

**Болезни мозга:
трансляционные,
клинические и социальные
аспекты**

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

Москва
2020

ББК 56.14
УДК 16.853(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

В.П. Зыков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования

Болезни мозга: трансляционные, клинические и социальные аспекты / под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – М.: ООО «Сам Полиграфист», 2020. 496 с.

Болезни мозга в настоящее время представляют собой одно из наиболее актуальных и социально значимых направлений изучения в медицине. Настоящая коллективная монография включает ряд статей по современным достижениям в диагностике и лечении цереброваскулярной патологии, эпилепсии, когнитивных нарушений и деменции, депрессии, орфанных, демиелинизирующих, нервно-мышечных заболеваний, а также трансляционных исследований болезней мозга. Данная группа расстройств представляют серьезное экономическое бремя и может становиться причиной снижения качества жизни, инвалидизации и смерти миллионов людей во всем мире. В книге отражены результаты научных исследований ведущих отечественных и зарубежных неврологов, нейрохирургов, психиатров, терапевтов, геронтологов, специалистов в области фундаментальных наук.

Издание основано на материалах конференции с международным участием (Москва, 2020). Предназначено для врачей, научных сотрудников и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

ISBN 978-5-00166-216-7

© Е.И. Гусев, А.Б. Гехт, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
---------------	---

ЧАСТЬ 1

I. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Экспериментальный ишемический инсульт при окклюзии средней мозговой артерии: дистантное повреждение гиппокампа зависит от используемой модели	7
М. В. Онуфриев, Ю. В. Моисеева, М. Н. Волобуева, А. А. Квичанский, Л. В. Третьякова, Н. В. Гуляева (Россия)	
Современные представления о роли окислительного стресса и гипоксии в патогенезе цереброваскулярных заболеваний.	21
А. В. Шулькин (Россия)	
Ранние маркеры нарушения церебральной ауторегуляции у пациентов с диабетом.	37
М. Дж. Хильц (Германия, США)	
Early markers of altered cerebral autoregulation in diabetic patients	44
М. J. Hilz (Germany, USA)	
Опыт использования тромболитической терапии ишемического инсульта на фоне измененного состояния гемостаза после применения идаруцизумаба	53
Е. В. Пудов, С. В. Гусев (Россия)	
Прогноз когнитивного восстановления после инсульта	59
М. Брайнин (Австрия)	
Poststroke Cognitive Recovery Prediction	64
М. Brainin (Austria)	
Современные возможности лечения ишемического инсульта.	73
О.И. Виноградов, А.В. Мушба (Россия)	
Феномен «резиленса» головного мозга у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения	87
И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов (Россия)	
Постинсультная реабилитация: процессы нейропластичности и возможности повышения функционального восстановления. Результаты открытого рандомизированного контрольно-сравнительного исследования	95
Е. В. Екушева (Россия)	
Плацебо в клинической неврологии	113
О. С. Левин, Е. Е. Васенина, О. А. Ганькина, А. Ш. Чимагомедова (Россия)	
Значение уровня нейротрофического фактора головного мозга для лечения болезни Альцгеймера.	133
К. А. Альварес, Х. Фигероа, И. Альварес (Испания)	
Relevance of BDNF for the Treatment of Alzheimer's disease	137
Х. А. Alvarez, J. Figueroa, I. Alvarez (Spain)	
Развернутая стадия болезни Паркинсона — критерии диагностики и современные подходы к терапии	141
Н. В. Титова, А. А. Поргупеев, Е. А. Катунина (Россия)	

II. ЭПИЛЕПСИЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Московская неврологическая школа: Евгений Константинович Сепп — уникальный клиницист и ученый	159
В. А. Карлов (Россия)	
Этиология эпилепсии: концепция причин и факторов риска и их временная взаимосвязь	173
В. А. Хаузер (США)	
Antecedents, consequences, happenstance, and the concept of causality in epilepsy.	179
W. A. Hauser(USA)	
Достижения в мониторинге приступов с использованием мобильных технологий.	187
А. Шульце-Бонхаге (Германия)	
Advances in seizure monitoring using wearable technologies	193
А. Schulze-Bonhage (Germany)	
Стимуляция блуждающего нерва — второй этап хирургического лечения фармакорезистентных форм эпилепсии.	201
В. В. Крылов, А. Б. Гехт, И. Л. Каймовский, М. В. Синкин, Д. Ю. Рогов, И. С. Трифонов (Россия)	
Лазерная интерстициальная термоабляция при эпилепсии	207
М. Р. Сперлинг (США)	
Эпилепсия и депрессия: скрининговые и диагностические задачи	219
М. Мула (Великобритания)	
Epilepsy and depression: screening and diagnostic challenges	226
М. Mula (UK)	
Коморбидность эпилепсии и психических расстройств	239
Г. В. Кустов, Н. И. Войнова, Р. Г. Акжигитов, А. В. Лебедева, Н. А. Павлов, А. А. Гудкова (Россия)	
Сон и эпилепсия: взаимосвязь и практические аспекты ведения больных	253
Ф. К. Ридер (Россия)	
Поражение центральной нервной системы при гипогликемиях у детей: от генетики до исходов	269
И. О. Щедеркина, М. А. Меликян, Е. Е. Петрайкина, А. А. Шадрова, В. Б. Соловьев, М. А. Карева (Россия)	
Критерии оценки эффективности противосудорожных препаратов при фармакоэкономическом анализе монотерапии впервые диагностированной парциальной эпилепсии	281
В. Р. Мкртчян, И. Л. Каймовский (Россия)	
III. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ	
Особенности активации зеркальной системы мозга у больных с различными психоневрологическими нарушениями	289
Н. Н. Лебедева, Е. Д. Каримова, Е. С. Буркитбаев, В. Ю. Мальцев (Россия)	
Как Big data и новые технологии меняют понимание механизмов психических расстройств и улучшают ведение больных	301
О. А. Андреассен (Осло, Норвегия)	
How big data and new technologies can transform our understanding of mental disorders — with clinical impact.	302
О. А. Andreassen (Oslo, Norway)	

Состояния высокого риска перехода к психозу: методы оценки и связь с суицидальностью	305
Е. В. Пашнин, М. С. Зинчук, Н. И. Войнова, Г. В. Кустов, Р. Г. Акжигитов (Россия)	
Дифференциальная диагностика хронических первичных цефалгий	321
В. В. Осипова (Россия)	
Алгоритм профилактической терапии мигрени: как интегрировать моноклональные антитела к CGRP и стандартную терапию в клинической практике	331
А. В. Сергеев (Россия)	
Миопатический синдром. Болезнь Помпе	337
Н. Л. Печатникова (Россия)	
Современные тенденции в хирургии периферических нервов	351
Д. Л. Пасхин, Д. С. Смирнов, С. А. Асратян, В. В. Пак, С. Н. Шурыгин (Россия)	

IV. АУТОИММУННЫЕ И ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ДОСТИЖЕНИЯ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Рассеянный склероз: от иммунопатогенеза к реальной клинической практике	363
П. С. Соренсен (Дания)	
Multiple Sclerosis: from immunopathogenesis to real world practice	367
P.S. Sorensen (Denmark)	
Пациент с рассеянным склерозом — инструменты для оценки прогрессирования.	371
Т. Е. Шмидт (Россия)	
Раннее назначение высокоактивных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза	379
Т. О. Симанив, М. Н. Захарова (Россия)	
Профиль пациентов с высокоактивным РС: старт, переключение, планирование семьи с использованием высокоэффективной пероральной терапии	385
Н. В. Хачанова (Россия)	
Высокоактивный рецидивирующий РС: практический опыт применения анти-В-клеточной терапии	397
Н. Ш. Арзуманян (Россия)	
Дифференциальная диагностика рассеянного склероза — кратко о сложном	411
Л. В. Брылев (Россия)	
Заболевания спектра оптиконевромиелита: эпидемиология и эволюция диагностических критериев	419
М. В. Давыдовская (Россия)	
Новые достижения в терапии рассеянного склероза	429
С. Г. Щур (Россия)	

ЧАСТЬ 2

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Система IL-6/sIL-6R в патогенезе ишемического инсульта	439
Н. Н. Сушенцева, О. С. Попов, С. В. Апалько, И. А. Полковникова, О. В. Петухова, С. Н. Янишевский, С. В. Макаренко, С. Г. Щербак (Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия)	

Иммунологический статус стадий хронической ишемии головного мозга	440
Н. А. Яковлев, Т. А. Слюсарь (Тверь, Россия)	
Ишемический инсульт у лиц молодого возраста	443
С. Е. Чуприна, Е. П. Ходякова, О. В. Небогина (Воронеж, Россия)	
Диссекция обеих позвоночных артерий с формированием инфаркта в мозжечке.	
Клиническое наблюдение	444
В. В. Зеленцова (Санкт-Петербург, Россия)	
Структура клинических форм инсульта у мужчин, работавших в условиях воздействия общей вибрации	445
М. В. Яшникова, Б. М. Доронин, Е. Л. Потеряева (Новосибирск, Россия)	
Использование медицинской экспертной системы для индивидуальной коррекции интенсивной терапии у пациентов с острой ишемией мозга	447
Г. А. Городник, В. И. Черный, И. А. Андропова, К. В. Назаренко, В. А. Билошапка, М. А. Андропова, К. Г. Городник, А. С. Герасименко, И. И. Ребковец (Донецк, Киев, Украина)	
Особенности двигательных расстройств на ранних стадиях хронической ишемии головного мозга.	448
Т. А. Слюсарь, Н. А. Яковлев, Ю. В. Абраменко, Н. Н. Деллалов (Тверь, Россия)	
Нейросетевое моделирование сосудистого паркинсонизма	452
М. А. Андропова, Е. А. Статина, Д. Ю. Сайко, И. А. Андропова (Донецк, Украина)	
Сравнительная характеристика параметров походки при смене направления движения у пациентов с когнитивными нарушениями	453
Н. Г. Катаева, М. Ю. Катаев, О. В. Гребенюк (Томск, Россия)	
Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов после аортокоронарного шунтирования: клинико-нейропсихологическое обследование, коннектом и возможности нейропротекции	455
О. А. Портик, Ю. Н. Царевская, Т. М. Алексеева, А. Ю. Ефимцев, Г. Е. Труфанов (Санкт-Петербург, Россия)	
Выявление психопатологических масок церебральных инсультов: возможности своевременной диагностики, эффективной терапии и реабилитации больных.	456
Бобрик Ю. В., Корепанов А. Л., Матвеева Н. В. (Симферополь, Россия)	

ЭПИЛЕПСИЯ

Исследование нейровоспалительных маркеров у больных эпилепсией	458
Н. А. Сивакова (Санкт-Петербург, Россия)	
Частота интериктальных эпилептиформных разрядов в медленном сне при рецидиве генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых.	460
О. В. Гребенюк, В. М. Алифирова (Томск, Россия)	
Вариабельность сердечного ритма при ортостатической нагрузке у взрослых с впервые возникшим неспровоцированным эпилептическим приступом.	461
О. В. Гребенюк, В. М. Алифирова, М. В. Светлик (Томск, Россия)	
Большое депрессивное расстройство и самостигматизация у пациентов с эпилепсией в Москве	463
Г. В. Кустов, А. Г. Герсамяя, Ф. К. Ридер, Е. В. Парфенова, М. С. Зинчук, Е. В. Пашнин, Р. Г. Акжигитов (Москва, Россия)	

Тревожное и депрессивное расстройства у пациентов с эпилепсией и суицидальными намерениями	464
Н. И. Шова, В. А. Михайлов (Санкт-Петербург, Россия)	
Антимотивационная модель суицидального поведения у пациентов с эпилепсией	465
Н. И. Шова, В. А. Михайлов (Санкт-Петербург, Россия)	
Особенности терапии ранних инфантильных эпилептических энцефалопатий	467
А. Г. Малов (Пермь, Россия)	

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Влияние мобильной аудиостимуляции на психоэмоциональные нарушения при паркинсонизме	469
Т. Б. Бендер, Ю. Н. Быков (Иркутск, Россия)	
Изучение ассоциации когнитивных нарушений и вегетативных расстройств у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона	470
Н. В. Титова, А. А. Португупев, Д. О. Ефремова, Е. А. Катунина (Москва, Россия)	

АУТОИММУННЫЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нейронспецифическая энолаза как маркер нейрональной дегенерации у пациентов с различными формами течения рассеянного склероза	474
Н. Н. Сушенцева, О. С. Попов, С. В. Апалько, И. А. Полковникова, А. С. Агафьина, С. Т. Володина, С. В. Макаренко, С. Г. Щербак (Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия)	
Роль МРТ в диагностике и контроле за эффективностью терапии рассеянного склероза	477
В. В. Брюхов, М. В. Кротенкова (Москва, Россия)	
Развитие депрессивных нарушений у больных с рассеянным склерозом	481
Н. В. Зарубина, Н. Н. Спирин (Ярославль, Россия)	
Демиелинизация центральной нервной системы у пациентов с синдромом Гийена – Барре	482
Ю. В. Тринитатский, К. А. Острова, Т. В. Сычева (Ростов-на-Дону, Россия)	

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

Особенности изменений параметров одиночного мышечного волокна при миастении	484
А. В. Иванисова, Н. В. Заболотских, В. В. Прошак (Краснодар, Россия)	
Роль нарушения биомеханики в формировании неврологических синдромов при хронической скелетно-мышечной боли. Место структурно-модулирующей терапии в лечении дегенеративных изменений суставов при нарушениях статики и движения	487
С. Г. Новикова (Москва, Россия)	
Особенности мышечной слабости у пациентов с миастенией и миастеническим синдромом Ламберта — Итона	488
Д. А. Тумуров, А. Г. Санадзе (Москва, Россия)	

Дорогие коллеги и друзья!

Мы рады приветствовать Вас на конференции с международным участием «Болезни мозга: трансляционные, клинические и социальные аспекты», которая проводится в Москве 18–19 ноября 2020 года в онлайн формате. К участию в работе этого значимого научно-практического и образовательного форума приглашены свыше 1000 неврологов, психиатров, нейрохирургов, терапевтов и врачей из всех регионов Российской Федерации, а также члены Президиума и Правления Всероссийского общества неврологов, наши коллеги из ближнего и дальнего зарубежья.

Понятие «болезни мозга» включает в себя широкий спектр психических, неврологических, нейродегенеративных и других расстройств, нарушающих интеллектуальную и высшую нервную деятельность человека. В последние годы Всемирной организацией здравоохранения предложен ряд глобальных международных инициатив в этой области. В 2015 году по инициативе Российской Федерации была принята резолюция по эпилепсии. В 2019 году 72 сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения подтвердила цели Комплексного плана действий в области психического здоровья и продлила срок его действия до 2030 года. Среди основных задач, которые поставлены перед системами здравоохранения всего мира, развитие стратегий по укреплению психического здоровья, проведение программ профилактики психических расстройств, а также новых исследований в этой области.

Российская Федерация выступает лидером по многим организационным и научным направлениям — стремительно развиваются новые диагностические методики и технологии по своевременному выявлению предикторов и биомаркеров болезней мозга, ведутся трансляционные и генетические исследования, результаты которых внедряются в клиническую практику и служат повышению качества оказываемой медицинской помощи. Результаты последних достижений в этой области представлены на конференции и будут освещены ведущими отечественными и зарубежными специалистами в области цереброваскулярной патологии, эпилепсии, депрессии, когнитивных расстройств, аутоиммунных заболеваний, а также коморбидной им патологии. В монографии отражены современные достижения трансляционных исследований. Вопросы изучения и лечения болезней мозга освещены с точки зрения мультидисциплинарного подхода, с участием специалистов различных областей медицины — неврологии, психиатрии, клинической фармакологии, нейрохирургии, реабилитологии, генетики, нейрофизиологии и других.

Конференция организована Научно-практическим психоневрологическим центром им. З. П. Соловьева и Городской клинической больницей им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы. Медицинские организации Москвы демонстрируют пример успешного взаимодополняющего

сотрудничества в области изучения и лечения широкого спектра болезней мозга и коморбидных расстройств. В клиниках значительно расширены стационар-замещающие технологии, проделана большая работа по дестигматизации вопросов здоровья мозга, отлажена система маршрутизации пациентов, что обеспечило высокое качество и непрерывность лечебного процесса на всех уровнях от момента первого обращения больного до высокотехнологичных диагностики, лечения и долгосрочной поддерживающей терапии.

Конференция имеет большое информационное и образовательное значение. Как начинающие свой профессиональный путь доктора, так и опытные специалисты получают возможность ознакомиться с последними достижениями в области нейронаук, поделаться собственным опытом и приобретут новые профессиональные и человеческие контакты. От имени и по поручению Президиума Правления Всероссийского общества неврологов приглашаю Вас принять участие в работе конференции «Болезни мозга: трансляционные, клинические и социальные аспекты» и желаю плодотворной работы и новых достижений.

С глубоким уважением,
Председатель Правления
Всероссийского общества неврологов,
Академик РАН, профессор



Е.И. Гусев

ЧАСТЬ 1

РАЗДЕЛ I.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ ПРИ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ: ДИСТАНТНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ГИППОКАМПА ЗАВИСИТ ОТ ИСПОЛЬЗУЕМОЙ МОДЕЛИ

М. В. Онуфриев^{1,2}, Ю. В. Моисеева¹, М. Н. Волобуева¹, А. А. Квичанский¹,
Л. В. Третьякова¹, Н. В. Гуляева^{1,2}

¹ — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия

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

Введение

Инсульт является тяжелой неврологической патологией, которая характеризуется высокой смертностью, развитием постинсультного неврологического дефицита и когнитивных нарушений. В последнее время накапливаются исследования, свидетельствующие в пользу того, что повреждение после инсульта не ограничивается только областью инфаркта, но также распространяется в неишемические регионы мозга, вызывая их вторичное повреждение. Так, после фокального повреждения коры больших полушарий и/или стриатума вторичные изменения наблюдаются в областях мозга, отдаленных от зоны инфаркта, в первую очередь в гиппокампе [8, 9].

Деменция, возникающая после инсульта, демонстрирует высокую (до 90%) коморбидность с депрессией, которая является частым последствием инсульта [44]. Постинсультная депрессия после ишемического инсульта диагностируется у 40–70% пациентов [17]. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) является одним из первых физиологических ответов на церебральную ишемию, происходит в первые часы после ишемии и приводит к длительному повышению концентрации глюкокортикоидов в крови [13, 22, 34]. Интересно, что как высокий, так и слишком низкий уровень кортизола в крови усиливают риск смерти в течение 28 дней от наступления инсульта [30]. Предполагают, что в основе дисрегуляции ГГНС и предрасположенности к стрессиндуцированным психическим заболеваниям, в том числе депрессии, лежат нарушение глюкокортикоидной регуляции системы по типу обратной связи, а также дисбаланс между центральными кортикостероидными рецепторами [37, 38, 42]. Состояние ГГНС связано и с нейровоспалением, развитие которого при инсульте ассоциировано с усилением экспрессии таких провоспалительных ци-

токинов, как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Эти цитокины могут модулировать размер ишемического повреждения при экспериментальном инсульте у грызунов [10, 33], и их уровень повышается в цереброспинальной жидкости и крови после ишемического инсульта у людей [31, 41, 43]. Все три провоспалительных цитокина и, особенно, ИЛ-1 β , способны активировать ГГНС и вызывать повышение уровня кортикостерона в системном кровотоке [11, 23].

Модуляция активности ГГНС осуществляется, в частности, гиппокампом [21], в том числе и за счет минерало- и глюкокортикоидных рецепторов, высокий уровень экспрессии которых наблюдается в полях СА1, СА2, СА3 и зубчатой извилине [39]. Известно, что гиппокамп — неоднородная структура, и в септотемпоральном направлении выделяют дорсальную, промежуточную и вентральную части. Более того, дорсальный (ДГ) и вентральный гиппокамп (ВГ) выполняют различные функции, причем первый преимущественно связан с когнитивными функциями, а второй с реакциями на стресс и эмоциями [1, 40]. Повреждение головного мозга, вызванное инсультом, затрагивает в первую очередь кору больших полушарий, однако основные механизмы развития деменции и депрессии ассоциированы с гиппокампом и, согласно нейротрофиновой теории депрессии, с состоянием системы нейротрофинов [12, 37]. В различных исследованиях показано, что нейротрофины принимают участие в структурном и функциональном восстановлении нервной ткани после ишемического повреждения [7, 19].

В связи с вышеизложенным, цель настоящего исследования заключалась в сравнении двух моделей ишемического инсульта, преимущественно в неокортексе, в результате окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) с точки зрения активации ГГНО и развития нейровоспаления в гиппокампе. Дополнительной задачей было исследование уровня нейротрофинов в гиппокампе в динамике на разных сроках после инсульта.

Материалы и методы

Модели ишемического инсульта. ОСМА1 — ОСМА + перманентная окклюзия ипсилатеральной общей сонной артерии [24]. В работе использовали самцов крыс линии Вистар весом 200–300 г. Крыс наркотизировали внутривентральной инъекцией хлоралгидрата. Введение нейлонового филамента (3–0) осуществляли через отверстие в месте бифуркации общей сонной артерии на внешнюю и внутреннюю ветви и продвигали его по внутренней ветви до пересечения с общей сонной артерией. ОСМА в левом полушарии осуществляли в течение 20 мин при температуре тела крысы $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и лигатурованной ипсилатеральной общей сонной артерии, которая оставалась лигатурованной и после удаления филамента. В группе ложнопериованных крыс (ЛО) продельвали все манипуляции, кроме введения филамента. ОСМА2 — ОСМА без перманентной окклюзии ипсилатеральной общей сонной артерии [28]. Наркотизацию крыс линии Вистар весом

200–300 г осуществляли с помощью изофлурана. Введение филамента осуществляли через левую внешнюю сонную артерию, продвигая его через внутреннюю сонную артерию до пересечения со средней мозговой. Оклюзию осуществляли в течение 60 мин при температуре тела крысы $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ с восстановленным кровотоком по ипсилатеральной общей сонной артерии, которая оставалась не лигатурованной после изъятия филамента. У ЛО крыс осуществляли все этапы операции, кроме введения филамента. Для обеих моделей число крыс в каждой группе составляло 6–8 животных на каждую временную точку.

Оценка неврологического дефицита. Первый тест основан на 5-балльной поведенческой шкале [20] и позволяет оценить функциональное состояние контралатеральной передней лапы крыс, наличие поворотов и циркуляции в контралатеральную сторону, а также подвижность животных. Вторым тестом основан на способности высовывания языка, которую определяли по степени вылизывания арахисового масла из стеклянного цилиндра с последующим измерением расстояния от начала цилиндра до уровня оставшегося масла [16].

Подготовка биологического материала. На 1–14-е сутки после ОСМА крысы были выведены из эксперимента и был получен биологический материал: кровь (сыворотка), ДГ и ВГ ипси- и контралатерального полушария. Образцы гиппокампа гомогенизировали, центрифугировали, отбирали растворимую фракцию белков (супернатант), которую аликвотировали и хранили при -80°C .

Определение кортикостерона. Для определения уровня кортикостерона в сыворотке крови и супернатантах гиппокампа использовали наборы для иммуноферментного анализа (DRG, Германия), с помощью которых детектировали свободный и связанный с транспортными белками кортикостерон методом конкурентного ИФА.

Определение провоспалительных цитокинов. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО в крови и супернатантах гиппокампа крыс оценивали с помощью наборов (Biorad, США) и наборов (R&D Systems, USA), согласно инструкции производителя.

Определение нейротрофинов. В крови и супернатантах частей гиппокампа общий уровень BDNF и NGF определяли с использованием наборов для ИФА (R&D Systems, USA) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 10. Динамику уровней кортикостерона, провоспалительных цитокинов и нейротрофинов оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим post-hoc анализом. Использовали факторы «группа» и «время». Данные представлены в виде $M \pm SEM$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате ОСМА1 неврологический дефицит в тесте на вытягивания языка проявился в статистически значимом снижении этой способности у крыс на 1, 3 и 5 сутки после ОСМА1 по сравнению с ЛО и в группе ЛО по сравнению с исходным уровнем (ЛО/ОСМА 1 сутки $56,6 \pm 7,3\%$ / $12,8 \pm 4,3\%$; 3 сутки $68,2 \pm 7,2\%$ / $27,9 \pm 6,4\%$; 5 сутки $75,0 \pm 7,1\%$ / $51,7 \pm 7,7\%$ от исходных значений). На 7 и 14 сутки дефицит постепенно восстанавливался и статистически значимо не отличался от группы ЛО. Оценка неврологического дефицита с помощью 5-балльной шкалы выявила отсутствие дефицита у крыс в группе ЛО, а максимальный дефицит наблюдался в день окклюзии и в дальнейшем постепенно уменьшался к 14 суткам: (1 сутки — $3,5 \pm 0,2$; 3 сутки — $2,7 \pm 0,1$; 7 сутки — $2,3 \pm 0,2$; 14 сутки $1,0 \pm 0,5$). Также как и в случае ОСМА1, статистически значимое снижение степени вытягивания языка наблюдалось на 1 и 3 сутки после ОСМА2 и составляло от уровня до операции ЛО/ОСМА на 1 сутки $94,5 \pm 3,2\%$ / $2,9 \pm 1,3\%$, на 3 сутки для $99,9 \pm 4,2\%$ / $26,7 \pm 4,6\%$. У крыс в группе ЛО отсутствовал неврологический дефицит по 5-балльной шкале, а в группе ОСМА2 максимальный неврологический дефицит детектировали на 1 и 3 сутки после окклюзии, и он также постепенно уменьшался к 14 суткам (1 сутки $3,9 \pm 0,1$; 3 сутки $3,3 \pm 0,2$; 7 сутки $2,6 \pm 0,3$; 14 сутки — $1,3 \pm 0,4$). Таким образом, неврологический дефицит и его динамика практически не зависели от типа использованной модели. С учетом того, что как ОСМА1, так и ОСМА2 вызывают сравнимые инфаркты мозга [35, 36], можно заключить, что по тяжести первичного повреждения эти модели с значительной степени сходны.

На рисунке 1 схематически представлены изменения уровня кортикостерона и цитокинов для обеих моделей. Уровень кортикостерона статистически значимо возрос в крови крыс и оставался повышенным в 1,5 раза на 3 сутки после ОСМА1, а в дальнейшем не отличался от уровня у животных группы ЛО. Возрастание уровня кортикостерона в крови сопровождалось его аккумуляцией в гиппокампе, причем ее динамика в ДГ и ВГ различалась. В ишемическом полушарии в ДГ не выявлены статистически значимые изменения кортикостерона ни на одной временной точке после ОСМА1, тогда как в ВГ содержание стресс-гормона достоверно возросло в 1,6 раза на 3 сутки. В ДГ контралатерального полушария уровень кортикостерона, так же как и в ишемическом полушарии, не изменялся в период реперфузии, тогда как в ВГ уровень гормона статистически значимо возрос в 1,5 раза на 3 сутки и в 1,7 раза на 7 сутки после ОСМА1. После ОСМА2 уровень кортикостерона в крови статистически значимо возрос в 1,6 раза на 1 сутки. Аккумуляция кортикостерона наблюдалась на 1 сутки в ДГ ишемического полушария, его содержание достоверно увеличилось в 1,4 раза. Таким образом, ОСМА1 индуцировала более выраженное и продолжительное повышение уровня кортикостерона в крови, чем ОСМА2 (аккумуляция

стресс-гормона происходила преимущественно в ВГ крыс после ОСМА1 как в ишемическом, так и в контралатеральном полушариях, тогда как ОСМА2 вызывала увеличение содержания кортикостерона только в ДГ ишемического полушария). По-видимому, накоплению кортикостерона в ВГ после ОСМА1 на 3 сутки предшествовала его аккумуляция в ДГ на более ранних сроках, поскольку активация ГНО после ОСМА1 была более интенсивной, чем после ОСМА2, о чем свидетельствует высокий уровень кортикостерона на 3 сутки. Известно, что повышенный уровень кортикостерона может модулировать синаптическую пластичность в гиппокампе [18, 29]. Ранее нами было показано, что после провоспалительного стресса, который индуцирует повышение уровня кортикостерона в крови и его аккумуляцию сначала в ДГ, а потом в ВГ, функционально по состоянию синаптической пластичности в первую очередь страдает ДГ, а затем нарушение распространяется и на ВГ [5].

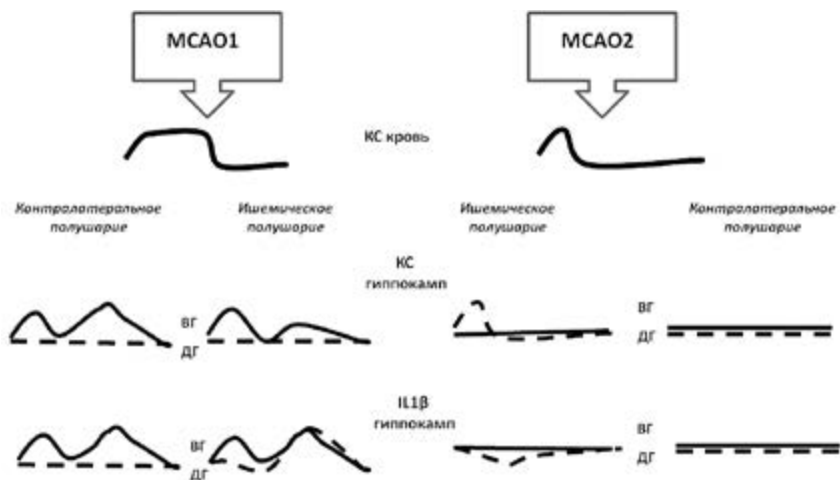


Рис. 1. Динамика изменения уровня кортикостерона и ИЛ-1 β в крови, дорсальном (ДГ) и вентральном (ВГ) гиппокампе ишемического и контралатерального полушария после ОСМА1 и ОСМА2

Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β достоверно возрос в 1,8 раза в ДГ ишемического полушария на 7 сутки после ОСМА1. В ВГ ипсилатерального полушария более значительное увеличение уровня ИЛ-1 β в 2,3 раза зарегистрировали уже на 3 сутки, а на 7 сутки уровень цитокина достоверно превышал таковой в группе ЛО животных в 1,9 раза. В контралатеральном полушарии из-за разброса данных статистически значимых изменений уровня в ДГ не удалось зарегистрировать, но в ДГ, как и в ВГ ишемического полушария, изменения

выявлены на 3 и 7 сутки, когда уровень цитокина статистически значимо возрос в 1,7 и 2,4 раза, соответственно. Менее «интенсивный» вариант фокальной ишемии, ОСМА2, не оказал существенного влияния на уровень ИЛ-1 β в ДГ и ВГ ни ишемического, ни контралатерального полушарий. В эксперименте с использованием ОСМА2 также детектировали уровень провоспалительного цитокина ФНО в гиппокампе. В отличие от ИЛ-1 β , при ОСМА2 наблюдали небольшое, но статистически значимое повышение содержания ФНО в 1,2 раза в ипсилатеральном ВГ. Таким образом, более «интенсивная» ОСМА1 индуцировала развитие нейровоспаления (аккумуляцию ИЛ-1 β), которое совпадает по времени с повышенным уровнем кортикостерона на ранних и более отдаленных сроках реперфузии, затрагивая преимущественно ВГ обоих полушарий и ДГ ишемического полушария. В отделах гиппокампа крыс после менее интенсивной ОСМА2 развитие ИЛ-1 β -зависимого нейровоспаления не происходило, а повышение уровня ФНО было отмечено в ВГ, но не совпадало с аккумуляцией кортикостерона и затрагивало только ишемическое полушарие. В отличие от плейотропных ИЛ-6 и ФНО- α , при экспериментальном инсульте ИЛ-1 β проявляет только патологические эффекты [26]. Очевидно, что в результате ОСМА1 развивается более интенсивное нейровоспаление, чем после ОСМА2. Сравнительный анализ двух моделей инсульта делает возможным прямую проверку гипотезы о том, что аккумуляция глюкокортикоидов в гиппокампе приводит к развитию нейровоспаления и дистантного повреждения этой структуры, лежащего в основе постинсультных когнитивных и эмоциональных [3, 14].

Экспрессия генов нейротрофинов и их рецепторов зависит от интенсивности фокальной ишемии. Повышение экспрессии мРНК BDNF, NGF, TrkA и TrkB регистрировали в первые часы после транзиторной ОСМА в различных областях неокортекса и полях гиппокампа, а через сутки уровень экспрессии исследованных генов не отличался от контрольных значений [25]. В результате фокальной ишемии, индуцированной инъекцией микросфер и вызывающей повреждение гиппокампа, высокий уровень белка BDNF сохранялся через неделю после воздействия [32]. В нашем исследовании содержание нейротрофинов BDNF и NGF оценивали в гиппокампе крыс после ОСМА2. Уровень BDNF возрос в ДГ ишемического полушария на ранних сроках после ОСМА2 (рис. 2). На 1 сутки увеличение уровня BDNF в 1,2 раза было на уровне тенденции ($p < 0,1$), а на 3 сутки наблюдалось статистически значимое возрастание уровня нейротрофина в 1,3 раза. В ВГ ишемического полушария уровень BDNF статистически значимо возрос в 1,3 раза только на 1 сутки после ОСМА2, тогда как на 3, 7 и 14 сутки его содержание не отличалось от такового в группе ЛО. Была выявлена положительная корреляция между уровнем BDNF и содержанием ФНО в ВГ ишемического полушария ($r = 0,71$; $p < 0,05$, Спирмен) на 7 сутки после ОСМА2. В отличие от BDNF, уровень NGF в меньшей степени изменился в ДГ ишемического полушария, в котором уровень нейротрофина только на 3 сутки

достоверно увеличился в 1,2 раза (рис. 2). В ДГ и ВГ контралатерального полушария статистически значимые изменения уровня BDNF и NGF после ОСМА2 отсутствовали. Таким образом, изменения уровня обоих нейротрофинов после «менее интенсивной» ОСМА2 имели однонаправленный характер, а именно, их уровень повышался на ранних сроках после инсульта. В ишемическом полушарии более реактивным оказался уровень BDNF, увеличение которого было более выраженным в ДГ и в ВГ ишемического полушария, тогда как повышение уровня NGF наблюдалось только в ДГ ипсилатерального полушария. Системы нейротрофинов тесно связаны с регуляцией глутаматергической трансмиссии [15] и изменения нейротрофинов, в первую очередь BDNF, в гиппокампе могут отражать компенсаторную реакцию нейротрофиновой системы на эксайтотоксичность, характерную для острого периода инсульта.

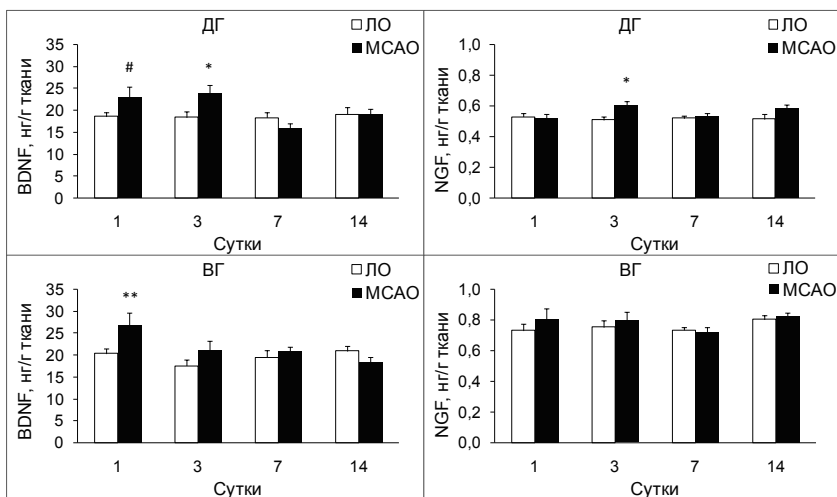


Рис. 2. Динамика изменения уровней BDNF и NGF в ДГ и ВГ ипсилатерального полушария после ОСМА2. ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$, # $p < 0,1$ — отличия от группы ЛО

Необходимость нейротрофической поддержки мозга в остром периоде инсульта является основой для обоснования «нейротрофической терапии», ярким примером которой являются эффекты препаратов, содержащих пептиды из мозга. Кортексин, плейотропный нейропептидный препарат, обладает нейропротективными эффектами, механизмы которых разнообразны и касаются ключевых процессов, лежащих в основе нейропластичности, в том числе влияния на процессы нейровоспаления [2]. В основе плейотропности механизмов действия кортексина лежит состав препарата, содержащего множество различных нейропептидов; эффективность препарата при церебральных патологиях в зна-

чительной степени определяется также его тканеспецифичностью. Препараты, содержащие нейропептиды, обладают нейротрофиноподобным действием, которое является принципиальным для поддержания нормального функционирования мозга в условиях инсульта. На модели геморрагического инсульта показано, что кортексин уменьшает отек и разрушение нейронов мозжечка [6]. Эффективность и безопасность кортексина в остром периоде инсульта была продемонстрирована и в клинике [4]. Механизмы нейротрофиноподобного действия препаратов, содержащих пептиды из мозга, не обязательно связано с наличием пептидов из нейротрофинов в составе препарата и требуют дальнейшего экспериментального исследования.

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

Литература

1. Гуляева Н.В. Влияние стрессорных факторов на функционирование гиппокампа взрослого организма: молекулярно-клеточные механизмы и дорсовентральный градиент. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2013; 99:3–16.
2. Гуляева Н.В. Молекулярные механизмы действия препаратов, содержащих пептиды мозга: кортексин. Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. 2018;118(10):93–96
3. Гуляева Н.В. Биохимические механизмы и трансляционное значение чувствительности гиппокампа к дистантному фокальному повреждению мозга: цена стрессорного ответа. Биохимия. 2019;84(11):1622–1648.
4. Машин В.В., Белова Л.А., Айзатуллин И.Ф., Павлова В.А., Слостен Е.В., Абрамова В.В., Белов Д.В. Оценка эффективности и безопасности применения лекарственного препарата Кортексин в комплексе реабилитационных мероприятий по вертикализации у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде. Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 2019;119(9): 62–67
5. Онуфриев М.В., Узаков Ш.С., Фрейман С.В., Степаничев М.Ю., Моисеева Ю.В., Лазарева Н.А., Маркевич В.А., Гуляева Н.В. Дорсальный и вентральный гиппокамп различаются по реактивности на провоспалительный стресс: уровни кортикостерона, экспрессия цитокинов и синаптическая пластичность. Журн. высш. нервн. деят. 2017; 67(3):349–358.
6. Реутов В.П., Самосудова Н.В., Филиппова Н.А., Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г., Гранстрем О.К., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М. Кортексин и нитрит в сочетании с кортексином уменьшают отек и разрушение нейронов мозжечка при геморрагическом инсульте. Доклады Академии наук. 2009; 426(3): 410–413.
7. Berretta A., Tzeng Y.C., Clarkson A.N. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. Expert Rev Neurother. 2014;14(11):1335–1344.
8. Block F., Dihné M., Loos M. Inflammation in areas of remote changes following focal brain lesion. Prog Neurobiol. 2005;75(5):342–365.
9. Butler T.L., Kassed C.A., Sanberg P.R., Willing A.E., Pennypacker K.R. Neurodegeneration in the rat hippocampus and striatum after middle cerebral artery occlusion. Brain Res. 2002;929(2):252–260.
10. Davies CA, Loddick SA, Toulmond S, Stroemer RP, Hunt J, Rothwell NJ. The progression and topographic distribution of interleukin-1beta expression after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. J Cereb Blood Flow Metab. 1999 Jan;19(1):87–98.

11. Dunn A.J. Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;917:608–617.
12. Erickson K.I., Prakash R.S., Voss M.W., Chaddock L., Heo S., McLaren M., Pence B.D., Martin S.A., Vieira V.J., Woods J.A., McAuley E., Kramer A.F. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci.* 2010;30(15):5368–5375.
13. Fassbender K, Schmidt R, Mössner R, Daffertshofer M, Hennerici M. 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.* 1994;25(6):1105–1008.
14. Gulyaeva N.V. Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: Stress, depression, dementia and remote hippocampal damage. 2018; *Neurochem. Res.* 2019;44(6):1306–1322.
15. Gulyaeva N.V. Interplay between Brain BDNF and Glutamatergic Systems: A Brief State of the Evidence and Association with the Pathogenesis of Depression. *Biochemistry (Mosc).* 2017;82(3):301–307.
16. Gulyaeva N., Thompson C., Shinohara N., Lazareva N, Onufriev M., Stepanichev M., Moiseeva Y. Fliss H., Hakim A.M. Tongue protrusion: a simple test for neurological recovery in rats following focal cerebral ischemia. *J. Neurosci. Meth.* 2003;125:183–193
17. Hachinski V. Post-stroke depression, not to be underestimated. *Lancet.* 1999;353(9166):1728.
18. Higo S, Hojo Y, Ishii H, Komatsuzaki Y, Ooishi Y, Murakami G, Mukai H, Yamazaki T, Nakahara D, Barron A, Kimoto T, Kawato S. Endogenous synthesis of corticosteroids in the hippocampus. *PLoS One.* 2011;6(7): e21631.
19. Holtzman D.M., Sheldon R.A., Jaffe W., Cheng Y., Ferriero D.M. Nerve growth factor protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Ann Neurol.* 1996;39(1):114–122.
20. Hunter A.J., Hatcher J., Virley D., Nelson P, Irving E., Hadingham S.J., Parsons A.A. Functional assessments in mice and rats after focal stroke. *Neuropharmacology.* 2000;39:806–816
21. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev.* 1991 May;12(2):118–34.
22. Johansson A., Olsson T., Carlberg B., Karlsson K., Fagerlund M. Hypercortisolism after stroke — partly cytokine-mediated? *J Neurol Sci.* 1997;147(1):43–47.
23. John C.D., Buckingham J.C. Cytokines: regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3(1):78–84.
24. Koizumi J.Y.Y, Nakazawa T, Ooneda G. (1986) Experimental studies of

- ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. *Jpn J Stroke*. 1986;8:1–8.
25. Kokaia Z., Zhao Q., Kokaia M., Elmér E., Metsis M., Smith M.L., Siesjö B.K., Lindvall O. Regulation of brain-derived neurotrophic factor gene expression after transient middle cerebral artery occlusion with and without brain damage. *Exp Neurol*. 1995;136(1):73–88.
 26. Lambertsen KL, Biber K, Finsen B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Sep;32(9):1677–98
 27. Li Y., Ji Y.J., Jiang H., Liu D.X., Zhang Q., Fan S.J., Pan F. Effects of unpredictable chronic stress on behavior and brain-derived neurotrophic factor expression in CA3 subfield and dentate gyrus of the hippocampus in different aged rats. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(13):1564–1569
 28. Longa E.Z., Weinstein P.R., Carlson S., Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989;20:84–91.
 29. Maggio N., Shavit-Stein E., Dori A., Blatt I., Chapman J. Prolonged systemic inflammation persistently modifies synaptic plasticity in the hippocampus: modulation by the stress hormones. *Front. Mol. Neurosci*. 2013;4:6–46.
 30. Marklund N., Peltonen M., Nilsson T.K., Olsson T. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke. *J Intern Med*. 2004;256(1):15–21.
 31. McCoy M.K., Tansey M.G. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*. 2008;5:45.
 32. Miyake K., Yamamoto W., Tadokoro M., Takagi N., Sasakawa K., Nitta A., Furukawa S., Takeo S. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. *Brain Res*. 2002;935(1–2):24–31.
 33. Nolden-Koch, M., Breuer, E., Block, F., 2000. Expression of IL-1b in the hippocampus following focal ischemia. *J. Neurol*. 247 (Suppl. 3), 129.
 34. Olsson T. Urinary free cortisol excretion shortly after ischaemic stroke. *J Intern Med*. 1990;228(2):177–181.
 35. Popp A, Jaenisch N, Witte OW, Frahm C. Identification of ischemic regions in a rat model of stroke. *PLoS One*. 2009;4(3): e4764.
 36. Quast MJ, Huang NC, Hillman GR, Kent TA. The evolution of acute stroke recorded by multimodal magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 11:465–71, 1993
 37. Robertson DA, Beattie JE, Reid IC, Balfour DJ. Regulation of corticosteroid receptors in the rat brain: the role of serotonin and stress. *Eur J Neurosci*. 2005 Mar;21(6):1511–20.
 38. Sapolsky R.M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(10):925–935.

39. Sarabdjitsingh R. A., Meijer O. C., Schaaf M. J., de Kloet E. R. Subregion-specific differences in translocation patterns of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in rat hippocampus. *Brain Res.* 2009;1249:43–53.
40. Segal M., Richter-Levin G., Maggio N. Stress-induced dynamic routing of hippocampal connectivity: a hypothesis. *Hippocampus.* 2010;20:1332–1338.
41. Simi A., Tsakiri N., Wang P., Rothwell N. J. Interleukin-1 and inflammatory neurodegeneration. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(Pt 5):1122–1126.
42. Smith-Swintosky VL, Pettigrew LC, Sapolsky RM, Phares C, Craddock SD, Brooke SM, Mattson MP. Metyrapone, an inhibitor of glucocorticoid production, reduces brain injury induced by focal and global ischemia and seizures. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996 Jul;16(4):585–98.
43. Whiteley W., Jackson C., Lewis S., Lowe G., Rumley A., Sandercock P., Wardlaw J., Dennis M., Sudlow C. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Med.* 2009;6(9): e1000145.
44. Whyte E. M., Mulsant B. H., Vanderbilt J., Dodge H. H., Ganguli M. Depression after stroke: a prospective epidemiological study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(5):774–778.

КОРТЕКСИН®

SMART

ПЕПТИД

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ

ТЕРАПИЯ МОЗГА



- 9 эффективных точек взаимодействия с молекулярными партнерами мозга
- Универсальное действие на ключевые звенья патогенеза церебральных патологий
- Длительное сохранение эффекта и его потенцирование при повторных курсах
- Высокий профиль безопасности, подтвержденный многолетней клинической практикой

1. Степанчев М.Ю., Гуляева Н.В., соавт. Влияние препарата Кортесина на свободнорадикальное окисление и воспалительные процессы у крыс с нормальным и ускоренным старением. *Нейрохимия*, 2018, том 35, № 2, с.187–198.
2. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. Молекулярные партнеры Кортесина в мозге. *Нейрохимия*, 2017, №1, с.91–96.
3. Отчет по фармакодинамическому взаимодействию Кортесина на модели радиологического связывания, панель Eurofins Pharma Discovery Services, ООО ГЕРОФАРМ, 2019
4. Федин А.И., соавт. Дозозависимое действие кортесина при хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового, рандомизированного, контролируемого исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2018, №9, с.35–42.
5. Белова Л.А., Машин В.В., соавт. Эффективность Кортесина в остром и восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, №10, с.38–42.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КОРТЕКСИН® <https://gifs.rosminzdrav.ru/>



ГЕРОФАРМ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ГИПОКСИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А. В. Шулькин

ФБГОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад.
И. П. Павлова МЗ РФ, Рязань, Россия

Введение

Мозг является одним из наиболее метаболически активных органов в организме человека, потребляющим большое количество кислорода и глюкозы, нормальное функционирование которого сильно зависит от производства энергии в ходе окислительного фосфорилирования (Mayor D., Tymianski M., 2018). При снижении кровоснабжения головного мозга происходит развитие гипоксии нейронов, что в свою очередь запускает комплекс нейрохимических процессов, которые называют ишемическим каскадом. Это сложная серия событий, которые развиваются во времени и пространстве (рис. 1). Поскольку одно событие в каскаде может вызывать или может быть вызвано множеством других событий, и поскольку клетки, страдающие различной степенью ишемии, могут проходить через различные химические процессы, ишемический каскад, на самом деле, является весьма неоднородным явлением. Тем не менее, его можно обобщить как клеточную биоэнергетическую недостаточность из-за фокальной гипоперфузии головного мозга, за которой следует эксайтотоксичность, окислительный стресс, нарушение функции гематоэнцефалического барьера, микрососудистое повреждение, гемостатическая активация, постишемическое воспаление и, наконец, гибель нейронов, глии и эндотелиальных клеток (Brouns R., DeDeyn P.P., 2009; Mayor D., Tymianski M., 2018).

В настоящее время молекулярные механизмы данных процессов активно изучаются с целью создания лекарственных препаратов, предотвращающих повреждение нейронов и оказывающих нейропротекторное действие. Обзору современных исследований в данной области и посвящена настоящая работа.



Рис. 1. Основные патофизиологические механизмы повреждения мозга при ишемии (по P. Brouns, P.P. DeDeyn, 2009 в модификации)

Молекулярные механизмы гипоксии при цереброваскулярных заболеваниях

В физиологических условиях дыхательная цепь нейронов в основном функционирует за счет окисления НАД-зависимых субстратов — основного поставщика восстановительных эквивалентов через первый митохондриальный ферментный комплекс. Вклад этого пути в интактных клетках, оцениваемый по потреблению кислорода, может составлять до 55–65%. В тоже время 25–30% митохондриального дыхания в этих условиях связано со вторым митохондриальным комплексом и окислением сукцината (Лукиянова Л. Д., 2013).

При снижении кровотока ниже 50 мл/100 г в минуту ингибируется синтез белка, при его дальнейшем уменьшении ниже 30 мл/100 г в минуту нарушается клеточный метаболизм (Markus H. S., 2004).

В частности, происходят обратимое ингибирование электронно-транспортной функции ферментного комплекса I дыхательной цепи митохондрий и компенсаторная активация II ферментного комплекса. При этом резко возрастает уровень сукцината в крови и тканях и вклад сукцинатоксидазного окисления в общее дыхание (до 70–80%) (Лукиянова Л. Д., 2013).

Накопление цАМФ и ионов кальция, снятие субстратного ингибирования ключевых ферментов приводит к активации анаэробного гликолиза. При этом мозг обладает наибольшей скоростью гликолитических реакций, за ним следу-

ют печень и сердце. Однако, возможности гликолиза могут реализовываться в течение лишь непродолжительного времени, и за первоначальной стадией усиления гликолиза наступает ослабление его реакций, вплоть до полной остановки. К тому же показано, что активация гликолиза не способна предотвратить снижение содержания АТФ и обеспечить его поддержание на стационарном уровне (Овсянникова Е. Ю. и др., 1978).

Принято считать, что повышенные уровни лактата являются маркером анаэробного метаболизма при инсульте, но в тоже время, возможной причиной вторичного повреждения, приводящего к расширению инфаркта мозга и ухудшению прогноза (Brouns R. et al., 2008).

Для поддержания процесса получения энергии в условиях недостатка кислорода в ходе онто- и филогенеза выработаны компенсаторно-приспособительные реакции. Например, физиологические шунты позволяют клеткам даже при снижении уровня кислорода синтезировать АТФ, используя легкоусвояемые субстраты. Так, в цикле Кори (глюконеогенез) осуществляется ресинтез глюкозы из лактата, что не только позволяет повторно использовать уже один раз метаболизированную молекулу глюкозы для получения энергии АТФ, но и уменьшает повреждающее действие лактатацидоза. Работа цикла Кеннеди способствует дополнительному синтезу мембранных фосфолипидов, защищая морфологическую целостность клеточных мембран (Румянцева С. А. и др., 2010). В цикле Робертса (аминобутиратный шунт) в головном мозге из глутамата образуется янтарная кислота (Румянцева С. А. и др., 2010), используемая для поддержания функционирования дыхательной цепи.

Описана возможность образования сукцината из фумарата в обратимой реакции цикла Кребса (Pearl J. M. et al., 1993). Однако, так как в ходе данной реакции расходуется молекула FAD^*H_2 , необходимая для функционирования дыхательной цепи, видимо, значение данной реакции как источника сукцината в условиях гипоксии невелико. Можно предположить, что для поддержания энергетических процессов в клетках при аноксии целесообразно использовать субстраты, способные участвовать в анаэробном образовании сукцината, тогда как в условиях гипоксии предпочтительнее использовать сукцинат (Маевский Е.И. и др., 2000).

Установлено, что янтарная кислота (сукцинат), концентрация которой увеличивается при гипоксии, является лигандом рецептора GPR91 (кодируемого геном SUCNR1), сопряженного с G-белками и локализующегося на плазматической мембране клеток. Этот рецептор обнаружен в почках (эпителии проксимальных канальцев, клетках юкстагломерулярного аппарата), в печени, селезенке, сосудах. Кроме сукцината, из субстратов цикла Кребса специфические рецепторы обнаружены у малеата и метилмалоната, но с активностью в 5–10 раз меньшей, чем у янтарной кислоты. Активация рецептора сукцинатом приводит к увеличению реабсорбции фосфата и глюкозы, стимуляции глюконеогенеза.

В условиях гипоксии сукцинатный рецептор запускает каскад биохимических реакций, повышающих резистентность организма к недостатку кислорода (Оковитый С.В. и др., 2015).

При долговременной адаптации к гипоксии важнейшую роль играет повышение синтеза транскрипционных факторов (белки контролирующие процесс синтеза мРНК за счет связывания со специфичными участками ДНК), наиболее важным из которых является фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1).

