общеклинических анализах — без особенностей.

На вторые сутки пребывания в стационаре у пациента развилась гипертермия до 38 °С, в общеклинических анализах крови наблюдался лейкоцитоз 16 г/л нейтрофильного характера, повышение уровня С-реактивного белка до 54 г/л. В связи с наличием менингеального синдрома выполнена люмбальная пункция. В общем анализе СМЖ выявлен цитоз 777 клеток с преобладанием нейтрофилов, что расценено как гнойный менингит. Начато лечение цефтриаксоном в режиме 2 г внутривенно 2 раза в сутки. Несмотря на проводимую антибактериальную терапию, гипертермия с подъемами до 38 °С преимущественно в вечерние часы сохранялась. В рамках поиска иных причин гипертермии на 5 сутки пребывания в стационаре у пациента диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, проведена коррекция антибактериальной терапии (цефтриаксон + сульбактам 3 г внутривенно 2 раза в сутки). Так же, в контрольном анализе ликвора отмечалось увеличение цитоза в 2 раза.

На фоне проводимого лечения к 12 суткам наблюдался регресс гипертермии, санация ликвора, к 15 суткам — положительная динамика двусторонней полисегментарной пневмонии по данным КТ, разрешение лейкоцитоза в общем анализе крови. Пациент переведен в палату ранней нейрореабилитации.

На 18 сутки пребывания в стационаре — возобновление гипертермии с подъемами до 38,5 °С преимущественно в вечерние часы. Учитывая ранее проведенные лабораторные и инструментальные исследования (КТ в режиме поиска гнойно-септических очагов, УЗИ органов брюшной полости, почек, неоднократные посевы крови, мочи, ликвора, ПЦР-исследование на новую коронавирусную инфекцию), результаты которых не позволяли объяснить причину повышения температуры, пациенту выполнен комплекс исследований по лихорадке неясного генеза (кровь на лептоспироз, ИФА ГЛПС, ИФА иерсиниоз, кровь на малярию, ПЦР РНК лихорадки Западного Нила (кровь, СМЖ), РПГА с АГ Провачека, РПГА с брюшнотифозным, сальмонеллезным, иерсиниозным, псевдотуберкулезным антигенами, кровь ИФА EBV, CMV, HSV, токсокароз, аскаридоз, токсоплазмоз, эхинококкоз, бактериологический посев кала на тифо-паратифозную диз. группу).

На 21-й день пребывания в стационаре получены результаты указанных анализов, в крови и общем анализе ликвора выявлена РНК лихорадки Западного

Нила. Согласно эпидемиологическому анамнезу, Ф. ранее постоянно проживал в г. Славянске-на-Кубани, Краснодарского края, выезды в другие регионы, укусы комаров и клещей, наличие подъемов температуры до поступления в ЛПУ отрицал, а так же часто занимался рыбалкой. Так же, стоит отметить, что в указанном городе и окрестностях имеется большое количество водоемов. Для дальнейшего симптоматического лечения пациент переведен в стационар по месту жительства.

Описанный клинический случай демонстрирует необходимость исследования крови и спинномозговой жидкости на лихорадку Западного Нила всем пациентам с геморрагическим инсультом и гипертермией неясного генеза.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ  
«БОЛЕЗНИ МОЗГА: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ»  
БЛАГОДАРИТ ЗА ПОДДЕРЖКУ

ГЕНЕРАЛЬНЫХ ПАРТНЕРОВ



ГЛАВНЫХ ПАРТНЕРОВ



ПАРТНЕРОВ