HIF-1 состоит из двух субъединиц HIF-1 α и HIF-1 β . β -субъединица экспрессируется постоянно. Образование α -субъединицы регулируется кислородом. При нормальной концентрации кислорода происходит разрушение молекулы HIF-1 α . При гипоксии белковая молекула HIF-1 α остается стабильной и накапливается. Субъединицы HIF-1 α и HIF-1 β объединяются. Образовавшийся транскрипционный белок HIF-1 в ядре клетки связывается с особыми последовательностями ДНК в генах, экспрессия которых индуцируется гипоксией (Semenza G. L., 2004).

Показано, что увеличение уровня HIF-1 приводит к повышению экспрессии генов, обеспечивающих адаптацию клетки к гипоксии, стимулирующих эритропоэз (гены эритропоэтина), ангиогенез (ген фактора роста эндотелия сосудов VEGF), ферменты гликолиза (ген альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы и пр.).

Таким образом, перспективными подходами при фармакотерапии гипоксии, вызванной цереброваскулярными заболеваниями, являются повышение содержания сукцината и усиление синтеза HIF-1.

Глутаматная эксайтотоксичность при цереброваскулярных заболеваниях

Снижение церебрального кровотока ниже 20 мл/100 г/мин или истощение адаптационных резервов организма приводит к высвобождению возбуждающего медиатора глутамата (Markus H. S., 2004).

В физиологических условиях нейроны поддерживают стабильно низкий уровень внеклеточного глутамата, однако при патологических состояниях, таких как гипоксия, его уровень начинает увеличиваться (Nishizawa Y., 2001).

S. H. Graham и соавт. (1990) показали, что после окклюзии средней мозговой артерии у крыс концентрация внеклеточного глутамата увеличивается в 3 раза в течение 20 минут и сохраняется повышенной, по меньшей мере, 80 минут. Уровни глутамата возвращаются к норме после начала реперфузии (Graham S. H. et al., 1990).

Выделяют две фазы изменения внеклеточной концентрации глутамата. Первая фаза — быстрая деполяризация пресинаптической мембраны с высвобождением Ca²⁺-зависимого глутамата из внутриклеточных депо медиатора. После первого пика концентрация глутамата быстро снижается из-за обратного захвата медиатора окружающей глией. Тем не менее, длительная ишемия/аноксия приводит к энергодефициту глии, что приводит к инверсии транспорта глутамата и к повторному увеличению его концентрации (Kunimatsu T. et al., 1999).

Активация глутаматных рецепторов вызывает изменения баланса внутриклеточных ионов, в основном Ca^{2+} и Na^+ . Увеличение внутриклеточной концентрации кальция играет ведущую роль в развитии эксайтотоксичности. Показано, что повреждение корковых нейронов усиливается в среде с высоким содержанием кальция, тогда как среда без кальция заметно снижает нейродегенерацию и острый нейрональный отек (Choi D. W., 1987).

Увеличение внутриклеточного содержания универсального вторичного мессенджера Ca^{2+} инициирует серию цитоплазматических и ядерных событий, среди которых генерация свободных радикалов и активация Ca^{2+} -зависимых ферментов: протеолитических ферментов, разлагающих белки цитоскелета и белки внеклеточного матрикса, фосфолипазы A2, калпаина, эндонуклеазы, аденозинтрифосфатазы, циклооксигеназы и синтазы оксида азота типа I, что приводит к обширному повреждению клеток. Кроме того, вода пассивно следует за притоком ионов, что приводит к цитотоксическому отеку (Furukawa K. et al., 1997).

Кроме того, внутриклеточные сигнальные пути, активируемые во время эксайтотоксичности, запускают экспрессию генов, которые инициируют постишемическое воспаление, еще один процесс, который способствует ишемическому повреждению (Brouns R., DeDeyn P.P., 2009).

На сегодняшний день все подтипы глутаматных рецепторов связаны с эксайтотоксичностью. Но ионотропные глутаматные рецепторы признаются наиболее важными в патофизиологии инсульта (Choi D. W., 1987, 1995). Поэтому перспективной мишенью при фармакотерапии цереброваскулярных заболеваний являются именно они.

Окислительный стресс при цереброваскулярных заболеваниях

Не менее важным звеном в патогенезе повреждения нейронов при ишемии/гипоксии является окислительный стресс, связанный с гиперпродукцией свободных радикалов и истощением антиоксидантной системы защиты.

Свободные радикалы — это молекулы/молекулярные фрагменты, содержащие один или несколько неспаренных электронов, присутствие которых делает их высокоактивными.

Активные формы кислорода (АФК) — разновидность свободных радикалов, представляющие собой производные кислорода, имеющие неспаренный электрон и обладающие более высокой реакционной активностью по сравнению с молекулярным кислородом (Halliwell B., Gutteridge J. M.C., 2015).

Одним из основных мест образования АФК в условиях гипоксии является дыхательная цепь митохондрий. В условиях кислородной недостаточности, при увеличении восстановленности переносчиков дыхательной цепи, повышается генерация супероксидного анион-радикала и пероксида водорода с участием флавопротеинов и на участке убихинон–цитохром С. При аутоокислении коэнзима

Q и взаимодействии его радикала с полиненасыщенными жирными кислотами также активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ) (Андреев А. Ю. и др., 2005).

Другим вероятным источником АФК является ксантин-ксантинооксидазная система. В физиологических условиях преобладает ксантиндегидрогеназа, способная, при окислении дисульфидных связей или ограниченного протеолиза, обратимо переходить в ксантинооксидазу. В условиях гипоксии, вследствие разрушения лизосом, развития ацидоза или активации внутриклеточных Ca^{2+} -зависимых протеаз, ксантиндегидрогеназа переходит в оксидазную форму, продуцирующую супероксидный анион-радикал (Chambers D. E. et al., 1985).

Важным источником образования свободных радикалов в условиях гипоксии/ишемии являются фагоцитирующие клетки крови, которые в активном состоянии продуцируют в 12 раз больше супероксидного анион-радикала и пероксида водорода, чем в покое. Взаимодействие пероксида водорода с галоидами, катализируемое миелопероксидазой фагоцитов, приводит к образованию гипогалоидов — наиболее токсичных метаболитов кислорода. Источником супероксидных радикалов, дающим начало другим активным формам кислорода, также является НАДФН₂-зависимая оксидазная система в мембранах нейтрофилов (Ланкин В. З. и др., 2001).

При индукции цитохром Р-450-зависимых монооксигеназных систем, наблюдаемой при гипоксии, возрастает образование высокорепреактивных метаболитов. При ишемии одним из источников свободных радикалов может являться процесс дезаминирования моноаминов с участием микросомальной моноаминоксидазы (Грек О. Р. и др., 2007).

Гиперпродукция свободных радикалов может активизироваться при развитии глутаматной эксайтотоксичности. Высокая внутриклеточная концентрация Ca^{2+} вызывает активацию калпаинов, индуцируя образование ксантинооксидазы и образование супероксида (McCord J.M. et al., 1985). Высокие уровни Ca^{2+} в митохондриях усиливают генерацию свободных радикалов, за счет разобщения цепи переноса электронов, что приводит к накоплению свободных электронов, которые в сочетании с кислородом образуют супероксид (Won S. J. et al., 2002).

Таким образом, возникающий при недостатке кислорода энергодефицит и сопутствующие ему нарушения метаболизма липидов, белков и углеводов становятся мембранотоксичными факторами, способными нарушать функции мембраносвязанных белков, структуру протеин-липидного взаимодействия и физико-химические свойства мембран клеток и их органелл. Это создает предпосылки для инициации ПОЛ, которое обладает самостоятельным выраженным мембраноповреждающим эффектом и замыкает порочный круг повреждения метаболизма клеток (Зарубина И. В., Шабанов П. Д., 2004).

В физиологических условиях процессы свободнорадикального окисления протекают сбалансировано, благодаря многокомпонентной антиоксидантной

системе, обеспечивающей инактивацию свободных радикалов и перекисных соединений. Молекулы антиоксидантов, которые составляют систему антиоксидантной защиты в живых системах, действуют на разных этапах развития окислительного стресса. Условно их подразделяют на четыре линии защиты (Ланкин В. З. и др., 2001; Niki E. Et al., 1993).

Первая линия защиты — антиоксиданты, инактивирующие или предотвращающие образование свободных радикалов или их предшественников. Они очень быстро нейтрализуют любую молекулу с потенциалом превращения в свободный радикал или любой свободный радикал со способностью индуцировать образование других радикалов. К этой линии защиты относят три ключевых антиоксидантных фермента: супероксиддисмутазу, каталазу и глутатионпероксидазу. Эти ферменты дисмутируют супероксидный анион-радикал, расщепляют пероксид водорода и гидропероксиды до безвредных молекул (H_2O_2 / спирт и O_2) соответственно. Эта линия защиты также включает белки, связывающие ионы металлов переменной валентности, такие как трансферрин и церулоплазмин, которые хелатируют или изолируют железо и медь соответственно, предотвращая тем самым образование свободных радикалов.

Вторая линия защиты представлена антиоксидантами, инактивирующими свободные радикалы, ингибирующими инициацию и разрывающими цепь свободнорадикальных реакций. Они нейтрализуют или удаляют свободные радикалы, донируя им электроны, при этом сами становятся радикалами, но с меньшей реакционной способностью. Эти «новые радикалы» легко нейтрализуются и становятся безвредными. К данной линии защиты относятся гидрофильные (аскорбиновая кислота, мочевиная кислота, глутатион) и липофильные (альфа-токоферол (витамин E) и убихинол) вещества.

Третья линия защиты образована ферментами, которые восстанавливают повреждения биомолекул (белков, липидов и нуклеиновых кислот), вызванные свободными радикалами, а при невозможности регенерации расщепляют их, предотвращая их накопление. Типичными представителями данной линии защиты являются ферменты репарации ДНК (полимеразы, гликозилазы и нуклеазы), протеолитические ферменты (протеиназы, протеазы и пептидазы), которые расположены как в цитозоле, так и в митохондриях клеток млекопитающих.

Четвертая линия защиты представлена веществами, активирующими транскрипционные факторы (например Nrf2), обеспечивающими защиту клеток от воздействия свободных радикалов (Niki E. et al., 1993).

Nrf2 — редокс-чувствительный транскрипционный фактор, который реагирует на изменение соотношения восстановленных и окисленных SH-групп в белках. Его экспрессия повышается при развитии окислительного стресса и направлена на защиту клетки от воздействия свободных радикалов. Nrf2 регулирует экспрессию (Ляхович В. В. и др., 2006):

- 1) ферментов детоксикации и экспорта из клеток ксенобиотиков и токсичных продуктов метаболизма, а также ферментов репарации/утилизации поврежденных макромолекул;
- 2) ферментов, контролирующих редокс-состояние клеток: обладающих непосредственной антиоксидантной активностью или синтезирующих восстановители (в первую очередь, глутатион);
- 3) регуляторов апоптоза, клеточного цикла и дифференцировки;
- 4) шаперонов и белков теплового шока;
- 5) белков межклеточной адгезии, цитоскелета и внутреннего транспорта;
- 6) регуляторов рибосомального синтеза белка;
- 7) регуляторов иммунного ответа и воспаления;
- 8) обширной группы ферментов, обеспечивающих обмен веществ в клетках.

В физиологических условиях данный транскрипционный фактор находится в комплексе с белком-репрессором Keap1, который, с одной стороны, способствует убиквитированию и протеосомальной деградации Nrf2, а с другой — предотвращает его проникновение из цитоплазмы в ядро (Kang K. A., Hyun J. W., 2017).

После активации комплекс Keap1-Nrf2 диссоциирует, и Nrf2 транслоцируется в ядро, где связывается с antioxidant-response elements и активирует транскрипцию защитных ферментов. Известно, что нокаут гена Nrf2 в организме мышей не только нарушает усиление работы генов защитных белков в условиях окислительного стресса, но также приводит к падению уровня транскрипции некоторых (но не всех) из этих генов в нормальных условиях (Ляхович В. В. и др., 2006).

Нейроны головного мозга являются очень чувствительными к свободно-радикальному окислению. Это обусловлено тем, что нейрональные мембраны содержат большое количество полиненасыщенных липидов, а образование свободных радикалов в нейрохимических процессах создает дополнительные условия для окисления мембранных структур (Pivtoraiko V. N. et al., 2009). Кроме того, в нервной ткани содержится много ионов железа, связанного с белками, и обладающего высокой каталитической активностью. Специфичность антиоксидантной системы нейронов определяется низкой активностью пентозофосфатного цикла, поставляющего восстановительные потенциалы для работы антиоксидантной системы. В качестве источников ионов водорода в ткани головного мозга преобладает НАДН₂, образующийся в аэробном и анаэробном циклах катаболизма жиров и углеводов. Активность таких ферментов антиоксидантной системы как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза в мозге значительно ниже, чем в печени. Однако дефицит ферментативного звена антиоксидантной системы компенсируется высоким содержанием токоферола и аскорбиновой кислоты (Никкушкин Е. В., 1989).

Субстратами свободно-радикального окисления могут являться: белки, жиры, углеводы, нуклеиновые кислоты. Считается, что в первую очередь окислению подвергаются молекулы липидов. Скорее всего, это связано с тем, что АФК

имеют высокую константу взаимодействия с полиненасыщенными жирными кислотами, являющимися основными структурными компонентами фосфолипидов мембран (Попова Т. Н. и др., 2008; Halliwell B., Gutteridge J. M. C., 2015).

ПОЛ представляет собой процесс непосредственного переноса кислорода на субстрат (липиды), с образованием перекисей, кетонов, альдегидов и других соединений. К первичным продуктам ПОЛ относят диеновые конъюгаты. К вторичным продуктам ПОЛ — многие кислородосодержащие соединения: спирты, альдегиды и диальдегиды, лактоны, эпоксиды и другие. Они образуются в результате распада липидных пероксидов, наиболее интенсивно протекающего в присутствии катализаторов — ионов металлов переменной валентности (Попова Т. Н. и др., 2008).

Рядом авторов показано, что свободнорадикальному окислению подвергаются в первую очередь не липиды, а белки плазматических мембран. Модифицируется как полипептидная цепь, так и боковые части аминокислотных остатков, что может приводить к разрывам пептидной цепи и образованию различных стабильных метаболитов аминокислот. Именно поэтому процессы окислительной модификации различных метаболитов и клеточных структур рассматриваются как окислительный стресс, что значительно шире, чем понятие «перекисное окисление липидов» (Halliwell B., Gutteridge J. M. C., 2015).

АФК вызывают окислительные модификации нуклеотидов и нуклеиновых кислот, особенно ДНК. Идентифицировано более 20 типов окислительных повреждений молекул нуклеиновых кислот. В частности, выделяют различные типы повреждения оснований, возникновение одно- и двухцепочечных разрывов, сшивок и хромосомных aberrаций. В результате оксидативного стресса, уровень мутаций значительно увеличивается, что может привести к нарушению функционирования клеток, их гибели, а также к малигнизации, а повреждения в ДНК половых клеток — к появлению наследуемых заболеваний (Попова Т. Н. и др., 2008; Halliwell B., Gutteridge J. M. C., 2015).

Углеводы (глюкоза и другие моносахара) также подвержены окислительному действию активных форм кислорода. Было показано, что *in vitro* глюкоза может выступать в качестве ингибитора гидроксильных радикалов. Однако, в физиологических условиях, углеводы могут претерпевать аутоокисление с образованием дикарбонильных соединений, H_2O_2 и гидроксильных радикалов и, таким образом, усиливать образование активных форм кислорода. Кроме того, недавно было установлено, что накопление дикарбониллов (образующихся вследствие гликоксилирования — аутоокисления глюкозы) способствует развитию окислительного стресса, причем при взаимодействии метилглиоксаля с аминокислотными группами концевых аминокислот белков может генерироваться супероксидный анион-радикал (Попова Т. Н. и др., 2008; Ланкин В. З. и др., 2011).

Таким образом, гиперпродукция свободных радикалов и развитие окислительного стресса является важным звеном патогенеза цереброваскулярных заболеваний, а его коррекция — важным подходом фармакотерапии.

Подходы к фармакологической коррекции гипоксии и окислительного стресса при цереброваскулярных заболеваниях

Для коррекции биохимических каскадов, возникающих при снижении церебрального кровотока, с целью нейропротекции желательнее использовать вещества, одновременно влияющие на несколько звеньев патогенеза данного процесса, то есть обладающие комплексным механизмом действия. Одним из таких веществ является 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат.

Основные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол®) представлены на рисунке 2.



Рис. 2. Механизм действия этилметилгидроксипиридина сукцината

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин обладает прямой антиоксидантной активностью за счет наличия в его молекуле подвижного атома водорода, связанного с кислородом, то есть по механизму действия он относится к донаторам протона. 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин взаимодействует с образующимися в ходе процессов ПОЛ перокси- ($\text{ROO}\bullet$) и алкокси-радикалами ($\text{RO}\bullet$) по следующему механизму (Зайцев В. Г. и др., 2003):

$AH + X^* \rightarrow A^* + XH$, где AH — 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин с подвижным атомом водорода, а X^* — радикальный инициатор или промежуточный радикальный продукт свободнорадикального окисления.

Сукцинат (остаток янтарной кислоты) обладает антигипоксическим действием за счет поддержания в условиях гипоксии активности сукциноксидазного звена. Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса, которое в условиях гипоксии угнетается позже НАД-зависимых оксидаз, что позволяет поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления — сукцината (янтарной кислоты). Более того, сукцинат может влиять на свои специфические рецепторы GPR91, запуская каскад биохимических реакций адаптации к гипоксии.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол®) способен модулировать рецепторные комплексы мембран мозга, в частности, бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, усиливая их способность к связыванию со специфическими лигандами (Воронина Т. А., 2009, 2012).

Выявлено, что данное вещество повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита) и снижает соотношение холестерина/фосфолипиды в биомембранах, уменьшает их вязкость и увеличивает текучесть, что свидетельствует о его липидрегулирующих свойствах (Воронина Т. А., 2009, 2012).

В исследованиях *in vitro* установлено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат подавляет развитие глутаматной эксайтотоксичности нейронов, ингибирует неферментативное и ферментативное железоиндуцируемое ПОЛ, повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы и подавляет активность индуцибельной NO-синтазы (Шулькин А. В., 2012).

В исследовании *in vivo* на крысах вистар было показано, что этилметилгидроксипиридина сукцинат при ишемии мозга повышает экспрессию Nrf2 через 4 ч и на 12 сутки после ишемии и экспрессию HIF-1 α на 5 сутки ишемии (Якушева Е. Н. и др., 2017).

Заключение

Таким образом, при снижении кровоснабжения и развитии гипоксии головного мозга в нейронах запускается каскад реакций, включающий в себя эксайтотоксичность, окислительный стресс, ионный дисбаланс, лактатацидоз, митохондриальную дисфункцию, которые заканчиваются гибелью клеток или путем апоптоза, или путем некроза. При этом для коррекции данных состояний принципиально могут быть использованы два подхода: восстановление адекватного мозгового кровотока и нейропротекция, направленная на подавление разных этапов ишемического каскада. Одним из перспективных веществ, оказывающих комплексное нейропротекторное действие, является этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол®).

Литература

1. Андреев АЮ, Кушнарева ЮЕ, Старков АА. Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях. Биохимия. 2005;70(2):246–264.
2. Воронина ТА. Мексидол: основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009;6:28–31.
3. Воронина ТА. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012;112(12):86–90.
4. Грек ОР, Ефремов АВ., Шарапов ВИ. Гипобарическая гипоксия и метаболизм ксенобиотиков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
5. Зайцев ВГ, Островский ОВ, Закревский ВИ. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003;66(4):66–70.
6. Зарубина ИВ, Шабанов ПД. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: ООО «Изд-во Н-Л», 2004.
7. Ланкин ВЗ, Коновалова ГГ, Тихазе АК, Недосугова ЛВ. Глюкоза инициирует атерогенную окислительную модификацию липопротеидов низкой плотности *in vitro* и у больных сахарным диабетом типа 2 // Кардиологический вестник. 2011;7(1):16–22.
8. Ланкин ВЗ, Тихазе АК., Беленков ЮН. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно — сосудистой системы. М.: РКНПК МЗ РФ, 2001.
9. Лукьянова ЛД. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии. Физиологический журнал. 2013;59(6):141–154.
10. Ляхович ВВ, Вавилин ВА, Зенков НК, Меньщикова ЕБ. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-респонсивный элемент. Обзор. Биохимия. 2006;71(9):1183–1198.
11. Маевский ЕИ, Гришина ЕВ, Розенфельд АС, Зякун АМ, Верещагина ИМ, Кондрашова МН. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. Medline. 2000;1(3):32–36.
12. Шумаев КБ, Губкина СА, Кумскова ЕМ, Шепелькова ГС, Рууге ЭК, Ланкин ВЗ. Механизм образования супероксидного радикала при взаимодействии L-лизина с дикарбонильными соединениями. Биохимия. 2009;74(4):568–74.
13. Никушкин ЕВ. Перекисное окисление липидов в ЦНС в норме и при патологии. Нейрохимия. 1989;8(1):124–145
14. Овсянникова ЕЮ, Козлов СА, Зиновьев ЮВ. Роль гликолиза и восстановления фумарата в сукцинат в механизме адаптации организма

- к гипоксии у млекопитающих. Космич. биология и авиакосмич. медицина. 1978;12(1):88–91.
15. Оковитый СВ, Радько СВ, Шустов ЕБ. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. Химико-фармацевтический журнал. 2015;49(9):3–7.
 16. Попова ТН, Пашков АН, Семенихина АВ, Попов СС, Рахманова ТИ. Свободнорадикальные процессы в биосистемах. Старый Оскол: ИПК Кириллица.2008.
 17. Румянцева СА, Ступин ВА, Афанасьев ВВ, Болевич СБ, Федин АИ, Си-лина ЕВ, Хоконов МА, Голузова ЮН. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции). М.: МИГ «Медицинская книга»; 2010.
 18. Шулькин АВ. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012;112(2):35–39.
 19. Якушева ЕН, Мыльников ПЮ, Черных ИВ, Шулькин АВ. Влияние мексидола на экспрессию транскрипционного фактора NRF2 в коре больших полушарий головного мозга при экспериментальной ишемии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018;118(5):64–68
 20. Якушева ЕН, Мыльников ПЮ, Черных ИВ, Шулькин АВ. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017;117(10):87–91.
 21. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2009;111:483–495. Available from: doi:10.1016/j.clineuro.2009.04.001
 22. Brouns R, Sheorajpanday R, Wauters A, De Surgeloose D, Marien P, De Deyn PP. Evaluation of lactate as a marker of metabolic stress and cause of secondary damage in acute ischemic stroke or TIA. *Clin Chim Acta*. 2008;397:27–31.
 23. Chambers DE, Parks DA, Patterson GA. Xanthine oxydase as a source of free radical damage in myocardial ischemia. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 1985;17:145–152.
 24. Choi DW. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends Neurosci*. 1995;18:58–60. Available from: doi:10.1016/0166-2236(95)80018-W
 25. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J. Neurosci*. 1987;7:369–379.
 26. Furukawa K, Fu W, Li Y, Witke W, Kwiatkowski DJ, Mattson MP. The actinsevering protein gelsolin modulates calcium channel and NMDA receptor activities and vulnerability to excitotoxicity in hippocampal neurons. *J Neurosci* 1997;17:8178–86.

27. Graham SH, Shiraishi K, Panter SS, Simon RP, Faden AI. Changes in extracellular amino acid neurotransmitters produced by focal cerebral ischemia. *Neurosci. Lett.* 1990;110:124–130. Available from: doi:10.1016/0304-3940(90)90799-F
28. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine* (5 edn.) Clarendon Press, Oxford Published in 2015 by Oxford University Press; 2015.
29. Kang KA, Hyun JW. Oxidative Stress, Nrf2, and Epigenetic Modification Contribute to Anticancer Drug Resistance. *Toxicol. Res.* 2017;33(1).1–5.
30. Kunimatsu T, Asai S, Kanematsu K, Zhao H, Kohno T, Misaki T, Ishikawa K. Transient in vivo membrane depolarization and glutamate release before anoxic depolarization in rat striatum. *Brain Res.* 1999;831(1–2):273–282. Available from: doi:10.1016/S0006-8993(99)01481-X
31. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004;75(3):353–61. Available from: doi:10.1136/jnnp.2003.025825
32. Mayor D, Tymianski M. Neurotransmitters in the mediation of cerebral ischemic injury. *Neuropharmacology.* 2018. Available from: doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.050
33. McCord JM, Roy RS, Schaffer SW. Free radicals and myocardial ischemia. The role of xanthine oxidase. *Adv. Myocardiol.* 1985;5:183–189.
34. Niki E, Poli G, Albano E, Dianzani MU. (Eds.) *Antioxidant defenses in eukaryotic cells. Free radicals: from basic science to medicine.* Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland. 1993. p.365–373.
35. Nishizawa Y. Glutamate release and neuronal damage in ischemia. *Life Sci.* 2001. Available from: doi:10.1016/S0024-3205(01)01142-0
36. Pearl JM, Hiramoto J, Laks H, Drinkwater DC, Chang PA. Fumarate-enriched blood cardioplegia results in complete functional recovery of immature myocardium. *Annals Thoracic Surgery.* 1993;57:1636–1641.
37. Pivtoraiko VN, Stone SL, Roth KA, Shacka JJ. Oxidative Stress and Autophagy in the Regulation of Lysosome-Dependent Neuron Death. *Antiox. Red. Sign.* 2009; 11(3):481–496.
38. Semenza GL. O₂ regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF1. *J. Appl. Physiol.* 2004;96(3):1173–1177.
39. Won SJ, Kim DY, Gwang BJ. Cellular and Molecular Pathways of Ischemic Neuronal Death. *J. Biochem. Mol. Biol.* 2002;35:67–86.

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ¹

- 1. Референтный (оригинальный) препарат²
- 2. Противоишемическое действие, антигипоксанта́ный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты^{3, 4, 5, 7, 8}
- 3. Для полного раскрытия терапевтического потенциала рекомендована последовательная терапия – 14 дней инъекции, с переходом на таблетированную форму в течение 2-х месяцев^{6, 7, 8, 9}



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП № 004831 от 26.04.2018 г., ЛП № (000066) - (Р-Р) от 03.06.2020 Инструкция по медицинскому применению препарата с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема пер. ос. Источники информации: государственный реестр лекарственных средств, www.gls.russia.gov.ru, на 13.07.2020 г. 2. Федеральный закон №163-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г. письмо №8795 ФТБФ «ИЦСМТ» Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2018 г., письмо №7375 ФТБФ «ИЦСМТ» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г. 3. Павловский В.Е., Архипов А.В., Голыш И.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Мещеряков Н.К., Васильевский Н.А. с соавт. Вестник 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. Становская Л.В., Шамоган Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового placebo-контролируемого и параллельных открытых исследований эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах постинфарктного ишемического инсульта (ЭПИКИ). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2) 53-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл РN002161/01 от 14.03.2008 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-00263/07 от 09.08.2007 г., Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП № 004831 от 26.04.2018 г., ЛП № (000066) - (Р-Р) от 03.06.2020 г. Чурикова Е.И., Чурикова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с транзиторной ишемической атакой. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2019, т. 119, №5, с. 39-43. 10. Нобелиев 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 Молекула жизни® за достижения в области фармации и номинация Препарат года, 2016 г. Удостоить премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНАМО).

Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - РУ № ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-№ (000066) - (Р-Р) от 03.06.2020 Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - РУ № ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г.

Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - РУ № Р N002161/01 от 14.03.2008 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов дом 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

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



Нормативно–правовая база назначения Мексидола (ГН этилметилгидроксипиридина сукцинат)

НЕВРОЛОГИЯ

№ Приказа МЗ	Наименование стандарта	ССД, мг	СКД, мг	Дата регистрации
466н	Стандарт скорой медицинской помощи при остром нарушении мозгового кровообращения	250	250	05.07.2016
1740н	Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга	300	3000	29.12.2012
1547н	Стандарт специализированной медицинской помощи при поражении межпозвоночного диска и других отделов позвоночника с радикулопатией (консервативное лечение)	200	2000	29.12.2012
1744н	Стандарт специализированной медицинской помощи при мононевропатиях конечностей (консервативное лечение)	200	2000	29.12.2012
1537н	Стандарт специализированной медицинской помощи при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии	375	7875	24.12.2012
1543н	Стандарт специализированной медицинской помощи при полиневропатии с системными поражениями соединительной ткани	200	2000	24.12.2012
1544н	Стандарт специализированной медицинской помощи при диабетической полиневропатии	200	2000	24.12.2012
1577н	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при диабетической полиневропатии	200	4000	28.12.2012
1085н	Стандарт специализированной медицинской помощи при первом клиническом проявлении рассеянного склероза (клинически изолированном синдроме)	300	6300	20.12.2012
1542н	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии	100	2800	24.12.2012
1409н	Стандарт специализированной медицинской помощи при остром рассеянном энцефаломиелите	300	4200/ 13500	24.12.2012
1574н	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при болезни Паркинсона	500	2000	28.12.2012
1541н	Стандарт специализированной медицинской помощи при эпилепсии	700	14700	24.12.2012

НЕВРОЛОГИЯ. ДЕТСКИЙ ВОЗРАСТ

1425н	Стандарт специализированной медицинской помощи детям при клещевом вирусном энцефалите тяжелой степени тяжести	200	2000	24.12.2012
804н	Стандарт специализированной медицинской помощи детям при генерализованной форме менингококковой инфекции тяжелой степени тяжести	200	2000	09.11.2012

ПСИХИАТРИЯ. НАРКОЛОГИЯ

1621н	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, деменции при других болезнях, классифицированных в других рубриках	375	45000	28.12.2012
1661н	Стандарт специализированной медицинской помощи при депрессии (рецидив) в стационарных условиях	600	8400	29.12.2012
124н	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при абстинентном состоянии, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	3000	04.09.2012
125н	Стандарт специализированной медицинской помощи при абстинентном состоянии с делирием, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	3000	04.09.2012
126н	Стандарт специализированной медицинской помощи при психотическом расстройстве, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	3000	04.09.2012
128н	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при амнестическом синдроме, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	1200	04.09.2012
129н	Стандарт специализированной медицинской помощи при острой интоксикации, вызванной употреблением психоактивных веществ	300	1500	04.09.2012
130н	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при острой интоксикации, вызванной употреблением психоактивных веществ	300	600	04.09.2012
300н	Стандарт специализированной медицинской помощи при пагубном употреблении психоактивных веществ	300	3000	17.05.2016
301н	Стандарт первичной специализированной медико-санитарной помощи при пагубном употреблении психоактивных веществ	300	3000	17.05.2016
302н	Стандарт специализированной медицинской помощи при синдроме зависимости, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	6300	17.05.2016
299н	Стандарт первичной специализированной медико-санитарной помощи при синдроме зависимости, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	6300	17.05.2016
135н	Стандарт специализированной медицинской помощи при абстинентном состоянии, вызванном употреблением психоактивных веществ	300	3000	04.09.2012
1421н	Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, подострой фазе в условиях дневного стационара	500	21000	24.12.2012
1233н	Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе, с резистентностью, интолерантностью к терапии	500	21000	20.12.2012
1400н	Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе с затяжным течением и преобладанием социально-реабилитационных проблем	500	21000	24.12.2012

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

862н	Стандарт специализированной медицинской помощи при глаукоме	250	2000	09.11.2012
1700н	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при глаукоме	300	18000	29.12.2012
1612н	Стандарт специализированной медицинской помощи при окклюзии центральной артерии сетчатки и ее ветвей	200	2000	28.12.2012
1491н	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при тромбозе вен сетчатки	200	2000	24.12.2012
1492н	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке	200	2000	24.12.2012
1520н	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации	200	2000	24.12.2012
1276н	Стандарт специализированной медицинской помощи при возрастной макулярной дегенерации	200	2000	20.12.2012

Мексидол* (ГН этилметилгидроксипиридина сукцинат) входит в:

☉ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения на 2020 год, распоряжение Правительства РФ № 2406-р от 12.10.2019.¹

☉ Приказ МЗ РФ от 22 января 2016 г. № 36н (ред. от 19.03.2019) «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи».

¹КонсультантПлюс, www.consultant.ru, данные на 04.02.2020 г.

РАННИЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АУТОРЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ

М. Дж. Хильц^{1,2}

¹ — Университет Эрланген-Нюрнберг, Эрланген, Германия

² — Школа медицины Айкана Медицинского центра Маунт-Синай, Нью-Йорк, США

Пациенты с диабетом имеют повышенный риск развития цереброваскулярных осложнений, заболеваемость инсультом среди данных пациентов в два-пять раз выше, чем у пациентов без диабета [1]. Микроангиопатия [2] и вегетативная невропатия могут нарушать церебральную ауторегуляцию и, таким образом, способствовать развитию инсульта у пациентов с диабетом 2 типа [3, 4]. Таким образом, изменения церебральной ауторегуляции на начальном этапе могут обозначать повышенный цереброваскулярный риск у пациентов с диабетом [4, 5].

Церебральная ауторегуляция включает в себя различные механизмы, которые обеспечивают относительное постоянство мозгового кровотока даже при значительных изменениях артериального давления, при условии сохранения среднего артериального давления в пределах 50–170 мм рт. ст. [6].

Внезапные изменения артериального давления нивелируются буферными статическими и динамическими миогенными механизмами. Нейрогенные влияния симпатических норадренергических волокон модулируют сосудистое сопротивление преимущественно в проксимальных сегментах артерий головного мозга крупного диаметра, а также в сосудах малого диаметра, 15–20 мкм. Парасимпатические волокна проводят сосудорасширяющие импульсы, но имеют меньшее влияние, чем симпатические волокна. Сосудистый тонус регулируется также моноаминергическими центрами ствола головного мозга, такими как дорсальное ядро шва (*nucleus raphe dorsalis*), голубое пятно (*locus coeruleus*) и оральное ретикулярное ядро моста (*nucleus reticularis pontis oralis*). Тонус сосудов головного мозга определяется также метаболическими, локальными (паренхиматозными) и эндотелиальными факторами. К числу важных регуляторов тонуса церебральных сосудов относят оксид азота, кокальцигенин, субстанцию P, эндотелин, калиевые каналы и аутокоиды, такие как гистамин, брадикинин, арахидоновая кислота, простаноиды, лейкотриены, свободные радикалы или серотонин [5, 6].

Используют различные методы клинической оценки церебральной ауторегуляции. Все они требуют изменения артериального давления. Быстрые изменения артериального давления можно индуцировать такими препаратами как ангиотензин, фенилэфрин или нитропруссид натрия, но также и провоцирующими пробами, например, с помощью быстрой вертикализации пациентов из горизонтального в вертикальное положение с помощью стола-вертикализатора [6]. Rune Aaslid предложила метод «leg-cuff» [5, 6]. Другие исследователи с целью оценки

состояния церебральной ауторегуляции используют изменения артериального давления, возникающие во время проведения пробы Вальсальвы [5, 6]. Скрытые изменения церебральной ауторегуляции можно выявить с помощью анализа когеренции и отношения фаз между колебаниями артериального давления и, соответственно, мозговой перфузии, вызванными метрономным дыханием [5, 6]. Скорость церебрального кровотока (СЦК) может быть определена с помощью транскраниальной ультразвуковой доплерографии, обычно на уровне проксимального отдела средней мозговой артерии [5, 6].

Тем не менее, некоторые стандартные пробы могут не подходить для оценки церебральной ауторегуляции, если у пациентов присутствует выраженная вегетативная невропатия с нарушением контроля артериального давления, сердечного ритма и с ортостатической гипотензией. В таком случае, барорефлекторная стимуляция с помощью синусоидальной декомпрессии области шеи (sinusoidal neck suction) представляет собой прекрасный метод проверки церебральной ауторегуляции [7]. Метод заключается в создании отрицательного давления, изменяющегося по синусоидальному типу, с помощью камеры, размещаемой вокруг шеи пациента [5, 8]. Отрицательное давление приводит к ритмической деформации артериальных сосудов и таким образом активирует и разгружает каротидные барорецепторы с частотой 0,1 Гц и, следовательно, создаёт вазомоторные колебания частотой 0,1 Гц в периферических сосудах, а также в сосудах головного мозга [5, 7]. Таким образом, данный метод может быть использован для оценки влияния симпатически опосредованных колебаний артериального давления частотой 0,1 Гц на соответствующие колебания СЦК, т.е. церебральной регуляции.

В частности, у пациентов с диабетом, сопровождающимся нарушением вегетативной и сосудистой регуляции, церебральная ауторегуляция также может быть нарушена. Целью данного исследования было оценить, применимы ли синусоидальная декомпрессия области шеи и продолженный мониторинг артериального давления и СЦК в средней мозговой артерии для выявления изменений в церебральной ауторегуляции у пациентов с диабетом 2 типа и установленной вегетативной невропатией [5].

Материал и методы [5]

Мы обследовали 9 пациентов с диабетом 2 типа (средний возраст — $56,2 \pm 5,4$ лет, длительность заболевания — $84,1 \pm 51,3$ месяцев) и 11 здоровых участников (средний возраст — $54,5 \pm 10,0$ лет). Девять пациентов имели тяжёлую кардиальную вегетативную невропатию, определяемую по наличию двух и более патологических результатов при стандартном тестировании кардиоваскулярных рефлексов. Ни у кого из пациентов с диабетом не были выявлены симптомы диабетической соматической невропатии. Мы исключили участников с указаниями на наличие в анамнезе других заболеваний или состояний, отличных от сахарного диабета, которые могли повлиять на сердечно-сосудистую или

вегетативную системы. До вегетативного тестирования и синусоидальной декомпрессии области шеи все участники прошли дуплексное ультразвуковое сканирование экстракраниальных артерий с целью исключения атеросклероза или значимого стеноза каротидных артерий. У всех участников мы оценивали вариабельность сердечного ритма в покое и во время метрономного дыхания, пробы Вальсальвы, активной вертикализации [5, 9]. Исследование было одобрено Этическим комитетом Университета Эрланген-Нюрнберг.

Исследования [5]

После периода покоя, длящегося 45 минут, мы проводили продолженную электрокардиографию и неинвазивную регистрацию артериального давления с помощью тонометра на лучевой артерии (Colin Pilot™; Colin Medical Instruments, San Antonio, TX, USA). Артериальное давление калибровалось на основании данных осциллометрической манжеты на плечевой артерии. Средняя СЦК проксимального отдела левой средней мозговой артерии определялась с помощью транскраниальной ультразвуковой доплерографии (Multidop XL; DWL, Sipplingen, Germany). Исследование средней мозговой артерии проводилось через височное «окно» над скуловой дугой на глубине 35–55 мм с помощью 2-МГц доплеровского датчика. После оптимизации сигнала датчик располагали под фиксированным углом. Мы регистрировали частоту дыхания с помощью грудного и абдоминального плетизмографического пояса (Respirace Calibrator; Ambulatory Monitoring, Ardsley, NY, USA) [5, 10].

Барорефлекторная активация с частотой 0,1 Гц [5]

Реакцию артериального давления и СЦК на стимуляцию барорецепторов оценивали с помощью метода, описанного Bernardi и соавт. [11]. Камеру, представляющую собой свинцовой воротник заданной формы, располагали на передней поверхности шеи, в проекции каротидных барорецепторов. Отрицательное давление создавалось внутри шейной камеры с помощью модифицированного воздуховсасывающего агрегата с регулируемой мощностью. Датчик давления (Hugo-Sachs Elektronik, March, Germany) регистрировал значения давления внутри камеры, которое циклично изменялось в диапазоне от 0 до 30 мм рт. ст. с частотой 0,1 Гц. Чтобы избежать влияния дыхания на вегетативную модуляцию гемодинамических параметров во время 0,1-герцовой синусоидальной декомпрессии области шеи, участников предварительно тренировали делать вдох и выдох за 4 секунды с целью поддержания частоты дыхания на уровне 15 циклов в минуту (0,25 Гц) во время декомпрессии области шеи [7, 14, 15]. Затем следовала 5-минутная фоновая запись с частотой дыхания 0,25 Гц, но без декомпрессии области шеи. Наконец, в течение 3 минут проводилась синусоидальная декомпрессия области шеи с частотой 0,1 Гц, во время которой поддерживалась частота дыхания 0,25 Гц [5, 11, 12].

Данные записывались с частотой дискретизации 300 Гц и сохранялись на компьютере Macintosh PowerBook (Apple) после устранения артефактов и линейной интерполяции [5, 11]. Специально разработанное программное обеспечение определяло электрокардиографические R-зубцы и вычисляло RR-интервалы. Из полученных значений составлялась кардиоинтервалограмма [5, 11]. На основе данных 60-секундных фрагментов фоновой записи и записи во время декомпрессии шейной области мы рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение для всех биосигналов. Мы провели авторегрессионный спектральный анализ с целью оценки мощности спектра колебаний RR-интервалов, артериального давления, СЦК, дыхания и давления внутри шейной камеры [5, 11, 12, 13].

Декомпрессия шейной области с частотой 0,1 Гц приводит к возникновению соответствующих 0,1-герцовых колебаний RR-интервалов, артериального давления и СЦК [11]. Колебания артериального давления и СЦК частотой 0,1 Гц отражают симпатическую барорефлекторную реакцию, в то время как 0,1-герцовые колебания RR-интервалов отражают симпатическую и/или вагусную барорефлекторную реакцию на уровне сердца [11]. Ответ на 0,1-герцовую шейную декомпрессию определяли посредством выявления изменений спектральных мощностей во время декомпрессии по сравнению с исходным уровнем [11].

При условии когеренции между 0,1-герцовыми колебаниями артериального давления и 0,1-герцовыми колебаниями СЦК, превышающей значение 0,5, мы оценивали динамику церебральной ауторегуляции, рассчитывая усиление передаточной функции и сдвиг фаз между колебаниями артериального давления и СЦК на частоте 0,1 Гц, оба параметра используют в качестве показателей влияния колебаний артериального давления, вызванных 0,1-герцовой декомпрессией шейной области, на СЦК [5, 8, 14, 15]. Усиление передаточной функции между колебаниями СЦК и артериального давления рассчитывали как квадратный корень отношения мощности 0,1-герцового компонента спектра СЦК к мощности 0,1-герцового компонента спектра колебаний артериального давления [5, 8].

Статистический анализ [5]

Все данные представлены в виде средних значений \pm стандартная ошибка среднего. Мы использовали уровень значимости $p < 0,05$. В каждой группе использовали t-критерий Стьюдента для зависимых выборок с целью сравнения различий между параметрами на исходном уровне и во время 0,1-герцовой декомпрессии шейной области. T-критерий Стьюдента для независимых выборок использовали для сравнения показателей пациентов с показателями группы контроля. Данные анализировали с помощью доступной на коммерческой основе статистической программы (SPSS; SPSS, Chicago, IL, USA) [5].

Результаты [5]

В покое средние значения артериального давления и СЦК или мощности их спектров значимо не различались между группой пациентов и группой здорового контроля, за исключением частоты сердечных сокращений, которая была выше у пациентов с диабетом (среднее значение RR-интервала — 771,5 мс; стандартная ошибка среднего — 36,9 мс) по сравнению с контролем (среднее значение RR-интервала — 916,9 мс; стандартная ошибка среднего — 48,0 мс; $p = 0,033$). Усиление передаточной функции между средним артериальным давлением и СЦК также значительно не различались между группами пациентом и контроля ($p = 0,353$). Однако, фазовый угол между 0,1-герцовыми колебаниями артериального давления и СЦК был значительно больше у пациентов (среднее значение сдвига фаз $-1,7$ рад; стандартная ошибка среднего — $0,2$ рад) по сравнению с контролем (среднее значений сдвига фаз $-1,1$ рад; стандартная ошибка среднего $0,1$ рад; $p = 0,008$) [5].

Во время 0,1-герцовой декомпрессии области шеи не было выявлено значимых изменений средних значений частоты сердечных сокращений, артериального давления или СЦК ни у пациентов, ни у здоровых испытуемых. Тем не менее, мощности спектров 0,1-герцовых колебаний RR-интервалов, средних значений артериального давления и СЦК увеличились в группе контроля, в то время как два параметра церебральной ауторегуляции, а именно усиление передаточной функции между 0,1-герцовыми колебаниями артериального давления и 0,1-герцовыми колебаниями СЦК и сдвиг фаз между обоими видами колебаний, оставались неизменными [5].

У пациентов с диабетом шейная декомпрессия с частотой 0,1 Гц не оказывала воздействия на мощности 0,1-герцового компонента спектров RR-интервалов, среднего артериального давления и СЦК. Более того, декомпрессия области шеи с частотой 0,1 Гц не оказывала эффекта на усиление передаточной функции между 0,1-герцовыми колебаниями артериального давления и 0,1-герцовыми колебаниями СЦК. При этом, пациенты имели значительно меньший сдвиг фаз между 0,1-герцовыми колебаниями артериального давления и 0,1-герцовыми колебаниями СЦК во время шейной декомпрессии по сравнению с исходным уровнем, несмотря на то что шейная декомпрессия не увеличивала мощности 0,1-герцового компонента спектров колебаний артериального давления и СЦК по сравнению с уровнем покоя [5].

Обсуждение [5]

Данное исследование выявило нарушение церебральной ауторегуляции у пациентов с диабетом 2 типа, имеющих тяжёлую кардиальную вегетативную невропатию, но не имеющих признаков соматической полиневропатии. В условиях покоя выявить изменения в церебральной ауторегуляции не удалось.

Фактически, средние значения СЦК, мощность 0,1-герцового компонента спектра колебаний СЦК и усиление передаточной функции не различались между здоровыми испытуемыми и пациентами ни в условиях покоя, ни во время декомпрессии области шеи [5].

Усиление передаточной функции является мерой влияния колебаний артериального давления на колебания СЦК [8, 15]. Адекватная церебральная ауторегуляция обеспечивает мощное буферирование колебаний артериального давления посредством сопротивления церебральных сосудов и ассоциирована со слабым усилением передаточной функции [8, 15].

На первый взгляд, полученные данные о сопоставимости значений усиления передаточной функции между пациентами и здоровыми испытуемыми предполагают функциональную интактность церебральных сосудов с сохранной способностью буферирования колебаний артериального давления. Однако, барорефлекторная активация посредством декомпрессии области шеи с частотой 0,1 Гц не приводила к усилению симпатически опосредованных колебаний артериального давления частотой 0,1 Гц у пациентов, которые все имели выраженную диабетическую сердечно-сосудистую вегетативную невропатию. Без усиления симпатически опосредованных колебаний артериального давления, т.е. афферентных влияний, нельзя ожидать изменений эфферентной активности церебральной ауторегуляции, т.е. усиления 0,1-герцовых колебаний СЦК [5].

В итоге, фазовый угол между колебаниями артериального давления частотой 0,1 Гц и колебаниями СЦК частотой 0,1 Гц представляется более точным показателем раннего субклинического нарушения церебральной ауторегуляции [5].

Diehl и соавт. показали, что 0,1-герцовые колебания артериального давления индуцируют 0,1-герцовые колебания СЦК, которые буферизуют механизмы фильтрации высоких частот церебральной ауторегуляции [8, 14]. У здорового человека любое повышение артериального давления вызывает контрреакцию цереброваскулярной системы в виде вазоконстрикции с повышением сопротивления церебральных сосудов. Данная вазоконстрикция нивелирует колебания СЦК, которые достигают своего максимума (или минимума) до того, как колебания артериального давления достигнут их максимума (или минимума) [5, 8]. Следовательно, имеет место фазовый угол между опережающими колебаниями СЦК и следующими за ними колебаниями артериального давления [5, 8, 14]. Diehl и соавт. обнаружили у здоровых испытуемых сдвиг фаз между колебаниями артериального давления и колебаниями СЦК, индуцируемыми глубоким дыханием с частотой 6 дыхательных циклов в минуту, в диапазоне между 30° и 90° (что равно 0,52 и 1,57 рад соответственно) [14]. В случае если фазовый угол меньше, цереброваскулярная регуляция может быть нарушена и СЦК менее активно регулируется артериальным давлением и его изменениями [14]. У пациентов с выраженным стенозом церебральных артерий отсутствует фильтрация

изменений артериального давления, и колебания СЦК пассивно повторяют колебания артериального давления [5, 14].

Таким образом, анализ сдвига фаз между опережающими колебаниями СЦК и следующими за ними колебаниями артериального давления, т.е. временная задержка между колебаниями артериального давления и СЦК, может выявить нарушения церебральной ауторегуляции [5].

У обследованных нами здоровых лиц интактная цереброваскулярная ауторегуляция сохраняла сдвиг фаз стабильным во время барорефлекторной активации с частотой 0,1 Гц с последующей активацией симпатически опосредованных 0,1-герцовых колебаний артериального давления. И напротив, у пациентов сдвиг фаз значительно снижался во время 0,1-герцовой барорефлекторной активации по сравнению с исходным уровнем. Более того, фазовый угол у пациентов в покое был больше, чем фазовый угол у здоровых испытуемых. Мы предполагаем, что выраженная сердечно-сосудистая вегетативная невропатия обуславливает нарушение симпатической модуляции церебральных сосудов и, таким образом, вазоконстрикцию данных сосудов уже в состоянии покоя, т.е. меньшее сопротивление у пациентов по сравнению со здоровыми лицами [5]. В результате нарушения симпатического цереброваскулярного сопротивления сосудов фазовый угол должен быть шире у пациентов по сравнению с контролем [5, 14]. Во время декомпрессии области шеи с частотой 0,1 Гц церебральная ауторегуляция у пациентов была не способна поддерживать исходный сдвиг фаз, что предполагает раннее нарушение механизмов, обеспечивающих адекватное нивелирование изменения артериального давления [5].

Итак, анализ фазового угла во время декомпрессии области шеи с частотой 0,1 Гц применим для выявления скрытых нарушений церебральной ауторегуляции у пациентов с диабетом без соматической полиневропатии, но имеющих сердечно-сосудистую вегетативную невропатию [5].

Заявление

Данная публикация основана на рукописи Marthol H, Brown CM, Zikeli U, Ziegler D, Dimitrov N, Baltadzhieva R, Hilz MJ. Altered cerebral regulation in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetologia* (2006) 49:2481–2487. DOI 10.1007/s00125–006–0368–3

EARLY MARKERS OF ALTERED CEREBRAL AUTOREGULATION IN DIABETIC PATIENTS

M. J. Hilz^{1,2}

¹ — University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

² — Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

Diabetic patients have a significantly increased risk of cerebrovascular complications with two- to five-fold higher stroke incidence than in healthy individuals [1]. Microangiopathy [2] and autonomic neuropathy may compromise cerebral autoregulation and thus contribute to strokes in type 2 diabetic patients [3, 4]. Therefore, incipient changes in cerebral autoregulation may identify increased cerebrovascular risk in diabetic patients [4, 5].

Cerebral autoregulation consists of various mechanisms which assure that cerebral blood flow remains relatively constant even when blood pressure changes significantly, provided mean blood pressure remains in a range between 50–170 mm Hg [6].

Sudden blood pressure changes are buffered by static and dynamic myogenic mechanisms. Neurogenic influences of sympathetic, noradrenergic fibers modulate the vascular resistance in primarily proximal, large diameter segments of cerebral arteries, but also in small 15–20 μm diameter vessels. Parasympathetic fibers convey vasodilating impulses but have less impact than do the sympathetic fibers. Vessel tone is also modulated by monoaminergic brainstem centers such as the dorsal raphe nucleus, locus coeruleus or nucleus reticularis pontis oralis. Cerebral vessel tone is also significantly modified by metabolic, local parenchymal and endothelial substances. Among the important modifiers of cerebral vessel tone are nitric oxide, calcitonin gene related peptide, substance P, endothelin, potassium channels and autocoids such as histamine, bradykinin, arachidonic acid, prostanoids, leukotrienes, free radicals or serotonin [5, 6].

Various methods have been used for the clinical evaluation of cerebral autoregulation. All of them require inducing a change in in blood pressure. Brief blood pressure changes can be induced by drugs such as angiotensin, phenylephrine or sodium nitroprusside, but also by challenge maneuvers such as tilting the patients rapidly to the standing position on a tilt table [6]. Rune Aaslid had introduced the «leg-cuff»-method [5, 6]. Others use blood pressure changes occurring during a Valsalva maneuver to assess the quality of cerebral autoregulation [5, 6]. Subtle changes in cerebral autoregulation can be demonstrated by analyzing the coherence and phase relation between periodic fluctuations in blood pressure and subsequently in brain perfusion induced by metronomic breathing [5, 6]. Cerebral blood flow velocity (CBFV) can be monitored by transcranial Doppler sonography, usually at the level of the proximal middle cerebral artery [5, 6].

However, several of the standard maneuvers might be not be suited to assess cerebral autoregulation if patients have advanced autonomic neuropathy with impaired adjustment of blood pressure and heart rate and with orthostatic hypotension. Then,

baroreflex stimulation by means of sinusoidal neck suction provides a refined technique to test cerebral autoregulation [7]. The technique applies sub-atmospheric pressure in a sinusoidal manner to the neck tissue by means of a moldable neck chamber that is positioned over the participants' neck [5, 8]. The negative pressure induces rhythmical deformation of the arterial vessels and thus alternately activates and unloads the carotid baroreceptors at 0.1 Hz and thereby induces 0.1 Hz vasomotor fluctuations in peripheral as well as the cerebral blood vessels [5, 7]. Therefore, the method can be used to assess the transfer of sympathetically mediated 0.1 Hz oscillations in blood pressure onto 0.1 Hz oscillations in CBFV, i.e. cerebral regulation.

Particularly in diabetic patients with compromised autonomic and vascular regulation, cerebral autoregulation is also likely to be compromised. This study tested whether sinusoidal neck suction and continuous monitoring of blood pressure and middle cerebral artery CBFV are suited to unveil changes in cerebral autoregulation in patients with type 2 diabetes patients and definite autonomic neuropathy [5].

Participants and methods [5]

We tested 9 patients with type 2 diabetes (age 56.2 ± 5.4 years, duration of diabetes 84.1 ± 51.3 months) and 11 healthy controls (mean age 54.5 ± 10.0 years). The nine patients had severe cardiac autonomic neuropathy, defined as two or more pathological results from standard cardiovascular reflex testing. None of the diabetic patients showed any symptoms or signs of diabetic somatic neuropathy. We excluded participants who had a history of other diseases or conditions other than diabetes mellitus that might influence the cardiovascular or autonomic systems. Prior to autonomic testing and sinusoidal neck suction, all participants had a duplex sonographic examination of the extracranial arteries to rule out atherosclerosis or significant stenoses of the carotid arteries. In all participants, we assessed heart rate variability at rest and during metronomic breathing, during a Valsalva maneuver and upon active standing [5, 9]. The study was approved by the University of Erlangen-Nuremberg Ethics Committee.

Procedures [5]

After a resting period of 45 minutes, we recorded a continuous electrocardiogram and non-invasive arterial blood pressure using radial artery tonometry (Colin Pilot™; Colin Medical Instruments, San Antonio, TX, USA). Blood pressure was calibrated by reference to oscillometric cuff measurement of the brachial artery. Mean CBFV of the left proximal middle cerebral artery was assessed by transcranial Doppler sonography (Multidop XL; DWL, Sipplingen, Germany). The middle cerebral artery was insonated through the temporal window above the zygomatic arch at a depth of 35–55 mm using a 2-MHz Doppler probe. After optimizing the Doppler signal, the probe was attached to the skull at a fixed angle. We monitored respiratory frequency by means of a thoracic and an abdominal inductance plethysmographic belt (Respirace Calibrator; Ambulatory Monitoring, Ardsley, NY, USA) [5, 10].

0.1 Hz Baroreflex Activation [5]

Responses of blood pressure and CBFV to baroreceptor stimulation were determined using the technique described by Bernardi et al. [11]. The neck chamber, a moldable lead collar was adjusted to the anterior neck, over the carotid baroreceptors. Sub-atmospheric pressure was applied to the neck chamber by means of a modified vacuum cleaner with regulated power output. A pressure transducer (Hugo-Sachs Elektronik, March, Germany) recorded the pressure within the chamber which was oscillating between 0 and 30 mmHg at 0.1 Hz. To avoid effects of respiratory interference on cardiovascular autonomic modulation during the 0.1 Hz neck suction stimulation, participants were first trained to inspire and expire within 4 s in order to be able to maintain a breathing frequency of 15 breaths/min (0.25 Hz) during neck suction. [7, 14, 15]. Then followed a 5 min baseline recording with a respiratory rate of 0.25 Hz but without neck suction. Finally, 0.1 Hz neck suction was performed for 3 min while respiratory rate was kept at 0.25 Hz [5, 11, 12].

The recorded data were sampled at 300 Hz and stored on a Macintosh PowerBook computer (Apple), after cleaning from artefacts and linear interpolation [5, 11]. A specially developed software identified all electrocardiographic R waves and determined RR intervals. Time series were constructed from all parameters [5, 11]. From 60 second recordings at baseline and during 0.1 Hz neck suction, we calculated the mean and standard deviation of all bio-signals. We performed an autoregressive power spectral analysis to evaluate spectral power of fluctuations in RR intervals, blood pressure, CBFV, respiration and pressure within the neck chamber [5, 11, 12, 13].

0.1 Hz neck suction induces 0.1 Hz oscillations of RR intervals, blood pressure and CBFV [11]. The 0.1 Hz blood pressure- and CBFV-oscillations are a measure of sympathetic baroreflex responses while the 0.1 Hz RR-interval oscillations reflect sympathetic and/or vagal baroreflex responses at the level of the heart [11]. Response to 0.1 Hz neck suction were determined as changes in spectral powers during 0.1 Hz neck suction compared to baseline values [11].

Provided coherence between 0.1 Hz blood pressure oscillations and 0.1 Hz CBFV oscillations was above 0.5, we evaluated dynamic cerebral autoregulation by calculating the transfer function gain and the phase shift between blood pressure and CBFV oscillations at 0.1 Hz, which both serve as indices of the transmission of 0.1 Hz neck suction-induced blood pressure fluctuations on CBFV [5, 8, 14, 15]. The gain was calculated between CBFV and blood pressure oscillations as the square root of the ratio of the 0.1 Hz power of CBFV divided by the 0.1 Hz power of blood pressure [5, 8].

Statistical analysis [5]

All values are presented as mean \pm SEM. Significance was set at $p < 0.05$. In each group, t-tests for dependent samples were used to compare differences between parameters at baseline and during 0.1 Hz neck suction. T-tests for independent samples

compared patient values with control values. Data were analyzed with a commercially available statistical program (SPSS; SPSS, Chicago, IL, USA) [5].

Results [5]

At rest, mean blood pressure, mean CBFV or their spectral powers did not differ significantly between patients and controls, only heart rate was higher in the diabetic patients (mean RR-interval 771.5ms; SEM 36.9 ms) than in controls (mean RR interval 916.9 ms; SEM 48.0ms; $p = 0.033$). Transfer function gain between mean blood pressure and CBFV also did not differ significantly between patients and controls ($p = 0.353$). In contrast, the phase angle between 0.1 Hz blood pressure oscillations and 0.1 Hz CBFV oscillations was significantly larger in patients (mean phase shift -1.7 rad; SEM 0.2 rad) than in controls (mean phase shift -1.1 rad; SEM 0.1 rad; $p = 0.008$) [5].

During 0.1 Hz neck suction, there was no significant change of mean heart rate, blood pressure or CBFV in the patients nor in controls. However, powers of 0.1 Hz oscillations of RR intervals, mean blood pressure, and CBFV increased in the controls while the two parameters of cerebral autoregulation, i.e. the transfer function gain between 0.1 Hz blood pressure oscillations and 0.1 Hz CBFV oscillations as well as the phase shift between both oscillations, remained stable [5].

In the diabetic patients, 0.1 Hz neck suction had no effect on the powers of 0.1 Hz oscillations of RR intervals, mean blood pressure and CBFV. Moreover, 0.1 Hz neck suction had no effect on the patients' transfer function gain between 0.1 Hz blood pressure oscillations and 0.1 Hz CBFV oscillations. In contrast, the patients had a significantly lower phase shift between 0.1 Hz blood pressure oscillations and 0.1 Hz CBFV oscillations during neck suction than at baseline although neck suction did not increase the powers of 0.1 Hz blood pressure oscillations and 0.1 Hz CBFV oscillations from resting powers [5].

Discussion [5]

This study uncovered impaired cerebral autoregulation in type 2 diabetic patients who have severe cardiac autonomic neuropathy but no signs of somatic polyneuropathy. Under resting conditions, it was not possible to diagnose changes in cerebral autoregulation. In fact, mean values of CBFV, the power of 0.1 Hz CBFV oscillations and the transfer function gain did not differ between the controls and the patients under resting conditions nor during neck suction [5].

The transfer function gain is a measure of the transmission of blood pressure fluctuations onto CBFV fluctuations [8, 15]. Adequate cerebral autoregulation assures strong buffering of blood pressure fluctuations by cerebral resistance vessels and is associated with a low transfer function gain [8, 15].

At first sight, the finding that the patients had transfer function gain values that were similar to those of the healthy controls might suggest that the patients had intact function of cerebral blood vessels with preserved ability to buffer blood pressure

fluctuations. However, the baroreflex activation by 0.1 Hz neck suction failed to augment sympathetically mediated 0.1 Hz blood pressure oscillations in the patients who all had prominent diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Without an increase in sympathetically mediated blood pressure oscillations, i.e. in the activity of the input signal, a change in the output signal of cerebral autoregulation, i.e. in 0.1 Hz oscillations of CBFV cannot be expected [5].

In conclusion, our data suggest that the otherwise useful assessment of the transfer function gain between 0.1 Hz blood pressure oscillations and 0.1 Hz CBFV oscillations does not allow to detect early changes in cerebral autoregulation if there is concomitant cardiovascular auto-nomic neuropathy that prevents changes in the input signal of cerebral autoregulation [5].

In contrast, the phase angle between the 0.1 Hz blood pressure oscillations and the 0.1 Hz CBFV oscillations seems to be a more refined index of early and subtle impairment of cerebral autoregulation [5].

Diehl and co-workers showed that 0.1 Hz blood pressure oscillations induce 0.1 Hz CBFV oscillations that are buffered and shifted to the left due to the high-pass filter mechanisms of cerebral autoregulation [8, 14]. In healthy persons, any blood pressure increase causes a cerebrovascular counter-regulation with vasoconstriction of the cerebrovascular resistance bed. This vasoconstriction dampens CBFV fluctuations which therefore reach their maxima (or minima) before the fluctuation of blood pressure reaches its maxima (or minima) [5, 8]. Consequently, there is a phase angle between the leading CBFV oscillations and the lagging blood pressure oscillations [5, 8, 14]. In healthy persons, Diehl et al. found a phase shift between blood pressure oscillations and CBFV oscillations, induced by 6 cycles/min deep breathing, between 30° and 90° (equal to 0.52 and 1.57 rad) [14]. If the phase angle is smaller cerebrovascular regulation might be compromised and CBFV is more passively driven by blood pressure and its changes [14]. In patients with high grade stenosis of cerebral arteries, there is no more filtering of blood pressure changes and CBFV oscillations are passively driven by blood pressure oscillations [5, 14].

Therefore, the analysis of the phase shift between leading CBFV oscillations and lagging blood pressure oscillations, i.e. the time delay between oscillations in blood pressure and CBFV, can reveal subtle alterations in cerebral autoregulation [5].

In our controls, intact cerebrovascular autoregulation kept the phase shift stable during 0.1 Hz baroreflex activation with subsequent activation of sympathetically mediated 0.1 Hz blood pressure oscillations. In contrast, the patients' phase shift decreased significantly from resting values to values during 0.1 Hz baroreflex activation. Moreover, at rest the patients' phase angle was bigger than the phase angle of the controls. We assume that the prominent cardiovascular autonomic neuropathy accounted for compromised sympathetic modulation of cerebral resistance vessels and thus for less vasoconstriction of these vessels already at rest, i.e. for less resistance in the patients than in the healthy controls [5]. As a result of impaired sympathetic cerebrovascular

resistance the phase angle should be wider in the patients than the controls [5, 14]. During 0.1 Hz neck suction, the patients' cerebral auto-regulation was unable to maintain the initial phase shift which suggests incipient impairment of the mechanisms that assure adequate dampening of blood pressure changes [5].

In summary, phase angle analysis during 0.1 Hz neck suction is suited to identifying subtle impairment of cerebral autoregulation in diabetic patients who have no somatic polyneuropathy but cardiovascular autonomic neuropathy [5].

Disclosure

This entire paper is largely based on the manuscript by Marthol H, Brown CM, Zikeli U, Ziegler D, Dimitrov N, Baltadzhieva R, Hilz MJ. Altered cerebral regulation in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetologia* (2006) 49:2481–2487. DOI 10.1007/s00125–006–0368–3

Литература/References

1. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI et al (2002) UKPDS60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* 33:1776–1781
2. Grau AJ, Weimar C, Buggle F et al (2001) Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32:2559–2566
3. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI (1996) Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 27:1316–1318
4. Mankovsky BN, Pilot R, Mankovsky OL, Ziegler D (2003) Impairment of cerebral autoregulation in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy and orthostatic hypotension. *Diabet Med* 20:119–126
5. Marthol H, Brown CM, Zikeli U, Ziegler D, Dimitrov N, Baltadzhieva R, Hilz MJ. Altered cerebral regulation in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetologia* (2006) 49:2481–2487.
6. Hilz MJ, Stemper B, Heckmann JG, Neundörfer B (2000) Mechanisms of cerebral autoregulation, assessment and interpretation by means of transcranial doppler sonography. *Fortschr Neurol Neurochir Psych* 68:398–412
7. Lagi A, Laffi G, Cencetti S et al (2002) Impaired sympathetic regulation of cerebral blood flow in patients with cirrhosis of the liver. *Clin Sci (Lond)* 103:43–51
8. Hilz MJ (2002) Quantitative autonomic functional testing in clinical trials. In: Brown R, Bolton C, Aminoff M (eds) *Neuromuscular function and disease*. W.B. Saunders, Philadelphia, pp 1899–1929
9. Ewing DJ, Clarke BF (1982) Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 285:916–918
10. Marthol H, Werner D, Brown CM, Hecht M, Daniel WG, Hilz MJ (2005) Enhanced external counterpulsation does not compromise cerebral autoregulation. *Acta Neurol Scand* 111:34–41
11. Bernardi L, Bianchini B, Spadacini G et al (1995) Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval. *Circulation* 92:2895–2903
12. Burr RL, Cowan MJ (1992) Autoregressive spectral models of heart rate variability. Practical issues. *J Electrocardiol* 25:224–233
13. Bernardi L, Salvucci F, Suardi R et al (1990) Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? *Cardiovasc Res* 24:969–981
14. Diehl RR, Linden D, Lucke D, Berlitz P (1995) Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke* 26:1801–1804
15. Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, Levine BD (1998) Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol* 274: H233–H241

ВАМ В БОРЬБЕ С НЕБЕЗОПАСНОСТЬЮ!

Прадакса® – это единственный# НОАК, сочетающий 4 преимущества по сравнению с хорошо контролируемым варфарином¹:

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутримозговых кровоизлияний³

Возможность нейтрализации в неотложной ситуации^{4,6}

*Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019, доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>, **Снижение относительного риска для дозирования 150 мг у пациентов с ФП. ¹Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП, ФП – фибрилляция предсердий.

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa. EU. SmPC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC000041059.pdf, дата доступа – 11.12.2019. 3. Lip GY et al. Thromb Haemostasis. 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al. Circulation. 2017; 135:6604–6633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017; 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайн, ЛП-05017.

ПРАДАКСА® 150 мг. Каталог инструкции по медицинскому применению, Регистрационный номер: ЛП-005272 (для дозировки 150 мг), МНН: дабигатран атексилат. **Лекарственная форма:** таблетки. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество 12,95 мг дабигатрана атексилата эквивалента, что соответствует 150 мг дабигатрана атексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение средне-систолического и диастолического артериального давления у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий у одних или более факторами риска, такими как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст ≥ 75 лет, хроническая сердечная недостаточность (I-II функционального класса по классификации NYHA), систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт.ст., наличие периферических артерий или атеросклеротической бляшки в артериях; лечение и профилактика рецидивов острого тромбоза глубоких вен (ТБГ) или тромбоза легочной артерии (ТЛЗА) и профилактика смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану атексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное или клинически значимое кровотечение; повреждение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; наличие состояний, при которых повышена риск кровотечения, в том числе: являющиеся или недавно выявленные ЖТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикоз расширенных вен нижних конечностей, врожденные артериовенозные шунты, сосудистые аневризмы или большие артериовенозные или веноартериальные соустья аномалии, идентифицированные наличие любых других аномалий в том числе нефиксированного гематома, неокклюзируемых гемангиом (ГМГ) (костистая, дентрикуляр и др.), пролиферативных гемангиом (Фогартиевский и др.), пилоральных ангиолимфангiom (ПЛА), гемангиомах, ангиоматозом (АМ), за исключением случаев периода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефиксированного гематома в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной алокации при фибрилляции предсердий; одновременное применение мощных ингибиторов 7-гидроксиметил-глутамата для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и доноронора; нарушение функции печени и заболевания печени, которые могут подолить на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца, требующего назначения антикоагулянтной терапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь независимо от приема пищи, запивая стаканом воды для обеспечения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулы. Способы введения: при катетере катетера или биполюса: оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отставив фольгу, не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** Частота (≥1/100, <1/100 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, респираторное кровотечение, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, кожная геморагическая сыпь, урогенитальные кровотечения, в т.ч. гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Особые указания:** Риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состоянии, характеризующемся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение уровня гемоглобина или гематокрита по невыясненной причине или снижение АД являются основанием для поиска источника кровотечения. В ситуациях опасности для жизни или неконтролируемого кровотечения, когда требуется быстрый прекращение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, доступны специфический антидот Праксбайн® (идаруцизумаб). Детальное клиническое наблюдение: тщательное наблюдение в отношении признаков кровотечения или анемии рекомендуется на протяжении всего периода лечения, особенно если присутствуют сразу несколько факторов риска. **Условия хранения:** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в табачницы и органы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (биполюсы). Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

ПРАКСБАЙН®. Каталог инструкции по медицинскому применению, Регистрационный номер: ЛП-050177. **Международное непатентованное наименование: Идаруцизумаб. Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон, действующее вещество:** идаруцизумаб 2,50000 г. **Показания к применению:** Препарат ПРАКСБАЙН® – это специфический антидот дабигатрана, позволяющий лечить препаратом ПРАДАКСА в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтного эффекта дабигатрана, а именно, при экстренной хирургической вмешательстве, гемостазе, желудочно-кишечном или нейротрофическом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г по 150 мг). Препарат (2 флакона по 2,5 г по 150 мг) вводится внутривенно в виде двух последовательных инъекций интервалом не более 5–10 минут каждая в одну вену. При ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана в присутствующей плазме крови на свертываемость. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙН в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания или пациент нуждается во второй неотложной операционной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), расширенное тромбопластиновое время (ТВ) и эластичное время свертывания (ЗЕВ). Индивидуальные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверить на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙН® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/л (0,9%) до и после введения препарата. **Одновременное введение двух препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** В начале введения запечатанный флакон может в течение 4 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во внешней упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету больше чем на 6 часов. ПРАКСБАЙН® – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антигеморрагического действия:** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙН при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антигеморрагического действия подвигает пациента к риску тромбообразования вследствие являющихся у них заболеваний или патологических состояний. Почечная недостаточность в сочетании с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. **Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба.** **Побочное действие:** Безопасность препарата ПРАКСБАЙН® была изучена в исследовании III фазы у 393 пациентов с неконтролируемым кровотечением или необходимостью выполнения экстренной хирургической вмешательства или инвазивной процедуры. Во время приема препарата ПРАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследовании I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения:** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной упаковке для защиты от света. Срок годности: 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**



ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ИЗМЕНЕННОГО СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИДАРУЦИЗУМАБА

Е. В. Пудов, С. В. Гусев

ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района
г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия

В 2018 г. в Российской Федерации был официально зарегистрирован специфический антагонист дабигатрана — идаруцизумаб (праксбайнд). В начале 2019 г. был опубликован обновленный национальный клинический протокол «Реперфузионная терапия ишемического инсульта», в котором подробно представлен алгоритм проведения тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (2). Идаруцизумаб представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела (Fab) и показан для немедленной нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана при угрожающем жизни кровотечении или экстренном вмешательстве / процедуре, что позволяет быстро нормализовать систему свертываемости крови (1, 3, 8). Данные о безопасности ТЛТ среди пациентов, принимающих не витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты (НОАК) были продемонстрированы в систематическом обзоре и метаанализе S. Shahjouei и соавт. (11). В последние годы появилось много сообщений об использовании идаруцизумаба в реальной клинической практике для нивелирования эффекта дабигатрана у больных с ИИ, которым показана экстренная ТЛТ (4, 5, 6, 7, 8, 10).

Приводим клиническое наблюдение, в котором впервые в Российской Федерации пациенту с ИИ перед выполнением ТЛТ для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана введен идаруцизумаб.

Больной Г., 84 лет, поступил 15.11.2019 г. в 11 ч 45 мин в первичное сосудистое отделение на базе Городской клинической больницы № 5 Нижнего Новгорода с жалобами на нарушения речи, координации движений и слабость в левых конечностях. Со слов родственников, пациент заболел 15.11.2019 в 10 ч 30 мин, когда появились указанные жалобы. Из анамнеза известно, что пациент около 20 лет страдает гипертонической болезнью, в 2017 г. перенес ИИ с хорошим восстановлением — при выписке 1 балл по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS). Тогда же у пациента была впервые выявлена постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) и с целью вторичной профилактики ИИ назначен дабигатран 110 мг 2 раза в сутки.

При поступлении: состояние средней тяжести, пациент нормального телосложения, кожные покровы бледные, цианоз губ. Дыхание жесткое, хрипов нет, число дыханий 18 в минуту. Границы сердца умеренно расширены влево, тоны сердца приглушены, ритм неправильный, частота сердечных сокраще-

ний — 80 в минуту, артериальное давление 160/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, отеков нет.

Пациент оглушен (значение по шкале комы Глазго — 14 баллов). Продуктивному речевому контакту плохо доступен, на вопросы отвечает неразборчиво из-за речевых нарушений, инструкции выполняет. Менингеальных симптомов нет. Зрачки равной величины, прямая и содружественная реакции на свет сохранены. Диплопия при взгляде влево, объем движений глазных яблок полный. Центральный парез мышц лица слева. Сильная дизартрия, глотание и фонация не нарушены. Легкий левосторонний гемипарез. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены слева, симптом Бабинского слева. Левосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы правыми конечностями выполняет удовлетворительно, левыми — с промахиванием и интенцией. Гемиигнорирование слева в одной модальности (сенсорной). Значение по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) — 11 баллов. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга признаков острого нарушения мозгового кровообращения не выявлено.

Принимая во внимание острое начало заболевания, данные анамнеза (постоянная форма ФП, перенесенный ИИ), наличие неврологической симптоматики, у пациента диагностирован повторный ИИ в вертебробазилярной системе. С учетом ранних сроков заболевания (поступил в пределах «терапевтического окна») пациенту было показано проведение ТЛТ. Единственным противопоказанием для ТЛТ явилось применение дабигатрана. Время приема последней дозы препарата было неизвестно (выяснить это у пациента не представлялось возможным в связи с сильной дизартрией). Для оценки наличия антикоагулянтного эффекта дабигатрана было определено тромбиновое время (ТВ), значение которого находилось за пределами верхней границы референсного диапазона и составляло 80 с (при норме 14–20 с). Исследована также функция почек: значение клиренса креатинина по Кокрофту — Голту — 54 мл/мин, что свидетельствовало о хронической болезни почек 3а стадии.

С целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана в 13 ч 20 мин был введен специфический антагонист идаруцизумаб. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендуемая доза препарата составила 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат вводился внутривенно последовательно 2 раза по 2,5 г (50 мл) в течение не более 5–10 мин. После введения идаруцизумаба был выполнен анализ крови для повторного определения ТВ и начато проведение ТЛТ алтеплазой (актилизе) по стандартной схеме из расчета 0,9 мг/кг массы тела (суммарная доза препарата — 72 мг). Через 20 мин после введения алтеплазы был получен результат анализа на ТВ, который выявил снижение этого показателя до 18,6 с, после чего ТЛТ была продолжена. По данным КТ головного мозга, выполненной через 1 сут после ТЛТ, обнаружен очаг ишемии в левой гемисфере мозжечка размером около 36 × 10 × 28 мм,

с геморрагической трансформацией в виде геморрагического инфаркта (ГИ) I типа, с небольшими петехиями по краям инфаркта, также в таламусе справа имелся еще один очаг ишемии размером $9 \times 4 \times 5$ мм.

Согласно определению клинического улучшения, на фоне ТЛТ показатель NIHSS должен уменьшиться как минимум на 4 балла в 1-е сутки, чего у нашего пациента не наблюдалось. Однако было отмечено уменьшение значения NIHSS с 11 до 8 баллов. Наличие геморрагической трансформации по типу ГИ I свидетельствовало о хорошей реканализации инфарктзависимой артерии после ТЛТ.

С целью контроля за геморрагической трансформацией на 7-е сутки заболевания была проведена КТ головного мозга: в прежнем объеме сохранялись петехии по краям инфаркта, но также стал более четко определяться субкортикальный очаг ишемии в правой теменной области размером $22 \times 12 \times 16$ мм в бассейне правой средней мозговой артерии. Наличие еще одного очага инфаркта в правой теменной доле у нашего пациента полностью объясняло развитие левостороннего гемипареза в начале заболевания.

Таким образом, у пациента развился повторный мультифокальный ИИ в вертебробазилярной системе с двух сторон и в бассейне правой средней мозговой артерии, кардиоэмболического генеза на фоне постоянной формы ФП.

КТ головного мозга, выполненная на 19-е сутки заболевания, показала регресс геморрагической трансформации в левой гемисфере мозжечка. Также отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе в виде уменьшения до 4 баллов по NIHSS.

Учитывая, что у пациента развился повторный кардиоэмболический инсульт, основной причиной которого явился нерегулярный прием антикоагулянта (больной периодически пропускал один из приемов препарата), с больным и его родственниками была проведена разъяснительная беседа о важности соблюдения режима лечения, после чего принято решение о возобновлении терапии дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в день на 19-е сутки заболевания.

Пациент выписан из стационара на 21-е сутки с показателем mRS3 балла и направлен на второй этап реабилитации.

Заключение

Представленное наблюдение, как и данные других авторов, отражающие реальную клиническую практику (4, 5, 6, 7, 8, 10), подтверждают, что у пациентов с ФП, у которых развивается ИИ на фоне приема дабигатрана, введение идаруцизумаба безопасно и позволяет провести ТЛТ. В настоящее время возможность нейтрализации эффекта НОАК имеется только для дабигатрана.

Литература

1. Ревишвили А. Ш., Шляхто Е. В., Замятин М. Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник аритмологии. 2018;(92):59–72. [Revishvili ASh, Shlyakhto EV, Zamyatin MN, et al. Features of emergency medical care for patients receiving direct oral anticoagulants. Conciliation document of the interdisciplinary group of experts. Vestnik aritmologii. 2018;(92): 59–72. (In Russ.)].
2. Шамалов Н. А., Хасанова Д. Р., Стаховская Л. В. и др. Реперфузионная терапия ишемического инсульта: Клинический протокол. Москва, 2019.— 80 с.
3. Ansell JE. Reversing the effect of oral anticoagulant drugs: established and newer options. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Jun;16(3):163–70. doi: 10.1007/s40256-016-0162-7.
4. Chen-Wen F, Mu-ChienS, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after idarucizumab reversal of dabigatran effect: Analysis of the cases from Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019; 3:815–820. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.029>.
5. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: expert opinion. *Int J Stroke*. 2017 Jan; 12(1):9–12. doi: 10.1177/1747493016669849. Epub 2016 Sep 30.
6. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany: a national case collection. *Int J Stroke* 2017;12:383–391. <https://doi.org/10.1177/1747493017701944>.
7. Pikiija S, et al. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving Alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs* 2017;31(9):747–757. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0460-x>.
8. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511–20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22.
9. Pollack Jr. CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal-full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431–441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. Epub 2017 Jul 11.
10. Sanak D, Jakubíček S, Cerník D, et al. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke after reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:549–550. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.004>.

Рекогнан®

(цитиколин)

Верный курс
на восстановление



- Сохранение ткани мозга¹ и функциональная реабилитация при инсульте^{2,3}
- Доказанная терапевтическая эквивалентность с оригинальным препаратом⁴
- Качество GMP*
- Доступность в ампулах, флаконах, пакетиках с раствором для перорального применения



Рекогнан®. МНН: цитиколин. **Показания к применению:** ишемический и геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** ваготония и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. **Способ применения и дозы:** ампулы (500 мг/4 мл, 1000 мг/4 мл) для внутривенного или внутримышечного введения. Флаконы (30 мл, 100 мг/мл) и пакетики (1000 мг) для приема внутрь. Дозировка и длительность лечения – в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.

Разработчик и держатель регистрационного удостоверения: ООО «ГЕРОФАРМ», Российская Федерация, 191144, Санкт-Петербург, Дегтарный переулок, д. 11, лит. Б. Тел.: (812) 703-79-75 (многоканальный), факс: (812) 703-79-76, www.geropharm.ru
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный).

* good manufacturing practice – Надлежащая производственная практика.

¹ Warach S., Pettigrew L. C., Dashe J. F., Pulicino P., Lefkowitz D. M., Sabourjian L., et al. Eff. of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 48: 713-22.

² Alvarez-Sabini J. et al. Long-Term Treatment with Citicoline May Improve Poststroke Vascular Cognitive Impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35: 146-154.

³ Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabini J., Secades J. J., Mercadal J., Lopez S., et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002; 33: 2850-7.

⁴ Скоромец Т. А., Современная терапия когнитивного дефицита при острых мозговых повреждениях. «Вестник Российской Военно-медицинской академии», 2015, 4 – С. 117-121.

ПРОГНОЗ КОГНИТИВНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

М. Брайнин

Дунайский университет Кремса, Кремс-на-Дунае, Австрия

В настоящем обзоре приводятся новые данные и последние сведения о патофизиологии, заболеваемости и распространенности постинсультного когнитивного снижения, и показано, что новые классификации позволяют нам отметить несколько причин этого. Из-за разнообразия причин, различных патологических состояний, вариабельности прединсультных состояний и визуализационных характеристик возникло несколько прогностических и терапевтических концепций. По ряду направлений исследований достигнут определенный прогресс.

Биомаркеры

Во-первых, продолжается поиск биомаркеров высокого риска когнитивного снижения, обсуждаются визуализационные, генетические маркеры, а также типология инфарктов. Сегодня ни один из них не имеет определенного клинически прогностического значения. Для значимого прогноза необходимо рассмотреть индивидуальные причины снижения когнитивных способностей, поскольку на прогноз могут влиять несколько факторов.

Во-вторых, ряд исследований были сосредоточены на наблюдении за когортами до и после инсульта, и, в зависимости от различий в распределении факторов риска среди когорт, было обнаружено несколько тенденций последующего ухудшения когнитивных функций. Весьма удивительно, что эти когорты имеют сходство с таковыми, наблюдаемыми при развитии нейродегенеративной деменции, и имеют сходные факторы риска и результаты. Недавнее исследование FINGER показало, что сосудистые факторы могут довольно сильно влиять на риск возникновения дегенеративной деменции Альцгеймеровского типа, потому что сосудистые риски оказывают сильное влияние на раннее начало деменции или, при наличии субъективных жалоб на память, ее раннее прогрессирование.

В-третьих, на наши возможности оценки когнитивных способностей в целом и их снижения у пациентов сильно повлияла нейровизуализация. Стали более четкими представления о патологии мелких сосудов, а изображения с высоким разрешением позволили лучше верифицировать паренхиматозные причины этого. В последнее время в понимание развития нейрокогнитивных расстройств значительный вклад внесла высокопольная (7 Тесла) нейровизуализация.

Определение и патология

Очень важно понимать имеющиеся в классификации DSM 5 различия между большими и малыми нейрокогнитивными расстройствами, состоящие в том,

что при больших нейрокогнитивных расстройствах индивидуум утрачивает независимость. В обоих случаях не отмечается бреда или других психических расстройств, которые могли бы быть причиной когнитивных нарушений. Это отмечено в комментарии DSM: «несмотря на то, что мягкие нейрокогнитивные синдромы новы для DSM-5, они представлены в различных областях медицины, в которых значимо наличие ухода и наблюдения, в частности, при болезни Альцгеймера, цереброваскулярных расстройствах, ВИЧ и ЧМТ».

В настоящее время хорошо известно, что умственная деятельность может ухудшаться после инсульта из-за:

- а) патологии мелких сосудов;
- б) мозговых инфарктов;
- в) повреждений сосудов;
- г) болезни Альцгеймера.

А. Заболевания мелких сосудов

В исследовании Wardlow и соавт. (2019) было продемонстрировано, что не только мелкие сосуды вокруг коры головного мозга и подкорковых областей играют важную роль, но и вся система окружающих пиаальных артерий, эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток, периваскулярных нервов, а также вся область периваскулярного пространства. На микроскопическом уровне гематоэнцефалический барьер и особенно плотные соединения, капилляры, перициты, базальная мембрана и окружающая их микроглия, астроциты и олигодендроциты обеспечивают интерстициальную среду и трофический транспорт к эндотелию и сосудам. МРТ-снимки высокого разрешения на уровне 7 Тесла показали, что микроинфаркты в сером веществе могут распространяться в дугообразные волокна и таким образом задерживать или нарушать функциональные связи на более поздних уровнях или в соседних кортикальных областях (Van Veluw et al., 2017). При более низких уровнях Тесла визуализация таких кортикальных ишемических поражений у десятков пациентов была невозможна, но теперь это продемонстрировано как на серийных, так и при единичных исследованиях. Это важное открытие изменяет наше понимание кортикальной интегративности моторных и когнитивных функций. Также мелкие кровоизлияния стали отчетливо дифференцируемы от мелких борозд.

Б. Стратегические инфаркты

Концепция стратегической инфарктной деменции появилась в начале восьмидесятых годов и остается обоснованной до наших дней. Инфаркт в «стратегическом» локусе может немедленно вызвать деменцию или серьезное когнитивное ухудшение из-за разрушения больших областей мозга, которые функционируют как хабы для множества других функций организма. Такие поражения наблюдаются в таламусе (преимущественно левом), теменной коре, глубинных

центральных областях, фронтоконвексимальной коре, а также в мозжечковых областях (Brainin M., Teuschl Y., 2018).

К сожалению, большинство таких пациентов не восстанавливаются и не могут полноценно жить как раньше и продолжать осуществлять свою предыдущую деятельность. Многим из них из-за моторного дефицита необходима помощь для передвижения.

В. Наличие сосудистых поражений

Впечатляющие исследования, проведенные группой профессора Kalaria из Ньюкасла, показали, что возрастные сосудистые заболевания могут быть вызваны церебральной микроангиопатией (артериосклерозом), которая формирует лакуны и микроинфаркты как в сером, так и белом веществе, и микроинфарктами, но также и посредством других механизмов — через амилоидассоциированную микроангиопатию. Гистологические данные включают амилоидные пятна на стенках сосудов и прогрессирование церебральной амилоидной ангиопатии с накоплением бета-амилоида, микрокровоизлияниями и микроинфарктами. Оба пути взаимодействуют на клеточном уровне, повреждая нервно-сосудистую систему, при этом наблюдаются повышение активности эндотелиальной синтазы оксида азота, нарушения гематоэнцефалического барьера, накопление макрофагов и периваскулярный отек. В клинической практике при рутинной КТ или МРТ многие из этих изменений остаются скрытыми, и с течением времени у этих пациентов наблюдается увеличение лейкоареоза, увеличение атрофии коры головного мозга, а также мелкие инфаркты (Brainin M., Teuschl Y., 2019).

Г. Болезнь Альцгеймера

Многие обзоры содержат информацию о конкурентности данных процессов. Большая серия исследований показала, что у 1 пациента из 10 деменция разовьется после первого в жизни инсульта, а у 1 из 3 — после повторного (Leys D. et al., 2019). Pendlebury и Rothwell в исследовании смешанной постинсультной выборки показали, что примерно у 10% пациентов после первого инсульта развивается деменция (Pendlebury S. T., Rothwell P. M., 2009). Также было показано, что тест МОСА гораздо более чувствителен для выявления когнитивных нарушений после инсульта в сравнении с тестом Mini-Mental (Popovic et al., 2007). На основании этого, тест МОСА является более предпочтительным в исследованиях.

Каковы специфические признаки сосудистого нейрокогнитивного нарушения?

Во-первых, это специфическое повреждение сосудов в области гиппокампа, которое отличается от повреждения, наблюдаемого при нейродегенеративном заболевании. Исследовательская группа из Ньюкасла в детальных исследованиях клеток мозга умерших от инсульта пациентов, обследованных перед смертью, показала,

что значительному нарушению памяти сопутствовало снижение количества клеток в областях СА1 и СА2, но не в энторинальной коре. Изменения энторинальной коры отмечались только в случаях со смешанной или Альцгеймеровской деменцией. На основании этих данных и их связи с клиническими нейрокогнитивными результатами авторы пришли к выводу, что эти данные свидетельствуют о том, что нейродегенерация гиппокампа при замедленной постинсультной деменции и сосудистой деменции имеет сосудистую природу (Gemell E. et al., 2012). С клинической точки зрения это означает, что нарушения памяти у таких пациентов не всегда можно рассматривать как признак болезни Альцгеймера — они также могут являться проявлением цереброваскулярной патологии.

Во-вторых, со временем, вследствие субкортикального инфаркта, наблюдается истончение коры головного мозга. Этот вывод можно интерпретировать как следствие «бездействия» из-за развившегося инфаркта. Дальнейшее ухудшение наступает, когда эта область коры продолжает сокращаться (Wardlaw et al., 2019). Это по крайней мере частично объясняет, почему наблюдается развитие когнитивного дефицита, который относят к повреждению областей коры, не связанных с поврежденной мозговой тканью в области инфаркта. Это эпигенетические отдаленные результаты и, вероятно, они являются причиной когнитивного ухудшения, которое мы наблюдаем у таких пациентов только через несколько недель или месяцев после инсульта.

В-третьих, наблюдения групп пожилых людей, таких как Чикагская группа (Brainin M., Teuschl Y., 2018), продемонстрировали, что у большинства пациентов возможно обнаружить значительные изменения когнитивных функций еще до того, как они перенесут инсульт. Проспективное изучение показало, что у тех испытуемых, которые позже перенесли инсульт, наблюдается более резкое когнитивное снижение в срок до 5 лет по сравнению с теми испытуемыми, у которых не было инсульта. Следует отметить, что те, кто умрет от первого инсульта, имеют самое сильное прединсультное когнитивное снижение по сравнению с теми, кто перенесет инсульт и выживет, а также по сравнению с не перенесшими инсульт. Это дает импульс к развитию прогностических и профилактических стратегий, основанных на когнитивном скрининге у пожилых людей.

Профилактика, лечение и прогноз

Исследование FINGER (Ngandu T. et al., 2015) впервые показало, что в группе с высоким сосудистым риском, изменение поведенческих факторов риска может предотвратить когнитивное снижение. Мотивация этих людей способствует сокращению риска в течение 2 лет. В настоящее время всемирная программа действует для изучения многодоменного вмешательства в другие группы населения и в разные культуральные и географические условия. Между тем, повторное изучение пациентов, перенесших инсульт не показало существенной эффективности, что могло быть связано с малым размером выборки (Matz K. et al., 2015;

Brainin M. et al., 2013). Требуются дальнейшие исследования, сфокусированные на пациентах перенесших инсульт, направленные на профилактику снижения когнитивных способностей, в частности, «лобного» поведения.

На сегодняшний день препараты для предотвращения или улучшения нейрокогнитивных ухудшений не доказали свою эффективность. В то время как существуют некоторые случаи улучшения моторных функций при назначении дофаминергических препаратов или СИОЗС, такого же улучшения когнитивных функций на данный момент не задокументировано. Известные ингибиторы холинэстеразы не оказывают заметного клинического воздействия на сосудистые когнитивные нарушения и их не следует рекомендовать. В настоящее время ведутся исследования новых лекарственных средств, возможностей выявления новых показаний или комбинаций с методами стимуляции. Либо они будут использоваться избирательно, в соответствии со значениями биомаркеров, либо будут назначаться всем пациентам.

Сегодня же прогноз для пациента в большей степени зависит от клинического опыта. Восстановление после инсульта всегда зависит от клинической картины. В классических монографиях в качестве отрицательных предикторов рассматривались такие показатели как сонливость в начале заболевания, пожилой возраст, тяжесть гемипареза и двусторонний симптом Бабинского. Благодаря полученным с течением времени данным эти индикаторы были усовершенствованы. К негативным прогностическим признакам были добавлены обширные, стратегические и двусторонние поражения. Сегодня нейрокогнитивные исходы также отнесены к прогностическим признакам.

Благодаря комплексному анализу мозга стало возможным не только оценить поражения от инсульта и то как они влияют на функциональные центры в мозге, но и понять влияние этих поражений на вспомогательные функции, которые не были связаны поврежденным участком мозга. Комплексный анализ поражений головного мозга основывается на больших выборках, полученных в состоянии покоя и при функциональной МРТ, ЭЭГ и МРЭГ у здоровых испытуемых. Используя анатомические шаблоны парацеллярной коры головного мозга, были проведены МРТ головного мозга и нейропсихологические исследования и проконтролированы через год. Для пациентов, перенесших инсульт, оценка влияния поражения рассчитывалась путем соотношения процента объема узла, пораженного инфарктом, с оценкой узла как хаба. Чем выше его задействованность, тем ниже потенциал восстановления по дефиниции VASCOG, учитывая категории мягкого и тяжелого поражения (Aben H. P. et al., 2019).

Дальнейшее совершенствование подобных моделей и развитие этого подхода к сетевому анализу головного мозга определенно позволит разработать более совершенную модель когнитивного прогноза после инсульта.

В перспективе постинсультная нейрореабилитация будет не только констатировать «черную дыру» инфаркта, но сможет также дать оценку поражения и ближайший и отдаленный прогноз (Brainin M., 2019).

POSTSTROKE COGNITIVE RECOVERY PREDICTION

M. Brainin

Danube University Krems, Krems an der Donau, Austria

This review reports new data and recent developments on incidence and prevalence as well as the pathophysiology associated with post-stroke cognitive decline and show that new classifications allow us to recognize several causes. With the diversity of causes, differing pathologies, various pre-stroke conditions and imaging characteristics, several prognostic and therapeutic concepts emerge.

Several recent research areas have progressed.

Biomarkers

Firstly, the search for biomarkers for high risk of cognitive decline has been ongoing and many markers of imaging, genetic markers, or typology of infarcts have been discussed. Today, none of them has a definite clinical prognostic importance. For a meaningful prognosis it is necessary to look at the individual causes for cognitive decline because the prognosis can be influenced by several factors.

Research has also focused on observation of cohorts before and after stroke and by looking at differences in risk factor distributions among the cohorts several trends for the subsequent cognitive deterioration can be found. It is quite surprising that these cohorts are somewhat similar to the cohorts observed for the development of neurodegenerative dementia because they share similar risk factors and outcomes. Recently, the FINGER Study has shown that vascular risks can quite heavily influence the risk of onset of degenerative dementia of Alzheimer type because vascular lesions seem to have a strong influence on an early onset of dementia or, in the presence of subjective memory complaints, early progression towards dementia.

Thirdly, imaging has greatly influenced the way we look at the cognitive capabilities in general and cognitive decline in patients. The concept of small vessel disease has emerged in a clearer way and high-resolution images have been able to better determine the parenchymal causes for this development. Recently, high-field 7 Tesla imaging has greatly contributed to the understanding of the development of neurocognitive disorders.

Definition and pathology

It is of great importance to understand the DSM 5 classification of major and minor neurocognitive disorders, the difference between both being that in the major category there is a clear interference with the independence of the subject. In both cases, major and minor, there should be no delirium or other mental disorder that could explain the cognitive disturbance. It has been noted in the commentary of the DSM: «Although the mild NCD syndrome is new to DSM-5, its presence is consistent with its use in other fields of medicine, where a significant focus of care and research, notably in individuals with Alzheimer's disease, cerebrovascular disorders, HIV, and traumatic brain injury».

It is now well recognized that cognition can deteriorate after a stroke due to: a) small vessel disease; b) strategic infarcts; c) preexisting vascular/vessel damage; and d) preexisting Alzheimer disease.

A. Small vessel disease

It has been well demonstrated (Wardlow et al., 2019) that not only the small vessels around the cerebral cortex and subcortical regions play a role but the entire equilibrium of the surrounding pial arteries, endothelial cells, smooth muscle cells, the perivascular nerves as well as the entire region of the perivascular space. On a microscopic level, the blood brain barrier, especially the tight junctions, the capillaries, pericytes, basement membrane and their surroundings consisting of microglia, astrocytes, and oligodendroglia guarantee the interstitial milieu and the trophic transport towards the endothelium and vessels. High-resolution MR imaging with 7 Tesla has shown that the microinfarcts in the gray matter can extend into the arcuate fibers and thus delay or disrupt functional connections at further downstream levels or in adjacent cortical regions (Van Veluw et al., 2017). Stroke patients with literally dozens and dozens of such cortical ischemic lesions have escaped imaging at lower Tesla levels but now have been demonstrated in case series and several single case studies. This important finding reforms our understanding of the cortical integrity of motor as well as cognitive function. Also small hemorrhages can be reliably differentiated from small sulci.

B. Strategic infarcts

The concept of strategic infarct dementia has been coined in the early eighties and has proven its validity up to this date. An infarct in a «strategic» location can cause immediate dementia or severe cognitive deterioration due to the destruction of large areas within the brain that function as hubs for multiple other functions. Such lesions are seen in the Thalamus (mostly leftsided), the parietal cortex, deep central regions, the frontoconvex cortex and also cerebellar regions (Brainin M., Teuschl Y., 2018).

Unfortunately, most of these patients do not recover from their cognitive deficits and cannot function in a meaningful way in their previous activities. Many of them also need assistance for motor deficits and for ambulation.

C. Preexisting vascular/vessel damage

Impressive studies performed by the Newcastle group of Prof. Kalara have shown that age-related vascular disease can be caused by cerebral microangiopathy (arteriolosclerosis) showing progression to grey as well as to white matter lacunes and microinfarction but also by means of another pathway via amyloid associated microangiopathy. Histological findings include amyloid stains in vessel walls and progression towards cerebral amyloid angiopathy with amyloid-beta accumulation, microbleeds and microinfarcts. Both pathways interact at the cellular level damaging the neurovascular unit, show an increase of eNOS activity, blood brain barrier leakage

and accumulation of macrophages and perivascular edema. In clinical practice, with routine CT or MRI imaging many of these changes remain hidden and these patients show some leukoaraiosis increasing over time and also increase of cortical atrophy as well as small infarcts (Brainin M., Teuschl Y., 2019).

D. Preexisting Alzheimer disease:

Most data about this concurrence come from observational data. Large series have shown that 1 patient in 10 has dementia when stroke occurs, that 1 patient in 10 will develop dementia after a first-ever stroke and 1 in 3 patients will develop dementia with stroke recurrence (Leys D. et al., 2019). In a mixed population of post-stroke survivors Pendlebury and Rothwell have shown (Pendlebury S. T., Rothwell P. M., 2009) that around 10 percent of patients will develop dementia after a first ever stroke. It has also been shown that the MOCA test is far more sensitive to detect post-stroke cognitive deterioration compared to the Mini-Mental Test (Popovic et al., 2007). Therefore observational studies using screening or bedside tests should rather rely on the MOCA test.

What are the specific findings of vascular neurocognitive impairment?

Firstly, that there is a specific vascular damage to the hippocampal region that differs from the damage seen in neurodegenerative disease. The Newcastle study group has shown in detailed cell studies in the brains of deceased stroke patients that had been tested before their death that those who had had significant damage of their memory functions also showed a reduced cell count in their CA1 and CA2 regions but not in their entorhinal cortex. These entorhinal cortex changes were only seen in cases with either mixed dementias and or cases clearly defined as Alzheimer's dementia. From these cell count studies and their relation to clinical neurocognitive findings the authors conclude that these findings provide evidence of a vascular basis for hippocampal neurodegeneration in delayed post-stroke dementia and vascular dementia (Gemell E. et al., 2012). For clinical reasoning this means that not all memory disturbance in such patients can be safely seen as a sign of Alzheimer's disease but also as manifestation of cerebral vascular disease.

Second, over time, thinning of the cerebral cortex that lies above a subcortical infarct can be seen. This circumscribed finding can be interpreted as a consequence of «non-use» due to the underlying infarct. Further deterioration results when this cortical area continues to shrink (Wardlaw et al., 2019). This explains at least partly why there is involvement of cognitive deficit that is ascribed to damage of areas of the cortex that is not related to the destructed brain tissue as seen from the infarcted area. These remote effects are epigenetic and probably constitute a large part of cognitive deterioration that we see in such patients only after some weeks or months of their stroke.

Thirdly, observations from elderly cohorts such as from the Chicago cohort (Brainin M., Teuschl Y., 2018) show that in many persons significant changes of

cognition can be found before they suffer a stroke. Prospective testing showed that in those subjects that later suffer a stroke there is a steeper cognitive decline up to 5 years before compared to those subjects that remain stroke-free. Of note, those who will die from their first stroke, have the strongest prestroke cognitive decline compared to those who will suffer a stroke and survive, as well as compared to those who remain stroke free. This gives rise to prognostic and prevention strategies based on cognitive screening in elderly populations.

Prevention, treatment and prognosis

The FINGER study (Ngandu T. et al., 2015) was the first to show that in a population with a high vascular risk, modification of behavioral risk factors can prevent cognitive decline. Massive and intense interventions to motivate these high-risk persons to modify their behavior and improve their risk profile have shown that within 2 years. To investigate the multidomain intervention in other populations and diverse cultural and geographical settings, the World-Wide FINGERS is currently ongoing. Meanwhile, a replication of this study among stroke patients did not show up of being significantly effective which might have been due to the smaller sample size (Matz K. et al., 2015; Brainin M. et al., 2013). Further studies are needed to focus on stroke patients and the prevention of cognitive decline, especially prevention of dysexecutive behavior.

Today, medications to prevent or improve neurocognitive deterioration after stroke have not been proven effective. While some experiences exist with improvement of motor function following dopaminergic drugs or with SSRIs, no similar experiences have been documented for cognition after stroke. The well know cholinesterase-inhibitors drugs have no notable clinical effect on vascular cognitive decline and need not be recommended. Other studies ongoing with newer drugs, repurposing of drugs or with the combination of stimulation techniques are currently ongoing or being developed. Either they will be used selectively due to prior biomarker definitions of given universally to all patients.

The prognosis of a single patient today relies mostly on clinical experience. Recovery from stroke has always relied on clinical findings. In classic monographs indicators such as drowsiness at onset, old age, severity of hemiparesis, and bilateral Babinski sign were seen as negative predictors. Over time, these time-honored indicators have been refined with imaging data. Large lesions, strategic lesions, bilateral lesions have been added as further negative prognostic signs. Today, neurocognitive outcomes are also included in the prognosis.

With complex brain network analyses it became possible not only to look at stroke lesions themselves and to see how they affect functional centers in the brain but also how these lesions affect additional functions that were not attributed to the damaged functional hubs themselves.

Complex network analysis of brain lesions is based on large datasets of connectivity derived from resting state and functional MRI, EEG and MREG in normal populations.

Using anatomic templates of parcellated cerebral cortex in such patients, a brain MRI and neuropsychological investigations were made and controlled after one year. For the stroke patients the lesion impact score was calculated by relating the percentage of node volume affected by the infarct with the hub score of the node. A high score was associated with less recovery when rated according to the VASCOG definitions using a mild and severe cut-off category (Aben H.P. et al., 2019).

Further refining of such models and progressing along this approach of network analysis of the brain will undoubtedly enable a more refined and better tested model for cognitive prognosis following stroke.

In perspective, the science of neurological recovery from stroke can now look not only at the «black hole» caused by the infarct but can also give estimates of dysfunction and recovery caused by damage to the near and remote surroundings (Brainin M., 2019).

Литература/References

1. Wardlaw et al: Lancet Neurology 2019
2. Van Veluw et al. Lancet Neurology 2017
3. Brainin M., Teuschl Y. Stroke 2018; 2563–2564
4. Brainin M., Teuschl Y. The Stroke Patient and Cognition. In: Hachinski V. (Ed) Treatable and preventable dementias. Oxford Univ Press 2019
5. Leys D et al. Dementia and stroke. In: Brainin M and Heiss WD (Eds) Stroke Medicine Cambridge Univ. Press 2019, 3rd edition
6. Pendlebury S. T., Rothwell P.M., Lancet Neurol 8: 2009; 1006–1018
7. Popovic et al. 2007. J Neurol Science 257: 185–193
8. Gemell E. et al. Stroke 2012; 43: 808–814
9. Wardlaw et al. Lancet Neurology 2019
10. Brainin M., Teuschl Y. In: Hachinski V. (Ed) Preventable and treatable dementias. Oxford Univ. Press 2018
11. Ngandu T. et al. Lancet 2015
12. Matz K. et al. Stroke. 2015;46:2874–80
13. Brainin M. et al. Int J Stroke 2013
14. Aben H.P. et al. Stroke 50; 2019; 2768–2774
15. Brainin M. Stroke 50; 2019; 2647

Разделы сайта neuroreab.ru:



МЕРОПРИЯТИЯ



ВИДЕО



СОСУДИСТЫЕ ЦЕНТРЫ



СТАТЬИ И ПУБЛИКАЦИИ



**НОРМАТИВНАЯ
ДОКУМЕНТАЦИЯ**



ШКОЛА ПАЦИЕНТОВ



- Информационный портал предназначен для специалистов, занимающихся вопросами нейрореабилитации после инсульта, в том числе ранней.
- Информационный портал – площадка для обмена опытом между специалистами, работающими в сфере оказания помощи больным с инсультом.

- На сайте представлена объединенная информация о специализированных неврологических отделениях для больных с нарушениями мозгового кровообращения – региональных сосудистых центрах (РСЦ) и первичных сосудистых отделениях (ПСО) на территории России; информация о мероприятиях федерального и регионального значения, посвященных терапии инсульта и проблемам нейрореабилитации.

E-mail: reab@neuroreab.ru



СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

О. И. Виноградов, А. В. Мушба

ФГБУ Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова МЗ РФ,
Москва, России

Введение

В общей структуре нарушений мозгового кровообращения основное место занимают ишемические инсульты. Лечение больного с ишемическим инсультом включает неспецифическую терапию (коррекция респираторных и сердечно-сосудистых нарушений, артериального давления, уровня гликемии, водно-электролитного баланса, мероприятия ухода); специфическую (методы реканализации и нейропротекции); профилактику и лечение осложнений; раннюю вторичную профилактику инсульта; раннюю реабилитацию. Специфические методы реканализации направлены на восстановление кровотока по окклюзированной артерии путем тромболитической терапии и эндоваскулярной тромбэкстракции [1].

Единственным специфическим методом лечения ишемического инсульта, доказавшим свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях, является реканализация церебральной артерии (внутривенный тромболитизис, этапная реперфузия). Целью данного метода является восстановление кровотока в участке головного мозга с критическим дефицитом кровоснабжения, но еще не потерявшем жизнеспособность, в так называемой пенумбре (зоне «ишемической полутени»). Чем быстрее будет достигнута реканализация окклюзированной артерии, тем быстрее оксигенированная кровь поступит к зоне «ишемической полутени» [1, 2].

Методы реканализации

Системный тромболитизис в 0–4,5-часовом «терапевтическом окне»

На основании исследований NINDS и ECASSIII, доказавших эффективность и безопасность системной тромболитической терапии у больных ишемическим инсультом в 0–3-часовом и 3–4,5-часовом «терапевтическом окне», а также накопленного клинического опыта (в том числе в рамках международного регистра SITS International) в Guidelines ASA/ANA 2018 г. были постулированы показания и противопоказания к данному методу лечения. Системный тромболитизис выполняется только rt-PA. Показаниями к проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте являются: диагноз ишемического инсульта, который привел к отчетливому неврологическому дефициту; появление симптомов < 4,5 часов до начала терапии; возраст старше 18 лет.

Клиническими ситуациями, при которых необходимо рассмотреть возможность проведения тромболитической терапии при ишемическом инсульте являются [1–4] следующие.

1. В терапевтическом окне 0–3 часа:

- для пациентов ≥ 18 лет, введение rt-PA в течение 3 часов одинаково рекомендуется для пациентов младше 80 и старше 80 лет;
- для больных инсультом с выраженным неврологическим дефицитом, тромболизис с помощью rt-PA рекомендуется в течение 3 часов с момента развития ишемического инсульта;
- для пациентов с легким неврологическим дефицитом, но инвалидизирующими симптомами инсульта, rt-PA используется в течение 3 часов с момента начала ишемического инсульта. Необходимо взвесить риски проведения тромболизиса у данных больных.

2. В терапевтическом окне 3–4,5 часа:

- использование rt-PA в 3–4,5-часовом окне рекомендуется для:
 - пациентов ≤ 80 лет;
 - без анамнестических данных о сочетании сахарного диабета и инсульта в анамнезе;
 - оценка по шкале NIHSS ≤ 25 ;
 - отсутствие приема пероральных антикоагулянтов;
- отсутствие по данным нейровизуализации ишемических изменений более одной трети кровоснабжения СМА;
- для пациентов > 80 лет, в окне от 3 до 4,5 ч, выполнение тромболизиса rt-PA безопасно и может быть таким же эффективным, как и у более молодых пациентов;
- для пациентов, принимающих варфарин с МНО $\leq 1,7$ [1, 3] выполнение тромболизиса rt-PA представляется безопасным и может быть рекомендовано;
- у больных острым ИИ с предшествующим инсультом и сахарным диабетом, выполнение тромболизиса rt-PA в 3–4,5-часовом «терапевтическом окне» может быть столь же эффективным, как и в окне от 0 до 3 часов;
- для пациентов с умеренным инсультом в 3–4,5-часовом «терапевтическом окне» в/в тромболизис rt-PA может быть столь же эффективным, как и в окне от 0 до 3 часов, и может рассматриваться. Риски, связанные с лечением, должны быть сопоставлены с возможными преимуществами;
- системный тромболизис rt-PA рекомендуется пациентам, у которых АД можно безопасно снизить (до $< 185/110$ мм рт. ст.) с помощью антигипертензивных препаратов. Необходимо стабилизировать АД до начала тромболизиса;
- использование rt-PA рекомендуется пациентам с исходным уровнем глюкозы > 50 мг/дл ($> 2,7$ ммоль/л);

- системный тромболитический препарат rt-PA рекомендуется при ранних ишемических изменениях легкой или умеренной степени на неконтрастной КТ (кроме явной гиподенсности);
- системный тромболитический препарат rt-PA рекомендуется пациентам, принимавшим антитромбоцитарную монотерапию перед инсультом;
- системный тромболитический препарат rt-PA рекомендуется для пациентов, принимавших комбинированную антитромбоцитарную терапию (например, ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел) перед инсультом. Преимущество в/в тромболитического препарата у данных больных превышает вероятный риск развития внутричерепного кровоизлияния;
- у больных инсультом с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе и нормальным АЧТВ, рекомендуется в/в тромболитический препарат rt-PA.

Дополнительными рекомендациями к проведению тромболитического препарата в ряде клинических ситуаций, при которых возможно рассмотрение вопроса о проведении тромболитической терапии при ишемическом инсульте являются:

- предшествующая инвалидизация не увеличивает риск внутричерепного кровоизлияния, но может ассоциироваться со снижением вероятности улучшения неврологической симптоматики и повышенным уровнем смертности. Возможность тромболитической терапии rt-PA для пациентов с острым инсультом с предшествующей инвалидизацией (оценка MRS ≥ 2) может быть рассмотрена, но решение необходимо принимать с учетом таких факторов, как качество жизни, социальная поддержка, место жительства, потребность в посторонней помощи, а также в зависимости от целей ухода. Пациенты с деменцией до развития инсульта могут получить положительный результат при выполнении в/в тромболитического препарата rt-PA;
- в/в тромболитический препарат rt-PA показан пациентам с инсультом легкой или умеренной степени и быстрым уменьшением неврологического дефицита в том случае, если симптоматика не регрессировала полностью и может быть потенциально инвалидизирующей;
- в/в тромболитический препарат rt-PA показан у пациентов с судорожным приступом во время развития острого инсульта, если нет постиктального неврологического дефицита;
- в/в тромболитический препарат rt-PA может рассматриваться даже в тех случаях, когда пациентам выполнялась спинномозговая пункция в предыдущие 7 дней;
- у пациентов с острым инсультом с недавней тяжелой травмой (в течение 14 дней), не являющейся травмой головы, системный тромболитический препарат rt-PA может быть тщательно рассмотрен, при этом риск кровотечения сопоставим с серьезностью травм и потенциальной недееспособностью вследствие ишемического инсульта;

- в/в тромболизис rt-PA у тщательно отобранных пациентов с острым инсультом, перенесших крупную операцию в течение предшествующих 14 дней, может быть рассмотрен, но потенциальный повышенный риск кровотечения на хирургическом участке следует сопоставлять с ожидаемыми преимуществами уменьшения неврологического дефицита;
- в/в тромболизис rt-PA возможен у женщин с менструацией, которые не имеют анамнеза меноррагии, однако лечение rt-PA может увеличить продолжительность менструального цикла;
- поскольку потенциальное преимущество rt-PA перевешивает риск серьезного кровотечения у пациентов с недавней или активной историей меноррагии без клинически значимой анемии или гипотонии, может быть рассмотрено введение rt-PA;
- экстракраниальные диссекции — в/в тромболизис rt-PA является разумно безопасным в течение 4,5 ч;
- при наличии внутричерепной аневризмы (менее 10 мм) введение rt-PA является разумным и, вероятно, рекомендуется;
- для пациентов с одновременным острым инсультом и острым ИМ лечение с помощью rt-PA в дозе, подходящей при церебральной ишемии, с последующей чрескожной коронарной ангиопластикой и стентированием, если они показаны, является разумным;
- для пациентов с острым инсультом и имеющих в анамнезе недавний ИМ в последние 3 мес лечение ишемического инсульта с помощью rt-PA является разумным;
- для пациентов с обширным инсультом, который может вызывать тяжелую инвалидизацию и острым перикардитом, лечение с помощью rt-PA может быть разумным;
- для пациентов с умеренной тяжестью инсульта, который может вызывать инвалидность умеренной степени и острым перикардитом, в/в тромболизис rt-PA имеет неопределенный эффект;
- для пациентов с обширным инсультом, который может вызывать тяжелую инвалидизацию, и данными о наличии тромба в левом предсердии или желудочке, лечение с использованием rt-PA может быть разумным;
- для пациентов с умеренной тяжестью инсульта и если есть данные о наличии тромба в левом предсердии или желудочке, эффект от в/в тромболизиса rt-PA неопределенный;
- для пациентов с обширным инсультом и сердечной миксомой лечение с помощью rt-PA может проводиться;
- для пациентов с обширным инсультом и имеющих папиллярную фиброэластому, в/в тромболизис rt-PA может быть эффективным;
- в/в тромболизис rt-PA может быть рассмотрен во время беременности, когда ожидаемые преимущества лечения умеренного или тяжелого

инсульта перевешивают ожидаемые повышенные риски маточного кровотечения;

- безопасность и эффективность rt-PA в раннем послеродовом периоде (< 14 дней после родов) не были установлены;
- использовать rt-PA у пациентов, которые имеют анамнез диабетической геморрагической ретинопатии или других геморрагических офтальмологических состояний, разумно рекомендовать, но потенциальный повышенный риск потери зрения следует сопоставлять с ожидаемыми преимуществами уменьшения неврологического дефицита;
- терапия rt-PA является разумной, при исключении других противопоказаний;
- риск внутричерепного кровоизлияния у пациентов с возможными «масками» инсульта довольно низкий; таким образом, начало в/в тромболитика rt-PA рекомендуется по сравнению с задержкой лечения для проведения дополнительных диагностических исследований;
- у тех пациентов, у которых ранее были выявлены церебральные микрокровоизлияния [1–10] по данным МРТ в режиме T2*, в/в тромболитис rt-PA является разумным;
- У тех пациентов, у которых ранее были выявлены множественные церебральные микрокровоизлияния (> 10) по данным МРТ в режиме T2*, в/в тромболитис rt-PA может быть связан с повышенным риском внутричерепного кровоизлияния и преимущества лечения неопределенны. Лечение разумно рекомендовать, если есть существенное преимущество применения тромболитика.

Клинические ситуации, в которых не рекомендуется проведение системного тромболитиса:

- глюкоза крови < 50 мг/дл (2,7 ммоль/л);
- артериальное давление выше 185 мм рт. ст. (систолическое АД) и 110 мм рт. ст. (диастолическое АД);
- наличие по данным КТ головного мозга мультилобулярного инфаркта (гиподенности > 1/3 полушария);
- внутричерепное кровоизлияние по данным КТ головного мозга;
- внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;
- субарахноидальное кровоизлияние;
- ишемический инсульт в течение 3 месяцев;
- травма головы в течение 3 месяцев;
- интракраниальная или спинальная операция в течение 3 месяцев;
- кровотечение в течение 21 дня;
- безопасность и эффективность введения rt-PA пациентам с острым инсультом, которым выполнялась артериальная пункция

в некомпримируемом месте в течение 7 дней, предшествующих симптомам инсульта, являются неопределенными;

- в/в тромболизис rt-PA не следует проводить пациентам, получившим лечебную дозу низкомолекулярных гепаринов в течение предыдущих 24 ч;

- пациентам с:

с тромбоцитами $< 100000/\text{мм}^3$;

МНО $> 1,7$ [1, 3];

АЧТВ > 40 с;

PT (протромбиновое время) > 15 с — в/в тромболизис rt-PA не должен проводиться;

- безопасность использования rt-PA у пациентов, принимающих прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха, не была установлена и может принести вред;
- в/в тромболизис rt-PA не должен выполняться пациентам, принимающим прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха, если лабораторные тесты, такие как АЧТВ, МНО, количество тромбоцитов, экариновое время свертывания, тромбиновое время или показатели активности фактора Ха являются повышенными;
- антитромбоцитарные агенты, которые ингибируют рецептор гликопротеина IIb / IIIa, не следует вводить одновременно с rt-PA вне клинических испытаний;
- для пациентов с острым инсультом и инфекционным эндокардитом, в/в тромболизис rt-PA не следует проводить из-за повышенного риска внутричерепного кровоизлияния;
- в/в тромболизис rt-PA в остром периоде ИИ, у пациентов с верифицированной или с подозрением на диссекцию дуги аорты, потенциально опасен и не должен проводиться;
- в/в тромболизис rt-PA у пациентов с внутричерепным новообразованием, потенциально опасен;
- ЖКК или мочеполовые кровотечения / продолжающееся висцеральное кровотечение / предрасположенность к кровотечениям — в/в тромболизис rt-PA в течение 21 дня не рекомендуется;
- внутричерепные сосудистые мальформации — польза и риск в/в тромболизиса rt-PA не установлены;
- преимущество в/в тромболизиса rt-PA в терапевтическом окне между 3 и 4,5 часами с момента появления симптомов у пациентов с очень тяжелым инсультом (NIHSS > 25) является неопределенным.

Механическая тромбоэмболизэкстракция

Механическая тромбоэмболизэкстракция в 0–6-часовом «терапевтическом окне»

Результаты исследований, посвященных эффективности и безопасности механической тромбоэкстракции у больных ишемическим инсультом (MRCLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFTPRIME и EXTEND-IA), доказали преимущества механической тромбоэкстракции.

У пациентов с показаниями к механической тромбоэкстракции, которым был выполнен системный тромболизис rt-PA, рекомендовано выполнить рентгенэндоваскулярное лечение, не дожидаясь клинического эффекта тромболитической терапии [1, 2, 5–11].

Показания к выполнению тромбоэкстракции с помощью стент-ретривера:

- возраст 18 лет и старше;
- окклюзия внутренней сонной или проксимального отдела (M1) средней мозговой артерии (СМА);
- оценка по модифицированной шкале Ранкин до инсульта – 0–1 балл;
- оценка по шкале NIHSS – 6 баллов и выше;
- оценка по шкале ASPECTS – 6 баллов и выше;
- возможность начала лечения (пункции артерии) в пределах 6 часов от появления симптомов.

Противопоказания к выполнению тромбоэкстракции:

- внутримозговое или субарахноидальное кровоизлияние;
- обширный гиподенсивный очаг инфаркта на КТ.

Для обеспечения реперфузии уровня 2b/3 TICI, эндоваскулярное лечение должно быть начато как можно раньше, и в пределах 6 часов от начала инсульта [1, 2, 12]. Проведение эндоваскулярной терапии с помощью стент-ретриверов может быть обосновано (хотя польза остается неясной) у пациентов с острым ишемическим инсультом при окклюзии M2- или M3-сегментов СМА, передних мозговых артерий, позвоночных артерий, базилярной артерии или задних мозговых артерий, у которых лечение может быть начато в первые 6 часов от появления симптомов. Эндоваскулярная терапия с помощью стент-ретриверов может проводиться у пациентов < 18 лет с острым ишемическим инсультом, обусловленным окклюзией внутренней сонной артерии, в пределах 6 часов от появления симптомов, однако дополнительные критерии пригодности не установлены в данной возрастной группе [1, 2, 5–11].

Проведение эндоваскулярной терапии может проводиться (хотя польза остается неясной) у лиц с оценкой по mRS > 1 до инсульта, а также у лиц с оценкой по ASPECT < 6 или менее 6 баллов по шкале NIHSS. Необходимы дальнейшие дополнительные рандомизированные исследования для получения достоверных данных [1, 2].

В сочетании со стент-ретривером используется проксимальный баллонный направляющий катетер или крупнопросветный катетер дистального доступа, а не только цервикальный направляющий катетер. Кроме того, для достижения оптимальных ангиографических результатов может быть обоснованным использование дополнительных техник, например, внутриаартериального тромболизиса.

Технической целью процедуры тромбэктомии должны быть ангиографические результаты — TICI 2b/3. Использование технических вспомогательных средств с целью реперфузии, включая внутриаартериальный тромболизис, может применяться для достижения этих ангиографических результатов, если они использованы в течение 6 часов от момента развития инсульта [1, 2, 12].

Механическая тромбоэмболизэкстракция в 6–24-часовом «терапевтическом окне»

Результаты исследований DAWN и DEFUSE3 открыли новую эру реперфузионной терапии у больных ишемическим инсультом. В настоящее время «терапевтическое окно» для выполнения тромбоэкстракции из церебральной артерии расширено до 24 ч. В основе лежит принцип несоответствия (mismatch), между зоной некроза и зоной «ишемической полутени». В случае если зона пенумбры значительно превосходит по своим размерам область некроза, выполнение тромбоэкстракции существенно повышает шансы пациента на благоприятный исход. Соответственно, у пациентов, находящихся в 6–24-часовом «терапевтическом окне», у которых рассматривается проведение тромбоэкстракции, должна быть выполнена КТ/МРТ в перфузионном режиме [1, 2, 13, 14].

У пациентов с острым ИИ в течение 6–16 часов от дебюта заболевания, у которых имеется окклюзия крупного сосуда в системе передней циркуляции и которые соответствуют критериям включения в исследования DAWN или DEFUSE3, рекомендуется использовать механическую тромбэктомию [1, 2, 13, 14]. Критерии включения в исследования DAWN или DEFUSE3 представлены в таблицах 1 и 2, соответственно.

У некоторых пациентов с острым ИИ в течение 6–24 часов от дебюта заболевания, у которых имеется окклюзия крупного сосуда в системе передней циркуляции и которые соответствует критериям включения в и исследование DAWN, рекомендуется использовать механическую тромбэктомию [1, 2, 13, 14].

Таблица 1. Критерии включения в исследование DAWN (6–24-часовое «терапевтическое окно»)

- Окклюзия ВСА или проксимального (M1) сегмента средней мозговой артерии
- Значительное несоответствие между объемом очага инфаркта и тяжестью неврологического дефицита
- Для лиц 80 лет и старше: по шкале NIHSS – 10 баллов и более и объем очага инфаркта менее 21 мл
- Для лиц моложе 80 лет: по шкале NIHSS – 10 баллов и более и объем очага инфаркта менее 31 мл
- Для лиц моложе 80 лет: по шкале NIHSS – 20 баллов и более и объем очага инфаркта от 31 мл до 51 мл

Таблица 2. Критерии включения в исследование DEFUSE3 (6–16-часовое «терапевтическое окно»)

- Окклюзия ВСА или проксимального (M1) сегмента средней мозговой артерии
- Возраст 18–90 лет
- NIHSS ≥ 6
- Исходный объем инфаркта в веществе головного мозга (зона некроза) менее 70 мл
- Отношение объема зоны «ишемической полутени» к объему инфаркта в веществе головного мозга (зоне некроза) $\geq 1,8$ (зона пенумбры более чем в 1,8 раз больше зоны некроза)
- Объем зоны «ишемической полутени» ≥ 15 мл
- Минимальная предшествующая инсульту инвалидизация (mRS0–2)

Нейропротекция

Исследование ESCAPE-NA1 (рандомизированное многоцентровое слепое плацебоконтролируемое) — проведено для определения безопасности и эффективности нейропротектора NA-1 в снижении степени инвалидизации пациентов с обширным ишемическим инсультом в острейшем периоде, отобранных для эндоваскулярной ревазуляризации. Исследование проводилось в период с марта 2017 г. по август 2019 г. и включало 1105 пациентов. Из них 549 человек получали неринетид, а 556 — плацебо. Критериями включения явились: окклюзия внутренней сонной артерии, M1 или M1 + ВСА; по шкале ASPECTS > 4 . Используемая дозировка препарата — 2,6 мг/кг в/в. Результаты исследования продемонстрировали преимущества препарата: в группе пациентов получавших неринетид 59% достигли mRS0–2 по сравнению с 50% в группе плацебо; NNT

10; отмечено снижение абсолютного риска на 7,5% в 3/12 смертности у тех, кто получил неринетид; TICI 2b-3 достижим у 87% пациентов (очень высокий по сравнению с HERMES / DAWN / DEFUSE-3), доказана безопасность препарата [15].

Еще одним нейропротектором зарекомендовавшим себя в клинической практике является цитиколин (цераксон). Цитиколин включен в российские и международные рекомендации по инсульту. Новейший метаанализ рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавший 4436 пациентов, получавших цитиколин (250–2000 мг/сут внутрь или в/в 10 дней — 6 недель) подтверждает эффективность применения цитиколина при лечении острого ишемического инсульта с ОШ = 1,56 (1,02–2,16). Применение данного препарата в 1,3 раза (на 30%) увеличивает шансы на восстановление после инсульта у пациентов, не получавших тромболизис, при использовании в первые 24 часа цитиколина в дозе 2 г/сутки в течение 6 недель — ОШ = 1,30, 95% ДИ 1,01–1,68 [16, 17].

Заключение

Мировой клинический опыт доказал эффективность методов реканализации (тромболизис, тромбоэкстракция) у больных ишемическим инсультом. Необходимо помнить, что реканализация церебральных артерий у пациентов с ишемическим инсультом является времязависимой процедурой, чем раньше будет «открыта» окклюзированная артерия, тем выше шансы у пациента на благоприятный функциональный исход.

Литература

1. О.И. Виноградов, А. Н. Кузнецов. Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика ишемического инсульта. Карманный справочник. стр. 77–95. Москва, 2019
2. William J. Powers, MD, FAHA, Chair; Alejandro A. Rabinstein, MD, FAHA, Vice Chair; et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. 2018; 18–30
3. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke.2013; 44: 870–947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a
4. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, et al.; on behalf of the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. Stroke. 2016;47: 2373–2379. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013644.
5. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke.2015; 46:3020–3035. doi: 10.1161/STR.0000000000000074
6. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al.; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. JAMA. 2016;316: 1279–1288. doi: 10.1001/jama.2016.13647.
7. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al.; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372: 2296–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
8. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, et al.; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med. 2015; 372:2285–2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.

9. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, et al.; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372: 1019–1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
10. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N et al.; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372: 1009–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
11. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, et al.; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372: 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
12. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, Chaudhry ZA, Issa MA, Fugate JE, Linfante I, et al.; for the Cerebral Angiographic Revascularization Grading Collaborators. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke.*2013; 44:2509–2512. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001990.
13. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct [published online ahead of print November 11, 2017]. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1706442. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1706442>.
14. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al.; on behalf of the DEFUSE3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6–16 hours. *N Engl J Med.*In press.
15. Safety and Efficacy of NA-1 in Subjects Undergoing Endovascular Thrombectomy for Stroke (ESCAPE-NA1). *ClinicalTrials.gov Identifier:* NCT02930018
16. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol.* 2011;52 (suppl 2):1–62
17. Davalos A, Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010. *Stroke.* 2011;42(suppl 1):36–39.



С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ИНСУЛЬТА И ДО ПЕРВОГО ТАНЦА

Восстановление движения и речи у пациентов после инсульта:¹⁻⁴

- ✓ Способствует образованию новых нейронных связей⁵
- ✓ Участвует в формировании новых микрососудов в зоне ишемии⁶



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 принимают внутривенно, внутримышечно, внутрь. **Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (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: аллергические реакции, головная боль, головноекружение, 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. **Полная информация содержится в инструкции по применению.**

1. Hazama T, et al. Intern J Neuroscience. 1980; 11:211-225. 2. Secades JJ, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016; 25 (8): 1984-96. 3. Alvarez-Sabin J, et al. Cerebrovasc Dis. 2013; 35: 146-154. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Цераксон® от 31.12.2010. 5. Stroke 2012;43(7):1931-1940. 6. Gutierrez-Fernandez M et al. Neurochemistry International 2012;60:310-317.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Октябрь 2020 г.

RU/CIT/0519/0023



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



ФЕНОМЕН «РЕЗИЛИЕНСА» ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

И. Н. Самарцев, С. А. Живолупов

ФГБ ВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Ядром клинической картины хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК) является сочетание 3 клинических синдромов: снижение когнитивных функций, нарушение равновесия и аффективные расстройства, в разной степени выраженности наблюдающихся у конкретных индивидуумов [1]. Идентификация органических изменений в головном мозге пациентов ХНМК стала одним из наиболее важных достижений методики магнитно-резонансной томографии (МРТ) после ее внедрения в широкую клиническую практику. Например, связанное с возрастом снижение памяти на текущие события оказалось ассоциированным с атрофией гиппокампа, в то время как нарушения исполнительных функций — с феноменом, получившим название «болезнь малых сосудов» (БМС) [2].

Однако, следует отметить, что зачастую в клинической практике наблюдается поразительное несоответствие между степенью атрофии головного мозга или выраженностью проявлений БМС у отдельных пациентов, имеющих сходный паттерн когнитивных расстройств. Или, что еще более удивительно, отсутствие каких-либо значимых клинических проявлений у больных с выраженными изменениями в головном мозге по данным МРТ.

Эти обстоятельства заставляют специалистов, занимающихся данной проблемой, обратить свое внимание не только на исследования патогенетических механизмов, ответственных за возникновение и аккумуляцию очагов поражения головного мозга у пациентов с ХНМК, но и на изучение феномена «резилиенса» головного мозга («brain resilience», РГМ), под которым понимают способность мозговой ткани компенсировать определённую степень повреждений до развития манифестной клинической симптоматики. Уточнение интимных механизмов, ответственных за формирование РГМ, позволит открыть широкие перспективы в терапии пациентов с начальной стадией ХНМК, у которых появится перспектива значительно увеличить период бессимптомного течения заболевания. Кроме того, если посмотреть на концепцию патогенеза ХНМК через призму феномена РГМ, становится очевидным, что не количество факторов риска или патологических очагов в головном мозге *per se*, а их эффект на РГМ у конкретного пациента определяют выраженность и время возникновения клинической симптоматики.

В настоящее время принято разделять РГМ на 2 основные части: структурный РГМ — значимые различия в объеме мозговой ткани, выявляемые

между отдельными индивидуумами, что оказывает влияние на риски развития и прогрессирования ХНМК, — и функциональный РГМ — диссоциация между числом и силой функциональных связей между различными участками головного мозга, наблюдающиеся в популяции [3]. Кроме того, в последние время рядом специалистов выделяют отдельный вариант РГМ — васкулярный [4].

Структурный РГМ

В 1988 году группа исследователей под руководством R. Katzman [5] опубликовала результаты работы, в которой была предпринята попытка соотнести клинические проявления и патологоанатомические находки у пациентов с когнитивными нарушениями. Авторы описали выраженные изменения в секционном материале головного мозга у ряда больных, которые при жизни не имели каких-либо значимых когнитивных расстройств. В дальнейшем исследователи выяснили, что эта категория пациентов отличалась большим весом головного мозга и количеством нейронов, что позволило сделать предположение о том, что величина объема мозговой ткани может быть ассоциирована с риском развития клинических проявлений нейродегенеративных заболеваний через «механизм структурного резерва» [5]. В дальнейшем было проведено большое количество исследований, результаты которых во многом подтвердили концепцию структурного РГМ. Так, в работе J. A. Mortimer и соавт. (2003) [6] были получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи между окружностью головы, объемом головного мозга и вероятностью возникновения сосудистой деменции. А в исследовании, проведенном E. Smith (2008) [7], было установлено, что у пациентов с БМС и перивентрикулярным лейкоареозом риск развития деменции значимо ниже в том случае, если у них отсутствуют МР-признаки атрофии коры головного мозга. Кроме того, в докладе Lancet Commission от 2020 г. по предотвращению и терапии деменции [8] были указаны 3 новых модифицированных факторов риска развития когнитивных нарушений. Одним из них является повторная легкая черепно-мозговая травма в анамнезе, при которой как раз также наблюдается уменьшение объема вещества головного мозга и, соответственно, снижение структурного резилиенса [9].

Функциональный РГМ

Анализ результатов эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что интеллектуальный род занятий на протяжении всей жизни или высокий когнитивный резерв (уровень IQ или наличие высшего образования) обеспечивают определенного рода нейропротекцию относительно изменений головного мозга, связанных с возрастом — феномен получивший название «use it or lose it» («используй свой головной мозг или потеряешь его») [10, 11]. Это в особенности справедливо в свете риска развития когнитивных нарушений у пациентов с ХНМК. В ряде работ было показано, что высокий когнитив-

ный резерв ассоциирован с лучшими показателями результатов нейропсихологического тестирования, точностью выполнения заданий и скоростью принятия решений независимо от выраженности лейкоареоза у пациентов с сосудистыми факторами риска [12]. Любопытно, что согласно последним исследованиям, основной «фундамент» когнитивного резерва закладывается в возрасте до 20 лет, что свидетельствует о важности дошкольного и школьного обучения [13]. Предполагается, что активная интеллектуальная и физическая нагрузка в течение жизни позволяет увеличить количество нейрональных связей между различными участками головного мозга, создав, таким образом, резерв функционально активных нейрональных сетей на случай повреждения части из них. В работе J. Steffener и соавт. (2009) с применением методики фМРТ была продемонстрирована взаимосвязь между уменьшением объема серого вещества в области первичных нейрональных центров, ответственных за реализацию тех или иных функций, и увеличением функциональной активности в дополнительных центрах головного мозга, связанных с выполнением тех же функций (т.н. «компенсаторная активация» или концепция «less wiring, more firing» — «меньше связей, но большая активность») [14]. Поражение нейрональных центров и разрыв функциональных связей между ними является основной развития клинической симптоматики у всех пациентов с ХНМК, при этом компенсаторная активация дополнительных нейрональных ансамблей, использование альтернативных комиссуральных связей, синапсов, составляющих фундамент функционального РГМ, лежат в основе возникающих адаптационных нейропластических изменений у пациентов с данной патологией. Важным практическим звеном, обеспечивающим создание функциональный РГМ, является нормальная экспрессия мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)) — мультифункционального белка, ответственного, в том числе, за модуляцию нейрональной активности и усиления синаптических связей между нейронами [15]. Снижение экспрессии BDNF наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях, в пожилом возрасте, в то время как процесс обучения новым навыкам, молодой возраст ассоциированы с высоким уровнем продукции этого нейротрофического протеина [16]. В исследование ЭДЕЛЬВЕЙС (2018) было доказано, что уровень синтеза BDNF может быть амплифицирован с помощью физических упражнений и фармакологически — с применением препарата винпоцетин (Кавинтон) в суточной дозе 30 мг [17]. При этом наблюдалась чёткая корреляция между повышением концентрацией BDNF в плазме крови и улучшением когнитивных функции, а также равновесия у пациентов с ХНМК на фоне приема винпоцетина не менее 2 месяцев (максимальный эффект после 5 месяцев).

Васкулярный РГМ

В основе формирования васкулярного РГМ лежит предположение о том, что развитая сеть коллатерального кровообращения в стратегически важных участках головного мозга таких как, например, гиппокамп, таламус, ряд корковых областей, позволяет сохранить большее количество нейронов и их связей у пациентов с сосудистыми факторами риска. В 2019 году Perosa и соавт. представили данные собственного исследования, в котором оценивалась возможная взаимосвязь между паттерном васкуляризации гиппокампа и снижением когнитивных функций у пациентов с БМС [18]. Оказалось, что у пациентов, имеющих двойное кровоснабжение области гиппокампа — из задней мозговой и передней хороидалной артерии — по сравнению с больными, у которых это зона имела только один источник кровоснабжения, — заднюю мозговую артерию — наблюдалась меньшая степень атрофии гиппокампа, а также лучшие результаты нейропсихологического тестирования. Эти данные позволяют предположить, что применение фармакологических средств, оказывающих достоверное влияние на реологию крови, а также препятствующих патологическому ремоделированию сосудов, например, винпоцетин (Кавинтон) [19, 20] могут увеличить резерв васкулярного РГМ у пациентов с ХНМК.

Заключение

У пациентов с цереброваскулярной патологией или находящихся под воздействием актуальных факторов риска развития ХНМК в головном мозге наблюдаются два взаимопротивоположных процесса. С одной стороны, прогрессивное поражение сосудистого русла и мозговой ткани, а с другой — регенерация и перестройка нейрональных центров, а также их связей — нейропластичность. Успешность «борьбы» этих двух процессов во временном континууме определяется степенью РГМ, который, в свою очередь, является во многом генетически детерминированным, но может быть расширен с помощью модификации образа жизни, а также при использовании ряда фармакологических средств.

Литература

1. Самарцев И.Н. Патогенетическая реконструкция головокружения при дисциркуляторной энцефалопатии как основа формирования эффективной терапевтической стратегии // И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов, И.В. Красаков, Ю.С. Бутакова / Клиническая фармакология и терапия.— 2018.— № 1.— С.
2. Ter Telgte, A. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective // A. Ter Telgte, E. van Leijsen, K. Wiegertjes, C. Klijn, A. Tuladhar, F. de Leeuw / *Nat. Rev. Neurol.*— 2018.— Vol. 14 (7).— P. 387–398.
3. Stern, Y. Cognitive reserve // Y. Stern / *Neuropsychologia.*— 2009.— Vol. 47.— P. 2015–2028.
4. Perosa V. Hippocampal vascular reserve associated with cognitive performance and hippocampal volume // V. Perosa, A. Priester, G. Ziegler, A. Cardenas-Blanco, L. Dobisch, M. Spallazzi / *Brain.*— 2020.— Vol. 143.— P. 622–34.
5. Katzman, R. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques // R. Katzman, R. Terry, R. DeTeresa, T. Brown, P. Davies, P. Fuld, X. Renbing, A. Peck / *Ann Neurol.*— 1988.— Vol. 23(2).— P. 138–44.
6. Mortimer, J. Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study // J. Mortimer, D. Snowdon, W. Markesbery // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*— 2003.— Vol. 25.— P. 671–679.
7. Smith, E. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia // E. Smith / *Arch. Neurol.*— 2008.— Vol. 65.— P. 94–100.
8. Livingston, G. et al. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission // G. Livingston, H. Jonathan, A. Sommerlad, D. Ames, C. Ballard, S. Banerjee, C. Brayne, A. Burns, J. Cohen-Mansfield, S. Costafreda, A. Dias, N. Fox, L. Gitlin, R. Howard, H. Kales, M. Kivimäki, E. Larson, A. Ogunniyi, N. Mukadam / *The Lancet.*— 2020.— Vol. 396. Doi 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
9. McKee, A., Daneshvar DH, Alvarez VE, Stein TD. The neuropathology of sport // A. McKee, D. Daneshvar, V. Alvarez, T. Stein / *Acta Neuropathol.*— 2014.— Vol. 127(1).— P. 29–51.
10. Pinter, D. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction // D. Pinter, C. Enzinger, F. Fazekas / *J. Neurol.*— 2015.— Vol. 262.— P. 2411–2419.
11. Barulli, D. & Stern, Y. Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve // D. Barulli, Y. Stern / *Trends Cogn. Sci.*— 2013.— Vol. 17.— P. 502–509.

12. Jokinen, H. Cognitive reserve moderates long-term cognitive and functional outcome in cerebral small vessel disease // H. Jokinen/ J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2016.— Vol. 87.— P. 1296–1302.
13. Kremen, W. Beck A, Elman JA. Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition // W. Kremen, A. Beck, J. Elman / Proc Natl Acad Sci USA — 2019.— Vol. 116.— P. 2021–26.
14. Steffener, J., The impact of age- related changes on working memory functional activity // J. Steffener, A. Brickman, B. Rakitin, Y. Gazes, Y. Stern / Brain Imag. Behav.— 2009.— Vol. 3.— P. 142–153.
15. Wu, G. Understanding resilience // G. Wu, A. Feder, H. Cohen, J.J. Kim, S. Calderon, D.S. Charney, A.A. Mathé / Front. Behav. Neurosci.— 2013.— Vol. 7.— P. 10.
16. Lu, Y. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? // Lu, K. Christian, B. Lu / Neurobiol. Learn. Mem.— 2008.— Vol. 89.— P. 312–323.
17. Самарцев И. Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС) // И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов, Ю.С. Бутакова, М.В. Морозова, И.Н. Барсуков / Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.— 2019.— № 11(1).— С. 36–47.
18. Perosa, V. Hippocampal vascular reserve associated with cognitive performance and hippocampal volume // V, Perosa, A. Priester, G. Ziegler, A. Cardenas-Blanco, L. Dobisch, M. Spallazzi / Brain.— 2020.— Vol. 143.— P. 622–34.
19. Kuzuya, F. Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability // F. Kuzuya / Ther Hung.— 1985.— Vol. 33(1).— P. 22–34.
20. Bautista Niño, P.K., Durik M., Danser A. H.J., de Vries R., Musterd-Bhaggoe U.M., Meima M. E., Kavousi M., Ghanbari M., Hoeijmakers J. H., O'Donnell C. J. Phosphodiesterase 1 regulation is a key mechanism in vascular aging // P.K. Bautista Niño, M. Durik, A. Danser, R. de Vries, U. Musterd-Bhaggoe, M. Meima, M. Kavousi, M. Ghanbari, J. Hoeijmakers, C. O'Donnell / Clin. Sci.— 2015.— Vol. 129.— P. 1061–1075.

ВИНПОЦЕТИН®
Кавинтон
Форме

память поколения в ваших РУКАХ

Избирательное воздействие на сосуды головного мозга –

УСТРАНЯЕТ СПАЗМ И УЛУЧШАЕТ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ

ишемизированных участков¹



30 мг в сутки Кавинтона Форте улучшает когнитивные функции пациентов с артериальной гипертонией по шкале MMSE²

 **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 «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

1. Инструкция по препарату.
2. Чуканова Е.И. «Неврология и психиатрия», 12, 2010

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: ПРОЦЕССЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛЬНО-СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е. В. Екушева^{1,2}

¹ — Академия постдипломного образования ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Ишемический инсульт (ИИ) по-прежнему является одной из ведущих причин заболеваемости, стойкой утраты трудоспособности в России и занимает второе место в структуре общей смертности и первое место среди причин первичной инвалидности [1, 2], обусловленной резидуальным неврологическим дефектом у большей части пациентов, в частности, к концу острого периода инсульта двигательные нарушения выявляются у 81,2% выживших больных [3]. Несмотря на то, что в ряде случаев возможно полное восстановление неврологического дефицита, примерно у 2/3 пациентов отмечаются остаточные явления перенесенного инсульта различной степени выраженности и характера, приводящие к стойкой инвалидизации [4]. Так, от 25 до 74% больных среди 50 миллионов выживших после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) во всем мире требуют или частичной помощи, или остаются полностью зависимы от постороннего ухода [5]; а у 25–50% пациентов даже после своевременных и адекватно проведенных реабилитационных мероприятий наблюдается умеренная или выраженная инвалидизация [6]. Около 30% больных через полгода после нарушения мозгового кровообращения и в дальнейшем не в состоянии ходить без посторонней помощи [6].

Важное значение при ведении пациентов после инсульта имеют правильно спланированные реабилитационные мероприятия. Они могут быть эффективны в разной степени у 80% больных после ОНМК, у 10% отмечается полное спонтанное восстановление нарушенных функций, и только у 10% реабилитационные мероприятия бесперспективны [4]. Концепция нейропластичности играет ключевую роль в реабилитации больных с неврологическими заболеваниями. Разнообразные методы и технологии восстановительного лечения основаны на знаниях о механизмах и процессах пластической перестройки [7–10]. Экспериментальные, нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования последних лет позволили постулировать один из важных принципов биологического феномена нейропластичности, который заключается в способности различных отделов ЦНС к реорганизации как за счет структурных изменений вещества мозга, в том

числе качественных и количественных нейрональных перестроек, так и за счет функциональных систем ЦНС, изменения нейрональных связей и глиальных элементов, а также развитию новых сенсомоторных путей и интеграций в ЦНС в процессе восстановления [4, 6, 11, 12]. Это явилось основой для разработки реабилитационных стратегий у пациентов с заболеваниями ЦНС, поскольку возникновение, существование и эффективное использование нейрональных связей напрямую зависит от их функциональной активности [7, 9, 10, 13].

Процессы нейропластичности в ЦНС происходят на разных уровнях (молекулярном, клеточном, синаптическом и анатомическом с вовлечением больших групп нейронов) в корковых и подкорковых структурах [6, 13]. Отмечается вовлечение областей мозга, не задействованных до его повреждения или участвующих в меньшей степени в выполнении данной функции, и реорганизация направлена на замещение поврежденных областей или тех, с которыми нарушено сообщение [4, 14, 15, 16, 17]. В основе изменения интактного вещества мозга на церебральном уровне рассматриваются такие процессы как, дисбаланс возбуждения и торможения, деафферентация, кроме того, наблюдается клинические «звучание» ранее неиспользуемых латентных связей и/или образование новых [6, 18].

Разные отделы ЦНС обладают неодинаковым нейропластическим потенциалом. Наибольший адаптационный ресурс отмечается в коре головного мозга [6]. Это связано с многообразием составляющих ее клеточных элементов и их связей и церебральных путей, а также эффективным функционированием в связи с наличием параллельных, реципрокных связей и зон перекрытия, что позволяет использовать и/или формировать дополнительные пути и способы передачи сигнала [6, 13]. Паттерн активации мозга каждого пациента в определенный момент отражает состояние функциональной реорганизации двигательных нейрональных сетей [19]. В частности, при выполнении определенного задания возникает гиперактивация участков физиологической нейрональной системы, что обусловлено вовлечением существующих, но неактивных элементов сетей, а при повреждении — активация «необычных» областей для компенсации функции пострадавших структур [4, 13, 15]. Описанные процессы возможны благодаря определенной полифункциональности и, в том числе, полисенсорной функции нейронов ЦНС, способных воспринимать афферентные стимулы различных модальностей, а также вследствие аксонального роста с формированием новых синапсов и увеличения активности новых участков нейрональной сети [8, 10, 18]. Показано, что восстановление нарушенных функций у человека происходит не только вследствие реорганизации нейрональных сетей в структурно и функционально неповрежденных областях головного мозга, но и при увеличении эффективности функционирования сохранившихся структур и активном использовании альтернативных нисходящих трактов [6, 13, 16, 20].

Активное изучение механизмов, лежащих в основе пластических изменений в нервной системе, как и компенсаторных процессов в ЦНС после нарушения

мозгового кровообращения с целью создания новых технологий и терапевтических стратегий, способствовали существенному улучшению эффективности реабилитационных мероприятий у этой категории больных. При этом использование нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследования позволяет прицельно изучать процессы реорганизации и пластические изменения в ЦНС, клинически сопровождающиеся функциональным улучшением [1, 3, 14]. Вместе с тем, не ясно, насколько полно использован имеющийся потенциал нервной системы для компенсации существующего дефекта; какие механизмы лежат в основе данного процесса, и как можно повысить эффективность нейрореабилитационных мероприятий [12, 13, 20]. Все это определяет высокую актуальность, социально-экономическую значимость и необходимость дальнейшего всестороннего изучения проблемы функционального восстановления у пациентов после инсульта для определения методологии, оптимизации и повышения эффективности терапевтических стратегий у этой категории больных.

Важная роль в реабилитации пациентов после инсульта отводится нейрцитопротекции, иными словами — любой стратегии или их комбинации, предотвращающей, препятствующей и/или замедляющей повреждение нейрональных структур и связей головного мозга, способствующих морфологическому, метаболическому и функциональному восстановлению церебральных нейронов и их окружения. Безусловно, из всех нейропротективных стратегий медикаментозные подходы наиболее изучены и разработаны. Интегративная терапия с применением лекарственных средств с плейотропными нейропротективными свойствами имеет доказанную эффективность и безопасность [21]. Важно заметить, что применение препаратов, обладающих нейротрофическими, антиоксидантными и нейрогенеративными эффектами, патогенетически обосновано на всех этапах восстановительного лечения после нарушения мозгового кровообращения [22].

Одним из таких препаратов является цитофлавин, неоднократно продемонстрировавший в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях высокую клиническую эффективность, безопасность и повышение позитивного исхода заболевания [21, 23, 24, 25]. Входящие в состав препарата два метаболита (янтарная кислота и инозин) и два кофермента-витамина (рибофлавин и никотинамид) обладают односторонним и взаимопотенцирующим действием на разные энергосинтезирующие системы через различные рецепторные, ферментные и медиаторные системы [23]. Действие препарат направлено на активацию прежде всего тех систем, функционирование которых страдает в условиях ишемии и гипоксии в первую очередь [24], и таким образом вектор влияния направлен на основные механизмы повреждения мозга.

В исследованиях с клинико-нейровизуализационным сопоставлением у пациентов в остром периоде ИИ было продемонстрировано достоверное поло-

жительное влияние цитофлавина на область морфологических изменений с тенденцией к более полному сохранению вещества головного мозга у этих больных, что приводило к регрессу неврологического дефицита и увеличению способности к самообслуживанию [23]. Поскольку до сих пор нет единодушного мнения клиницистов об эффективности и целесообразности применения нейропротективных препаратов из имеющегося арсенала лекарственных средств, дальнейшие клинические и инструментальные исследования в этой области представляются актуальными и перспективными.

Целью открытого рандомизированного контрольно-сравнительного клинико-нейрофизиологического исследования явилась оценка влияния цитофлавина на степень функционального восстановления пациентов при включении его в комплексную терапию в раннем и позднем восстановительных периодах ишемического инсульта.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 60 пациентов после ИИ в бассейнах правой или левой средней мозговой артерии. Средний возраст составил $57,5 \pm 6,3$ года. Длительность заболевания — от 3 месяцев до 12 месяцев (в среднем $5,6 \pm 2,2$ месяца). Диагноз был верифицирован с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, размер очага ИИ составлял от 1 до 3 см. Критериями включения пациентов в исследование были: первичный ИИ в бассейне средней мозговой артерии, единичный значимый очаг инфаркта, размер которого не превышал 3 см, давность инсульта 3–12 месяцев, возраст исследуемых от 18 до 70 лет и наличие двигательных нарушений. Критериями невключения пациентов в исследование были: повышенная чувствительность к цитофлавному или к одному из составляющих его активных веществ, приём других препаратов, обладающих антиоксидантными, антигипоксическими или иными метаболическими и ноотропными эффектами, синдром неглекта, выраженные речевые, когнитивные и двигательные нарушений (до степени плегии и невозможности сидеть), психические, онкологические или метаболические заболевания, алкоголизм, наркомания, тяжелые, декомпенсирующие или нестабильные соматические болезни или иные состояния, угрожающие жизни или ухудшающие прогноз пациента, беременность, период лактации и наличие противопоказаний к проведению транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Также в исследовании приняли участие 35 здоровых человек без какой-либо неврологической патологии, сопоставимых по возрасту с группой пациентов с ИИ (средний возраст — $51,3 \pm 5,2$ года). Все исследуемые были правшами (тестирование проводилось с помощью Эдинбургского опросника [20]).

Для объективизации степени выраженности клинических симптомов применяли оригинальную анкету, шкалы NIHSS и Рэнкина для оценки выраженности двигательных нарушений; модифицированную Ноттингемскую шкалу для ана-

лиза сенсорных нарушений; индекс Бартел для оценки степени функциональной независимости и повседневной активности. Нейрофизиологические методы исследования использовали для оценки функционального состояния афферентных и эфферентных систем. Они включали ТМС с фасилитацией вызванных моторных ответов (ВМО) для определения скорости проведения по кортикоспинальному тракту (время центрального моторного проведения — ВЦМП) и порога ВМО в покое и в тесте с фасилитацией ВМО; и коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) для оценки активности нейронов соматосенсорной системы (латентные периоды N9, N20, P25 и N22, P37, N45 компонентов) и оценки скорости афферентного проведения (центральное время проведения (ЦВП) ЦВП N20 — P37 и ЦВП N22 — P37. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10 for Windows. Достоверность различий определяли с помощью параметрических и непараметрических методов статистики с использованием критериев Стьюдента и Уилкоксона — Манна — Уитни, соответственно. За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$.

Рандомизация пациентов проводилась методом случайных конвертов в соответствии со строго определенными критериями, включающими средний возраст, длительность заболевания, патогенетический подтип инсульта, локализацию и размеры ишемического очага и выраженность неврологического дефицита в период отбора. В итоге больные, соответствующие критериям включения, были разделены на две группы. Пациенты 1-й или основной группы (30 человек, 17 женщин и 13 мужчин, средний возраст — $58,3 \pm 7,2$ года) получали в составе базисной терапии цитофлавин по схеме: первые 10 дней внутривенно по 10 мл препарата на 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия 1 раз в день, затем в течение 25 дней перорально по 2 таблетки 2 раза в день. Пациенты 2-й или контрольной группы (30 человек, 12 женщин и 18 мужчин, средний возраст — $56,7 \pm 6,4$ года), получали только медикаментозную терапию согласно стандартам оказания медицинской помощи при ИИ в течение 35 дней. Всем больным проводилось клиничко-нейрофизиологическое исследование до и после курса лечения. Здоровые испытуемые однократно обследовались с помощью ТМС и коротколатентных ССВП. Исследование было одобрено Локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 4 от 17.01.2018). Все участники подписали протокол информированного согласия в соответствии с требованиями Хельсинской декларации.

Результаты исследования

У всех больных после ИИ на обеих сторонах тела была проанализирована представленность наиболее часто встречающихся симптомов двигательного

и сенсорного дефицита до и после курса лечения; при этом учитывались лишь наиболее значимые на наш взгляд клинические симптомы (таб. 1–2).

Таблица 1. Представленность симптомов двигательного дефицита у пациентов после ИИ на стороне гемипареза до и после курса терапии

Симптомы двигательного дефицита на стороне гемипареза		Пациенты после инсульта			
		Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
парез в руках	проксимально	63,3%	40,0%*□	66,7%	53,3%•
	дистально	100,0%	80,0%*□	100,0%	93,3%
парез в ногах	проксимально	56,7%	33,3%*□	53,3%	46,7%
	дистально	66,7%	53,3%*	70,0%	63,3%
спастичность в руках	проксимально	56,7%	43,3%*	53,3%	50,0%
	дистально	66,7%	60,0%	66,7%	63,3%
спастичность в ногах	проксимально	43,3%	26,7%*□	46,7%	40,0%
	дистально	56,7%	36,7%*□	53,3%	50,0%
патологические рефлексы в ногах	рефлекс Бабинского	70,0%	56,7%*	66,7%	60,0%
	другие патологические рефлексы	30,0%	30,0%	33,3%	30,0%
симптом Вендеровича		66,7%	43,3%*□	66,7%	56,7%•
защитные рефлексы		20,0%	6,7%*	16,7%	6,7%•
рефлекс приводящих мышц		33,7%	16,7%*□	36,7%	30,0%
клонусы		23,3%	16,7%	23,3%	20,0%
синкинезия большого пальца		60,0%	26,7%*□	63,3%	46,7%•
синкинезии в ногах		43,3%	20,0%*□	40,0%	33,3%

* — достоверные различия между показателями пациентов основной группы до и после курса лечения ($p < 0,05$); • — достоверные различия между показателями пациентов контрольной группы до и после курса лечения ($p < 0,05$); □ — достоверные различия между показателями пациентов выделенных групп после курса лечения ($p < 0,05$)

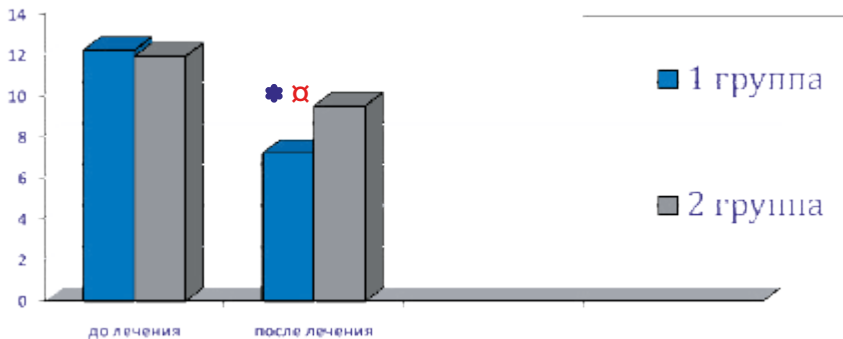
Таблица 2. Представленность симптомов двигательного дефицита у пациентов после ИИ на ипсилатеральной очагу поражения стороне до и после курса терапии

Симптомы двигательного дефицита на стороне гемипареза		Пациенты после инсульта			
		Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
парез в руках	дистально	16,7%	3,3%*	16,7%	10,0%
парез в ногах	проксимально	6,7%	–	3,3%	3,3%
	дистально	13,3%	3,3%*	10,0%	6,7%
спастичность в руках	дистально	6,7%	3,3%	3,3%	3,3%
патологические сгибательные рефлекс-сы в ногах		13,3%	6,7%	10,0%	6,7%
симптом Вендеровича		16,7%	3,3%*	16,7%	13,3%
рефлекс приводящих мышц		13,3%	6,7%	13,3%	13,3%
синкинезия большого пальца		16,7%	3,3%*	13,3%	6,7%
синкинезии в ногах		13,3%	3,3%*	16,7%	10,0%

* — достоверные различия между показателями пациентов основной группы до и после курса лечения ($p < 0,05$)

Сравнительный клинический анализ пациентов выделенных групп после прохождения курса терапии показал у больных основной группы достоверно менее выраженные симптомы пареза на обеих сторонах тела (таб. 1–2), спастичности и патологических знаков на стороне гемипареза по сравнению с исследуемыми в контрольной группе (таб. 1). Кроме того, у пациентов основной группы после проведенного 35 дневного курса лечения отмечалось достоверное улучшение статолокомоторных и поструральных функций по сравнению с больными контрольной группы.

У пациентов основной группы после проведенного курса лечения отмечалось достоверное уменьшение выраженности неврологического дефицита согласно шкале NIHSS: до лечения $12,3 \pm 6,3$ балла и после — $7,4 \pm 3,2$ балла по сравнению с аналогичными данными больных контрольной группы — $11,9 \pm 4,7$ балла и $9,5 \pm 4,3$ балла соответственно (рис. 1). Следует отметить, что у больных основной группы менее выраженные симптомы пареза в верхних конечностях и улучшение статолокомоторных функций коррелировали с показателями шкалы NIHSS: $r = 0,42$, $p < 0,05$ и $r = 0,34$, $p < 0,05$ соответственно.



NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

*, * p < 0.05

Рис. 1. Выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS у пациентов после ИИ в выделенных группах до и после курса лечения
 * — достоверные различия между показателями пациентов основной группы до и после курса лечения ($p < 0,05$); * — достоверные различия между показателями пациентов выделенных групп после курса лечения ($p < 0,05$)

Разнообразные чувствительные нарушения наблюдались у многих пациентов (43,3% — 70,0%) после ИИ на стороне гемипареза (таб. 3), в меньшей степени эти расстройства обнаруживались на противоположной стороне тела (6,7–26,7%). Статистически значимые изменения представленности сенсорных нарушений после проведенного курса лечения отмечались в основной группе больных только на стороне гемипареза, и они относились к проприоцептивной чувствительности (таб. 3).

Таким образом, у пациентов после ИИ, получавших цитофлавин в составе комплексной терапии, наблюдалась существенная редукция сенсомоторных нарушений, при этом большая положительная динамика отмечалась в отношении двигательного дефицита.

Таблица 3. Представленность симптомов сенсорного дефицита у пациентов после ИИ на стороне гемипареза до и после курса терапии

Симптомы сенсорного дефицита на стороне гемипареза	Пациенты после инсульта			
	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>нарушение поверхностной чувствительности</i>				
в руках	40,0%	26,7%*	43,3%	30,0%•
в ногах	50,0%	26,7%*	46,7%	30,0%•
<i>нарушение глубокой (проприоцептивной) чувствительности</i>				
в руках	56,7%	26,7%*□	53,3%	46,7%
в ногах	53,3%	26,7%*□	56,7%	43,3% •
<i>нарушение сложных видов чувствительности</i>				
нарушение стереогноза	70,0%	63,3%	66,7%	63,3%
<i>нарушение дискриминационного чувства</i>				
в руках	56,7%	53,3%	56,7%	50,0%
в ногах	56,7%	50,0%	53,3%	50,0%

* — достоверные различия между показателями пациентов основной группы до и после курса лечения ($p < 0,05$); • — достоверные различия между показателями пациентов контрольной группы до и после курса лечения ($p < 0,05$); □ — достоверные различия между показателями пациентов выделенных групп после курса лечения ($p < 0,05$)

Также у пациентов основной группы после прохождения курса терапии наблюдалось достоверно меньшее нарушение повседневной активности и функциональной независимости, оцененное по шкале Бартел до лечения $42,5 \pm 7,5$ балла и после курса терапии $68,3 \pm 6,2$ балла по сравнению с аналогичными данными $43,7 \pm 4,5$ балла и $52,8 \pm 5,7$ балла соответственно в контрольной группе.

Сравнительный нейрофизиологический анализ пациентов после ИИ в выделенных группах также продемонстрировал статистически значимые различия между ними после курса проведенной терапии. В таблицах 4 и 5 представлены усредненные данные ТМС и коротколатентных ССВП соответственно справа и слева у здоровых испытуемых и у больных после ИИ в основной и контрольных группах.

Таблица 4. Результаты исследования основных параметров ТМС у пациентов после ИИ до и после курса терапии ($M \pm \sigma$)

Параметры ТМС	Пациенты после инсульта				Здоровые испытуемые (n = 35)
	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Транскраниальная магнитная стимуляция на стороне гемипареза					
<i>верхние конечности</i>					
ВЦМП, мс	14,9 ± 3,5*	•9,2 ± 3,1*	15,1 ± 3,1*	14,2 ± 3,1*	7,8 ± 1,3
ВЦМП с фВМО, мс	12,3 ± 2,2*	•7,9 ± 2,2	11,8 ± 3,3*	11,2 ± 2,1*	7,2 ± 1,2
пороги ВМО,%	55,7 ± 7,2*	54,2 ± 7,2*	55,2 ± 6,1*	54,9 ± 6,3*	49,7 ± 6,6
пороги фВМО,%	52,6 ± 8,5 *	•46,1 ± 2,1	52,1 ± 7,1*	52,1 ± 7,3*	44,2 ± 5,1
<i>нижние конечности</i>					
ВЦМП, мс	23,2 ± 6,1*	•16,7 ± 5,1	22,8 ± 5,3*	20,9 ± 5,2*	15,3 ± 2,2
ВЦМП с фВМО, мс	19,5 ± 6,3*	•14,2 ± 5,2	19,3 ± 5,2*	18,7 ± 6,2*	13,2 ± 2,1
пороги ВМО,%	74,3 ± 7,1*	72,8 ± 8,2*	74,8 ± 8,4*	71,7 ± 7,2*	68,8 ± 8,2
пороги фВМО,%	64,3 ± 7,2*	63,5 ± 6,3*	63,9 ± 6,5*	62,5 ± 6,1*	55,7 ± 7,3

ВЦМП — время центрального моторного проведения, ВМО — вызванный моторный ответ, фВМО — вызванный моторный ответ в тесте с фасилитацией

* — достоверные отличия между показателями пациентов после ИИ и здоровыми испытуемыми ($p < 0,05$); • — достоверные различия между показателями пациентов выделенных групп после курса лечения ($p < 0,05$)

У пациентов основной группы после проведенной терапии наблюдались достоверно меньшие показатели ВЦМП при исследовании верхних и нижних конечностей с помощью ТМС (таб. 4) и ЦВП N9 — N20 и латентных периодов N20 и N30 при исследовании верхних конечностей с помощью коротколатентных ССВП (таб. 5), что свидетельствует об улучшении функциональной активности эфферентных и афферентных быстропроводящих трактов на стороне гемипареза после проведенной терапии у этих больных.

Следует отметить хорошую переносимость цитофлавина, сочетаемость с препаратами других классов, отсутствие каких-либо нежелательных явлений при его пероральном применении, только у 3 пациентов (10,0%) в самом начале использования препарата возникали побочные реакции в виде чувства жара (10,0%), покраснения лица и кистей (6,7%) и потливости (3,3%). Описанные

явления длились не более 15 минут и проходили самостоятельно, не требуя какой-либо дополнительной коррекции. Уменьшение последующей скорости парентерального введения препарата позволило избежать возникновения каких-либо нежелательных реакций у этих пациентов.

Таблица 5. Результаты исследования основных параметров коротколатентных ССВП у пациентов после ИИ до и после курса терапии (M ± σ)

Параметры ССВП	Пациенты после инсульта				Здоровые испытуемые (n = 35)
	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Соматосенсорные вызванные потенциалы на стороне гемипареза					
<i>верхние конечности</i>					
латентный период N9, мс	10,2 ± 1,2	10,2 ± 1,1	10,1 ± 1,1	10,2 ± 1,0	9,9 ± 0,9
латентный период N20, мс	23,1 ± 1,1*	20,5 ± 1,5•	22,9 ± 1,3*	22,3 ± 1,4*	19,7 ± 1,1
латентный период P25, мс	26,5 ± 1,2*	26,1 ± 1,4*	26,9 ± 1,4*	26,3 ± 1,2*	24,3 ± 1,1
латентный период N30, мс	35,1 ± 1,0*	□29,9 ± 0,8•	34,9 ± 1,3*	34,3 ± 1,2*	29,8 ± 0,5
ЦВП N9 — N20, мс	12,4 ± 1,1*	10,1 ± 1,1•	12,3 ± 0,3*	12,0 ± 1,0*	9,7 ± 0,5
<i>нижние конечности</i>					
латентный период N22, мс	22,0 ± 2,0	21,8 ± 1,3	21,9 ± 2,3	21,8 ± 1,2	21,7 ± 2,2
латентный период P37, мс	42,8 ± 3,2*	42,1 ± 2,7*	42,5 ± 3,5*	42,2 ± 2,6*	38,5 ± 3,1
латентный период N45, мс	49,5 ± 3,3*	49,1 ± 3,1*	50,2 ± 4,1*	49,7 ± 3,3*	45,9 ± 3,2
ЦВП N22 — P37, мс	21,3 ± 2,1*	20,1 ± 2,1*	21,8 ± 2,3*	21,1 ± 1,1*	16,7 ± 1,6

* — достоверные отличия между показателями пациентов после ИИ и здоровыми испытуемыми ($p < 0,05$); • — достоверные различия между показателями пациентов основной группы после курса лечения ($p < 0,05$); □ — достоверные различия между показателями пациентов выделенных групп после курса лечения ($p < 0,05$)

Заключение

Результаты открытого рандомизированного контрольно-сравнительного клинко-нейрофизиологического исследования показали, что применение цитофлавина в комплексной терапии пациентов в раннем и позднем восстановительных периодах ИИ приводит к достоверному снижению постинсультного дефицита, улучшению повседневной активности и бытовой независимости

пациентов и сопровождается достоверным улучшением функциональной активности эфферентной и афферентной проводящих систем.

В исследованиях с использованием ТМС и магнитно-резонансной трактографии было неоднократно продемонстрировано, что к факторам, определяющим эффективность реабилитационной терапии относятся: целостность белого вещества или поражение нисходящих двигательных путей, а не самой моторной коры [1, 6, 27]. Было показано, что при значительном страдании двигательной коры существенной компенсации имеющегося дефекта не происходит, тогда как при выраженном повреждении нисходящих эфферентных проводников возможно существенное функциональное восстановление [1, 3]. Это свидетельствует о большем нейропластическом потенциале белого вещества проводящих структур ЦНС, даже при тяжелом страдании по сравнению крупными кортикальными поражениями, и прогностической значимости функциональной активности кортикоспинального тракта для восстановления постинсультного дефицита [1, 6].

Существует тесная связь афферентной и эфферентной составляющей биологического процесса нейропластичности [28], и на всех уровнях нервной системы соматосенсорная система с помощью различных механизмов влияет на обеспечение, видоизменение, согласно двигательной задаче, и реализацию моторного контроля [29], причем именно афферентный поток, особенно проприоцептивный, обеспечивает гибкость двигательного управления [4]. Клинико-нейрофизиологические данные, полученные у больных после ИИ, использующих в составе восстановительной терапии цитофлавин, свидетельствуют об увеличению функциональной пластичности всей системы произвольной двигательной активности после проведенного лечения, что повышает эффективность дальнейшего реабилитационного процесса и вероятность лучшего функционального восстановления и позитивного исхода у этих пациентов.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бархатов Ю. Д., Кадыков А. С. Прогностические факторы восстановления нарушенных в результате ишемического инсульта двигательных функций. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(1): 80–89. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
2. Скворцова В. И. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. *Медицинский консилиум*. 2004; 6(8): 610–614.
3. Пирадов М. А., Танашян М. М., Кротенкова М. В. и др. Передовые технологии нейровизуализации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9(4): 11–17.
4. Екушева Е. В. Сенсомоторная интеграция при поражении центральной нервной системы клинические и патогенетические аспекты: дис... д-ра мед.наук: 14.01.11 / Екушева Евгения Викторовна.— М., 2016.— 362 с.
5. Leipert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Current Opinion in Neurology*. 2008; 21: 639–643. doi: 10.1097/WCO.0b013e32831897a3
6. Дамулин И. В., Екушева Е. В. Клиническое значение феномена нейропластичности при ишемическом инсульте. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 10(1): 57–64.
7. Smith M.-C., Stinear C. Plasticity and motor recovery after stroke: Implications for physiotherapy. *New Zealand Journal of Physiotherapy*. 2016; 44(3): 166–173. <https://doi.org/10.15619/nzjp/44.3.06>
8. McDonnell M., Koblar S., Ward N.S. et al. An investigation of cortical neuroplasticity following stroke in adults: is there evidence for a critical window for rehabilitation. *BMC Neurology*. 2015; 109(15): doi: 10.1186/s12883-015-0356-7
9. Hosp J. A., Luft A. R. Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke. *Neural Plasticity*. 2011; 2011: 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/871296>
10. Di Pino G., Pellegrino G., Assenza G., Capone F. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nature Reviews Neurology*. 2014; 10: 597–608. doi:10.1038/nrneuro.2014.162
11. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Шахпаронова Н. В. Реабилитация неврологических больных / А. С. Кадыков, Л. А. Черникова, Н. В. Шахпаронова. — М.: МЕДпресс-информ, 2014. — 560 с.
12. Pundik S., McCabe J.P, Hrovat K. et al. Recovery of post stroke proximal arm function, driven by complex neuroplastic bilateral brain activation patterns and predicted by baseline motor dysfunction severity. *Frontiers in Neurology*. 2015; 9: 1–13.

13. Hara Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. *Journal of Nippon Medical School*. 2015; 82(1): 4–13. doi: 10.1272/jnms.82.4
14. Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke: mechanisms of spontaneous recovery. *Annals of Neurology*. 2008; 63: 272–287.
15. Rossini P.M., Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity / P.M. Rossini, G. Dal Forno // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*.— 2004.— Vol. 15.— P. 263–306.
16. Bradnam L. V., Stinear C.M., Barber P.A., Byblow W.D. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke / L. V. Bradnam, C.M. Stinear, P.A. Barber, W.D. Byblow // *Cerebral Cortex*.— 2012.— № 22.— P. 2262–2671.
17. Nudo R. J., Plautz E. J., Milliken G. W. Adaptive plasticity in primate motor cortex as a consequence of behavioural experience and neuronal injury / R. J. Nudo, E. J. Plautz, G. W. Milliken // *Seminars in Neuroscience*.— 1997.— Vol. 9.— P. 13–23.
18. Wasaka T., Kakigi R. Sensorimotor Integration. In: *Magnetoencephalography. From signals to dynamic cortical networks* / Eds. S. Supek, C. J. Aine. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014. P. 727–742. https://doi.org/10.1007/978-3-642-33045-2_34
19. Ward N.S. Future perspectives in functional neuroimaging in stroke recovery / N.S. Ward // *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*.— 2007.— Vol. 43.— P. 285–294.
20. Екушева Е. В., Дамулин И. В. К вопросу о межполушарной асимметрии в условиях нормы и патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2014; 114(3): 92–97.
21. Мазин П. В., Шешунов И. В., Мазина Н. К. Метааналитическая оценка клинической эффективности Цитофлавина при неврологических заболеваниях». *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017; 117(3): 28–39. doi: 10.17116/jnevro20171173128–39
22. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008; 55:3: 363–369.
23. Одинак М. М., Скворцова В. И., Вознюк И. А. и др. Оценка эффективности Цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2010; 110(12): 29–36.
24. Румянцева С. А., Коваленко А. Л., Силина Е. В. и др. Эффективность комплексной антиоксидантной энергокоррекции разной длительности при лечении инфаркта мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). *Журнал неврологии*

- и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015; 115(8): 45–52. doi: 10.17116/jnevro20151158145–52
25. Федин А. И., Румянцева С. А., Пирадов М. А. и др. Эффективность нейрометаболического препарата Цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). Вестник Санкт-Петербургской ГМА им. И. И. Мечникова. 2005; 1: 13–19.
 26. Oldfield R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971; 9(1): 97–113.
 27. Rossini P. M., Altamura C., Ferreri F. et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2007. 43: 241–254. PMID: 17589415
 28. Scalha T. B., Miyasaki E., Lima N. M. et al. Correlations between motor and sensory functions in upper limb chronic hemiparetics after stroke. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2011; 69(4): 624–62.
 29. Koziol L. F., Budding D. E., Chidekel D. Sensory integration, sensory processing, and sensory modulation disorders: putative functional neuroanatomic underpinnings. *The Cerebellum*. 2011; 10 (4): 770–792. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0288-8>



Жизнь продолжается! Цитофлавин®

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ АКТИВАЦИИ
МЕТАБОЛИЗМА НЕЙРОНОВ ПРИ ИНФАРКТЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

- достоверное уменьшение объёма очага ишемии мозга в 1,5 – 1,7 раза ¹
- выраженный регресс неврологического дефицита к 21-му дню лечения ²
- сравнительно высокие показатели функциональной независимости ³
- улучшение функциональной активности в сочетании с тромболизисом ⁴



¹ С.А. Румянцева с соавторами // Журнал Неврологии и Психиатрии, 8, 2015;

² И.И. Кухтевич с соавторами // Журнал Неврологии и Психиатрии, 12/2, 2014;

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

⁴ И.Э. Сазонов с соавторами // Журнал Неврологии и Психиатрии, 3, 2016.

ПЛАЦЕБО В КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

О. С. Левин, Е. Е. Васенина, О. А. Ганькина, А. Ш. Чимагомедова

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

Плацебо, которое часто пренебрежительно и незаслуженно называют «пустышкой», на самом деле представляет собой сложнейший биопсихосоциальный феномен, имеющий важнейшее значение как для теории, так и для практики медицины [1]. С древнейших времен и по сегодняшний день, используя этот «шаманский» феномен, врачи оказывают своим пациентам более действенную помощь, чем применяя самые современные и научно обоснованные методы лечения. Изучение феномена плацебо позволяет правильно организовать работу врача, максимально корректно проводить клинические испытания и интерпретировать их результаты. В последние годы подробно исследуются механизмы феномена плацебо, прежде всего опираясь на данные функциональной нейровизуализации, однако в данной статье основное внимание сфокусировано на том, как использовать плацебо в практике.

«В начале было слово...»

Термин «плацебо», по-видимому, пришел из священных книг. При переводе Еврейской Библии (Танаха) древнееврейское слово «ethalekh», означающее «Я буду ходить» («Я буду ходить (пойду) перед лицом Господа в Земле живых») было переведено сначала на греческий язык как «εὐαρεστήσω ἐναντίον κυρίου ἐν χώρᾳ ζώντων», что означало «Я буду радовать Господа в Земле живых», а в дальнейшем уже в конце III века нашей эры при переводе на латынь как «Placebo Domino in regione vivorum» [26]. В итоге вместо «я пойду» и «я буду радовать» исходное слово «ethalekh» было заменено словом Плацебо, что означало «угодать» или «Буду угоден Господу в стране живых». В Вульгате (латинском переводе Священного Писания) эта строчка стала частью 114 псалма, который был включен в заупокойные службы [31]. К X веку сформировалось стойкое выражение «Певец плацебо», обозначающее человека, не имеющего отношение к происходящему и, по сути, бесполезного. Еще больше «негативной» окраски слову Плацебо добавили «Кентерберийские рассказы» Джозефа Чосера, где в «Сказке о торговце» «Плацебо» было использовано как имя одного из персонажей с чертами явного психопата, а в «Сказке Парсона» певцы, исполнявшие 114 псалом, который по первой строчке назывался «Плацебо», именовались Капелланами Дьявола [5, 17]. В итоге, из-за «трудностей перевода» исходный смысл слова «ethalekh» был утрачен, а его латинский перевод устойчиво стал восприниматься с негативным оттенком.

До сих пор неясно, имела ли религиозная история плацебо отношение к использованию термина в медицинской практике. Впервые слово «плацебо» как

медицинский термин появилось в 18 веке, в лекциях шотландского врача и исследователя Уильяма Каллена (1772). Каллен использовал слово «плацебо» для обозначения средства, которое он давал неизлечимым пациентам для «утешения и удовольствия». Сам врач писал: «Я не очень доверяю и верю в это назначение, но должен дать какое-то лекарство и именно это я и называю плацебо» [31]. На практике Каллен использовал не «пустышку», а препараты, в симптоматический эффект которых он верил, но в субоптимальной дозе.

Как медицинский термин плацебо впервые появилось в 1785 году в «Новом медицинском словаре» Дж. Мазэби [5]. В те времена плацебо скорее использовалось в соответствии с исходным латинским словом *Placere* — то есть препарат, который «угождал», нравился всем, был популярным, и, соответственно, эффективным. Но уже к началу XIX века контекст этого слова приблизился к современным представлениям. В медицинском словаре Хуппера 1811 года плацебо определяется как «любое средство, действие которого больше направлено на то, чтобы «нравится и угождать», а не непосредственно на лечение пациента [31].

Плацебо-триада

В современной клинической практике рождение феномена плацебо происходит всякий раз там и тогда, когда совпадают три фактора, которые можно условно обозначить как: **плацебо-пациент, плацебо-врач, плацебо-общество.**

Плацебо-пациент. Далеко не у каждого пациента можно вызвать феномен плацебо. По данным, полученным в разных исследованиях, только треть популяции реагирует на плацебо. В течение длительного времени пытаются найти черты, характерные для плацебо-реакторов, однако эти исследования давали противоречивые результаты и на сегодняшний день мы не знаем ни одного фактора, который может в решающей степени предсказать эффект плацебо у данного. По-видимому, это требует особой психофизиологической организации, своего рода таланта, который может включать в себя повышенную внушаемость, способность к аутосуггестии, высокий уровень мотивации и воображения, что обычно сопряжено с усиленным положительным подкреплением на уровне вентрального стриатума.

Особенность плацебо-пациента может быть также связана со способностью к мобилизации разнообразных физиологических и нейрохимических механизмов, например, опиоидной и дофаминергической систем, имеющих непосредственное отношение к механизмам подкрепления, а также мезолимбического пути и его взаимодействия с фронтостриарными кругами, которые осуществляются через поясную извилину и во многом предопределяет эффект плацебо. Предполагают, что загадка плацебо-пациента во многом определяется способностью лимбической системы подавлять активность префронтальной коры. Важный ресурс плацебо-пациента — внутренняя картина болезни, в которой находят отражение переживания пациента, совокупность его представлений о заболевании, методах

его лечения, о месте и роли врачей и медицинского персонала, планы на будущее, отношения с родными, близкими, коллегами по работе [3].

При этом надо учитывать, что жизнь плацебо заключена между двумя крайними точками траектории, одна из которых соответствует начальному эффекту плацебо, а вторая — тому моменту, когда плацебо не помогло «критическому» числу пациентов с данным заболеванием. Причем в первой точке количество пациентов, которым плацебо помогло, гораздо меньше, чем их численность в той точке, когда плацебо часто не обеспечивает даже минимального клинического эффекта.

Эффект плацебо может быть связан с социально-демографическими факторами: он бывает менее выражен при низком социальном статусе, что может быть опосредовано недостаточным питанием, снижением иммунитета, меньшей доступностью медицинской помощи, что часто ассоциируется с более низкой приверженностью к терапии.

При функциональной МРТ показано активное участие таламуса, первичной и вторичной соматосенсорной коры, передней поясной коры, миндалины, базальных ганглиев, правой латеральной префронтальной области, таламуса: эти регионы в меньшей степени активировались при плацебо-анальгезии. ПЭТ при плацебо-анальгезии обнаруживает участие поясной коры, префронтальной коры, островка, таламуса, миндалины, околосредового серого вещества в ее развитии, что могло быть опосредовано мю-опиоидными рецепторами, а также D2- и D3-дофаминергическими рецепторами. Наиболее важную роль в осуществлении эффекта плацебо играет префронтальная область коры. Эффективная плацебо-анальгезия может быть связана с усилением дофаминергической и опиоидной нейротрансмиссии в различных отделах мозга, в то время как ноцебо эффект развивался на фоне снижения дофаминергической и опиоидной нейротрансмиссии в тех же отделах мозга. Показано, что при болезни Паркинсона ПЭТ выявляет усиление высвобождения дофамина в стриатуме, при этом у тех пациентов, которые демонстрируют реакцию на плацебо, отмечено усиление частоты разрядов в глубинных отделах мозга. Однако у пациентов, не реагировавших на плацебо, таких изменений не было выявлено. Показано, что взаимоотношения доктора и пациента, в частности недоверие больного к врачу, может быть связано с повышением активности миндалины, и может контролироваться выделением окситоцина. Доверие может быть не только результатом активного взаимодействия между пациентом и врачом, но также может быть связано с особенностями личности и факторами развития у данного больного. Надежда и безнадежность могут быть связаны с норадренергическими и серотонинергическими системами и степенью активации заднемедиальных отделов коры. Обученная беспомощность также может быть связана с дисрегуляцией серотонинергической системы. Хорошо установлены связи между болью, стрессом, тревогой и активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Негативные и позитивные ожидания пациента могут быть одним из главных драйверов, запускающих реакцию плацебо и ноцебо, которые способны индуцировать изменения в прилежащем ядре. Таким образом, эффект плацебо может быть тренируем, в том числе под влиянием позитивного подкрепления.

Индивидуальные различия в плацебо-эффекте могут быть опосредованы генетическими особенностями, определяющими активность медиаторов, гипоталамо-гипофизарной системы и иммунологических механизмов. Т. Карпчук и соавт. (2015) предложили термин «плацебом» для обозначения комплекса генетических факторов, которые могут влиять на эффект плацебо [24].

Плацебо-врач. Вторая составляющая плацебо-триады — плацебо-врач — изучена хуже, чем плацебо-пациент. Плацебо-врач прежде всего предполагает так называемую терапевтическую харизму, а также способность к эмпатии, угадыванию и регулированию ожиданий пациента, различные (часто подсознательные) манипуляторные социально-психологические навыки. Терапевтическая харизма обычно рассматривается в системе отношений врача и больного, обозначаемой как патернализм, тогда как в партнерской системе взаимоотношений ее роль менее очевидна, хотя вряд ли низводится до нуля. Энергия, необходимая для получения эффекта плацебо рождается из энергии врача, расплатой за это часто служит профессиональное «выгорание». Хотя здесь действует и обратный процесс — получение терапевтического результата может ослаблять процесс выгорания.

В формировании плацебо-врача важную роль играет его вера в лекарство, используемое как плацебо. Чем больше врач слышит о том, что его метод не обеспечивает достаточного клинического эффекта, не способен вызвать улучшение или ремиссию и тем более если действие препарата все чаще сопоставляют с эффектом плацебо, это приводит к разрушению данного феномена.

Под **плацебо-обществом** мы понимаем распространенные в массах представления о медицине, тех или иных подходах к лечению и т.д., с другой стороны, представления о том, как должен быть организован процесс лечения. Эти представления вырабатываются не только жизненным опытом пациента, но и средствами массовой информации, интернетом, межличностным взаимодействием. Важную роль в эффекте плацебо играет мода, которая активно проникает в различные сферы общества, в том числе в экспертное медицинское сообщество, что не может не влиять на формирование плацебо. При этом надо учитывать, что жизнь плацебо заключена между точками траектории, одна из которых соответствует начальному эффекту плацебо, а вторая точка тому моменту, когда плацебо не помогло «критическому» числу пациентов с данным заболеванием. Причем в первой точке количество пациентов, которым плацебо помогло, в десятки раз меньше, чем их численность в той точке, в которой плацебо часто не обеспечивает даже минимального клинического эффекта. Чем больше вокруг говорят о том, что препарат плохо изучен, что он находится в серой зоне,

где его эффективность и безопасность оставляет сомнения, тем меньше данное средство может вызывать эффект плацебо, что открывает дорога для поиска новых эффективных препаратов.

Примечательную аналогию можно найти в труде знаменитого французского антрополога Клод Леви-Стросс «Колдун и его магия». По его мнению, действенность магии требует веры в нее, которая предстает в трех видах, дополнительных по отношению друг к другу. «Прежде всего существует вера колдуна в действенность своих приемов, затем вера больного, которого колдун лечит или жертвы им преследуемой в могущество колдуна и, наконец, доверие общества и его требования, создающее нечто подобное постоянно действующему гравитационному полю, внутри которого складываются взаимоотношения колдуна и тех, кого он околдовывает» [2].

Плацебо-средства

Любой препарат или метод лечения может оказывать эффект плацебо. Отличаются ли они этой способностью? Важное значение прежде всего имеет способ введения: чем более инвазивен и агрессивен способ введения, тем более велика вера больного в исцеляющую силу плацебо и соответственно более выражен данный феномен [1, 6, 18]. Некоторое влияние на эффективность оказывают цвет, форма, вкус препарата, применение опосредующих приемов, медицинские инструменты, профессиональные навыки врача.

О значимости цвета таблетки для эффекта плацебо заговорили в 1984 году, когда на примере добровольцев было показано, что красный и черный цвет препарата формирует более высокий уровень ожидания эффекта у испытуемых, в то время как таблетки светло-зеленого цвета не вызывали доверия у опрошенных и исходно воспринимались как мало эффективные [39]. Спустя 30 лет была проведена целая серия работ, посвящённая связи цвета препарата и противоболевого эффекта [43]. В 2 независимых исследованиях белый цвет воспринимался испытуемыми как более эффективный. Несмотря на некоторые расхождения с первой работой авторами было высказано важное предположение, что данный результат может быть связан с наиболее часто применяемым в то время аспирином, который всегда был белого цвета, что позволило прийти к выводу, что не только непосредственно цвет, но и предшествующий опыт, реклама и узнаваемость препарата могут быть важными звеньями «формирования ожиданий» [43]. В 2015 и 2016 годах проводилась попытка проанализировать связь цвета таблетки и предполагаемой силы и направленности ее эффекта. Так, синий цвет у большинства исследуемых формировал ожидаемое транквилизирующее действие, цвета красного спектра — стимулирующего, белый цвет чаще всего воспринимался как цвет анальгетиков и наркотических средств [27]. Противоречивые данные получены о влиянии размера таблетки на плацебо эффект. Так, Buckalew и Coffield в 1982 году, изучая зависимость

ожидания эффективности капсулы от ее размера, на добровольцах выявили прямую корреляционную связь: чем больше размер, тем выше предполагаемая эффективность [12]. В то же время, в этом же году и этой же группой авторов, были показаны абсолютно противоположные результаты: у афроамериканцев именно малый размер капсулы был связан с более высоким уровнем ожиданий, что позволило сделать вывод о зависимости плацебо-эффекта от ментальности, воспитания и этнических факторов [13]. Кроме эффекта размера обе работы демонстрировали зависимость от формы: капсулы были предпочтительнее по степени предполагаемой эффективности, чем таблетки, однако, по всей видимости, это было связано с тем, что на тот момент это была новая форма, поэтому, скорее всего, здесь сыграл большую роль фактор «современности» (новизны). Это подтверждается исследованием 2009 года: в аналогичном эксперименте таблетка vs капсула большинство испытуемых отдало предпочтение таблетке, ожидая более выраженный анальгетический, седативный, спазмолитический жаропонижающий и снотворный эффект именно от использования этой формы и только антибиотик, по результатам исследования, должен был лучше работать в виде капсулы. И опять же была выявлена четкая интерференция по цветам: белый цвет, в сравнении с другими, был ожидаемо эффективнее согласно ответам 90% опрошенных [33].

Существует зависимость отклика на плацебо и от дозы и количества приемов. Так, исследования последних лет выявляют прямую корреляционную связь количества приемов и положительного эффекта. Изучая возможности плацебо-препарата в заживлении язвы 12-перстной кишки авторы показали, что 4-кратный прием оказывал значительный эффект у 44% пациентов основной группы, в то время как 2-кратный только у 36%, однако все работы подобного плана носили неконтролируемый дизайн, что требует осторожности в интерпретации полученных результатов [9, 17]. При этом зависимость от кратности вполне объяснима — пациент ожидает, что более высокие дозы и соответственно и более высокая суточная дозы будут более эффективны.

Еще одним фактором, влияющим на эффективность плацебо, может быть цена препарата. Более дорогие препараты воспринимаются как более качественные и, как следствие, более «эффективные». В 2005 году 200 студентам было предложено оценить эффективность стимулирующего действия различных энергетических напитков. При этом испытуемых заранее информировали о стоимости каждого из энергетиков, разделяя их на дорогие или дешевые [41]. Высокая цена не влияла на показатель эффективность, а вот дешевизна продукта была связана с более низким эффектом у большинства включенных в исследование. В этом случае именно эффект ноцебо, а не плацебо был назван ключевым фактором, определяющим уровень ожиданий, причем связь формировалась на бессознательном уровне и при привлечении внимания к связи цена-эффективность зависимость полностью исчезала. Дорогое обезболивающее работает

лучше дешевого — такие результаты были получены в работе Waber и соавт., однако отсутствие контрольной группы не позволило окончательно сделать вывод влияет ли на это больший уровень ожидания при высокой стоимости (плацебо) или низкий уровень при низкой (ноцебо) [16].

В работе Geuter и соавт. (2013) было показано, что высокий клинический отклик на плацебо отмечался у тех пациентов, которым врач предварительно рассказал о том, что принимаемое им средство очень дорогое в сравнении с теми, кто был рандомизирован на прием «дешевого» средства. Своеобразная «индукция» высокой стоимостью коррелировала с большей активацией передней поясной коры (часть внутренней антиноцицептивной системы), по сравнению с «недорогим» лекарством [22, 37]. Прием физиологического раствора под маской «нового дорогого и эффективного противопаркинсонического средства», по сравнению с «дешевым» приводил к достоверно более значимому улучшению двигательных функций, а также опосредовал более высокую активацию дополнительной моторной коры (по данным фМРТ) [21, 44].

Вкусовые ощущения от принимаемого препарата также могут оказывать значительное влияние на оценку его предполагаемой эффективности [32]. Соответственно поговорке «негорькое лекарство не работает», ряд работ подтвердили связь вкуса препарата и его клинического эффекта. Степень горечи в большинстве работ оказалась эквивалентна силе действия (сильнодействующий препарат более горький) [34].

«Активное плацебо»

Идея «активного» плацебо, заложенная Уильямом Калленом еще в XVIII веке все больше приобретает актуальность в современной исследовательской практике. Так, в рандомизированных исследованиях трициклических антидепрессантов использование в качестве активного плацебо атропина (для достижения седативного и холинолитического действия), приводило к значительному уменьшению разницы клинического эффекта активной субстанции в сравнении с контролем за счет большего реакции на активное плацебо в сравнении с «пустышкой» [28]. Значимость «ощущения» действия на фоне развития побочных эффектов была показана и в работах, изучающих противоболевое действие препаратов. Добавление в напиток кофеина, который, оказывая стимулирующее действие, мог убедить «ослепленного» пациента, что он принимает активный препарат, а не плацебо, достоверно способствовало развитию большего обезболивающего эффекта, даже в случае приема плацебо. Причем «плацебо» эффект «ощущения» действия вследствие добавления кофеина значительно превосходил устное формирование ожиданий пациента [8]. Аналогичные данные о преимуществах активного плацебо в сравнении с нейтральным вариантом были получены при изучении эффективности обезболивающего назального спрея. Добавление активного компонента, который вызывал жжение или покалыва-

ние в носу, имитируя побочный эффект активного препарата, способствовало значительному усилению плацебо-эффекта [42]. Эффективность диклофенака увеличивалась втрое при применении его совместно с атропином (в качестве активного плацебо) в случае предварительной информированности исследуемой группы о том, что они будут получать либо активный препарат, который может вызывать сухость во рту, либо плацебо. Атропин в этом случае выступал как дополнительный индуктор эффективности, который позволил значительно усилить эффект активной субстанции за счет того, что плацебо-эффект был «направлен в нужную сторону» [6, 7].

Плацебо в контролируемых исследованиях

Первые работы с двойным слепым плацебоконтролируемым дизайном датируются 1779 годом и принадлежат английскому врачу Джону Хэйгарту. В то время были популярны «тракторы Перкинса» — металлические устройства, прикосновение которых позволяло контролировать симптомы различных болезней. Хэйгарт, заменив исходные устройства на бутафорию, показал, что никакой разницы эффекта между изобретением Перкинса и плацебо нет [10, 30]. Уже в 1800 году термин плацебо-контроль активно вошел в клиническую практику благодаря работам американского врача Остина Флинта, который использовал предложенный Хэйгартом подход, но уже в отношении лекарственных препаратов. Одним из наиболее важных результатов работ Флинта был вывод, что несмотря на положительную роль плацебо-эффекта, можно добиться исключительно симптоматического улучшения, но невозможно модифицировать течение заболевания [17]. Это наблюдение позволило лучше проработать дизайн исследований и правильно выбрать «контрольные точки», что активно использовалось в дальнейших работах. Несмотря на столь длинную историю, то, что было предложено в 18 веке, используется и в настоящий момент составляя «золотой стандарт» доказательной медицины.

Плацебоконтролируемые исследования — это эффективная технология, которая позволяет получить доказательства эффективности того или препарата. При этом группа плацебо часто «губит» группу, принимающую активный препарат — в силу того, что в ней наблюдается спонтанное улучшение. Особенностью плацебо-эффекта является несоответствие между механизмом действия препарата или лечебной процедуры и изменением клинического статуса. При этом плацебо-эффект следует отличать от других факторов, которые могут способствовать улучшению состояния больного, в частности регресса к среднему значению, спонтанное улучшение или ошибки оценки состояния больного.

Во многих случаях феномен плацебо опосредован ожиданиями пациента, которые связаны с его индивидуальными представлениями о том, в какой степени и как он может улучшить свое состояние вследствие той или другой лечебной интервенции. Обычно плацебо используют в контролируемых исследованиях для

проверки эффективности активных препаратов. В ситуациях, когда пациенты уверены, что им скорее всего дают плацебо, а не активный препарат, показано, что эффект плацебо существенно снижается. С другой стороны, возможность допустить чисто поддерживающую терапию с приемом плацебо, которое больные считают активным препаратом, то оказывается, что применение плацебо оказывается всегда более эффективным, например, в случае депрессии, чем отсутствие медикаментозного лечения. Чем выше ожидание пациентом улучшения, тем выше оказывается эффект плацебо. Это соответствует данным нейровизуализации, при которых ожидание более сильного обезболивающего эффекта сопровождалось такими же изменениями функции мозга, как и эффект на опиатные анальгетики. При этом ожидания могут напрямую модулировать дисфункцию мозга, например, при депрессии. Показано, что эффект наступает более постепенно, возможно за счет других механизмов, чем в случае антидепрессантов, но плацебо может так же, как и антидепрессанты, улучшать приверженность к терапии и взаимодействие между врачом и пациентом.

Оптимальная стратегия, которую можно вывести на основе изучения феномена плацебо заключается в необходимости комбинировать активный препарат с особым ритуалом, который будет повышать ожидания больного и будет обеспечивать более быстрое наступление эффекта. Подобные меры позволяют повысить общую эффективность терапии в неврологии. У пожилых людей степень ожидания может быть меньше, что может быть связано, например, со снижением эффективности антидепрессантов в пожилом возрасте. Часто выявляемый у таких пациентов дисрегуляторный когнитивный дефект может затруднить формирование соответствующих ожиданий в ответ на информацию, предоставляемую больным о лечении, соответственно это может ограничить возможности модуляции лимбических и стриарных структур и снижать эффективность антидепрессивной терапии.

В последние годы на примере изучения новых препаратов при шизофрении, депрессии, нейропатической боли, болезни Паркинсона, деменции отмечено значительное нарастание реакции на плацебо, что в итоге привело к тому, что многие перспективные препараты не подтверждают своей эффективности в исследованиях с двойным слепым дизайном. Причины этого остаются не до конца понятными: они могут крыться в низком качестве самих исследований или изменении физиологических механизмов «ожидаемой» реакции в современном обществе [24].

Причины ложной эффективности лекарственных средств в клинических испытаниях, не связанные с эффектом плацебо, могут включать спонтанное улучшение или флюктуации симптомов, эффект привыкания или адаптация, ошибка оценки (например, при использовании шкал), регресс к среднему значению, ко-интервенция, а также психосоциальные факторы.

Плацебо-заболевания

В основе спонтанного улучшения может лежать естественное течение болезни. Эффект плацебо особенно часто возникает при тех заболеваниях, при которых могут наблюдаться флюктуации симптомов и спонтанные ремиссии, например, при рассеянном склерозе или болевых синдромах. Наиболее часто эффект плацебо наблюдается при болевых синдромах. Именно в этой области механизмы плацебо в последние годы изучены особенно хорошо. Однако при таких классических неврологических заболеваниях, как рассеянный склероз или болезнь Паркинсона, применение плацебо может давать значительный положительный результат.

Современные методы функциональной нейровизуализации показывают, что при приеме плацебо происходит активация тех же зон мозга, что и при приеме опиоидных препаратов, в частности, передней поясной извилины. Через нее реализуется единый конечный путь как при воздействии плацебо, так и при воздействии анальгетиков. Поэтому применение плацебо может быть фактором, снижающим необходимую для обезболивания дозу анальгетиков, даже опиоидов. При болезни Паркинсона показано, что прием плацебо может усиливать продукцию дофамина, что уменьшает симптомы данного заболевания (в степени, сопоставимой с активными дофаминергическими препаратами, хотя не на столь длительное время) и могут даже вызвать дискинезии. С помощью методов нейровизуализации показана способность плацебо удлинять действие леводопы [44]. Поэтому плацебо можно отнести к категории дофаминергических средств. Пациенты с БП очень зависимы от уровня ожиданий, причем как негативных, так и позитивных, что определяет значимость не только плацебо, но и ноцебо эффекта. В исследовании апоморфина было показано, что «премедикация» в течение нескольких дней активным препаратом может приводить к тому, что введенное на четвертый день плацебо оказывало абсолютно сопоставимый эффект, что было связано с «предвкушением» его действия [20]. Активация «ожидания» еще до введения препарата осуществляется во многом за счет системы положительного подкрепления [44]. Наибольший плацебо-эффект отмечается у пациентов на развернутых стадиях БП, возможно, вследствие сенситизации дофаминергических рецепторов [40]. Гиперчувствительность стриатума к дофамину у пациентов с лекарственными дискинезиями тесно коррелирует со степенью плацебо-эффекта, что может быть обусловлено общностью этого механизма как для дискинезий, так и для реализации плацебо-эффекта [36]. Ключевая роль дофаминергических систем в реализации плацебо-эффекта подтверждается и тем, что не все клинические симптомы заболевания в одинаковой степени реагируют на введение «неактивной» субстанции. Если в отношении симптомов в конечностях и осложнений терапии плацебо может быть весьма

эффективным, то при коррекции аксиальных симптомов, которые меньше зависят от дофаминергической недостаточности, эффект плацебо ниже [23].

При стимуляции глубинных структур мозга при болезни Паркинсона степень плацебо-эффекта достигала 35–40%, что совпадает с общей тенденцией к более высокому плацебо-эффекту при более инвазивном вмешательстве [35]. Следует также учитывать, что оперативное лечение, как правило, проводится на относительно поздних стадиях болезни у пациентов с выраженными флюктуациями, при которых плацебо-эффект более выражен.

Плацебо может быть даже более эффективным, чем действующий препарат, если последний оказывает негативное влияние на оцениваемые симптомы. Например, при рассеянном склерозе в плацебоконтролируемом исследовании эффективности метилфенидата показано, что применение плацебо может быть более эффективно, чем использование данного психостимулятора в отношении хронической усталости.

Факторами, противодействующими плацебо, могут считаться двойной слепой контроль, когнитивный диссонанс врача и пациента, конверсионное расстройство, рентные установки больного, скептицизм и критичность пациента, его информированность, например, при знакомстве с интернетом, а также некоторые физиологические особенности организма.

При применении плацебо возможен и обратный эффект, названный ноцебо. Он приводит к снижению эффективности лечебного действия по сравнению с ожидаемым. Часто он отражает неадекватный уровень ожиданий больного и его родственников. Часто он возникает при недостаточном контроле хода лечения со стороны врача и ипохондричного настроения пациента. Потенциальный вред и польза плацебо суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Плацебо: вред и польза

Положительные черты	Отрицательные черты
Универсальность	Действие на ограниченную популяцию
Безопасность	Возможность эффекта ноцебо
Экономичность	Дополнительные затраты
Эффективность	Замещение эффективных средств
Возможность оценки лечебных действий	«Ослепление» лечебного эффекта
Возможность длительной терапии	Краткосрочность эффекта

Контролируемые клинические испытания показывают, что эффект плацебо может быть значителен и у больных с когнитивными нарушениями, в том числе у пожилых пациентов с деменцией. В связи с этим оценка эффективности

антидементных препаратов требует обязательного плацебоконтролируемого дизайна. Примером может служить плацебоконтролируемое исследование эффективности актовегина у больных с постинсультными когнитивными нарушениями ARTEMIDA, проведенное А. Б. Гехт и соавт. (2017). Оценка эффективности препаратов, усиливающих когнитивные функции у больных с недавно перенесенным инсультом, может быть особенно трудной в связи с тем, что в результате спонтанного восстановления деятельности мозга закономерно происходит улучшение когнитивной деятельности и у тех больных, которым вводят плацебо. В результате доказательство действенности препарата у этой категории больных может быть более трудным, чем у больных с прогрессирующим течением заболевания (например, болезнью Альцгеймера). Ситуация еще более усложняется тем, что у части больных вскоре после перенесенного инсульта отмечается нарастание когнитивных нарушений, что создает сложную временную динамику когнитивных функций. Тем не менее тщательно выставленный дизайн исследования и успешная рандомизация пациентов позволили убедительно доказать способность данного препарата улучшать состояние когнитивных функций в перспективе 6–12 месяцев [21].

Заключение

В руководстве для врачей «Краткая терапия нервных болезней» (1910), большинство рекомендаций которого с современных позиций вряд ли можно назвать эффективными, классик отечественной неврологии Л. С. Минор писал: «В какое отчаяние приводит нас первое знакомство со столь безнадежной терапией большинства нервных страданий и как часто на практике мы слышим от пораженных этими страданиями пациентов слова благодарности за несомненно реальную оказанную им помощь» [4]. Это противоречие, которое может быть названо «парадоксом Минора», разрешается благодаря феномену плацебо, который на протяжении веков остается мощнейшим орудием медицины в борьбе с различными недугами.

Плацебо в руках квалифицированного врача может усиливать эффект реально действующих препаратов за счет более высокого уровня ожидания и мотивации, а также может быть полезным, когда не существует средств, способных облегчить состояние пациента. Таким образом плацебо можно использовать как эффективный и абсолютно безопасный подход к лечению. И здесь очень важно разделять практическую медицину и научные исследования. В последнем случае плацебо скорее выступает как негативный фактор, который значительно затрудняет оценку эффективности терапии, может приводить к ложноположительным или ложноотрицательным результатам и требует четко выстроенного и часто дорогостоящего дизайна исследований, чтобы минимизировать его влияние на итоговый результат.

При этом соотношение научной и практической медицины может быть сформулировано следующим образом: ПМ (практическая медицина) = НМ (научная медицина) + П (плацебо). Эта формула отражает то, что в научной медицине пытаются нивелировать эффект плацебо в плацебоконтролируемых исследованиях, тогда как в практической медицине эффект плацебо скорее пытаются максимизировать, присовокупляя данный эффект к доказанному в научных исследованиях клиническому действию того или иного метода лечения (но не заменяя его!).

Литература

1. Лапин И. П. Плацебо и терапия. Лань, СПб. 2000. С. 223
2. Леви-Стросс К. Структурная антропология. М.: Изд-во ЭКС-МО-Пресс, 2001.— 512 с.
3. Левин О. С., Глоzman Ж. М. Внутренняя картина болезни и качество жизни больных с болезнью Паркинсона. // Лурия А. Р. и психология XXI века//Москва, 2003. -С.114–121.
4. Минор Л. С. Краткая терапия нервных болезней. М., 1910.-175 С.
5. Aronson, J. (1999). When I use a word: Please, please me. *Bmj*, 318(7185), 716–716. doi: 10.1136/bmj.318.7185.716
6. Bannuru, R. R., Mcalindon, T. E., Sullivan, M. C., Wong, J. B., Kent, D. M., & Schmid, C. H. (2015). Effectiveness and Implications of Alternative Placebo Treatments. *Annals of Internal Medicine*, 163(5), 365. doi: 10.7326/m15-0623
7. Berna, C., Kirsch, I., Zion, S. ., Lee, Y. C., Jensen, K., Sadler, P., ... Edwards, R. R. (2017). Side effects can enhance treatment response through expectancy effects. *Pain*, 158(6), 1014–1020. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000870
8. Bjørkedal, E., & Flaten, M. A. (2011). Interaction between expectancies and drug effects: an experimental investigation of placebo analgesia with caffeine as an active placebo. *Psychopharmacology*, 215(3), 537–548. doi: 10.1007/s00213-011-2233-4
9. Blackwell, B., Bloomfield, S., & Buncher, C. (1972). Demonstration To Medical Students Of Placebo Responses And Non-Drug Factors. *The Lancet*, 299(7763), 1279–1282. doi: 10.1016/s0140-6736(72)90996-8
10. Booth, C. (2005). The Rod of Aesculapios: John Haygarth (1740–1827) and Perkins Metallic Tractors. *Journal of Medical Biography*, 13(3), 155–161. doi: 10.1177/096777200501300310
11. Branthwaite, A., & Cooper, P. (1981). Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *Bmj*, 282(6276), 1576–1578. doi: 10.1136/bmj.282.6276.1576
12. Buckalew, L. W., & Coffield, K. E. (1982). Drug Expectations Associated with Perceptual Characteristics: Ethnic Factors. *Perceptual and Motor Skills*, 55(3), 915–918. doi: 10.2466/pms.1982.55.3.915
13. Buckalew, L. W., & Coffield, K. E. (1982). An Investigation of Drug Expectancy as a Function of Capsule Color and Size and Preparation Form. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2(4). doi: 10.1097/00004714-198208000-00003
14. Colloca, L., & Benedetti, F. (2006). How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*, 124(1), 126–133. doi: 10.1016/j.pain.2006.04.005

15. Colloca, L. (2013). How Placebo Responses are Formed. *Placebo and Pain*, 137–148. doi: 10.1016/b978-0-12-397928-5.00014-3
16. Commercial Features of Placebo and Therapeutic Efficacy. (2008). *Jama*, 299(9), 1016. doi: 10.1001/jama.299.9.1016
17. Craen, A.J.M.D., Kaptchuk, T.J., Tijssen, J.G.P., & Kleijnen, J. (1999). Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 92(10), 511–515. doi: 10.1177/014107689909201005
18. Craen, A.J.M.D., Moerman, D.E., Heisterkamp, S.H., Tytgat, G.N.J., Tijssen, J.G.P., & Kleijnen, J. (2001). Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 48(6), 853–860. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00094.x
19. Fehse, K., Maikowski, L., Simmank, F., Gutyrchik, E., & Meissner, K. (2015). Placebo Responses to Original vs Generic ASA Brands During Exposure to Noxious Heat: A Pilot fMRI Study of Neurofunctional Correlates. *Pain Medicine*, 16(10), 1967–1974. doi: 10.1111/pme.12783
20. Frisaldi, E., Carlino, E., Zibetti, M., Barbiani, D., Dematteis, F., Lanotte, M.,... Benedetti, F. (2017). The placebo effect on bradykinesia in Parkinsons disease with and without prior drug conditioning. *Movement Disorders*, 32(10), 1474–1478. doi: 10.1002/mds.27142
21. Guekht A., Skoog I., Edmundson S., ARTEMIDA TRIAL. *Stroke*. 2017; 48:1262–1270.DOI:10.1161/STROKEAHA.116.014321
22. Geuter, S., Eippert, F., Attar, C.H., & Büchel, C. (2013). Cortical and subcortical responses to high and low effective placebo treatments. *NeuroImage*, 67, 227–236. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.029
23. Goetz, C.G., Leurgans, S., Raman, R., & Stebbins, G.T. (2000). Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology*, 54(3), 710–710. doi: 10.1212/wnl.54.3.710
24. Hall, K.T., Loscalzo, J., & Kaptchuk, T. (2018). Pharmacogenomics and the Placebo Response. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(4), 633–635. doi: 10.1021/acschemneuro.8b00078
25. Hashmi, J.A., Baria, A.T., Baliki, M.N., Huang, L., Schnitzer, T.J., & Apkarian, V.A. (2012). Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain. *Pain*, 153(12), 2393–2402. doi: 10.1016/j.pain.2012.08.008
26. Jacobs, B. (2000). Biblical origins of placebo. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 93(4), 213–214. doi: 10.1177/014107680009300419
27. Jacobs, K.W., & Nordan, F M. (1979). Classification of Placebo Drugs: Effect of Color. *Perceptual and Motor Skills*, 49(2), 367–372. doi: 10.2466/pms.1979.49.2.367
28. Jensen, J.S., Bielefeldt, A.Ø., & Hróbjartsson, A. (2017). Active placebo control groups of pharmacological interventions were rarely used but

- merited serious consideration: a methodological overview. *Journal of Clinical Epidemiology*, 87, 35–46. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.03.001
29. Kaptchuk, T.J., Stason, W.B., Davis, R.B., Legedza, A.R.T., Schnyer, R.N., Kerr, C.E., ... Goldman, R.H. (2006). Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *Bmj*, 332(7538), 391–397. doi: 10.1136/bmj.38726.603310.55
 30. Kaptchuk, T J., Kerr, C.E., &Zanger, A. (2009). Placebo controls, exorcisms, and the devil. *The Lancet*, 374(9697), 1234–1235. doi: 10.1016/s0140–6736(09)61775-x
 31. Kerr, C., Milne, I., &Kaptchuk, T. (2008). William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 101(2), 89–92. doi: 10.1258/jrsm.2007.071005
 32. Leslie, A. (1954). Ethics and practice of placebo therapy. *The American Journal of Medicine*, 16(6), 854–862. doi: 10.1016/0002–9343(54)90450–7
 33. Meissner, K., & Linde, K. (2018). Are Blue Pills Better Than Green? How Treatment Features Modulate Placebo Effects. *International Review of Neurobiology Neurobiology of the Placebo Effect Part II*, 357–378. doi: 10.1016/bs.irn.2018.07.014
 34. Mennella, J.A., Spector, A.C., Reed, D.R., & Coldwell, S.E. (2013). The Bad Taste of Medicines: Overview of Basic Research on Bitter Taste. *Clinical Therapeutics*, 35(8), 1225–1246. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.06.007
 35. Mercado, R., Constantoyannis, C., Mandat, T., Kumar, A., Schulzer, M., Stoessel, A.J., & Honey, C.R. (2006). Expectation and the placebo effect in Parkinsons disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Movement Disorders*, 21(9), 1457–1461. doi: 10.1002/mds.20935
 36. Müller, T. (2006). P. 5.c.001 A 3-year open-label, follow-up study to evaluate the efficacy and tolerability of sarizotan in Parkinsons disease patients with treatment-associated dyskinesia. *European Neuropsychopharmacology*, 16. doi: 10.1016/s0924–977x(06)70649–6
 37. Plassmann, H., Odoherly, J., Shiv, B., & Rangel, A. (2008). Marketing actions can modulate neural representations of experienced pleasantness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(3), 1050–1054. doi: 10.1073/pnas.0706929105
 38. Plassmann, H., & Weber, B. (2015). Individual Differences in Marketing Placebo Effects: Evidence from Brain Imaging and Behavioral Experiments. *Journal of Marketing Research*, 52(4), 493–510. doi: 10.1509/jmr.13.0613
 39. Sailis, R.E., &Buckalew, L.W. (1984). Relation of Capsule Color and Perceived Potency. *Perceptual and Motor Skills*, 58(3), 897–898. doi: 10.2466/pms.1984.58.3.897
 40. Shin, C.W., Hahn, S., Park, B.-J., Kim, J.-M., Park, E.O., & Jeon, B. (2016). Predictors of the placebo response in clinical trials on Parkinson's disease: A

- meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 29, 83–89. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.019
41. Shiv, B., Carmon, Z., & Ariely, D. (2005). Placebo Effects of Marketing Actions: Consumers May Get What They Pay For. *SSRN Electronic Journal*. doi: 10.2139/ssrn.707541
 42. The hidden effects of blinded, placebo-controlled randomized trials: an experimental investigation. Rief W, Glombiewski JA. *Pain* 2012;153(12):2473–7. Epub 2012 Oct 6. (2012). *The Spine Journal*, 12(12), 1171. doi: 10.1016/j.spinee.2012.11.038
 43. Wan, X., Woods, A.T., Salgado-Montejo, A., Velasco, C., & Spence, C. (2015). Assessing the expectations associated with pharmaceutical pill colour and shape. *Food Quality and Preference*, 45, 171–182. doi: 10.1016/j.foodqual.2015.06.009
 44. Witek, N., Stebbins, G.T., & Goetz, C.G. (2018). What influences placebo and nocebo responses in Parkinsons disease? *Movement Disorders*, 33(8), 1204–1212. doi: 10.1002/mds.27416

АКТОВЕГИН®

35 ЛЕТ ЛИДЕРСТВА



- Единственный нейропротектор, в составе которого более 200 биологически активных веществ
- Имеет комплексное действие: нейропротективное, антигипоксическое, эндотелиопротективное
- Показан при когнитивных нарушениях различного генеза, диабетической полинейропатии, а также при заболеваниях периферических сосудов

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **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 нарушений 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, олигурия, анурия, 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-изомальтазная недостаточность. Детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** **Постинсультные когнитивные нарушения** В остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5 – 7 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. **Деменция** По 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель. **Нарушения периферического кровообращения и их последствия** По 800 – 2000 мг в сутки внутриаартериально или внутривенно капельно. Продолжительность лечения до 4 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 вплоть до анафилактического шока.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.

Более подробная информация о препарате – на портале www.neurologia.info

Дата выхода рекламы: октябрь 2020. RU/AVG/0519/0048
ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25



www.takeda.com.ru



neurologia.info

Информационный портал для неврологов и врачей смежных специальностей

ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

К. А. Альварес^{1,2}, Х. Фигероа¹, И. Альварес¹

¹ — Институт неврологии Мединова, клиника Реха Салюд, А-Корунья, Испания

² — Кафедра клинических исследований, Кью-Пи-Эс Холдингс, А-Корунья, Испания

Считается, что пониженный уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и его рецепторов является ранним признаком развития болезни Альцгеймера. У пациентов с болезнью Альцгеймера установлена взаимосвязь между снижением уровней фактора BDNF и его TrkB-рецептора в гиппокампе, коре головного мозга и холинергических нейронах базального переднего мозга, а также накоплением амилоида, нарушением синаптической передачи и нарушением когнитивных функций. Пониженные уровни BDNF в сыворотке крови при болезни Альцгеймера также наблюдаются у пациентов с быстрым снижением когнитивных функций, на фоне ухудшения когнитивной деятельности, сопровождающегося апатией, а также у пациенток, являющихся носителями мутации APOE4. Таким образом, нарушение когнитивных функций и прогрессирование болезни Альцгеймера можно было бы замедлить за счет стимуляции сигнальной функции BDNF. Однако, принимая во внимание ограниченный терапевтический потенциал BDNF при лечении болезни Альцгеймера, что обусловлено его коротким периодом полувыведения и неспособностью проникать через гематоэнцефалический барьер, практические подходы в лечении болезни Альцгеймера включают применение лекарственных препаратов, стимулирующих выработку эндогенного BDNF, или миметиков BDNF, которые способны активировать TrkB-рецепторы.

Результаты исследований по оценке влияния уровня циркулирующего BDNF на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера, включая клинические данные, согласно которым более высокий уровень BDNF в сыворотке крови связан с более низким риском развития болезни Альцгеймера, а аэробные упражнения повышают уровни BDNF в плазме у пациентов с болезнью Альцгеймера, наряду с экспериментальными данными, которые свидетельствуют, что уровень циркулирующего BDNF отражает уровень BDNF в тканях мозга и активирует молекулярные и клеточные субстраты, отвечающие за функции гиппокампа, подтверждают гипотезу о том, что вмешательства, направленные на стимуляцию сигнальной функции BDNF в периферической крови, могут оказаться эффективным методом, обеспечивающим отсрочку начала развития болезни Альцгеймера и (или) снижения когнитивных функций.

Как уже было указано ранее, у пациентов с болезнью Альцгеймера и симптомами апатии и депрессии и пациенток-носителей мутации APOE4 было отмечено снижение уровня BDNF в сыворотке крови и когнитивных функций по сравнению

с пациентами без симптомов апатии и депрессии и пациентками, которые не являются носителями мутации APOE4, соответственно; применение церебролизина, но не донепезила, было связано с повышением уровня BDNF в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести на 16-й неделе, в то время как на фоне сочетанной терапии церебролизином и донепезилом повышение уровня BDNF отмечается на 16-й и на 28-й неделях (конечная точка исследования); ответы в виде повышения уровня BDNF на 16-й и 28-й неделях были статистически значимо выше в группе сочетанной терапии, чем в группах монотерапии церебролизином и донепезилом соответственно; у пациентов с симптомами апатии и депрессии и у носителей мутации APOE4 наблюдалось более значимое повышение уровня BDNF; у пациенток с мутацией APOE4, применявших церебролизин, исходные уровни BDNF коррелируют с изменениями когнитивных функций на 16-й и 28-й неделях (на основании оценок по шкале когнитивной оценки болезни Альцгеймера (ADAScog+)), и повышение уровней BDNF на 16-й неделе было связано с более значимыми улучшениями когнитивной функции в той же временной точке, а также с улучшением когнитивной деятельности в конечной точке. Полученные нами данные указывают на существование взаимосвязи между наличием симптомов апатии и депрессии и мутации APOE4 и метаболизмом BDNF при болезни Альцгеймера, подтверждают профилактическую роль BDNF в отсрочке снижения когнитивной функции при болезни Альцгеймера и свидетельствуют об участии BDNF в обеспечении влияния церебролизина на когнитивные функции, по крайней мере в случае развития болезни Альцгеймера у пациенток с мутацией APOE4.

Стратегии лечения, направленные на усиление сигнальной функции BDNF, например, за счет применения церебролизина (в виде монотерапии или в сочетании с донепезилом), по-видимому, представляют эффективный вариант терапии, обеспечивающий улучшение когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера и, возможно, отсрочку начала развития деменции у пациентов с риском развития болезни Альцгеймера.



Верните жизнь без границ

- 71,2% пациентов без обострений в течение 4-х лет¹
- благоприятный профиль безопасности на протяжении более 14 лет²
- удобство: от 16 до 20 дней перорального приема³

1. Obayashi G et al. *MJL Scler* 2019; 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 CCDS dclab16 v 8.3.1. 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 высокочастотной рецидивирующей рассеянной склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований (см. раздел «Фармакодинамика»). Препаратов кларидин® повышена чувствительность к кларидину или другим компонентам препарата; обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит); ВИЧ-инфекция; начало терапии кларидином 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 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 на 1 курс лечения в год. Подойдя 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® – 30 × 10⁹/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* описывающий обочку полости рта, туберкулез, снижение числа нейтрофилов, кожная сыпь, алоpecia, лимфоцитоз. Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфиопении, необходимо определить 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* Иммунологический 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 × 10⁹/л, то контроль должен проводиться для 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 кларидином рекомендуется проводить вакцинацию. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. 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. Эпидемиологические новообразования. Препарат МАВЕНКЛАД® не рекомендуется пациентам с острым или хроническим заболеванием новообразованиями. Контроль у мужчин и женщин. У женщин с детородным потенциалом беременность должно 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. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предотвращения беременности у своих партнеров во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы. Передача крови. Рекомендуется консультация специалиста «квентопола». Симыа терапии, перепада с других препаратов на кларидин и с кларидином на другие препараты. У пациентов, получающих ранее терапию иммунодепрессантами и иммуносупрессантами препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД®. Возможное одностороннее влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получающими препарат МАВЕНКЛАД®. Перечень всех особых указаний приведен 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: отпускается по рецепту. Организации, принимающие претензии потребителей: ООО «Мерк», 115034 г. Москва, ул. Волкова д. 35, тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05; E-mail: srb@ru.merck.com. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительна с 10 марта 2020. Соответствует CCDS dclab16 v 8.3.1. Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) сотрудников. RU-MAV-00043

На правах рекламы



RELEVANCE OF BDNF FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

X. A. Alvarez^{1,2}, J. Figueroa¹, I. Alvarez¹

¹ — Medinova Institute of Neurosciences, Clínica RehaSalud, A Coruña, Spain

² — Clinical Research Department, QPS Holdings, A Coruña, Spain

A down-regulation of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptors is considered as an early event in Alzheimer's disease (AD) pathology. Decreased levels of BDNF and its specific trkB receptor in the hippocampus, cortex and basal cholinergic neurons of AD brains were found to correlate with amyloid accumulation, synaptic loss and cognitive impairment. Reduced serum BDNF levels have also been reported in AD patients with a fast cognitive decline, and in association with a worse cognitive performance in AD patients with apathy and in female AD cases carrying the APOE4. Thus, by enhancing BDNF signaling it could be possible to slow cognitive impairment and the progression of AD. However, since the therapeutic potential of BDNF in AD is restricted due to its short half-life and its inability to cross the brain-blood-barrier, practical approaches for AD treatment include the use of drugs enhancing endogenous BDNF or BDNF mimetic molecules able of activating TrkB receptors.

Investigations on the influence of circulating BDNF on cognitive functions in AD patients, including clinical findings showing that higher BDNF serum levels are associated with a lower risk of developing AD and that aerobic exercise enhances BDNF plasma levels in AD patients, together with experimental evidence indicating that circulating BDNF reflects brain-tissue BDNF and activates molecular and cellular substrates relevant for hippocampal functions, seem to support the hypothesis that interventions that enhance peripheral BDNF signaling could represent an effective option for delaying AD onset and/or cognitive decline.

Recently we reported that: BDNF serum levels and cognitive performance were reduced in AD patients with apathy-depression symptoms and in female APOE4 carriers as compared with patients without such symptoms and with female APOE4 non-carriers, respectively; cerebrolysin, but not donepezil, increased serum BDNF in mild-moderate AD patients at week 16; while the combination therapy with cerebrolysin plus donepezil enhanced it at both week 16 and week 28 (study endpoint); BDNF responses were significantly higher in the combination therapy group than in donepezil and cerebrolysin groups at week 16 and week 28, respectively; BDNF increases were greater in patients with apathy-depression and in APOE4 carriers; and that in APOE4 patients treated with cerebrolysin, baseline BDNF levels correlated with changes in cognition from baseline to week-16 and to week-28 as evaluated with the ADAScog+, and enhanced BDNF levels at week-16 were associated to greater cognitive improvements at the same time point, and predicted a better cognitive performance at endpoint too. Our findings suggest the influence of apathy-depression and APOE4 on BDNF metabolism in AD, are in support of a preventive role for BDNF in delaying AD cognitive decline,

and point to the involvement of BDNF in the cognitive effects of cerebrolysin, at least in AD cases with APOE4.

Strategies enhancing endogenous BDNF signaling like the treatment with cerebrolysin (alone or in combination with donepezil) seem to represent an effective therapeutic option for improving cognition in AD patients, and probably for delaying dementia onset in subjects at risk for AD.

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ О
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы¹⁻³
- Улучшает когнитивные функции при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях головного мозга^{6,7}
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии¹



Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. СОСТАВ: 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). ПОКАЗАНИЯ: болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ применяет препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. ПОВОРОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтерах, Австрия. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

При возникновении любых неблагоприятных последствий применения препарата, необходимо обратиться к лечащему врачу или в офис компании
Телефон: +7 (969) 051 01 53 E-mail: drugsafety.ru@everpharma.com

1. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoernberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151-159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415-428; 3. Chen C.C., Wei S.T., Tsai S.C., Chen X.X., Cho D.Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec; 27(6):803-7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;7(3):12-20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587-99; 6. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310-318; 7. Gauthier S., Proano J.V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5-6: 332-347

**Quality from
Austria.**

Trusted partner for
over 2 million
patients.



ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»
107061, Москва, Преображенская пл., дом 8
Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
<http://cerebrolysin.ru>

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERE/RUS/2020/02/385

РАЗВЕРНУТАЯ СТАДИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА — КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Н. В. Титова¹, А. А. Португеев², Е. А. Катунина¹

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

² — ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) относят к числу наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, которые с течением времени могут ограничивать многие аспекты повседневной активности и инвалидизировать пациента. По разным данным, распространенность БП достигает 200 случаев на 100000 населения. Прогнозируется значительный рост заболеваемости БП в ближайшие десятилетия в мире и удвоение количества пациентов с БП к 2030 году (до 8,7 млн человек) (Alves G. et al., 2008).

Кардинальными симптомами БП являются двигательные симптомы — брадикинезия, мышечная ригидность, тремор, постуральная неустойчивость. Однако в настоящее время БП рассматривается не только как двигательное расстройство, но в такой же степени как немоторное заболевание с широким спектром недвигательных симптомов, начиная с продромальной стадии (Titova N., Chaudhuri K. R., 2017). По мере течения заболевания недвигательная симптоматика в клинической картине занимает все больший вес. Прогрессируют когнитивные, эмоционально-аффективные, психотические, поведенческие, вегетативные (желудочно-кишечные симптомы, ортостатическая гипотензия, гиперактивный мочевого пузыря), нарушения сна, снижение обоняния, утомляемость, что снижает качество жизни пациентов.

Внедрение в практику препаратов леводопы привело к изменению клинической картины заболевания. На фоне лечения у пациента появляются леводопиндуцированные двигательные осложнения (моторные флюктуации и дискинезии) как неизбежный этап длительной заместительной дофаминергической терапии. Данные клинических исследований показали, что первые проявления «истощения эффекта» дозы леводопы появляются уже в течение 1 года лечения леводопой у 30% пациентов, а в течение первых трех лет — у 50% (Fahn S. et al., 2004; Stocchi F. et al., 2014; Olanow C. W. et al., 2014). Клинически значимые моторные флюктуации с периодами «включений» и «выключений» отмечаются более чем у 50% пациентов при длительности терапии более 5 лет (Poewe W. H. et al., 1986; Schrag A., Quinn N., 2000; Stocchi F. et al., 2014). Их появление связано с прогрессированием нейродегенеративного процесса, коротким периодом полужизни леводопы, а также с нарушением эвакуаторной функции желудка, что приводит к нарушению всасывания леводопы в кишечнике.

Вслед за моторными флюктуациями, изменение реакции на леводопу проявляется также в появлении дискинезий и в постепенном снижении порога их возникновения (Катунина Е. А., Титова Н. В., 2014). Дискинезии представляют собой избыточные произвольные движения. Наиболее частым видом являются дискинезии пика дозы, которые появляются на пике концентрации леводопы в плазме крови. Они возникают в период максимального «включения» и характеризуются хореическими движениями туловища и конечностей. Постепенно дискинезии пика дозы начинают присутствовать на протяжении всего периода «включения». Другими видами дискинезий являются дискинезии периода «выключения» (дистонии) и двухфазные дискинезии, которые возникают в период повышения и снижения концентрации леводопы в плазме. Исследования показали высокую частоту возникновения дискинезий: до 36% через 5 лет терапии леводопой и до 88% через 10 лет (Schrag A., Quinn N., 2000; Ahlskog J. E., Muenter M. D., 2001). Пациенты с БП относят моторные осложнения леводопы-терапии к наиболее дезадаптирующим симптомам (Politis M. et al., 2010). Нередко больной предпочитает находиться в состоянии «включения» с дискинезиями, чем в состоянии «выключения» (Hung S. W. et al., 2010).

Анализ большого количества исследований показал, что на развернутых стадиях БП моторные осложнения являются важным предиктором снижения качества жизни (Chapuis S. et al., 2005; Stocchi F. et al., 2014). Переход моторных флюктуаций и дискинезий в стадию резистентных осложнений, которые не уменьшаются при оптимизации стандартной таблетированной терапии, требует кардинального пересмотра подхода к лечению и рассмотрению возможности использования более сложных инвазивных вмешательств. В настоящее время в мире существуют 3 таких апробированных метода, которые реализуют концепцию постоянной дофаминергической стимуляции (Титова Н. В., Катунина Е. А., 2013). К ним относят нейрохирургический метод глубокой стимуляции мозга (Deep brain stimulation, DBS), подкожную инфузию апоморфина и дуоденальную инфузию геля леводопы-карбидопы.

Глубокая стимуляция мозга

Глубокая стимуляция мозга — это хирургический метод лечения развернутой стадии БП, который заключается в имплантации электродов в точки-мишени (глубинные ядра) головного мозга и модуляции активности в этих структурах (Гусев Е. И. и др., 2016). Нейрохирургическое вмешательство проводится методом стереотаксиса. Имплантированные электроды соединяются с помощью коннекторов с генератором импульсации, который помещают под кожу в подключичной области. После операции подбирается программа электрической стимуляции и проводится корректировка сопутствующей противопаркинсонической терапии. В последующем требуются повторные визиты к специалисту для оптимизации режима стимуляции, что позволяет добиться лучшей эффективности и мини-

мизировать побочные эффекты. Правильный отбор пациента определяет успех лечения с помощью DBS. Помимо верифицированного диагноза БП, требуется хорошая реакция на леводопу (улучшение на 30% и более по общему баллу шкалы UPDRS). Противопоказаниями для DBS являются грубое когнитивное снижение, психоз, выраженная депрессия, наличие атрофии головного мозга, коагулопатии, тяжелые коморбидные расстройства (сахарный диабет, сердечная недостаточность и др.). Биологический возраст старше 70–75 лет рассматривается как относительное противопоказание, учитывая преобладание возможных рисков над пользой у более пожилых пациентов (Okun M. S., Foote K. D., 2010), менее выраженное влияние на качество жизни по сравнению с более молодыми пациентами (Derost P. P. et al., 2007) и отрицательную корреляцию между улучшением двигательного состояния на фоне DBS и возрастом (Charles P. D. et al., 2002). Плохим кандидатом на лечение будет также пациент с инвалидизирующими аксиальными леводопарезистентными симптомами (постуральная нестабильность, застывания, дизартрия).

Выбор точки-мишени зависит от индивидуальных симптомов. Если основным симптомом является грубый фармакорезистентный тремор, то для стимуляции используют вентральное интрамедиальное ядро таламуса (Vim). Другие симптомы БП менее чувствительны к стимуляции таламуса. Универсальной структурой для стимуляции признано субталамическое ядро (STN). Другой точкой-мишенью выступает внутренний сегмент бледного шара (GPi). Основная разница в эффектах стимуляции последних двух структур заключается в выраженном снижении дозы леводопы в случае STN и значимом снижении тяжести дискинезий в случае GPi (Liu Y. et al., 2014). Проведенный метаанализ исследований STN-DBS (Kleiner-Fisman G. et al., 2006) показал, что эквивалентная доза леводопы в среднем уменьшается на 56%, а средняя продолжительность периодов «выключений» сокращается на 68% в течение суток, при значимом снижении дискинезий (на 69%) и улучшении качества жизни. Глубокая стимуляция мозга также реализует свои эффекты и на немоторные симптомы: отмечено улучшение нарушений мочеиспускания, ночного сна, утомляемости, нарушений восприятия (Dafsari H. S. et al., 2016). Осложнения DBS могут быть связаны с самой нейрохирургической операцией, с имплантированным оборудованием и непосредственно со стимуляцией. Стимуляционноиндуцированные осложнения включают ухудшение аксиальных симптомов (неустойчивости, нарушений ходьбы, застываний), нарушение речи (гипофония, дизартрия), психические проявления (депрессия, мания, психотические симптомы), набор веса, дискинезии, парестезии, апраксия открывания глаз (Kleiner-Fisman G. et al., 2006).

Подкожная инфузия апоморфина

Апоморфин — самый сильный агонист D1- и D2-дофаминовых рецепторов, сравнимый по силе эффекта с леводопой. Подкожные инъекции апоморфина впервые стали использоваться для лечения двигательных симптомов БП еще в 1951 году, когда было отмечено его положительное влияние на тремор и ригидность (Schwab R. S. et al., 1951). Для обеспечения постоянной дофаминергической стимуляции у пациентов с развернутой стадией БП используется методика с непрерывным подкожным введением апоморфина с помощью помпы (дозировющего устройства). Доказательства эффективности клинического использования апоморфина до последнего времени базировались на результатах ряда открытых исследований (Garcia Ruiz P. J. et al., 2008). В целом, в этих исследованиях длительность OFF-периодов сокращалась на 50–80% (Antonini A., Odin P., 2009). В 2017 году было закончено большое (N = 107) многоцентровое 12-недельное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование («TOLEDO»), которое показало превосходство апоморфина по сравнению с плацебо со значительным и клинически значимым уменьшением времени «выключения» примерно на 2 часа и равное продление периодов «включения» без дезадаптирующих дискинезий (Katzenschlager R. et al., 2018). Однако в этом исследовании, в отличие от многих открытых исследований, не было отмечено значительного улучшения по показателю качества жизни. Антидискинетические эффекты подкожной инфузии апоморфина также были показаны в многоцентровых исследованиях «EuroInf» и «EuroInf 2» по данным IV части шкалы UPDRS (Martinez-Martin P. et al., 2015; Dafsari H. S. et al., 2019). На фоне инфузии апоморфина было отмечено влияние на некоторые немоторные симптомы: настроение/апатию, проблемы восприятия и память (Martinez-Martin P. et al., 2015).

Из побочных эффектов наиболее часто развиваются кожные реакции в месте инъекции в виде мелких подкожных узелков (70%), седативный эффект и сонливость (23%), тошнота и рвота (10%), ортостатическая гипотензия (5%). Редким, но крайне серьезным осложнением терапии может стать развитие лекарственной иммунной гемолитической анемии (Deleu D. et al., 2004; LeWitt P. A. et al., 2009; Menon R., Stacy M., 2007; Ul H. I. et al., 2007). Особую осторожность следует соблюдать у пациентов с лекарственноиндуцированными галлюцинациями и импульсивно-компульсивными нарушениями, что может требовать не только коррекции режима дозирования, но и остановки лечения (Timпка J. et al., 2017). В качестве кандидатов для этого метода не рассматриваются пациенты в преклонном возрасте, с когнитивными нарушениями, с ортостатической гипотензией, с психотическими нарушениями в анамнезе на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов. В России препарат не зарегистрирован.

Интрадуоденальная инфузия геля леводопы

Постоянная интрадуоденальная инфузия геля леводопы (леводопа-карбидопа интестинальный гель, ЛКИГ) впервые стала использоваться в Швеции в 1990-х годах, и к настоящему времени накоплен большой опыт ведения пациентов с развернутой стадией БП с помощью этого метода. Методика обеспечивает непрерывную доставку леводопы с помощью механизма помпы непосредственно в кишечник через гастростому. Это позволяет решить проблему неадекватного всасывания таблетированного препарата леводопы при нарушении эвакуации из желудка (Ray Chaudhuri K. et al., 2016). В 12-недельном двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании было продемонстрировано, что непрерывное внутрикишечное введение леводопы уменьшало периоды «выключения» на 4,04 часа/сутки, удлиняло периоды «включения» без дезадаптирующих дискинезий на 4,11 часа в сутки и улучшало показатели качества жизни по сравнению с интермиттирующим стандартным пероральным приемом препарата (Olanow C. W. et al., 2014).

Кроме того, сравнительные обсервационные исследования EuroInf и EuroInf 2 показали, что лечение с помощью ЛКИГ значительно уменьшало моторные осложнения, включая дискинезию (часть IV шкалы UPDRS) (Martinez-Martin P. et al., 2015; Dafsari H. S. et al., 2019). Также крупное постмаркетинговое международное исследование GLORIA (N = 258) продемонстрировало доказательства долгосрочной безопасности и эффективность ЛКИГ, не только в отношении моторных флюктуаций, но и в снижении дискинезии (Antonini A. et al., 2017). Длительность «выключения» сократилась в среднем на 4,1 часа в сутки, а продолжительность периода «включения» с выраженными дискинезиями уменьшилась на 1,1 часа в сутки. Положительный эффект на моторные осложнения объясняется нивелированием колебаний концентрации препарата в плазме крови в течение суток и обеспечением постоянной стимуляции дофаминовых рецепторов с расширением терапевтического окна леводопы. Хотя первоначально технология была разработана для решения проблемы грубых моторных осложнений (моторные флюктуации, дезадаптирующие периоды «выключения» и дискинезии), также было выявлено значимое влияние на немоторные симптомы. Этот эффект проявлялся как в снижении такого показателя как «общая тяжесть немоторных симптомов», так и в преимущественном улучшении нарушений сна, эмоционально-аффективных и желудочно-кишечных проявлений, а также кардиоваскулярных симптомов, нарушений мочеиспускания, утомляемости и памяти/внимания (Martinez-Martin P. et al., 2015; Antonini A. et al., 2017; Cieurleo R. et al., 2018; Honig H. et al., 2009). Кроме того, несколько исследований показали явное улучшение качества жизни, не только у пациентов, получающих лечение ЛКИГ (Olanow C. W. et al., 2014; Antonini A. et al., 2017; Cieurleo R. et al., 2018), но также и у лиц, обеспечивающих уход (Cieurleo R. et al., 2018; Титова Н. В.,

Кагунина Е. А., 2015). В отличие от глубокой стимуляции мозга, для лечения ЛКИГ нет строгого ограничения по возрасту, а также когнитивные нарушения и депрессия не являются противопоказаниями к проведению терапии, если пациент способен управлять помпой (Timprka J. et al., 2017). Среди осложнений терапии ЛКИГ отмечены снижение веса (7%), инфекционные осложнения, связанные с устройством (6%) и дислокация трубки (5%) (Antonini A. et al., 2017; Titova N., Chaudhuri K. R., 2017). Лечение ЛКИГ связано с повышенным риском развития или ухудшения ранее существующей полиневропатии (ПНП). На фоне инфузии ЛКИГ примерно у 9% пациентов развиваются признаки подострой ПНП, что может стать причиной остановки лечения. У половины пациентов при длительном лечении развивается хроническая ПНП, которая может регрессировать и стабилизироваться на фоне приема витаминов В1, В6 и В12 (Merola A. et al., 2016). Подобное развитие ПНП также наблюдается при приеме пероральных препаратов леводопы и пока остается неясным, является ли ПНП более частым проявлением на фоне ЛКИГ по сравнению со стандартным лечением таблетированной леводопой (Loens S. et al., 2017). Тем не менее, пациентов на ЛКИГ рекомендуется проверять на наличие признаков ПНП на регулярной основе.

Эволюция представлений о развернутой стадии БП и разработка критериев

«Общепринятым» показанием для начала лечения с помощью инвазивных методов является «развернутая» стадия БП.

Представления о «развернутой» стадии заболевания в течение последних десятилетий претерпели существенные изменения.

Первой классификацией, которая учитывала прогрессирование БП, стала шкала стадий Хен и Яр (Hoehn M. M., Yahr M. D., 1967). Хен и Яр разработали эту шкалу еще в прелеводопную эру и использовали 2 основных показателя — объективные двигательные признаки и инвалидизацию. Концепция этой шкалы базируется на идее, что тяжесть паркинсонизма зависит в основном от билатеральных нарушений и нарушений баланса и ходьбы. И действительно, есть работы, которые четко показали, что с увеличением стадии по этой шкале ухудшается качество жизни. Длительное время считалось, что развернутые стадии БП — это 4–5 стадия по шкале Хен — Яр, которые ассоциируются с потерей физической независимости. Несмотря на то, что эта шкала остается одной из наиболее распространенных шкал для установки стадии в современной клинической практике, она не лишена недостатков. Во-первых, использование двух критериев — двигательных нарушений и инвалидизации — может создавать некую двойственность при оценке и создавать трудности при отнесении пациента к той или иной стадии, поскольку эти два показателя не обязательно прогрессируют параллельно и могут иногда дивергировать. Во-вторых, показатель инвали-

дизации по этой шкале связан, в основном, с постуральной нестабильностью и нарушением со стороны нижних конечностей, что способствует тому, что из вида упускаются другие симптомы. В-третьих, нельзя сказать, что с увеличением стадии всегда происходит усиление общей моторной дисфункции у всех пациентов, т.е. пациенты с разной степенью нарушений могут быть отнесены к одной и той же стадии по этой шкале, создавая клиническую гетерогенность в каждой категории. Ну и кроме того, было замечено, что длительность стадий по шкале Хен — Яра очень вариативны. Могут быть разные темпы прогрессирования с очень быстрой или очень медленной сменой стадий. Поэтому со временем, стало понятно, что показатель стадии по шкале Хен — Яра, а также длительность заболевания, не могут быть критериями развернутых стадий БП.

Как альтернатива шкале Хен — Яр, для определения развернутых стадий БП стали учитывать наличие моторных осложнений, поскольку их появление учащается с длительностью заболевания и тяжестью болезни и поскольку моторные осложнения являются важной причиной инвалидизации. И, согласно такому подходу, пациент относился к развернутой стадии БП, по одним определениям — «как только появились двигательные осложнения леводопы-терапии» (Paparapetropoulos S., Mash D. C., 2007), по другим определениям — «когда моторные осложнения становятся настолько выраженными, что значительно снижают качество жизни и нарушают независимость в повседневной активности» (Obeso J. A. et al., 2000). Действительно, если взять линию развития моторных осложнений у пациента, видна четкую закономерность — изменение характера ответа на леводопу, начиная от стабильного ответа до появления моторных осложнений, сначала неинвалидизирующих, затем инвалидизирующих и далее, у части пациентов, резистентных к стандартным фармакотерапевтическим подходам.

В 2007 году было предложено другое определение. Согласно ему, к развернутой стадии БП относился пациент, у которого «кардинальные двигательные симптомы сопровождаются моторными и немоторными осложнениями, связанными с терапией или самой болезнью» (Tolosa E., Katzenschlager R., 2007). Это последнее определение имеет преимущество, поскольку оно комбинирует в себе как моторные симптомы и осложнения, так и немоторные проявления, в качестве характеристик развернутой стадии БП. В основе такого подхода к развернутой стадии лежат современные представления о прогрессировании БП. С течением времени, помимо моторных осложнений, в клинической картине появляются и все больший вес приобретают симптомы, которые нечувствительны к леводопе: они включают немоторные симптомы, такие как деменция, психотические нарушения, вегетативные расстройства, а также аксиальные двигательные симптомы — постуральные нарушения, падения, дисфагия. Эти симптомы становятся определяющими факторами, снижающими качество жизни, главным источником инвалидизации, и обязательно учитываются при рассмотрении вопроса прогрессирования БП. Таким образом эволюция пред-

ставлений о развернутых стадиях БП привела к модели, которая сочетает в себе не только моторные симптомы БП, но в то же время и немоторные проявления.

После внедрения в клиническую практику дорогостоящих инвазивных методов лечения закономерно назрел вопрос определения критериев развернутой стадии БП.

2015 год ознаменовался выходом в свет очень важной работы — программы «NAVIGATEPD» (Odin P. et al., 2015). Необходимость ее разработки была обусловлена тем, что в европейских клинических руководствах по использованию инвазивных методов не было четких рекомендаций, которые позволяли отнести пациента к развернутой стадии и, соответственно, применить к этим пациентам необходимые сложные методы.

Поэтому целью этой программы было следующее.

1. Выявить наиболее важные вопросы, касающиеся инвазивных методов при БП.
2. Сформулировать ответы на них на основе данных доказательной медицины и клинического опыта экспертов.
3. Разработать единые Европейские рекомендации по отбору пациентов для инвазивных методов и выбору инвазивного метода лечения.

Разработка программы заняла 2 года (2012–2013 гг.) и представляла собой несколько этапов, в которых участвовали 103 эксперта из 13 стран. Сначала были сформулированы 71 клинически важных вопроса, далее отобраны как «критически важные» 15 вопросов, далее они были обобщены в окончательные 10 вопросов. Затем шел этап формулировки ответов на эти 10 вопросов с учетом доказательной базы и мнений экспертов. Целью было достигнуть ответа, с которым будут согласны все участники. Эти предварительные ответы потом многократно обсуждались на национальных/международных совещаниях и были откорректированы до той формы, в которой они и представлены в окончательном варианте программы. Первым из 10 вопросов в этой программе стоит вопрос «Какого пациента с БП необходимо направить к специалисту для решения вопроса о возможности лечения с помощью инвазивного метода?». Ответ на этот вопрос дается в следующем виде.

Рассматривать необходимость инвазивного метода нужно с точки зрения трех факторов:

1. Моторные осложнения:

- длительность OFF-периодов > 1–2 часов в течение периода бодрствования (несмотря на оптимизацию стандартной терапии);
- тяжесть симптоматики в период OFF очень выражена (независимо от длительности OFF-периодов);
- моторные флюктуации, сопровождающиеся дезадаптирующими дискинезиями (несмотря на добавление амантадинов (до 400 мг/сут)),

которые остаются рефрактерными к коррекции текущей терапии, или если развиваются непереносимые побочные эффекты при изменении схемы таблетированной/трансдермальной терапии.

2. Качество жизни:

- качество жизни снижается из-за моторных осложнений, и врач и пациент сходятся во мнении, что неинвазивная терапия более не может быть эффективной;
- надлежащая терапия должна включать леводопу и, при отсутствии противопоказаний, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы MAO-B и ингибиторы КОМТ.

3. Частота приема таблетированных препаратов:

- требуется ≥ 5 приемов леводопы;
- количество приемов не имеет значения, если позволяет достичь значительного уменьшения длительности периодов OFF и если хорошо переносится пациентом.

При этом делается очень важная пометка, касающаяся длительности заболевания: «Если пациент удовлетворяет вышеописанным критериям — длительность заболевания менее 4 лет не является основанием не посылать пациента к специалисту» для рассмотрения возможности лечения с помощью инвазивных методик.

Как видно из критериев, основополагающая роль в программе NAVIGATEPD отведена именно двигательным осложнениям леводопа-терапии.

Первым и единственным исследованием, которое поставило целью выработать критерии развернутой стадии, включающие не только двигательные признаки, но и немоторные симптомы и функциональные проявления, явилось исследование, в котором был применен метод Дельфи, т.е. метод который основан на многократных анонимных групповых интервью (Antonini A. et al., 2015). Для этого были сформированы экспертная группа и рабочая группа, которая собирала и обобщала мнения экспертов. В экспертную группу вошли 17 специалистов из 10 Европейских стран, которые были отобраны на основании опыта работы с пациентами с двигательными расстройствами и на основании их опыта работы с инвазивными методами. И целью исследования было достижение консенсуса по следующим задачам.

1. Определить клинически важные показатели развернутых стадий БП.
2. Определить клинические характеристики пациентов с развернутыми стадиями БП, подходящих для лечения с помощью инвазивных методов лечения.
3. Определить профиль пациентов с развернутыми стадиями БП, подходящих для лечения с помощью конкретных инвазивных методов: DBS, апоморфин, ЛКИГ.

Метод Дельфи основывается на принципе, гласящем, что независимые эксперты (в большинстве случаев несвязанные и даже не знающие друг о друге) могут гораздо лучше оценить проблему и ее решить, нежели чем специально организованный коллектив. Известно, что использование коллективных знаний ведет к возможности нахождения сильных решений, однако в процессе обмена мнениями между участниками может сказаться влияние авторитета коллег и все сведется к появлению популярных ответов. Метод Дельфи позволяет разрешить это диалектическое противоречие. Для этого прямые дискуссии экспертов заменяются индивидуальными опросами. Собранные варианты ответов подвергаются статистической обработке. Полученные обобщенные ответы передаются каждому эксперту (путем личного общения, либо по обычной или электронной почте) с просьбой пересмотреть и уточнить свое мнение, если он сочтет необходимым. Эта процедура может повторяться несколько раз, т.е. состоять из нескольких туров, что в конце концов должно привести к окончательному принятию решения и согласию по каждой задаче. В результате исследования был достигнут консенсус по вопросу, что является клинически важными характеристиками, которые позволяют предполагать наличие у пациента развернутой стадии БП. В качестве индикаторов были выделены не только моторные симптомы, но и немоторные симптомы, а также функциональные изменения.

Моторные характеристики

1. Умеренный уровень дезадаптирующих моторных флюктуаций.
2. Не менее 2 часов в день в состоянии OFF.
3. Не менее 1 часа в день в состоянии дезадаптирующих дискинезий.
4. Умеренный уровень дискинезий.
5. Дезадаптирующая дисфагия.
6. Прием леводопы не менее 5 раз в сутки.

Немоторные характеристики

1. Легкая деменция.
2. Непреходящие дезадаптирующие галлюцинации.
3. Умеренный уровень психоза.
4. Флюктуации немоторных симптомов.
5. Умеренный уровень нарушений ночного сна.

Функциональные изменения

1. Повторяющиеся падения несмотря на оптимизированное лечение.
2. Необходимость посторонней помощи в повседневной жизни, хотя бы некоторое время в течение дня.
3. Невозможность выполнять сложные виды деятельности большую часть времени.
4. Умеренное нарушение способности к передвижению.

Кроме этого были выделены характеристики, которые определяют, что пациент потенциально подходит для инвазивного метода.

К двигательным симптомам — эксперты отнесли:

- дезадаптирующие дискинезии и OFF-периоды;
- не менее 2 часов в день в состоянии OFF (эти два показателя выделены как наиболее важные), а также:
 - постуральная нестабильность OFF-периода;
 - болезненная дистония;
 - застывания периода OFF.

Из недвигательных симптомов — наиболее релевантным является нарушение ночного сна.

Из функциональных характеристик — ограничение активности в повседневной жизни.

В контексте эволюции представлений о развернутых стадиях, это Дельфийское исследование выводит понятие развернутых стадий БП за пределы исключительно двигательных нарушений и принимает во внимание также немоторные симптомы.

Несомненно, помимо мнения экспертов, для определения окончательных критериев развернутой стадии требуются исследования в реальной клинической практике, которые позволят определить не только клинические (моторные и немоторные) характеристики, но и биомаркеры (в том числе нейровизуализационные, генетические, данные, полученные с помощью цифровых носимых датчиков и др.), а также учитывать темп прогрессирования, клиническую гетерогенность и нейротрансмиттерные подтипы БП. Такой подход даст возможность реализовать с максимальной эффективностью концепцию индивидуализированного лечения БП (Titova N. et al., 2017).

Литература

1. Гусев Е.И., Катунина Е.А., Титова Н.В. Глубокая стимуляция мозга в лечении болезни Паркинсона. Вестник Росздравнадзора. 2016; 6:54–60.
2. Катунина Е.А., Титова Н.В. Леводопа-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: патогенез, клиника, подходы к лечению. Фарматека. 2014;10(3):58–69
3. Титова Н.В., Катунина Е.А. Концепция непрерывной дофаминергической стимуляции в терапии поздних стадий болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(12):105–112.
4. Титова Н.В., Катунина Е.А. Современные возможности улучшения качества жизни пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;15(3):94–100.
5. Ahlskog J.E., Muenter M.D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16(3):448–458.
6. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F., Dreetz Gjerstad M., Larsen J.P. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255(Suppl. 5):18–32.
7. Antonini A., Odin P., Kleinman L., Skalicky A., Marshall T., Sail K., Onuk K. Implementing a Delphi panel to improve understanding of patient characteristics of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* (Abstract) Presented at the 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. San Diego, CA, USA. 2015, Poster 1186.
8. Antonini A., Odin P. Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:97–100.
9. Antonini A., Poewe W., Chaudhuri K.R., Jech R., Pickut B., Pirtošek Z., Szasz J., Valldeoriola F., Winkler C., Bergmann L., Yegin A., Onuk K., Barch D., Odin P.; GLORIA study co-investigators. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;45:13–20.
10. Chapuis S., Ouchchane L., Metz O., Gerbaud L., Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord*. 2005;20:224–230.
11. Charles P.D., Van Blercom N., Krack P., Lee S.L., Xie J., Besson G., Benabid A.L., Pollak P. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology*. 2002;59:932–934.

12. Ciurleo R., Corallo F., Bonanno L., Lo Buono V., Di Lorenzo G., Versaci R., Allone C., Palmeri R., Bramanti P., Marino S. Assessment of Duodopa® effects on quality of life of patients with advanced Parkinson's disease and their caregivers. *J Neurol.* 2018;265:2005–2014.
13. Dafsari H.S., Martinez-Martin P., Rizos A. Trost M., Dos Santos Ghilardi M.G., Reddy P., Sauerbier A., Petry-Schmelzer J.N., Kramberger M., Borgemeester R.W.K., Barbe M.T., Ashkan K., Silverdale M., Evans J., Odin P., Fonoff E.T., Fink G.R., Henriksen T., Ebersbach G., Pirtošek Z., Visser-Vandewalle V., Antonini A., Timmermann L., Ray Chaudhuri K.; EUROPAR and the International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group. EuroInf 2: subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(3):353–365.
14. Dafsari H.S., Reddy P., Herchenbach C., Wawro S., Petry-Schmelzer J.N., Visser-Vandewalle V., Rizos A., Silverdale M., Ashkan K., Samuel M., Evans J., Huber C.A., Fink G.R., Antonini A., Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Timmermann L.; IPMDS Non-Motor Symptoms Study Group. Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Brain Stimul.* 2016;9(1):78–85.
15. Deleu D., Hanssens Y., Northway M.G. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2004;21(11):687–709.
16. Derost P.P., Ouchchane L., Morand D., Ulla M., Llorca P.M., Barget M., Debilly B., Lemaire J.J., Durif F. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology.* 2007;68:1345–1355.
17. Fahn S., Oakes D., Shoulson I., Kieburtz K., Rudolph A., Lang A., Olanow C.W., Tanner C., Marek K.; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2498–2508.
18. García Ruiz P.J., Sesar Ignacio A., Ares Pensado B., Castro García A., Alonso Frech F., Alvarez López M., Arbelo González J., Baiges Octavio J., Burguera Hernández J.A., Calopa Garriga M., Campos Blanco D., Castaño García B., Carballo Cordero M., Chacón Peña J., Espino Ibáñez A., Gorospe Onisalde A., Giménez-Roldán S., Granés Ibáñez P., Hernández Vara J., Ibáñez Alonso R., Jiménez Jiménez F.J., Krupinski J., Kulisevsky Bojarsky J., Legarda Ramírez I., Lezcano García E., Martínez-Castrillo J.C., Mateo González D., Miquel Rodríguez F., Mir P., Muñoz Fargas E., Obeso Inchausti J., Olivares Romero J., Olivé Plana J., Otermin Vallejo P., Pascual Sedano B., Pérez de Colosía Rama V., Pérez López-Fraile I., Planas Comes A., Puente Periz V., Rodríguez Oroz M.C., Sevillano García D., Solís Pérez P., Suárez Muñoz J., Vaamonde Gamó J., Valero Merino C., Valldeoriola Serra F., Velázquez Pérez J.M., Yáñez Baña R., Zamarbide

- Capdepon I. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: A multicenter study. *Mov Disord.* 2008;23:1130–1136.
19. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427–442.
 20. Honig H., Antonini A., Martinez-Martin P., Forgacs I., Faye G.C., Fox T., Fox K., Mancini F., Canesi M., Odin P., Chaudhuri K.R. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord.* 2009; 24(10):1468–1474.
 21. Hung S.W., Adeli G.M., Arenovich T., Fox S.H., Lang A.E. Patient perception of dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1112–1115.
 22. Katzenschlager R., Poewe W., Rascol O., Trenkwalder C., Deuschl G., Chaudhuri K.R., Henriksen T., van Laar T., Spivey K., Vel S., Staines H., Lees A. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;17:749–759.
 23. Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D.N., Tamma F., Lyons K.E., Pahwa R., Lang A.E., Deuschl G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 2006;21(14):290–304.
 24. LeWitt P.A., Ondo W.G., Van Lunen B., Bottini P.B. Open-label study assessment of safety and adverse effects of subcutaneous apomorphine injections in treating “off” episodes in advanced Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2009;32(2):89–93.
 25. Liu Y., Li W., Tan C., Liu X., Wang X., Gui Y., Qin L., Deng F., Hu C., Chen L. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *Journal of Neurosurgery.* 121(3):709.
 26. Loens S., Chorbazdzheva E., Kleimann A., Dressler D., Schrader C. Effects of levodopa/carbidopa intestinal gel versus oral levodopa/carbidopa on B vitamin levels and neuropathy. *Brain Behav.* 2017;7(7): e00698.
 27. Martinez-Martin P., Reddy P., Katzenschlager R., Antonini A., Todorova A., Odin P., Henriksen T., Martin A., Calandrella D., Rizos A., Bryndum N., Glad A., Dafsari H.S., Timmermann L., Ebersbach G., Kramberger M.G., Samuel M., Wenzel K., Tomantschger V., Storch A., Reichmann H., Pirtosek Z., Trost M., Svenningsson P., Palhagen S., Volkmann J., Chaudhuri K.R. EuroInf: A multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(4):510–516.

28. Menon R., Stacy M. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:1941–1950.
29. Merola A., Romagnolo A., Zibetti M., Bernardini A., Cocito D., Lopiano L. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: A long-term prospective assessment. *Eur J Neurol.* 2016;23:501–509.
30. Nyholm D. The rationale for continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;13: S13-S17.
31. Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., Chana P., Lera G., Rodriguez M., Olanow C.W. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology.* 2000;55 (11 Suppl 4):13–20.
32. Okun M.S., Foote K.D. Parkinson's disease DBS: what, when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:1847–1857.
33. Olanow C.W., Kieburtz K., Odin P., Espay A.J., Standaert D.G., Fernandez H.H., Vanagunas A., Othman A.A., Widnell K.L., Robieson W.Z., Pritchett Y., Chatamra K., Benesh J., Lenz R.A., Antonini A., LCIG Horizon Study Group. Double-blind, double-dummy, randomized study of continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2014;13:141–149.
34. Olanow C.W., Kieburtz K., Stocchi F. Initiating levodopa therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29:430.
35. Papapetropoulos S., Mash D.C. Motor fluctuations and dyskinesias in advanced/end stage Parkinson's disease: a study from a population of brain donors. *J Neural Transm.* 2007;114:341–345.
36. Poewe W.H., Lees A.J., Stern G.M. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology* 1986;36:1528–1530.
37. Ray Chaudhuri K., Qamar M.A., Rajah T., Loehrer P., Sauerbier A., Odin P., Jenner P. Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson's disease: current treatments and the future. *NPJ Parkinson's Dis.* 2016;2:16023.
38. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000;123(Pt 11):2297–2305.
39. Schwab R.S., Amador L.V., Lettvin J.Y. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc.* 1951;56:251–253.
40. Stocchi F. et al. Comparison of IPX066 with carbidopa-levodopa plus entacapone in advanced PD patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1335–1340.
41. Stocchi F. et al. Early DETection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:204–211 Politis M. et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord* 2010;25:1646–1651.

42. Timpka J., Nitu B., Datieva V., Odin P., Antonini A. Device-Aided Treatment Strategies in Advanced Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;132:453–474.
43. Titova N., Chaudhuri K.R. Intrajejunal levodopa infusion therapy for Parkinson's disease: Practical and pragmatic tips for successful maintenance of therapy. *Exp Rev Neurother* 2017;17:529–537.
44. Titova N., Jenner P., Chaudhuri K.R. The future of Parkinson's treatment — personalized and precision medicine. *European Neurological Review.* 2017;12(1):15–16.
45. Titova N., Martinez-Martin P., Katunina E., Chaudhuri K.R. Advanced Parkinson's or “complex phase” Parkinson's disease. Re-evaluation is needed. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(12):1529–1537.
46. Titova N., Padmakumar C., Lewis S.J.G., Chaudhuri K.R. Parkinson's: a syndrome rather than a disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(8):907–914.
47. Tolosa E., Katzenschlager R. In *Parkinson's Disease and Movement Disorders* (eds Jankovic, J. & Tolosa, E.) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. 2007:110–145.
48. Ul H.I., Lewitt P.A., Fernandez H.H. Apomorphine therapy in Parkinson's disease: a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:2799–2809.



Производство препаратов:

 NOVARTIS

 octapharma

 CSL Behring

 abbvie

Мощность завода – 1 200 000 000
капсул/таблеток в год

Строительство биотехнологического цеха
4 стадии переработки препаратов крови

25 сентября 2018 г. был подписан СПИК по производству
полного цикла препаратов крови с Минпромторгом РФ
и Правительством Рязанской области

Полное соответствие стандартам GMP, ISO 9001:2015,
ГОСТ Р ИСО 900

Реализация проекта расширения производства
инновационных препаратов «Новартис» для лечения
онкологических и гематологических заболеваний

Собственная лаборатория

391800, Рязанская область, Скопинский район,
Промышленная зона No1 тер., здание 1
Телефон: +7 (49156) 2-28-44 www.skopinpharm.com

РАЗДЕЛ II. ЭПИЛЕПСИЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МОСКОВСКАЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА: ЕВГЕНИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ СЕПП — УНИКАЛЬНЫЙ КЛИНИЦИСТ И УЧЕНЫЙ

В. А. Карлов

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

Summary

My alma mater, the First MOLMI used to be the best medical Institute in the era of the country. Kozhevnikov's clinic continued the best traditions of its founder — nervism and clinicism. The clinic actually covered all neurology in the age aspect. The head of the clinic, Yevgeny Konstantinovich Sepp, was a unique neurologist-Clinician and scientist. The main methodological position of E.K. remained nervism and clinicism. And even now, in an era of a vast Arsenal of diagnostic tools, the clinical analysis of a particular patient remains crucial in judging a particular disease. I 'm not talking about the fact that the use of many modern diagnostic tools encounters insurmountable obstacles: the doctor does not have the enough time, qualifications, or money for the patient, since many of these examinations aren't free. The methodology of using Filo-ontogenetic analysis of the structural and functional organization of the Central nervous system was a breakthrough in clinical neurology. No less significant was the concept of evaluating clinical symptoms as a manifestation of compensation or decompensation of the pathological process. Many of E. K.'s conceptual propositions made by Sepp were decades ahead of their clinical understanding. A number of E. K. Sepp's students became major scientists who actively used E.K.'s bold ideas and made His school famous.

Когда я вспоминаю о клинике нервных болезней 1-го Московского ордена Ленина медицинского института — так назывался в те времена 1-й Государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова — передо мной возникает образ сухощавого неспешного человека с пронизательным взглядом и спокойною речью.

Евгений Константинович Сепп (рис. 1) никогда не опаздывал на работу, в вестибюле он здоровался за руку с гардеробщиком, снимал галоши (непременная часть обуви в грязную погоду; как известно, попытка М. В. Ломоносова заменить «галоши» на



Рис. 1. Е.К. Сепп

«мокроступы» оказалась безуспешной), проходил на 2-й этаж в свой кабинет и принимался за работу, то есть писал.

Однако все дела клиники он держал в поле зрения. Два раза в неделю он делал сплошные (!) обходы, соответственно, мужского и женского отделения. Они длились по несколько часов. Обсуждения проводились в коридоре. И все это на ногах. Обходы в детском отделении делала 2-й профессор Мария Борисовна Цукер. Кстати, в клинике тогда было всего два профессора, и этого видимо было вполне достаточно.

С 1-го курса все было крайне интересно. Но «зацепила» неврология, которая тогда называлась «невропатология». Именно неврология! И благодарен я за это больше всего именно Е. К. Сеппу. На 3-м курсе я уже вступил в научный кружок этой кафедры и в последующем в течение 3 лет был его старостой. Два обстоятельства сыграли роль в моей окончательной приверженности к неврологии. Первое, лекции Е. К. Второе, мне крупно повезло. Сейчас уже не помню, как это получилось, но Е.К. разрешил мне и второму кружковцу — моему другу Ю. Д. Смирнову присутствовать на его консультативных приемах.

Докладывала главный врач клиники. Пациента просили раздеться до трусов. Е.К. не упускал никаких деталей. Например, осматривая больного с диагнозом люмбоишиалгии, он обратил внимание на расширение вен на ноге стороны, в которой тот испытывал боль, и оценил это обстоятельство как причинно-следственное явление. Он утверждал, что причиной боли в пояснице, ноге, шее, руке, как правило, является не простуда и инфекция, как тогда полагали, а изменения в телах позвонков и межпозвоночных дисках. Мне в дальнейшем в своей практике не раз приходилось убеждаться, что подобное расширение вен является одним из проявлений трофических расстройств — результат корешковой компрессии.

Е.К. неоднократно подчеркивал значимость исследования региона шеи — осмотра, пальпации, пассивных и активных движений. Определялась прежде всего пульсация общей и внутренней сонной артерий. Асимметрия пульсации рассматривалась в зависимости от случая как возможное указание на угрозу или уже состоявшееся нарушение мозгового кровообращения. И это в то время, когда причиной НМК считались изменения исключительно в артериях мозга (конец 1940-х годов). Я думаю, что сказанное объясняет, откуда затем взялось новое направление в концепции НМК — как результат атеросклеротического поражения магистральных сосудов головы на шее, разработанное учениками Е.К. последовательно директорами института неврологии РАМН Е. В. Шмидтом и Н. В. Верещагиным. Кстати, моя жизнь сложилась так, что отец Е. В. Шмидта еще в довоенные годы был моим учителем по физике в родном для семьи Шмидтов городе Карачеве, а Н. В. Верещагин был моим однокашником и другом.

Определенное значение Е.К. придавал при ощупывании шеи прокатыванию под пальцами сосудисто-нервного пучка и ответа организма больного на этот

прием в виде замедления пульса и появления кашля. Это свидетельствовало о ваготонии и могло быть фактором, предрасполагающим к кардиоингибиторным обморокам, но не к эпилептическим припадкам. Е.К. предложил принципиальную методологическую концепцию клинической неврологии: анализ структурно-функциональной организации субстрата заболевания на основе филоонтогенетического подходов (1). Эта концепция была воспринята мной безоговорочно и её плодотворность была позже показана мной при изучении зависимости формулы гемипареза от возраста больного: младенец, ребенок более старшего детского возраста и взрослый. Для этого мне пришлось помимо клиники поработать и в зоопарке (2) (рис. 2, 3).



Рис. 2. Грудной ребенок с правосторонним гемипарезом (слева). «четверорукий»: лемур – бодрствующий (вверху), спящий (внизу)



Девочка 6 лет. Левосторонний гемипарез (слева), антропоид: орангутан (справа)

Таким образом, фактически была обоснована роль вектора гравитации в формировании моторики позвоночных и соответственно вертикализации больных с центральными гемипарезами. Вспомним, что в то время и ещё недавно пациенты с инсультом и тяжелыми гемипарезами оставались в кровати по 2–3 недели и только теперь в широкую практику вошла ранняя вертикализация, что существенно оптимизировало процесс реабилитации.

В рамках того же методологического подхода оказалась не менее плодотворной концепция реализуемого средним мозгом старт-рефлекса — готовности к немедленному ответу на внезапные стимулы (2, 3). Это проявляется не только в изменении мышечного тонуса и обострении восприятия афферентных сигналов, но и в адренергической активации внутренней среды организма. Последнее положение соответствовало шлюзовой теории Е.К. (4), что позже трансформировалось в концепцию адаптационной роли симпатической нервной системы. Дальнейшие исследования позволили определить аномальный ответ на внезапные стимулы как реакцию испуга, startle-феномен, который может быть физиологическим: startle-синдром (гиперэксплексия) и эпилептическим — startle-эпилепсия. Наши исследования ответа на внезапную ритмическую фотостимуляцию позволили выделить в ЭЭГ необычный фотоконвульсивный ответ не под затылочными электродами, а под левым передним лобным (у правой) (рис. 4 а, б).

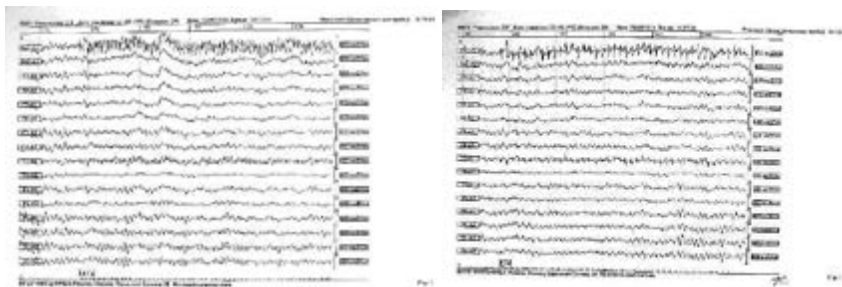


Рис. 4. а, б. Фотоконвульсивный ответ на ритмическую световую стимуляцию 7 Гц (слева) и 14 Гц (справа) не в проекционной затылочной коре, а левой лобной (F1)

Это позволило нам использовать данный феномен для анализа взаимоотношений затылочной и лобной коры. В настоящее время выявлен принципиальный факт: во время фазы быстрого движения глаз с целью последующего поиска и фиксации перемещающего объекта (саккадированные движения глаз, саккады) зрение ингибируется! Это позволяет к сформированным великим испанским нейрогистологом Рамоном Кахалем трем основополагающим принципам структурно-функциональной организации ЦНС добавить четвертый — экономия энергии, что позволяет отсрочить усталость. На наших глазах опасно нарастает количество и темп движущихся объектов, включая виртуальные.

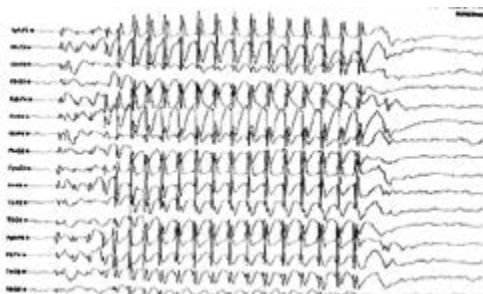
В этом плане реализуемый лобной корой механизм, выключающий зрение во время фазы саккад, приобретает адаптивный приспособительный механизм, позволяющий избегать быстрого утомления зрения (5).

Развивая шлюзовую теорию, Е.К. доказывал, что нарушение адаптации лежит в основе функциональных расстройств, в частности при неврозах. Это вполне соответствует современной концепции неврозов как болезни адаптации с нарушением адекватного взаимодействия основных функциональных систем: психоэмоциональной, психовегетативной и психомоторной. В наших ранних исследованиях (1980-е годы) единственным объективным методом, позволяющим следить хотя бы за пульсовым кровенаполнением того или иного сосудистого бассейна был метод реоэнцефалографии, кстати, разработанный на данной кафедре. Исследования проводились на студентах старших курсов одного из технических вузов, у которых был выставлен диагноз неврастенического невроза. Аналогичная контрольная группа была сформирована из здоровых студентов того же вуза. Предлагались задачи повышенной сложности, для решения которых было предоставлено ограниченное время. Проводилась регистрация Рео-ЭГ. Установлено, что успешному решению математической задачи (80% контрольной группы!) соответствовало адекватное нарастание кровенаполнения за счет расширения бассейна мелких сосудов головного мозга, а неудаче при неврозах (85% основной группы!) — адекватного увеличения кровенаполнения не было поскольку прирост осуществлялся за счет сосудов среднего и крупного калибра (рис. 5).

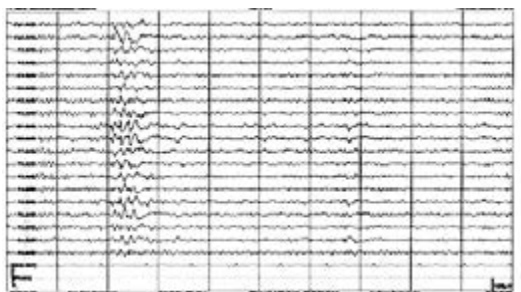


Рис. 5. Реоэнцефалограммы здорового 22-летнего студента (слева) и его коллеги с неврастеническим неврозом (справа). Вертикальные столбики – объемное кровенаполнение в процентах. Время – в минутах

Принципиальное значение получил доклад Е.К. на II международном неврологическом конгрессе в Лондоне по патогенезу эпилепсии и сделанные им выводы, далеко выходящие за пределы этого заболевания (6). Изучение основных показателей гомеостаза у больных с генерализованной эпилепсией и циклическим повторением припадков оказалось достаточным для принципиального заключения о том, что большой судорожный припадок является проявлением компенсации заболевания, а малый (абсанс) — гиперкомпенсации. И только после того, как получила мощное развитие электроэнцефалография было выяснено, что в электрографическом корреляте абсанса в комплексе спайк-волна спайк отражает эпилептическое возбуждение, а послеспайковая медленная волна — ингибирование (12). И уже в наших исследованиях в текущем столетии было показано, что послеспайковая медленная волна может полностью устранять эпилептический спайк и переводить электрографический коррелят абсанса в аклинический медленноволновый комплекс (рис. 6 а, б, в) (7). Таким образом, действительно, абсанс является проявлением механизма гиперкомпенсации, так как представляет собой результат перевода тяжелого, угрожающего жизни генерализованного судорожного припадка в безобидный абсанс. Дальнейшим этапом может быть компенсация как таковая, то есть клинко-ЭЭГ ремиссия заболевания.



а



б

Рис. 6. а, б

а. Фрагмент ЭЭГ девочки 7 лет с детской абсансной эпилепсией. б. ЭЭГ той же девочки во время спонтанной ремиссии

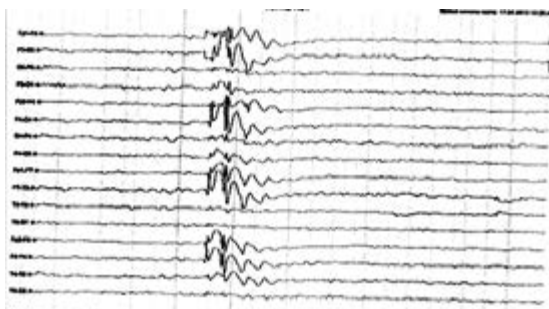


Рис. 6. в

в. Трансформация абсанса в медленноволновый комплекс

Как указывалось выше, сделанное Е.К. заключение относительно патогенеза эпилепсии имеет универсальное значение. Приведем цитату из статьи Е.К. «О некоторых явлениях компенсации», 1933. «До тех пор, пока мы не научимся в развитии каждого патологического процесса видеть борьбу противоположно направленных процессов и оценивать внешне наблюдаемый симптомокомплекс с точки зрения так называемых компенсаций, мы не сможем поднять нашу практику на должную высоту» (8). Это положение остается высоко актуальным до сих пор. Оно инициировало нас к исследованию защитных противоэпилептических механизмов, представленных мной в лекции, прочитанной на коллоквиуме по эпилептическому статусу и эпилептическим припадкам в Лондоне в 2015 году (9).

Наконец я хотел бы остановиться ещё на одном направлении исследований Е.К. — учении о регулировании кровообращения в мозге при эмоциональных выразительных движениях, то есть о взаимоотношениях между кровотоком региона лица и мозга. Моделью Е. К. выбрал такие эталоны мимики как смех и плач. К большому сожалению, мне не удалось познакомиться с подлинником — соответствующей монографией Е.К., так как она была издана в 1928 году на немецком языке в Берлине, в России её нет и получить её из Германии мне не удалось (10). Однако теперь при наличии современных диагностических методов нам удалось показать, что венозный бассейн региона лица может служить резервом для компенсации затрудненного оттока венозной крови из черепа. Приводим одно из наблюдений.

Пациентка Е. 78 лет. Жалобы на появившуюся около двух недель назад сильную головную боль в правой половине головы, преимущественно в теменной области, боль не постоянная, преобладает после сна, облегчается анальгетиками, особенно нурофеном. Тяжелое голодное детство. В студенческие годы «на картошке», как это выяснилось значительно позже, употребляла овощи и воду, подвергнутые радиоактивным излучением. Лет 30 назад перенесла закрытую черепно-мозговую травму, была кратковременная потеря сознания, лечилась

недолго амбулаторно. После этого появились состояния липотимии (дурнотное ощущение, понимание угрозы потери сознания), при которых успевала лечь, с последующей потерей сознания. Судорог никогда не было. Подобные приступы случались не только в ортостазе. Один из приступов наблюдался врачом. Он случился в душном помещении. Пациентка сидела. Вдруг она сказала «мне плохо», откинулась в кресле назад и захрапела, на оклик и потрепывание по щекам не реагировала. Пульс был «пустой», частотой около 100 в минуту. Примерно через 30 секунд пришла в сознание, амнезии липотимии и непосредственного постобморочного состояния не было. С возрастом такие обмороки становились все реже и в последние 7 лет они не повторяются. Еще одно загадочное явление возникло, пожалуй, еще до ЧМТ — эпизодические кровотечения из правой ноздри, никакой закономерности в их регулярности не было. Пациентка была тщательно обследована, патологии со стороны ЛОР органов обнаружено не было. Неврологической симптоматики также не установлено, хотя по данным дуплексного сканирования магистральных артерий головы отмечено уплотнение стенок внутренних сонных артерий и по результатам клинического обследования тенденция к повышению АД. Последнее было устранено назначением постоянного приема норваска по 2,5 мг один раз в сутки на ночь. Кстати, не было также выявлено патологии со стороны венозного сегмента мозгового кровообращения. Комплексное холтеровское мониторирование (АД + ЭКГ) — значимой патологии не выявило. Нами было обращено внимание на совпадение латерализации головной боли и носового кровотечения — правая сторона и возникло предположение, что носовое кровотечение может быть викарным компенсаторным механизмом в связи с напряжением правополушарной венозной циркуляции.

Выполнена трехтесловая МРТ, включающая сосудистые срезы артериального и венозного сегментов кровообращения региона головы. Обнаружена гипоплазия левого сигмовидного синуса и переполнение кровью правого сигмовидного синуса (рис. 7) (верхние два снимка) с затруднением оттока в яремную вену (нижние два снимка). Таким образом, недостаточность основной дренажной венозной системы левого полушария была в значительной степени компенсирована таковой системой правого полушария. Однако полноценной компенсации не происходило, в связи с чем регулярно подключался дополнительный механизм — правостороннее носовое излияние, надо полагать венозной крови. Назначение бетагистина по 24 мг на ночь уже через день привело к устранению жалоб. По истечении 3 недель бетагистин был отменен. В течение последующего пока 6 месячного наблюдения анализируемая головная боль не возобновлялась. Носовое кровотечение отмечено только один раз и было скудным. Это наблюдение подтверждает масштабность моего учителя Евгения Константиновича Сеппа, внесшего свой вклад в проблему взаимоотношения лицевого и мозгового кровообращения. Оно также показывает сложность этого взаимоотношения и возможность региона лица выполнять роль дренажного механизма при затруднении оттока венозной крови от мозга.

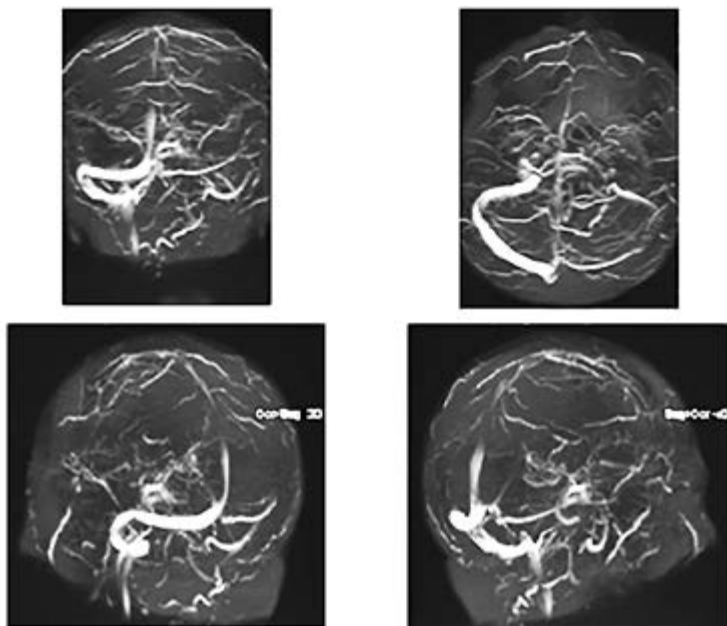


Рис. 7. МРТ. Гипоплазия левого сигмовидного синуса и переполнение кровью правого сигмовидного синуса (верхние два снимка) с затруднением оттока в яремную вену (нижние два снимка)

Я уже упоминал о научном студенческом кружке. Он был уникален поскольку им руководила профессор М. Б. Цукер (рис. 8). Блистательный лектор она буквально завораживала слушателей. Заседания кружка включали научные доклады и разборы больных. М.Б., как я уже сказал, курировала детское отделение. И я весьма благодарен за то, что она сумела привить мне любовь к истокам человеческой жизни (увы! И болезней). Это позволило мне затем глубоко вникнуть в этот важнейший раздел неврологии уже в Институте Педиатрии МЗ РСФСР и в детской Морозовской больнице.

М.Б. давно уже не было в клинике, но традиции заложенной ей неврологии «работали». В то же время в недрах функциональной лаборатории, главным направлением которого, как я уже указывал, было развитие метода реоэнцефалографии, вызревало другое направление — ЭЭГ. Внедрение ЭЭГ в детскую практику позволило незабвенному



Рис. 8. М.Б. Цукер

Л. Р. Зенкову шагнуть от «чистой» нейрофизиологии в клинику и от «взрослой» неврологии к детской. Я рад, что мне удалось способствовать этому процессу.

Результатом явился мощный прорыв-ответ на требование времени: педиатрии, педагогики, детской психиатрии и психологии — создание учения о непароксизмальных эпилептических состояниях. В результате у определённого контингента детей с когнитивными, психоэмоциональными, речевыми, поведенческими и асоциальными расстройствами был выявлен другой тип эпилептического заболевания — непароксизмальная форма (вариант эпилептической энцефалопатии) и получен драматический эффект от применения ПЭП, главным образом вальпроатов (11)!

Заключение

Моя alma mater 1-й МОЛМИ был лучшим медицинским институтом страны. Клиника А. Я. Кожевникова продолжала лучшие традиции её основателя — нервизм и клиницизм. Клиника фактически охватывала в возрастном аспекте всю неврологию. Руководитель клиники Евгений Константинович Сепп был уникальным неврологом — клиницистом и ученым. Основной методологической позицией Е.К. оставался нервизм и клиницизм. И даже теперь в эпоху грандиозного арсенала диагностических средств клинический анализ конкретного больного остается решающим в суждении о конкретном заболевании. Я уже не говорю о том, что использование многих современных диагностических средств наталкивается на непреодолимые препятствия: отсутствие у врача должного времени, квалификации или у пациента денег, так как многие из этих обследований являются платными. Методология использования филоонтогенетического анализа структурно-функциональной организации ЦНС явилась прорывом в клинической неврологии. Не менее значимым явилась концепция оценки клинической симптоматики как проявления компенсации или декомпенсации патологического процесса. Многие концептуальные положения Е. К. Сеппа на десятки лет опередили их клиническое осмысление. Ряд учеников Е. К. Сеппа стали крупнейшими учеными, активно использовавшие смелые идеи Е.К. и прославившие его школу.

Литература/References

1. Сепп Е. К. История развития нервной системы позвоночных. Медгиз 1949. Москва.
2. Карлов В. А. Онто- и филогенетический анализ мышечных установок при спастических гемипарезах. Журнал невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова 1960;60(8):861–868.
3. Сепп Е. К. Четверохолмный рефлекс. Невропатология и психиатрия 1937, 6:33–37.
4. Сепп Е. К. Шлюзовая система мозга. В кн: Неврология, невропатология, психиатрия. Сборник, посвященный 40-летию научной, врачебной и педагогической деятельности проф. Г. И. Россоломо. Москва, 1925:135–154.
5. Карлов В. А. Стимул-сенситивная эпилепсия. В кн: Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. Издательство БИНОМ:346–393.
6. Sepp E. K. The Pathogenesis of Epilepsy. International Neurological Congress (2nd; 1935; London). Abstracts:35–36.
7. Карлов В. А., Гнездицкий В. В., Носкова Т. Ю., Тупикова. Соотношение дипольной локализации компонентов спайк-волнового комплекса при различных формах эпилепсии. ЕРІ 2001/ III Восточно-Европейская конференция «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология». Украина. Крым. Гурзуф 6–10 октября 2000 года:18–21.
8. Сепп Е. К. О некоторых явлениях компенсации в патологии нервной системы. Советская невропатология, психиатрия и психогигиена. 1934, 4:1–10.
9. Карлов В. А. Karlov, V. F. Systemic mechanisms of antiepileptic protection. *Epilepsy & Behavior* 2015; 49:90–97.
10. Sepp E. K. Die Dynamic der Blutzirkulationim Gehirn. Berlin 1928.
11. Зенков Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. Руководство для врачей. Москва «МЕД-пресс-информ» 2007.
12. Gastaut H., Fisher-Willams M. The physiology of epileptic seizures. In: *Handbook of Neurophysiology*. Washington 1959:1:329–393.

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^{1-3, *}

- ✓ **100% освобождение от приступов у каждого пятого пациента с эпизодической мигренью, по данным исследования HALO⁴**
- ✓ **У 2/3 пациентов с эпизодической мигренью сократилось количество дней с мигренью в два и более раза^{4, **}**
- ✓ **Около половины пациентов с эпизодической мигренью достигли двукратного сокращения дней с мигренью за 1 неделю лечения^{5-8, **}**

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 инъекции (225 мг) или 2) 1 раз в три месяца: три, предварительно заполненных раствором препарата, шприца для инъекции (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, усталость, 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) первое в России зарегистрированное анти-CGRP –моноклональное антитело. ЛП-006070 от 04.02.2020

** Согласно данным клинического исследования HALO^{5,6}

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;319:1995-2008. 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-DOK.

ОТКРЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТИ
ДЛЯ ДОСТУПНОГО ЗДОРОВЬЯ

teva

Тева в мире

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. – один из лидеров мировой фармацевтической отрасли. Компания, штаб-квартира которой расположена в Израиле, ежедневно предлагает высококачественные, ориентированные на потребности пациента решения для 200 миллионов нуждающихся в лечении людей в 60 странах мира.

Тева является одним из ведущих мировых производителей воспроизведенных лекарственных препаратов. Продуктовый портфель компании включает более 1840 молекул и позволяет производить широкий спектр воспроизведенных лекарств практически для всех областей медицины.

Тева занимает ведущие мировые позиции в области инновационного лечения рассеянного склероза и ведет разработки других специализированных лекарственных препаратов, используемых для терапии заболеваний центральной нервной системы, включая двигательные расстройства, мигрень, боль и нейродегенеративные нарушения, а также широкий спектр препаратов для лечения респираторных заболеваний.

Объединение возможностей компании в области воспроизведенных и специализированных лекарственных препаратов позволяет Teva предлагать новые способы удовлетворения нужд пациентов, сочетая разработку лекарств с разнообразными устройствами, услугами и технологиями. Чистая выручка Teva в 2018 году составила \$18,9 млрд. Дополнительную информацию вы можете получить на сайте www.tevapharm.com.

Тева в России

Деятельность Teva в России может служить примером того, с каким вниманием и ответственностью компания относится ко всем шестидесяти рынкам, на которых она присутствует. Такое отношение является ключевой составляющей миссии Teva – предоставлять пациентам во всем мире качественную и доступную медицинскую продукцию. Teva включила российский рынок в список приоритетных для дальнейших инвестиций.

«Открывая возможности» — так звучит цель Teva. В 2020 году компания отмечает 25-летний юбилей работы на фармацевтическом рынке России. На протяжении всех этих лет Teva открывает возможности для доступа к качественным лекарствам, передовым решениям и необходимой для управления здоровьем информации. Teva выбрала инновационный путь развития, поэтому компания не ограничивает свою деятельность производством лекарственных препаратов, а помогает людям заботиться о здоровье – как собственном, так и о здоровье близких.

Начав работу в России в 1995 году, сегодня Teva является одной из крупнейших фармацевтических компаний на российском рынке с портфелем более чем из 300 продуктов.

В 2014 году в рамках реализации стратегии международных инвестиций ООО «Тева» открыла фармацевтическое предприятие в Ярославле.

В октябре 2017 года Teva представила российским потребителям свой новый корпоративный бренд. Одновременно с запуском нового бренда начал работу сайт www.teva.ru – уникальное информационно-сервисное цифровое пространство, которое обеспечивает доступ к полезной информации и удобным сервисным инструментам для управления здоровьем.

ЭТИОЛОГИЯ ЭПИЛЕПСИИ: КОНЦЕПЦИЯ ПРИЧИН И ФАКТОРОВ РИСКА И ИХ ВРЕМЕННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ

В. А. Хаузер

Колумбийский Университет, Нью-Йорк, США

Первоочередной целью эпидемиологии является профилактика. Эпидемиологические исследования проводятся для выявления характеристик людей, подвергшихся какому-либо заболеванию, и определения отличий этих характеристик от здоровых индивидуумов. «Фактор риска», «антецедент» или «детерминированность» — это термины, которые могут использоваться для обозначения факторов, связанных с повышенным риском развития определенного заболевания, такого как эпилепсия. И хотя такие факторы можно считать «причинно-следственными», связь, как правило, является более сложной. Термин «фактор риска» был впервые использован W. B. Kannel в отчете о факторах, ответственных за развитие ишемической болезни сердца [1].

Критерии причинно-следственной связи

В классической статье, написанной сэром А. Брэдфордом Хиллом в 1965 г. и недавно переизданной, он приводит девять критериев, которые следует соблюдать для того, чтобы определить конкретную связь как причинно-следственную [2, 3]. Они приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Критерий	
Сила связи	воздействие связано с высокой вероятностью развития события
Стабильность	связь исследована при различных условиях и методах исследования
Специфичность	воздействие неизменно связано с рассматриваемым событием
Связь во времени	воздействие неизменно предшествует событию
Биологический градиент	имеет место возрастание риска события с возрастанием воздействия
Правдоподобность	связь соответствует современным знаниям
Обоснованность	гипотеза о причине и следствии согласуется с современными знаниями о событии
Эксперимент	влияние на воздействие напрямую связано с изменением самого события
Аналогия	подобное влияние приводило к неблагоприятным событиям в других ситуациях

Понимание этих критериев необходимо для развития исследований, посвященных причинно-следственной связи, однако Хилл предположил, что не все они необходимы в каждой конкретной ситуации. На самом деле очевидно, что только связь во времени является обязательной для определения причинности. Даже сила связи и биологический градиент могут варьировать в зависимости от различных факторов, таких как превалирование других причин в образовании ситуации, так же, как и наличие кофакторов.

Факторы риска развития эпилепсии

Практически во всех эпидемиологических исследованиях, касающихся эпилепсии, сообщается о преобладании неизвестных причин возникновения данного заболевания. Если более детально рассматривать этиологию эпилепсии, оказывается, что «криптогенные» эпилепсии являются большинством из тех, чья этиология неизвестна. В некоторых исследованиях в Африке и Южной Америке сообщалось о более высокой доле случаев неизвестной этиологии по сравнению с исследованиями, проведенными в Северной Америке и в Европе. Это может быть связано с доступностью более специфических диагностических возможностей (например, ЭЭГ, методы нейровизуализации) или с большей вероятностью получения полноценной информации из истории болезни пациента для анализа данных. В последних же исследованиях обычно упоминались рекомендации комиссии ILAE по эпидемиологическим исследованиям [4]. В этих исследованиях также совершались попытки разделить случаи неизвестной этиологии на идиопатические (предположительно генетически детерминированные) и криптогенные типы.

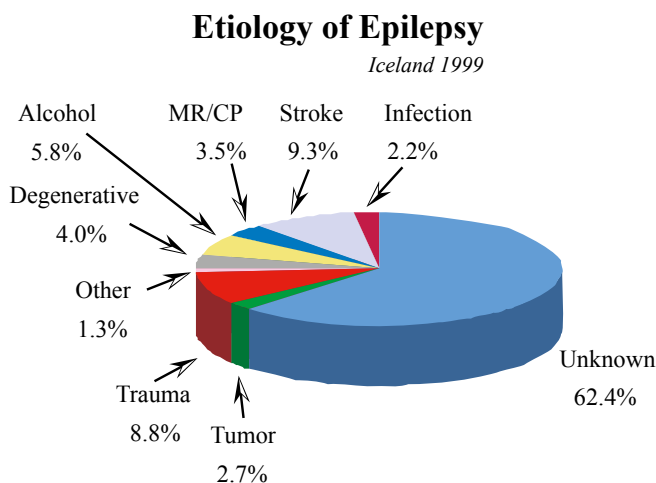


Рис. 1.

В действительности список факторов риска не является слишком обширным. С точки зрения «силы связи» врачи определили только наиболее сильные предрасполагающие факторы. По большей части классические факторы риска развития эпилепсии, которые обычно считаются причинно-следственными, в эпидемиологическом отношении связаны с коэффициентом риска 20 или более, то есть, у людей с данными состояниями вероятность развития эпилепсии в 20 раз выше, чем у тех, кто не был подвергнут этому фактору (рис. 1). Таким образом, по большей части факторами риска развития эпилепсии считаются инсульт, черепно-мозговая травма, инфекции центральной нервной системы, объемные образования головного мозга и повреждения головного мозга, предположительно развившиеся при рождении. Каждый из этих факторов связан с коэффициентом риска 20 или более. Факторы риска с меньшим коэффициентом вероятности являются спорными. Так, включение факторов риска с коэффициентом от 3 до 6 происходило менее систематически. Примером таких факторов являются дегенеративные заболевания головного мозга (например, болезнь Альцгеймера), злоупотребление наркотическими средствами и алкоголем. Для сравнения, коэффициент фактора риска связи курения с раком легких составляет около 3 (рис. 2). В оценке факторов, связанных с развитием эпилепсии, нет факторов с коэффициентом риска 1 или 2.

Risk Factors for Epilepsy

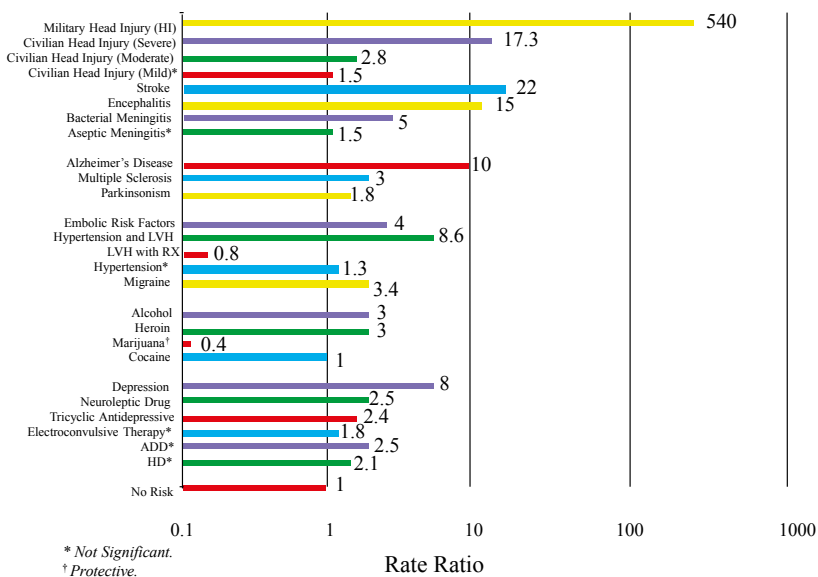


Рис. 2.

Коморбидность

Почему нужно изучать коморбидные заболевания? Они составляют широкий спектр проблем, к которым эпилептолог должен быть готов в своей повседневной практике. Некоторые из таких состояний могут быть прямым следствием эпилепсии или ее лечения, другие же могут быть совершенно с этим не связаны. Некоторые могут действительно называться «коморбидными». В своей оригинальной статье, описывающей коморбидность, Алван Файнштейн определил сопутствующую патологию как «любое отдельное дополнительное состояние, которое существовало или могло возникнуть во время течения исследуемого заболевания» [5]. Целью данной работы было определить методы включения пациентов в клиническое испытание в сфере онкологии, это позволило добиться большей инклюзивности и, в итоге, некоторой коррекции сопутствующих заболеваний. При этом возникало две проблемы: первой являлось обнаружение не связанной с основным заболеванием коморбидности. Примером может послужить обнаружение рака толстого кишечника при исследовании геморроя. Второй проблемой являлась оценка исхода заболевания при влиянии на него коморбидного заболевания.

Он выделил четыре типа коморбидных состояний, связанных с изучаемым заболеванием: анцестральные, осложненные, причинные и случайные. Между всеми из этих типов существовали причинно-следственные связи

1. **Анцестральным** является коморбидное заболевание, которое предшествовало изучаемому заболеванию или перешло в него. Говоря об эпилепсии, примером может послужить развитие судорожных приступов после перенесенного инсульта.
2. **Осложненное** коморбидное заболевание относится к заболеваниям, вызванным новым патологическим процессом, к которому привело изучаемое заболевание. Примером может послужить развитие анемии как следствие противоэпилептической терапии.
3. **Причинное** коморбидное заболевание вызвано поражением различных органов и систем, которое обусловлено единым патологическим процессом. В случае эпилепсии примером может послужить склероз гиппокампов после частых или длительных судорожных приступов.
4. **Случайное** коморбидное заболевание не соответствует ни одному из вышеперечисленных критериев и, вероятно, не связано с изучаемым заболеванием.

Общие предшествующие заболевания

Мы считаем, что с эпидемиологической точки зрения, термин «коморбидный» должен быть использован в случае обоих состояний, которые связаны с общим предшественником. Они определяются через двунаправленное увеличение риска.

Это различие важно, поскольку каждое из состояний может рассматриваться в качестве фактора риска для другого.

Существует несколько состояний, которые действительно представляются коморбидными эпилепсии, то есть, между ними существует двунаправленная связь. Фактически наличие эпилепсии увеличивает риск развития конкретного состояния, в то время как данное состояние увеличивает риск развития эпилепсии. Говоря о подобных состояниях, эпилепсия в течение долгого времени считалась предшествующим заболеванием до тех пор, пока исследования не обнаружили их двунаправленность. Также предполагается, что обоим из этих состояний предшествует одна и та же патология.

Мигрень

Существование мигрени и эпилепсии изучается уже очень давно, и мигрень, вероятно, была одним из первых состояний, при котором была установлена двунаправленная связь с эпилепсией [6–8], однако, такая связь распространяется только на мигрень с аурой [8].

Проблемы в обучении

Нарушения способности к обучению часто встречаются среди детей с эпилепсией. Проблемы с обучением, как правило, связаны либо с самим заболеванием, либо с противоэпилептической терапией. Исследования показали, что наличие СДВГ увеличивает риск развития эпилепсии [9]. Риск развития СДВГ также значительно увеличивается при наличии диагноза эпилепсии [10].

Эпилепсия встречается у 20% людей с расстройствами аутистического спектра, в то время как аутизм выявляется у 8% пациентов с эпилепсией [11, 12]. Недавние исследования показали двунаправленную связь между этими состояниями [13, 14]. Первопричиной в данном случае могут быть генетические нарушения [15].

Психиатрические заболевания и депрессия

Депрессия долгое время считалась следствием эпилепсии. Исследования показали, что депрессия, диагностированная по DSM ассоциирована с повышенным риском развития эпилепсии [16, 17]. Суицидальный риск также является повышенным у пациентов с эпилепсией, однако суицидальные попытки являются фактором риска для развития эпилепсии вне зависимости от депрессии [9, 18–20]. Эти же исследования показали связь с эпилепсией других психиатрических состояний из классификации DSM [21].

Все вышеперечисленные состояния являются взаимосвязанными, и было высказано предположение, что развитие любых двух состояний может являться фактором риска для развития третьего. Таким образом, можно лучше понять механизмы развития заболеваний, изучая основу происхождения коморбидностей [22].

Выводы

Неврологам стоит обращать внимание на другие заболевания, включенные в список коморбидных. Таковыми являются специфические состояния, непосредственно связанные с самим заболеванием или с его лечением, и они могут включать в себя состояния, связанные с воздействием лекарственных средств или развитием основной патологии. Их можно выявить по увеличению заболеваемости среди людей с эпилепсией по сравнению с населением в целом. Зачастую такие состояния легко выявить, но не все из них возможно так же легко объяснить.

Исследование коморбидных состояний среди распространенных случаев эпилепсии у взрослых в GPRD (Научно-исследовательская база данных общей практики) показало статистически значимое увеличение пациентов с эпилепсией практически для всех диагностических категорий [23]. Частично это может быть связано с огромным размером базы данных, что делает даже небольшие различия значительными, а также может быть связано с необъективностью включения (в исследование).

В исследовании, включающем результаты двух опросов, проведенных в Канаде, эпилепсия встречалась в одном из 20 случаев хронических заболеваний [24]. Следующие состояния имели место у людей с эпилепсией с двукратным увеличением риска, чем у населения в целом: язва желудка / кишечника, инсульт, нарушения функции тазовых органов, расстройства пищеварения, хроническая усталость, мигрень, хронический бронхит / эмфизема легких и сердечно-сосудистые заболевания. Таким образом, при изучении развития эпилепсии и одновременного возникновения данных состояний может быть обнаружен ключ к разгадке этиологии эпилепсии, однако в настоящее время эта перспектива представляется очень далекой.

Случайные коморбидности

Также существуют состояния, которые сосуществуют с эпилепсией, и встречаются так же часто у людей с эпилепсией, как и в общей популяции. Примером могут послужить данные Московских исследований, которые показали, что гипертоническая болезнь встречается у обеих групп с одинаковой частотой. Это должно быть обязательно учтено в клинической практике.

Провоцирующие факторы

Триггеры развития эпилептических приступов часто путают с факторами риска ее развития как заболевания, что является заблуждением. Провоцирующие факторы изменяют порог возбудимости у людей, предрасположенных к эпилептическим приступам. Приступы часто рассматриваются, как «спровоцированные» такими факторами, как депривация сна или стресс. Существуют опубликованные исследования на эту тему [25]. Также исследования провоцирующих факторов были проведены в отношении цереброваскулярных заболеваний и инфаркта миокарда [26, 27].

ANTECEDENTS, CONSEQUENCES, HAPPENSTANCE, AND THE CONCEPT OF CAUSALITY IN EPILEPSY

W. A. Hauser

Columbia University, New York, USA

A primary purpose of epidemiology is prevention. Descriptive epidemiologic studies are undertaken to identify characteristics of people affected by a disease, and to determine differences in these characteristics from those unaffected. «Risk factor», «antecedent», or «determinate» are terms which may be used to refer to factors which are associated with an increased risk to develop a specific condition, such as epilepsy. While such factors may be considered «causal», the association is generally more complex. The term «risk factor» was first used by W.B. Kannel in a report on factors associated with coronary heart disease [1].

Criteria for causation

In a classic paper written by Sir A. Bradford Hill in 1965, and more recently republished, he discusses nine criteria that should be met if one wants to suggest a specific causal association [2, 3]. These are outlined in Table 1.

Table 1.

Criteria	
Strength of association	Exposure associated with a high risk for the event
Consistency	The association is found in studies in various settings and with different designs
Specificity	The exposure is invariably associated with the event in question
Temporality	The exposure invariably precedes the event
Biological gradient	There is an increasing risk for the event in question with increasing degree of exposure
Plausibility	The association is consistent with current knowledge
Coherence	The cause and effect hypothesis is consistent with current knowledge regarding the event.
Experiment	Modification of exposure is associated with a modification of the outcome
Analogy	Similar exposures have led to adverse events in other situations

Basic understanding of these criteria is essential for the development of studies addressing causation and even Hill suggested that not all were necessary in all situations. In fact it seems clear that the only temporality is mandatory for determination of causality. Even strength of association and gradient are dependent on other factors

such as the prevalence of other causes of the outcome as well as the occurrence of confounders.

Risk factors for epilepsy

Virtually all epidemiologic studies of epilepsy providing such information report the preponderance of cases to be of unknown cause. When a more detailed account of etiology has been provided, «cryptogenic» epilepsies predominate in those with unknown etiology. In some studies in Africa and in South America, a higher proportion of cases of unknown etiology have been reported when compared to studies conducted in North America and in Europe. This may be due to a greater likelihood of having sophisticated diagnostic tools (EEG, imaging) available or a greater likelihood of getting appropriate information from a patient's history to classify etiology. Although criteria are only occasionally specified, most recent studies typically referred to the recommendations of the ILAE commission for epidemiological studies [4]. These studies have also attempted to separate cases of unknown cause into idiopathic (presumed genetic) and cryptogenic types.

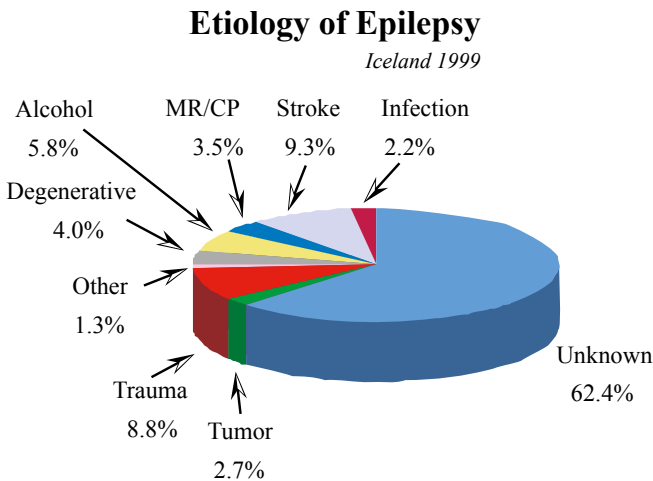


Fig. 1.

The list of antecedents (risk factors?) is not terribly extensive. This is because in terms of **strength of association**, clinicians have only identified the most powerful antecedents. For the most part, classical risk factors for epilepsy generally assumed to be causal are, in epidemiological terms, associated with risk ratios of 20 or more — that is — people with these conditions are 20 times more likely to develop epilepsy than those who do not experience these events (fig. 1). Thus we generally consider stroke, traumatic brain injury, and infections of the central nervous system, Brain tumors and

neurologic insults presumably present at birth to be causal. Each of these is associated with risk ratios of 20 or more. Possibly more controversial are associations with lesser risk ratios. Less consistently, there has been inclusion of factors with risk ratios of 3 to 6. Examples are degenerative brain disease (Alzheimer disease for example) and drug and ethanol abuse. For comparison, the risk ratio for smoking and lung cancer is about 3 (fig. 2). Nowhere in the evaluation of factors associated with the development of epilepsy are there factors with risk ratios between 1 and 2; the level of risk for most adverse outcome following exposure to second hand smoke.

Risk Factors for Epilepsy

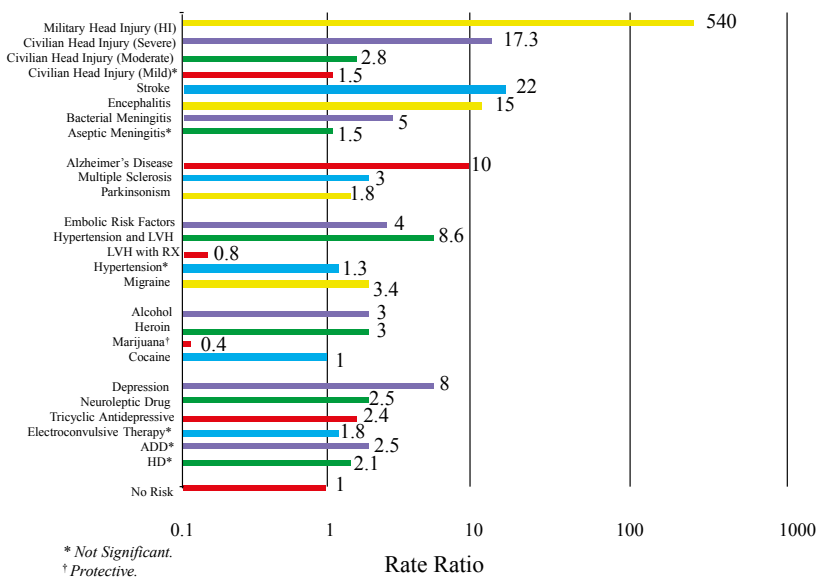


Fig. 2.

Comorbidities

Why should we study comorbid conditions? They certainly underscore the broad scope of conditions the epileptologist must be ready to address in terms of routine care. Some of the conditions may be consequences of epilepsy or its treatment. Some may be unrelated to the disease (epilepsy) or its treatment. Some may be truly «comorbid».

In his seminal article describing comorbidity, Alvan Feinstein defined co-morbidity as «any distinct additional entity that has existed or that may occur during the clinical course of a patient who has the index disease under the study» [5]. The objective of the paper was to identify methods of evaluating patients for clinical trials in Cancer,

allowing more inclusiveness with some adjustment for comorbidities in outcome. He had two concerns related to comorbidity: The first was **modification of detection because of an unrelated comorbid condition**. An example might be the detection of colon cancer at the time of evaluation for hemorrhoids. The second was modification of outcome because of the effect of comorbid conditions.

He discussed four types of comorbidity related to the index disease: ancestral, supervening, derivative and unrelated. These all were directly tied to causal pathways.

1. An Ancestral comorbid disease refers to a disease that caused, or was converted into, the index disease. In terms of epilepsy, an example would be a cerebrovascular insult leading to a stroke, followed by a convulsive disorder.
2. A Supervening comorbid disease refers to a condition caused by a new pathologic process that was predisposed by anatomic events of the index disease at the primary site. An example in epilepsy might be an anemia as a side effect of an antiseizure medication.
3. A Derivative comorbid disease refers a condition caused by dissemination of the same pathologic process present in the index disease. An example in epilepsy might be the development of hippocampal sclerosis following prolonged or frequent seizures.
4. An Unrelated comorbid condition did not meet any of the above three criteria and presumably independent of the index disease.

Common antecedents

From an epidemiologic standpoint it is my feeling that the term «comorbid» should be reserved for conditions that are both related to a common antecedent. These are identified through a bidirectional increase in risk. Identification is important since each can be (and frequently is) considered a risk factor for the other condition.

There are several conditions that seem truly comorbid with epilepsy — that is there is a bidirectional association. Effectively the presence of epilepsy increases the risk for the condition in question while the condition increases the risk for epilepsy. For these conditions, epilepsy was long considered the antecedent until studies in incident cohorts demonstrated bidirectionality. The presumption is that both conditions are preceded by a common antecedent.

Migraine

Migraine and epilepsy have long been known to coexist but migraine was probably the first condition in which a bidirectional relationship with epilepsy was established [6–8] and the bidirectional association may be true only for migraine with aura [8].

Learning disorders

Learning disorders frequently cause difficulties for children with epilepsy. The learning problems were generally attributed to either the epilepsy itself, or the

medications used to treat the condition. A study of incident epilepsy revealed that ADHD increases the risk for subsequent epilepsy [9]. Risk of ADHD is also substantially increased following the diagnosis of epilepsy [10].

Epilepsy occurs in 20% or more of people with Autism spectrum disorders, and Autism is identified in 8% of people with epilepsy [11, 12]. Recent studies demonstrate a bidirectional relationship between these two conditions [13, 14]. The common antecedent here may be genetic [15].

Psychiatric conditions Depression

Depression has long been considered a consequence of epilepsy and a substantial proportion of people with epilepsy have comorbid depression. Studies have shown that DSM diagnosed depression are associated with an increased risk for developing epilepsy [16, 17]. Suicide risk is also increased in people with epilepsy, but suicide attempt is also a risk factor for epilepsy independent of depression [9, 18–20]. In these same studies other psychiatric conditions have also been associated with epilepsy, but some other diagnoses, particularly that of anxiety disorders may be an artifact of the DSM classification system [21].

All of the above conditions are inter-related, and it has been suggested the occurrence of any two may be associated with an increased risk for the third [22].

One can clearly better understand basic mechanisms by understanding the basis for these comorbid associations

Consequences

The neurologist needs to address other conditions generally included in comorbidity lists. These are specific conditions directly related to the disease itself or to the treatment and may include conditions related to drug exposure or to progression of the underlying pathology. These can be identified through an increased incidence among people with epilepsy when compared with the general population. There are some pathologic conditions occurring with increased frequency that are readily understood but not all conditions occurring with increased frequency can be readily explained.

A study of comorbid conditions among adult prevalent cases of epilepsy in the GPRD reported a statistically significant increase in people with epilepsy for virtually all diagnostic categories [23]. This may in part be due to huge size of the data base making even small differences significant, and it also could be related to an identification bias.

In a study including the results of 2 national validated interview surveys in Canada, epilepsy was one of about 20 chronic conditions surveyed [24]. The following conditions occurred in people with epilepsy with a twofold increase or greater than that in the general population: stomach/intestinal ulcers, stroke, urinary incontinence, bowel disorders, chronic fatigue, migraine, chronic bronchitis/emphysema, and heart disease. There may be clues to etiology of epilepsy in the co-occurrence of these conditions, but they are currently elusive.

Happenstance

There are conditions that co-exist with epilepsy that are not more common in people with epilepsy than in the general population. An example from the Moscow studies would include hypertension which occurs in a substantial proportion of both populations. This clearly needs to be address in clinical management.

Triggers

Seizure triggers are frequently confused with risk factors for epilepsy but they are not equivalent. Triggers may transiently alter seizure threshold in susceptible individuals. Seizures are frequently considered «triggered» by factors such as sleep deprivation or stress. There are a few diary studies addressing this question [25].Studies of triggers have been undertaken in cerebrovascular disease and in myocardial infarction [26, 27].

Литература/References

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd: Factors of risk in the development of coronary heart disease — six year follow-up experience. The Framingham Study. *Annals of internal medicine* 1961, 55:33–50.
2. Hill A.B. The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965, 58:295–300.
3. Hill AB: The environment and disease: association or causation? 1965. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2015, 108(1):32–37.
4. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, Hesdorffer DC, Hauser WA, Kazis L, Kobau R et al: Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011, 52 Suppl 7:2–26.
5. Feinstein AR: The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of chronic diseases* 1970, 23(7):455–468.
6. Ottman R, Lipton RB: Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996, 47(4):918–924.
7. Ottman R, Lipton RB: Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994, 44(11):2105–2110.
8. Ludvigsson P, Hesdorffer D, Olafsson E, Kjartansson O, Hauser WA: Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. *Annals of neurology* 2006, 59(1):210–213.
9. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA: ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Archives of general psychiatry* 2004, 61(7):731–736.
10. Bertelsen EN, Larsen JT, Petersen L, Christensen J, Dalsgaard S: Childhood Epilepsy, Febrile Seizures, and Subsequent Risk of ADHD. *Pediatrics* 2016, 138(2).
11. Kohane IS, McMurry A, Weber G, MacFadden D, Rappaport L, Kunkel L, Bickel J, Wattanasin N, Spence S, Murphy S et al: The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PloS one* 2012, 7(4): e33224.
12. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS: Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia* 2012, 53(6):1095–1103.
13. Sundelin HE, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Hultman CM, Tomson T, Ludvigsson JF: Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology* 2016, 87(2):192–197.
14. Jokiranta E, Sourander A, Suominen A, Timonen-Soivio L, Brown AS, Sillanpaa M: Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum

- disorders: a population-based study. *Journal of autism and developmental disorders* 2014, 44(10):2547–2557.
15. Amiet C, Gourfinkel-An I, Laurent C, Bodeau N, Genin B, Leguern E, Tordjman S, Cohen D: Does epilepsy in multiplex autism pedigrees define a different subgroup in terms of clinical characteristics and genetic risk? *Molecular autism* 2013, 4(1):47.
 16. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O: Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Annals of neurology* 2006, 59(1):35–41.
 17. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G: Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Annals of neurology* 2000, 47(2):246–249.
 18. Hesdorffer DC, Ishihara L, Webb DJ, Mynepalli L, Galwey NW, Hauser WA: Occurrence and Recurrence of Attempted Suicide Among People With Epilepsy. *JAMA psychiatry* 2016, 73(1):80–86.
 19. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA: Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Annals of neurology* 2012, 72(2):184–191.
 20. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E: Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *The Lancet Neurology* 2007, 6(8):693–698.
 21. Maj M: “Psychiatric comorbidity”: an artefact of current diagnostic systems? *The British journal of psychiatry: the journal of mental science* 2005, 186:182–184.
 22. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Hauser WA, Olafsson E, Kjartansson O: Co-occurrence of major depression or suicide attempt with migraine with aura and risk for unprovoked seizure. *Epilepsy research* 2007, 75(2–3):220–223.
 23. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, J WS: The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004, 45(12):1613–1622.
 24. Tellez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S: Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia* 2005, 46(12):1955–1962.
 25. Neugebauer R, Paik M, Hauser WA, Nadel E, Leppik I, Susser M: Stressful life events and seizure frequency in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1994, 35(2):336–343.
 26. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofler GH, Jacobs SC, Friedman R, Benson H, Muller JE: Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *Circulation* 1995, 92(7):1720–1725.
 27. Elkind MS: Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers. *Current opinion in neurology* 2007, 20(1):51–57.

ДОСТИЖЕНИЯ В МОНИТОРИНГЕ ПРИСТУПОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОБИЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

А. Шульце-Бонхаге

Эпилептологический центр, университетская клиника Фрайбурга,
Фрайбург, Германия

Эпилепсия клинически характеризуется появлением внезапных транзиторных мозговых дисфункций, манифестирующих в виде «приступов» с широким спектром семиологических проявлений. Корректное документирование возникновения, частоты и тяжести эпилептических приступов — ключевое условие для адекватной медицинской помощи пациентам с эпилепсией. Документирование типа приступа не только формирует основу классификации эпилепсии и приступов — частота приступов, время их возникновения и тяжесть определяют риски, ассоциированные с эпилепсией, а также судебно-медицинские аспекты, включая профессиональные возможности и мобильность. Таким образом, документирование является ключевым фактором при выборе терапевтической тактики.

Как бы то ни было, пациенты заведомо неспособны документировать свои приступы по причине иктальных нарушений сознания и постиктальной ретроградной амнезии части приступа или приступа целиком. Несколько исследований продемонстрировали, что около трети пациентов полностью амнезируют приступ, и как минимум еще треть может задокументировать только некоторые типы своих приступов. Недавнее проспективное исследование Mielke и соавт. (2000), сравнивающее анамнез, собранный у пациентов, прошедших впоследствии видео-ЭЭГ-мониторинг, показало, что лишь 1 из 90 пациентов с фокальной эпилепсией смог правильно сообщить о всех симптомах и признаках, входящих в структуру их приступов. Неполный отчет о приступах может привести к неполноценному лечению и ставит под вопрос валидность их правильной оценки как в клинической практике, так и в проспективных исследованиях.

Новые технологии, способные оценить частоту и тяжесть приступов в реальных условиях необходимы для того, чтобы улучшить оценку клинической ситуации и исходов лечения. Наиболее часто используемые биомаркеры эпилепсии — это данные ЭЭГ, используемые как интериктально, так и иктально. Долгосрочный скальповый ЭЭГ-мониторинг является проблематичным с точки зрения стабильности записи и по причине стигматизации, связанной с ношением видимых скальповых электродов. В настоящее время, появился целый спектр новых технологий от подкожной и интракраниальной записи ЭЭГ до мультимодальной оценки клинических манифестаций приступов. Появление подобных семиологические признаков, которые в настоящее время могут быть получены в амбулаторных условиях, по большей части основано на двигательных (оценка которых производится с помощью ЭМГ, акселерометрии или амбулаторных видеозаписей) и вегетативных проявлениях (оценка которых производится

с помощью фотоплетизмографии, ЭКА и индукционного пояса). Некоторые из этих измерений могут также являться индикаторами типов приступов, ассоциированных с увеличенным риском синдрома внезапной смерти при эпилепсии, например, ночных билатеральных тонико-клонических приступов, постиктальной иммобилизации, приступов с брадикардией или асистолией, снижения оксигенации крови или постиктального увеличения ЭКА. Характеристики приступа, измеряемые с помощью данных методик, могут также помочь с дифференциальным диагнозом эпилепсии и неэпилептических приступов.

Амбулаторный ЭЭГ-мониторинг стал возможен благодаря использованию подкожных или имплантированных электродов. Интересная информация о циркадных изменениях на предположительно иктальных ЭЭГ-паттернах была получена с помощью импланта респонсивной нейростимуляции (PHC, RNS — responsive neurostimulation), способного к сбору данных интракраниальной ЭЭГ, триггером которой является детекторный алгоритм. Такой интракраниальный ЭЭГ-мониторинг, однако, лимитирован количеством пациентов, которым было имплантировано устройство в связи с лечением фармакорезистентных фокальных приступов.

Совсем недавно прошла сертификацию первая ЭЭГ-система с подкожным двухканальным ЭЭГ-электродом. Несмотря на то, что устройство покрывает лишь отдельную область мозга, у него есть потенциал к сбору релевантной информации об ЭЭГ-разрядах при фокальных эпилепсиях с известной областью происхождения и при генерализованных эпилепсиях. В разработке также находятся переносные устройства для долгосрочной мобильной чрескожной регистрации ЭЭГ — улучшенные дизайн и способы фиксации электродов крайне важны для их практического использования.

За последние годы стали модными потребительские товары, отслеживающие физическую активность, в частности в фитнес-индустрии. Медицинские технологии для амбулаторного мониторинга приступов основаны на похожей технологии: оценке движений и активности сердца. Такие переносные технологии часто включают в себя 3D-акселерометрию, которая способна записывать характерные двигательные паттерны во время клонических судорог, а также во время стереотипных движений конечностей. По результатам проспективной оценки, чувствительность среди пациентов в одном исследовании была около 2/3, в то время как уровень ложного распознавания равнялся 1 за ночь. Данные результаты нуждаются в улучшении как по части чувствительности, так и по части специфичности. ЭМГ-электроды также могут достигать высокой чувствительности к тонико-клоническим движениям (уровень распознавания > 90% с оптимизацией в ретроспективе), однако, пока что не представляют особую прогностическую ценность при проспективной оценке в популяции. Специфичность данных, предоставляемых устройством зависит от исходных условий: если оцениваются только ночные приступы, то отсутствие фоновых изменений и двигательные артефакты

значительно увеличивают специфичность выявления приступов с двигательными явлениями по сравнению с суточными периодами, характеризующимися флуктуациями физиологической двигательной активности и адаптацией вегетативной нервной системы к соответствующим обстоятельствам.

Иктальные изменения сердечного ритма (наиболее часто: иктальная тахикардия) тоже используются в качестве биомаркеров клинической манифестации приступов, включая более поздние поколения устройств, стимулирующих блуждающий нерв (VNS). Они измеряют изменения электрического поля во время сердечных циклов, как и при стандартной ЭКГ. В переносных устройствах используется, в большинстве своем, оценка чрескожной фотоплетизмографии, которая регистрирует изменения оксигенации крови во время каждого удара сердца. Пока что множество алгоритмов, разработанных для выявления приступов и основанных на восстановленном сердечном ритме, опираются на фиксированные пороги сердечного ритма или на медленные движения, что ведет к высокой чувствительности, но низкой специфичности, так как физиологические изменения сердечного ритма, связанные с физической активностью, могут быть ошибочно приняты за возможное развитие приступа. Для того, чтобы повысить специфичность выявления приступов, необходима комбинация с другими алгоритмами. Многообещающими комбинациями двигательных и недвигательных клинических признаков являются включение постиктальной ЭКА-акселерометрии для корректного выявления билатеральных тонико-клонических приступов, а также комбинации фотоплетизмографии (для оценки сердечного ритма) и акселерометрии с целью увеличения специфичности улавливаемых изменений сердечного ритма.

Большое количество новых устройств для выявления приступов предлагают одновременную мультимодальную оценку. В настоящее время лучше всего себя проявила функция выявления ночных тонико-клонических приступов; в ближайшем будущем специфичное выявление определенных типов приступов станет большим шагом к выявлению других типов приступов. Для долгосрочного использования пациенты предпочитают устройства, которые можно носить на запястье и похожие на смарт-часы в противовес тем устройствам, которые похожи на медицинские; в любом случае, расположение сенсоров на разных областях может помочь улучшить результаты измерений. Запястье — не лучший выбор как при измерении двигательной активности, по причине большого количества физиологических движений, так и при оценке кожной электрической активности, так как плотность потовых желез в этом месте очень низкая. Расположение сенсоров на плече для оценки двигательной активности, а также в местах повышенного потоотделения может существенно повысить специфичность и чувствительность явлений, ассоциированных с приступами.

Представленные на данный момент устройства требуют частой зарядки и загрузки данных, особенно, когда необходима постоянная запись. Устройства

нового поколения должны иметь более мощную батарею и сниженное энергопотребление для того чтобы гарантировать постоянную запись данных. Такая постоянная запись с подходящим программным и аппаратным обеспечением позволяет отправлять предупреждения родственникам или медицинскому персоналу и, таким образом, снижать частоту рисков, связанных с приступами, возникшими в амбулаторных условиях. В особенности у пациентов с эпилепсией, живущих в одиночестве, для которых данная технология является большим преимуществом с точки зрения безопасности.

Однако, даже обычный улучшенный подсчет приступов поможет обеспечить безопасность, документируя те приступы, которые сам пациент не заметил бы. Объективная оценка приступов с использованием мобильных устройств в будущем может заменить субъективную документацию во время клинических исследований, улучшая тем самым оценку результатов.

Продолжающиеся исследования направлены на широкий спектр улучшений подобного рода переносных устройств. Аппаратные сенсоры уменьшаются в размерах, адаптируются и оптимизируются под нужды пациента. Энергоемкость этих устройств также увеличивается, а также создаются большие мультицентровые базы данных по мультисенсорной амбулаторной оценке пациентов с эпилепсией, что позволит совершенствовать машинное обучение для увеличения специфичности комбинаций биомаркеров.

Устройства, производящие оценку биомаркеров приступов, будут использоваться в связке со смартфонами не только для передачи данных, их хранения и анализа; вне документирования приступов, их комбинация также позволит оценить важные коморбидные расстройства, связанные с эпилепсией, такие как изменения настроения и постиктальные когнитивные нарушения. В целом, использование «умных» устройств уже в ближайшие годы изменит способы, которыми мы ранее пользовались для документирования приступов, в частности, ведение дневников приступов, и снабдит нас новыми способами улучшить медицинское обслуживание, управлять терапией на основе оценки результатов, а также позволит оценивать когнитивные функции и настроение. Связанные со смартфонами мультимодальные переносные устройства также позволят разработать мониторинг для других неврологических заболеваний, таких как деменция, а также для психических заболеваний, благодаря оценки изменения интенсивности связанных с заболеваниями симптомов с течением времени.



Рис 1. Устройства для мобильного мониторинга

Примеры доступных на данный момент сертифицированных мультимодальных устройств для выявления приступов.

А: Embrace, носится на запястье, осуществляет акселерометрию, фотоплетизмографию и измерение электропроводимости кожи; В: Biovotion, носится на плече, осуществляет акселерометрию, фотоплетизмографию и измерение электропроводимости кожи; С: ..., носится на плече, осуществляет акселерометрию, фотоплетизмографию и измерение электропроводимости кожи; D: Byteflies: множественные индивидуально расположенные сенсоры, оценивающие сразу несколько различных факторов

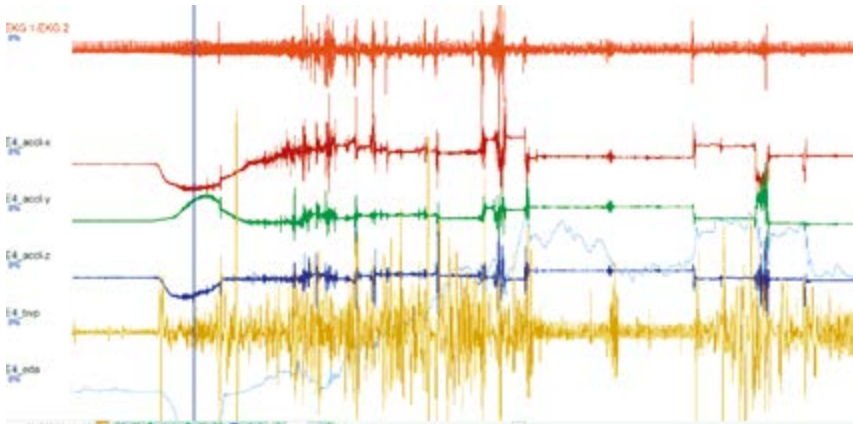


Рис. 2. Мультимодальная запись акселерометрии, ЭКА и ЭКГ/пульса

ADVANCES IN SEIZURE MONITORING USING WEARABLE TECHNOLOGIES

A. Schulze-Bonhage

Epilepsy Center, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany

Epilepsy is clinically characterized by the unexpected occurrence of transient brain dysfunctions manifesting as «seizures» with a wide spectrum of semiological manifestations. The correct documentation of the presence, frequency and severity of epileptic seizures is a key prerequisite for adequate clinical care of epilepsy patients. Documentation of the form of seizures not only form the basis of classification of epilepsies and seizures; seizure frequency, timing and severity determine epilepsy-related risks, medicolegal consequences including professional options and mobility, and are key determinants of therapeutical decisions.

Patients, however, are notoriously incapable of documenting their own seizures, due to ictal impairments of awareness and due to postictal retrograde amnesia for seizure elements or complete seizures. Several studies have shown that about one third of patients have a complete amnesia of their seizures, and at least one more third can document only some of their seizure types. A recent prospective study from Mielke et al. (2000) comparing history taking from patients undergoing subsequent video-EEG monitoring has shown that only one out of 90 patients with focal epilepsy was able to correctly report all symptoms and signs constituting the elements of their seizures. This incomplete reporting of seizures can result in undertreatment, and questions the validity of outcome assessments both, in clinical routine and in prospective trials.

New technologies to assess seizure frequency and severity under real life conditions are thus needed to improve the assessment of the clinical patient situation and treatment outcomes. The most commonly used biomarkers for epilepsy are EEG patterns, used both interictally and ictally. Long-term scalp EEG monitoring has, however, remained problematic both, in terms of recording stability and due to social stigmatization associated with wearing scalp electrode visibly. Presently, a spectrum of new technologies is emerging ranging from subcutaneous and intracranial EEG recordings to the multimodal assessment of clinical seizure manifestations. Such clinical semiological signs which can presently be acquired under ambulatory conditions mostly are based on motor phenomena (assessed by EMG, accelerometry or out-patient video recordings) and autonomic phenomena (assessed by PPG, EDA and inductive belts). Some of these measures may also be indicative of seizure types associated with a particularly increased SUDEP risk, e.g. nocturnal bilateral tonic-clonic seizures, postictal immobility, seizures with bradycardia or asystolie, drop in blood oxygenation or major postictal EDA increase. Seizure characteristics assessed with these methodologies may also serve to differentiate between epileptic and non-epileptic events.

EEG-based ambulatory monitoring may become an option using subcutaneous or even implanted electrodes. Interesting information on circadian alterations in

presumably ictal electrographic EEG patterns has been obtained using the Responsive Neurostimulation (RNS) implant which is capable of sampling brief intracranial EEG patterns triggered by a detection algorithm. Such intracranial EEG monitoring is, however, limited to patients undergoing device implantation for treatment of pharmacoresistant focal-onset seizures.

Recently, a first EEG system with a subcutaneous 2-channel EEG electrode has become CE certified; even if the brain area covered by this device, it has the potential to provide relevant information on EEG discharges in focal epilepsies of known region of origin and in generalized epilepsies. There are also wearables under development for long-term mobile transcutaneous EEG acquisition; improvements in the electrode design and fixation will be crucial for their practical use.

During recent years, consumer products have become fashionable which track sports activity, in particular in the field of fitness assessment. Medical devices for ambulatory seizure monitoring similarly are based on the assessment of movements and heart activity. These seizure wearables frequently include 3D accelerometry which is able to record characteristic movement patterns during clonic seizures and possibly with stereotyped limb motor automatisms. With prospective assessment, sensitivity across-patients in one study was about 2/3, with a false detection rate of 1/night, thus certainly requiring improvement in terms of both, specificity and sensitivity. EMG electrodes similarly may achieve a high sensitivity for tonic-clonic movements (> 90% detection rate with retrospective optimization), but may not easily show a high positive predictive value if applied to an out-of-sample population assessed prospectively. The specificity of the device performance critically depends on the baseline: if only seizures during sleep are assessed, reduced background fluctuations and movement-related artifacts greatly improve the specificity of movement-based seizure detection as compared to diurnal periods characterized by fluctuating physiological motor activities and adaptations of the autonomic nervous system to the corresponding demand.

Ictal changes in heart rate (most frequently: ictal tachycardia) have also been used as biomarkers of clinically manifest seizures, including more recent generations of Vagus Nerve Stimulation (VNS) devices, using measurements of electrical field changes during heart cycles as in a standard ECG. In wearables, mostly transcutaneous PPG (photoplethysmographic) assessment is implemented, utilizing changes in blood oxygenation during each heartbeat. So far, many algorithms designed to detect seizures based on reconstructed heart rates rely on fixed thresholds for cardiac rate or on slowly moving averages, which results in high sensitivity yet low specificity, as physiological fluctuations in heart rate related to physical activity can be misdiagnosed as possible seizures. A combination with other sensors is required to improve the specificity of seizure detection. Promising examples of such combinations of motor and non-motor clinical signatures are inclusion of postictal EDA accelerometry to correctly identify bilateral tonic-clonic seizures, and a combination of PPD (to assess heart rate) and accelerometry to increase the specificity of heart rate changes.

Many newly developed devices for seizure monitoring thus offer a simultaneous multimodal assessment. The best presently already functioning use is detection of tonic-clonic seizures during sleep; in the near future, seizure-type specific detection will become a major step forward to document also other seizure types. For long-term use, patients prefer wrist-worn devices resembling smart watches over those which are immediately recognizable as medical devices; however, positioning of sensors at different and individualized sites may contribute to an improved performance. The wrist is neither best for monitoring motor phenomena, as the degree of involvement in physiological movements is very high, nor the best position to assess skin conductance as the density of sweat glands is relative low in this area. Positioning of sensors to the upper arms for motor assessment and at sites characteristically involved in sweating may thus improve the specificity and sensitivity of seizure-related phenomena, respectively.

Present devices furthermore need frequent recharging and data upload; particularly when continuous data streaming is aimed at, next generation devices will need considerably improved battery capacities and power management to guarantee a continuous data streaming. Such a continuous streaming with appropriate software and hardware performing on-time data analyses allows to issue alarms to relatives or healthcare providers and thus to reduce seizure-associated risks in an outpatient setting. Particularly in epilepsy patients living on their own this may provide a step forward in terms of experienced safety.

But even a simple improved seizure counting may improve safety by documenting seizures which would have remained unnoticed by the patient himself. Objective seizure assessment using wearables may in the future even replace documentation by subjective reporting during clinical trials, thus improving a realistic outcome assessment.

Ongoing research addresses a wide spectrum of improvements in such a wearable-based patient tracking. Hardware of sensors is more and more miniaturized and adapted to optimized and patient-individual settings. Power demands of dedicated devices is improved, and large multicenter databases on multisensory ambulatory assessment in epilepsy patients are being established which will allow for an improved use of machine learning and deep learning strategies to increase the specificity of biomarker combinations.

Devices assessing biomarkers for seizures may furthermore be used in conjunction with smartphones not only for data transfer, storage and analysis; beyond seizure documentation their combination can also assess relevant epilepsy-related comorbidities, such as mood alterations and postictal cognitive impairment. Overall the use of smart devices will already during the years to come change our way of reporting seizures as compared to seizure diaries significantly, providing new ways to improve patient care, steering of therapy based on objective outcome assessment, and assessing cognition and mood. Smartphone-coupled multimodal wearables may also allow bridge disease monitoring with other neurological diseases such as dementia and with psychiatric diseases in the assessment of fluctuations in the intensity of disease-related symptomatology over time.



Fig. 1. Devices for mobile monitoring

Examples of available CE-certified multimodal devices for seizure detection.

- A: Embrace, wrist-worn, with accelerometry, PPD and skin conductance measurements;*
- B: Biovotion, worn at the upper arm, with accelerometry, PPD and skin conductance measurements;*
- C: ..., worn at the upper arm, with accelerometry and PPD;*
- D: Byteflies: multiple individually placed sensor dots assessing variable modalities.*

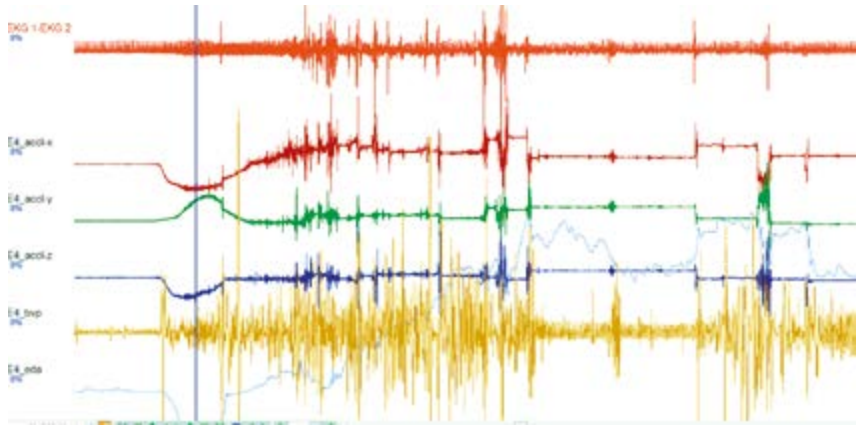


Fig. 2. Multimodal recording of accelerometry, EDA and ECG/blood pulse

Литература/References

1. Arends J (2018) Movement-based seizure detection. *Epilepsia* 59 (Suppl1): 30–35
2. Beniczky S, Polster T, Kjaer T, W et al. (2013) Detection of generalized tonic-clonic seizures by a wireless wrist accelerometer: a prospective, multicenter study. *Epilepsia* 54: e58–e61
3. Bruno E, Simblett S, Lang A et al. (2018) Wearable technology in epilepsy: The views of patients, caregivers, and healthcare professionals. *Epilepsy Behav* 85:141–149
4. Fisher RS (2017) Bad information in epilepsy care. *EpilepsyBehav*67:133–134
5. Halford JJ, Sperling MR, Nair DR et al. (2017) Detection of generalized tonic-clonic seizures using surface electromyographic monitoring. *Epilepsia* 58:1861–1869
6. Hoppe C, Poepel A, Elger CE (2007) Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol*64:1595–1599
7. Meisel C, Atrache RE, Jackson M et al (2019) Deep learning from wristband sensor data: towards wearable, non-invasive seizure forecasting. *arXivpreprint arXiv:1906.00511*
8. MielkeH, Meissner S, Wagner K et al. Which seizure elements do patients memorize? A comparison of history and seizure documentation. *Epilepsia* 2020, in press
9. Onorati F, Regalia G, Caborni C et al. (2017) Multicenter clinical assessment of improved wearable multimodal convulsive seizure detectors. *Epilepsia*58:1870–1879
10. Regalia G, Onorati F, Lai M et al. (2019) Multimodal wrist-worn devices for seizure detection and advancing research: focus on the empatica wristbands. *EpilepsyRes*153:79–82
11. Van De Vel A, Cuppens K, Bonroy B et al. (2016a) Non-EEG seizure detection systems and potential SUDEP prevention: state of the art: review and update. *Seizure*41:141–153

ЛЕМТРАДА® ВРЕМЯ ВАС СНИЖАЕТ!^{1,4,5}



Лемтрада® снижает степень инвалидизации у 49% пациентов⁴

Лемтрада® — новая возможность эффективного контроля ЯПРС* по программе 14 ВЗН²⁻⁵

Программа поддержки пациентов — Ваш надежный инструмент контроля терапии ЯПРС⁶

Лемтрада® снижает скорость атрофии ГМ — до показателей здорового человека^{4,5}

**Телефон горячей линии
8-800-505-10-80**

Программа поддержки пациентов направлена на своевременную диагностику нежелательных явлений и повышение информированности пациентов

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛЕМТРАДА® Торговое название: Лемтрада® МНН: алуемтузум Лекарственная форма: Концентрат для приготовления раствора для инфузий Фармакотерапевтическая группа: селективный иммунодепрессант Код АТХ: L04A43.4 Номер регистрационного удостоверения в РФ: ПП-003714. Показания к применению: Препарат Лемтрада® показан для лечения взрослых пациентов с активным рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом (ЯПРС). Т.е. перенесших два или более обострения в течение последних двух лет. Способ применения и дозы: Терапия алуемтузума должна назначаться и проводиться под контролем невролога, имеющего опыт лечения пациентов с рассеянным склерозом, при доступности специалистов и оборудовании для современной диагностики и лечения наиболее часто возникающих нежелательных реакций, особенно аутоиммунных заболеваний и инфекций. Терапия должна проводиться в условиях доступа к средствам для купирования реакций гиперчувствительности и/или анафилактических реакций. Режим дозирования: Рекомендуемая доза алуемтузума - 12 мг в сутки в виде внутривенной инфузии. Продолжительность начальных курсов лечения, и, при необходимости, - до двух дополнительных курсов. Начальное лечение состоит из двух курсов. • Первый курс: лечение: 12 мг в сутки в течение 5 последовательных дней (общая доза - 60 мг). • Второй курс: лечение: 12 мг в сутки в течение 3-х последовательных дней (общая доза - 36 мг). Проводиться через 12 месяцев после первого курса терапии. Более длительных перерывов между курсами инфузий не допускается. Противопоказания: • Повышенная чувствительность к алуемтузуму или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата. • ВИЧ-инфекция. • Пациенты с тяжелыми активными инфекционными заболеваниями до достижения полного контроля над течением заболевания. • Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата не установлены) (см. в разделе «Способ применения и дозы» подраздел «Дети»). Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Беременность не проводилось адекватных в хорошо контролируемых исследованиях применения препарата Лемтрада® у беременных женщин. Данный о применении препарата Лемтрада® для лечения беременных женщин в рассредоточенном склерозом ограничен. Препарат Лемтрада® можно применять во время беременности, только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания Алуемтузум (при его введении в дозе 10 мг/кг в течение 5 последующих дней после родов) был обнаружен в молоке lactating mothers мышей и у их потомства. Неизвестно, проникает ли алуемтузум в грудное молоко у человека. Однако нельзя исключить наличие риска для ребенка, получающего грудное молоко от кормящей матери. Применение алуемтузума должно быть прекращено на протяжении всего курса лечения препаратом Лемтрада®, а также в течение 6 месяцев после проведения последней инфузии в рамках любого курса лечения. При этом польза от передачи иммунитета через грудное молоко может превосходить риски от возможного попадания алуемтузума в организм ребенка. Побочное действие: Нежелательные реакции, которые возникали у 0,3 % пациентов, распределены по системно-органам классам (СОК) согласно Медицинскому словарю для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и по терминм предпочтительного употребления (ТНП). Частота оценена/на не согласно следующим условиям обозначения: очень часто (>1/10); часто (>1/100 и <1/10); редко (>1/1000 и <1/100); редко (>1/10 000 и <1/1000); частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным частоту встречаемости нежелательной реакции). Внутри каждой группы частота встречаемости нежелательных реакций представлена в порядке уменьшения их серьезности. Инфекции и инвазии. Очень часто: инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, герпетические инфекции; часто: инфекции, вызванные вирусом Herpes zoster⁶, инфекции нижних дыхательных путей, гастроэнтерит, кандидоз, грипп, ушные инфекции, пневмония, вагинальные инфекции, инфекция зубов; нечасто: опнококком, гингивит, микозы кожи, тонзиллит, острый синусит, цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция. Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая яички и полипы). Часто: папилломы кожи. Нарушения со стороны кожи и лимфатической системы. Очень часто: лимфопения, лейкопения, нейтропения; часто: лимфаденопатия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, снижение гемокрита, обусловленное анемией, лейкоцитоз; нечасто: панцитопения, гемолитическая анемия, редко: геморагический лимфопроликоз. Нарушения со стороны иммунной системы. Часто: синдром высвобождения цитокинов⁶, гиперчувствительность, включая анафилаксию⁶. Нарушения со стороны эндокринной системы. Очень часто: диффузный токсический зоб (Базедова болезнь), гипериоризм, гипотиреоз; часто: аутоиммунный тиреоидит, включая подострый тиреоидит, зоб, положительный тест на антитиреоидные антитела. Метаболизм и расстройства питания. Нечасто: снижение аппетита. Психические расстройства. Часто: бессонница⁶, тревога, депрессия. Нарушения со стороны нервной системы. Очень часто: головная боль; часто: обострение рассеянного склероза, головкружение, парестезия, тремор, дисгевзия⁶, мигрень; нечасто: нарушение чувствительности, гиперестезия, головная боль напряжения; нечасто: неустойчивость зрения; нечасто: диплопия. Нарушения со стороны органа слуха и равновесия. Часто: вертиго; нечасто: боль в ухе. Нарушения со стороны органа зрения. Часто: конъюнктивит, зрительная эпителит⁶. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Часто: одышка; нечасто: носовое кровотечение, икота, дисформиальная боль; часто: неустойчивость стеснения в груди⁶, раздражения глотки; частота неизвестна: легочное альвеолярное кровоизлияние⁶. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто: тошнота; часто: боль в животе, рвота, диарея, диспепсия⁶, спазмы; нечасто: запор, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кровоточивость десен, сухость во рту, дисфагия, расстройство, тошнотворная кислота в кале. Нарушения со стороны печени и мочевыводящих путей. Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ); нечасто: холестаз, включая некалькулезный холестаз и острый некалькулезный холестаз. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень часто: крапивница⁶, сыпь⁶, зуд⁶, генерализованная сыпь; часто: эритема⁶, крапивница, элопсия, повышенное потоотделение, жжение, покраснение кожи, дерматит; нечасто: кожный зуд, кожная сыпь, отечность лица, экзема. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Часто: миалгия, мышечная слабость, артралгия, боль в спине; боль в конечностях, мышечные спазмы; боль в шее; костно-мышечные боли; нечасто: остеомиалгия; нечасто: мышечная скованность, дискомфорт в конечностях. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто: протеинурия, гематурия; нечасто: нефропатия, метония, нефропатия, включая анги-ГМ-боль⁶. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы. Часто: меноргия, нерегулярные менструации; нечасто: цервикальная дисплазия, аменорея. Общие нарушения и нарушения в месте введения. Очень часто: повышение температуры тела⁶, усталость⁶, озноб; часто: дискомфорт в грудной клетке⁶, боль⁶, периферические отеки, эритема, гриппоподобное состояние, обильный дискомфорт (чувство обожания неадекватной), боль в месте внутривенного введения препарата. Лабораторные и инструментальные данные. Часто: увеличение концентрации креатинина в крови; нечасто: снижение массы тела, увеличение массы тела. Снижение количества эритроцитов, положительный бактериальный тест, повышение концентрации глюкозы в крови, увеличение объема клеток. Травмы, отравления и процедуры осложнения. Часто: конъюнктивит, связанные с инфузией реакции. Термин «герпетические инфекции» включает в себя следующие ТНП: герпес полости рта, простой герпес, опоясывающий герпес, герпес вирусной инфекции, простой опоясывающий герпес, кожный герпес, офтальмогерпес, вызванный вирусом Herpes simplex, простой герпес с положительным серологическим исследованием. Термин «инфекция, вызванная вирусом Herpes zoster» включает в себя следующие ТНП: опоясывающий лишай, кожные диссеминированные высыпания, опоясывающий герпес с поражением глаза, офтальмогерпес, вызванный вирусом Herpes zoster, негерпетическая инфекция, вызванная вирусом Herpes zoster, менингит, вызванный вирусом Herpes zoster. *Нежелательные реакции, которые включены в перечень связанных с инфузией реакций (СИР). **Нежелательные реакции, которые наблюдались в ходе постмаркетингового применения препарата, которые развивались в большинстве случаев в течение 1-3 дней после инфузии любой дозы препарата Лемтрада® в ходе лечения препаратом.

Представительство АО «Санofi-авентис групп», Россия, 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: +7 (495) 721-14-00, факс: +7 (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения. За более подробной информацией обратитесь к полной версии инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА — ВТОРОЙ ЭТАП ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ

В. В. Крылов^{1,2,6}, А. Б. Гехт^{3,4}, И. Л. Каймовский^{1,5,6}, М. В. Синкин^{1,2,6},
Д. Ю. Рогов⁷, И. С. Трифионов^{1,6}

¹ — ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

² — ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

³ — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

⁴ — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

⁵ — ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

⁶ — Университетская клиника ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

⁷ — ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия

Вступление

Проведение резекционного вмешательства при фармакорезистентных формах эпилепсии позволяет добиться контроля над приступами через 12 месяцев у 70% пациентов, а через 24 месяца — у 77% (Крылов В. В. и др., 2019). Таким образом, у 30% пациентов после проведения хирургического вмешательства могут сохраняться эпилептические приступы. Данной группе пациентов может быть проведен следующий этап лечения — установка стимулятора блуждающего нерва, стимуляция у значительного числа пациентов позволяет улучшить контроль над приступами, уменьшить количество принимаемых противоэпилептических препаратов и повысить качество жизни.

Впервые стимуляцию блуждающего нерва применил в 1883 году американский невролог James Corning, который предположил, что эпилептический приступ может быть подавлен за счет стимуляции блуждающего нерва. Он ошибочно предполагал, что причиной приступов является «гиперемия головного мозга». Он использовал каротидную вилку, которой осуществлял прижатие обеих сонных артерий и одновременно проводил чрезкожную стимуляцию обоих блуждающих нервов (Lanska D., 2002).

В 1988 г. J. K. Penry и J. C. Dean выполнили первую имплантацию стимулятора блуждающего нерва человеку при фармакорезистентной эпилепсии с проведением перемежающейся стимуляции блуждающего нерва (Penry J. K., 1990).

В 1985 г. J. Zabara впервые продемонстрировал развитие десинхронизации на ЭЭГ при стимуляции блуждающего нерва на уровне шеи. Результаты нейрофизиологических исследований пациентов с эпилепсией показывают развитие

гиперсинхронной активности при приступе, а наложение поверх этого десинхронизирующего влияния было одним из первых объяснений противоэпилептического действия вагусной стимуляции (Schachter S. C., 1998; Zabara J., 1985).

Исследование механизмов вагусной стимуляции длится не одно десятилетие и выявляет все большее количество эффектов и структур, участвующих в ответе на стимуляцию блуждающего нерва. Так, при выполнении ПЭТ выявлено изменение кровотока при проведении вагусной стимуляции в ипсилатеральном таламусе, поясной извилине, контралатеральном таламусе, мозжечке, билатерально в инсулярной коре (Attenello F., 2016; Henry T. R., 2002).

Функциональные исследования показывают изменения при хронической вагусной стимуляции в таламусе, мозжечке, орбитофронтальной коре, лимбической системе, продолговатом мозге. Есть работы, демонстрирующие корреляцию изменений кровотока в таламусе и успешного исхода стимуляции блуждающего нерва (Henry T. R., 1999). Интенсивность активации тех или иных структур также зависит от длительности проведения стимуляции (Cunningham J. T., 2008).

С учетом сложности и обширности связей блуждающего нерва не все механизмы действия остаются понятными, и они продолжают исследоваться.

В целом основными известными причинами противоэпилептического действия стимуляции блуждающего нерва являются (Slavin K. V., 2013; Shiramatsu T. I., 2016):

- блокирование высвобождения эпинефрина в проекции одиночного пути и голубого пятна на уровне продолговатого мозга;
- повышение уровня гамма-аминомасляной кислоты в стволе мозга;
- подавление патологической кортикальной активности ретикулярной формацией ствола мозга;
- десинхронизация кортикальной активности;
- активация таламокортикальных связей и усиление ингибирующего влияния коры;
- изменение кровотока: повышение в гипоталамусе, продолговатом мозге и островке, снижение в миндалинах, гиппокампе, поясной извилине.

Несмотря на то, что механизмы действия стимуляции блуждающего нерва остаются не до конца изученными и отбор «идеального» кандидата для вагусной стимуляции требует дальнейшего изучения, очевидно, что данная методика является достаточно эффективной и безопасной процедурой, которая может быть использована для пациентов с сохраняющимися эпилептическими приступами после проведения резекционного вмешательства.

Цель

Оценить эффективность проведения стимуляции блуждающего нерва пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии, с сохраняющимися эпилептическими приступами, после ранее проведенной резекционной хирургии.

Методы

За период с 01.01.2026 г. по 31.12.2019 г. на базах МГМСУ им. А.Е. Евдокимова (Университетская клиника МГМСУ, Кусково и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского) проведена установка стимулятора блуждающего нерва 21 пациенту (14 женщинам и 7 мужчинам). Ранее всем пациентам было проведено резекционное хирургическое вмешательство, после которого пациенты находились под наблюдением эпилептолога Университетской клиники МГМСУ, Кусково, принимали рекомендованную противосудорожную терапию. Результаты исходов хирургического лечения были оценены с использованием модифицированной шкалы Engel (I класс исходов — полный контроль над приступами / редкие парциальные приступы; II класс: снижение частоты приступов > 90%; III класс: снижение частоты приступов на 50–90%, IV класс: снижение частоты приступов менее 50%. Исходы I–III классов (снижение частоты приступов более чем на 50% считали удовлетворительным исходом) через 12 месяцев после установки стимулятора.

Результаты

У 5 пациентов выявлена височная форма эпилепсии (24%), у 8 пациентов (38%) — сочетание височной и экстраатемпоральной форм, у 6 (28%) — двухсторонняя височная форма и у 2 пациентов — мультифокальная форма. Средний возраст пациентов составил 31,15 лет. Средняя длительность заболевания составила 17,6 лет. Пациентам ранее в нашей клинике было проведено хирургическое лечение: 20 пациентам — передняя медиальная височная лобэктомия с амигдалогиппокампэктомией, 1 пациенту — передняя медиальная височная лобэктомия с амигдалогиппокампэктомией в сочетании с вневисочной резекцией. Учитывая наличие сохраняющихся эпилептических приступов, несмотря на смену противосудорожной терапии, для снижения частоты приступов всем пациентам был установлен стимулятор блуждающего нерва. Исходы оперативных вмешательств через 12 месяцев после установки стимулятора блуждающего нерва по модифицированной шкале исходов хирургического лечения J. Engel оценены у 10 (48%) пациентов. У 2 (20%) пациентов был достигнут полный контроль над приступами — исход I класса, у 4 (40%) пациентов был II класс исходов (снижение частоты приступов > 90%) и у 4 (40%) пациентов — III класс исходов (снижение частоты приступов на 50–90%).

Осложнений после проведения хирургического лечения отмечено не было. После достижения рабочих параметров стимуляции выявлены следующие побочные эффекты: охриплость голоса выявлена у 10 (47%) пациентов, кашель во время стимуляции отмечен у 3 пациентов (14%).

Заключение

Стимуляция блуждающего нерва является эффективной и безопасной процедурой, которая может быть использована для пациентов с сохраняющимися эпилептическими приступами, после ранее проведенных резекционных вмешательств. В нашей небольшой группе пациентов, благоприятные исходы после проведения стимуляции блуждающего нерва были достигнуты у 100% пациентов, у 20% пациентов был достигнут полный контроль над приступами.

Литература

1. Хирургия эпилепсии / Крылов В.В., Гехт А.Б., Григорьев А.Ю., Григорьева Е.В., Каймовский И.Л., Кордонская О.О., Кутровская Н.Ю., Лебедева А.В., Магомедсултанов А.И., Наврузов Р.А., Полунина Н.А., Рак В.А., Рогов Д.Ю., Рожнова Е.Н., Синкин М.В., Солодов А.А., Степанов В.Н., Токарев А.С., Трифонов И.С., Чувиллин С.А. и др., Под ред. Крылов В.В. М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2019. 400 с.
2. Attenello F. et al. Theoretical basis of vagus nerve stimulation //Stimulation of the Peripheral Nervous System.— Karger Publishers, 2016.— Т. 29.— С. 20–28.
3. Cunningham J.T. et al. Induction of c-Fos and Δ FosB immunoreactivity in rat brain by vagal nerve stimulation //Neuropsychopharmacology.— 2008.— Т. 33.— № . 8.— С. 1884–1895.
4. Henry T.R. et al. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy //Neurology.— 1999.— Т. 52.— № . 6.— С. 1166–1166.
5. Henry T.R. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation //Neurology.— 2002.— Т. 59.— № . 6 suppl 4.— С. S3-S14.
6. Lanska D.J. JL Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s //Neurology.— 2002.— Т. 58.— № . 3.— С. 452–459.
7. Penry J.K., Dean J.C. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results //Epilepsia.— 1990.— Т. 31.— С. S40-S43.
8. Schachter S.C., Saper C.B. Vagus nerve stimulation //Epilepsia.— 1998.— Т. 39.— № . 7.— С. 677–686.
9. Shiramatsu T.I. et al. Effect of vagus nerve stimulation on neural adaptation in thalamo-cortical system in rats //2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC).— IEEE, 2016.— С. 1834–1837.
10. Slavin K.V., Eljamel S. Spinal cord stimulation in other indications //Neurostimulation Principles and Practice.— 2013.— С. 184–196.
11. Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy //Electroencephalogr Clin Neurophysiol.— 1985.— Т. 61.— С. S162.

ЛАЗЕРНАЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ТЕРМОАБЛЯЦИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

М. Р. Сперлинг

Университет Томаса Джефферсона, Филадельфия, США

Введение

Операция является эффективным методом лечения фармакорезистентной эпилепсии [1]. Весь спектр хирургических вмешательств направлен на иссечение той области коры, которая ответственна за появление приступов. Передняя темпоральная лобэктомия (ПТЛ), самая распространенная операция, используемая в лечении эпилепсии, является стандартом хирургического лечения фармакорезистентной мезиотемпоральной эпилепсии (МТЭ), вызванной мезиотемпоральным склерозом (МТС). У специально отобранных пациентов после ПТЛ контроль над приступами варьировался от 55% до 80%, в то время как у тех, кто продолжал медикаментозную терапию, он достигал 3–4% [1–3]. Точечные резекции выполняются для других описанных эпилептогенных поражений, таких как гамартомы, кавернозные гемангиомы, кортикальные дисплазии, и гетеротопии в других областях головного мозга [4–9].

Тем не менее, хирургическое лечение эпилепсии используется нечасто, частично из-за опасений по поводу хирургических рисков, дискомфорта, временной периоперационной нетрудоспособности и возможности наступления перманентного неврологического дефицита. В прошлом, для доступа к эпилептогенной ткани требовалась открытая операция, а менее инвазивные методы, такие как радиочастотная абляция, как правило, давали не очень хорошие результаты. Технические достижения позволили создать малоинвазивную методику для лечения небольших повреждений: стереотаксическую лазерную интерстициальную термальную терапию (ЛиТТ) под контролем МРТ. Данная методика менее ассоциирована с болью и нетрудоспособностью нежели открытая операция. Данная статья представляет на обсуждение текущие варианты использования ЛиТТ для абляции различных эпилептогенных повреждений при фармакорезистентной эпилепсии.

Лазерная интерстициальная термальная терапия

Для проведения ЛиТТ необходимо маленькое (3,2 мм) отверстие в черепе, в которое проводится охлажденный катетер, через который, в свою очередь, проводит лазерную энергию оптоволоконный зонд. У ЛиТТ перед традиционной открытой резекцией есть несколько преимуществ: отсутствие необходимости в костном лоскуте или большом разрезе на коже, короткий срок госпитализации (1 день) и отсутствие необходимости в пребывании в отделении реанимации (ОРИТ), а также меньший дискомфорт и раннее возвращение к привычной деятельности.

Другие малоинвазивные техники, такие как радиочастотная (РЧ) термальная абляция, также используются при эпилепсии [10–11]. Тем не менее, ЛиТТ имеет реальные преимущества. МРТ термография позволяет обеспечить визуализацию объема абляции в реальном времени прямо во время процедуры, для того, чтобы убедиться в том, что была проведена адекватная абляция целевого поражения перед удалением катетера. Резкий спад температуры на краю зоны абляции позволяет провести фокусную абляцию эпилептогенного повреждения и смягчает непреднамеренное повреждение соседних важных структур. Для проведения ЛиТТ при МТЭ нужна лишь одна траектория, в отличие от РЧ абляции, при которой необходимо несколько раз вводить катетер. Это достигается благодаря тому, что размер абляции у катетера для ЛиТТ намного больше. В дополнение ко всему, при ЛиТТ одним катетером можно провести несколько абляций, так как лазер может быть последовательно активирован на всем протяжении его траектории. В каждой точке вдоль траектории, можно создать разрез диаметром от 4 до 10 мм, что в конечном итоге дает продолговатый цилиндрический разрез общим диаметром 15 м.

Первый отчет о лечении фармакорезистентной эпилепсии с помощью ЛиТТ был опубликован в 2012 году [12]. Впоследствии было также опубликовано большое количество других отчетов [13–16] об использовании ЛиТТ при МТЭ, гипоталамической гамартоме (ГГ), фокальной кортикальной дисплазии (ФКД), церебральных кавернозных пороках развития, гетеротопии и каллозотомии. Результаты данных отчетов суммированы ниже.

Мезиотемпоральная эпилепсия (МТЭ)

Мезиотемпоральный склероз (МТС) является распространенным патологическим субстратом рефрактерной эпилепсии у многих пациентов с МТЭ. Это маленькое и скрытое повреждение, располагающееся глубоко в височной доле, является хорошим кандидатом для малоинвазивного подхода, такого как стереотаксическая лазерная амигдалогиппокампэктомия (СЛАГ). Другие пациенты с электрофизиологически подтвержденной МТЭ также лечились этим способом.

В настоящее время, самый крупный кейс включает в себя 234 пациента с МТЭ, из которых 58% не имеют приступов ≥ 12 месяцев с момента проведения СЛАГ [17]. Данное заключение согласуется с результатами других исследований, в которых уровень контроля над приступами был 58% [13, 18–23]. В данной работе, авторы показали эффекты таргетирования с улучшенным исходом у пациентов с передним и мезиальным таргетированием, с большей абляцией миндалины, головки гиппокампа, парагиппокампальной извилины и ринальной коры. Более латеральная и постериальная абляция показала низкую эффективность. Совокупные данные, собранные из нескольких исследований, показали, что 91,8% (95% CI = 88,0–95,0%, modified Wald) из всех пациентов, прошедших лечение височной эпилепсии с помощью ЛиТТ, имели значительные улучшения. На

данный момент нет исследований, которые демонстрировали бы зависимость исхода от общего объема абляции [13, 20, 21].

Малоинвазивные процедуры имеют более низкую частоту осложнений, чем открытая операция. Согласно нашим данным, после СЛАГ пациенты обычно госпитализируются на 24 часа и не требуют помещения в ОРИТ, а также возвращаются к повседневной деятельности и работе в течение 3 дней. Напротив, пациенты после ПТЛ обычно госпитализируются на 3 дня, включая 1-й день нахождения в отделении реанимации и нетрудоспособны в течение 3–6 недель по мере восстановления. Самая частая жалоба после СЛАГ — это головная боль, которая является довольно мягкой и отвечает на терапию стероидами или ацетаминофеном; она намного менее выражена, чем головная боль после ПТЛ. В теории, частота осложнений при СЛАГ должна быть меньше, чем при ПТЛ, учитывая огромные различия в технике проведения операции. Частота осложнений при СЛАГ еще не полностью определена. Дефицит полей зрения (квадрантопсия или, реже, гомонимная гемианопсия), паралич черепных нервов (3 и 4 черепные нервы), интракраниальные кровотечения (интрапаренхиматозные, субдуральные, интравентрикулярные), а также симптомы ухудшения настроения — это те осложнения, которые возникали после обеих операций, и нам еще предстоит выяснить, является ли дефицит менее выраженным при проведении СЛАГ [13, 19, 20, 23]. Как и для большинства процедур, здесь существует своя кривая обучаемости. С опытом, мы рассчитываем на то, что общая частота осложнений при СЛАГ будет близка, если не ниже, чем при ПТЛ.

СЛАГ ассоциирована с лучшими речевыми и когнитивными исходами, чем при ПТЛ. Проспективное параллельно-групповое исследование показало, что большая часть пациентов после ПТЛ имели клинически значимые нарушения в распознавании лиц в сравнении со СЛАГ (82% против 0%) [24]. Kang и соавт. (2016) сообщают, что у меньшего числа пациентов после СЛАГ были выявлены отклонения по Калифорнийскому тесту вербального научения (КТВН), чем после ПТЛ [13]. В том же исследовании оценивались результаты первичного и повторного тестирования, с использованием надежного индекса изменений (НИИ). Выяснилось, что нет различий между пре- и постоперационными измерениями смысловой памяти с помощью шкалы памяти Векслера IV (WMS-IV). У трех пациентов операция была проведена в доминантном полушарии. Donos и соавт. (2018) исследовали незначительные отклонения в нескольких аспектах памяти (например, задержка запоминания, немедленная память, экспрессивная память), однако не выявлено влияния на распознавание [18]. Для сравнения, в метаанализе 22 исследований пациентов после ПТЛ, было показано, что у 44% пациентов были выявлены нарушения речи после операции, проведенной слева и у 20% после операции, проведенной справа [25]. Учитывая отсутствие повреждений прилегающих путей белого вещества или неокортикальных структур, считается, что СЛАГ сохраняет те области височной доли, которые задействованы

в высокоуровневых речевых и когнитивных процессах. Тем не менее, требуется дальнейшее изучение.

Мы считаем, что благодаря лучшей переносимости и менее выраженной постоперационной нетрудоспособности, СЛАГ является операцией выбора у специально отобранных пациентов с фармакорезистентной МТЭ с МТС на МРТ. Если первая СЛАГ не приводит к контролю над приступами, возможно проведение второй операции: повторной СЛАГ или ПТЛ [13, 17].

На данный момент нет рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих использование СЛАГ и ПТЛ при фармакорезистентной МТЭ. Опубликованные результаты СЛАГ приближены к результатам ПТЛ. В данный момент проходит большое мультицентровое проспективное обсервационное исследование, оценивающее безопасность и эффективность использования СЛАГ при фармакорезистентной МТЭ (Stereotactic Laser Ablation for Temporal Lobe Epilepsy, or SLATE; NCT02844465). Его результаты будут готовы через 2–3 года. Тем не менее, учитывая, что наблюдаемая заболеваемость при СЛАГ приближена к таковой при ПТЛ, мы считаем, что СЛАГ должна быть первой процедурой у большинства пациентов с МТЭ из-за ее лучшей переносимости, и оставить ПТЛ тем пациентом, у которых СЛАГ оказалась неэффективна.

Гамартома гипоталамуса (ГГ)

ГГ представляет собой не неопластический порок развития, располагающийся в вентральном гипоталамусе, и ассоциированный с фармакорезистентной геластической эпилепсией. До применения ЛиТТ, примерно половина пациентов достигали контроля над приступами после операций с использованием транскаллозальных и черепных подходов [4, 5]. Ожидаемо, что хирургическая резекция столь глубоких мозговых структур влечет за собой высокий риск осложнений. Нарушения памяти, эндокринные дисфункции (несахарный диабет, гипотиреоз), увеличение аппетита/набор веса, пойкилотермия, параличи черепных нервов (3 пары), а также гемипарез [26, 27]. ЛиТТ заявлена в качестве метода лечения при данном состоянии, который позволит улучшить профиль риск-выгода. Самое крупное опубликованное на данный момент исследование включает в себя 71 пациента, прошедшего ЛиТТ [14]. Исследование включало в себя гетерогенную смесь пациентов с различными типами ГГ, разделенными по классификации Деланде; у некоторых уже ранее была проведена операция, другим требовалась повторная лазерная абляция по причине возвращения приступов. Исходы данного исследования трудно интерпретировать [14]. Авторы утверждают, что в течение года 93% пациентов достигли контроля над геластическими приступами. Неясно, были ли представлены в исследовании пациенты с негеластическими приступами, так как, если были, частота контроля над приступами для них представлена не была. Другое исследование 18 пациентов с ГГ сообщает, что контроль над приступами был достигнут у 80% пациентов

с геластическими приступами (12 из 15) и 56% у пациентов с негеластическими приступами (5 из 9) [28].

У одного из пациентов с ГГ был выявлен тяжелый дефицит памяти после того, как пришлось провести более обширную абляцию, чем было запланировано изначально, что привело к повреждению билатерального медиального мамиллярного тела и левого антеромедиального таламуса [29]. Мы считаем, что с течением времени, пока улучшается планирование и интраоперационные техники, а врачи получают больше опыта, нам удастся снизить частоту возникновения осложнений. Требуется больше исследований для установления роли, эффективности и частоты осложнений у ЛиГТ, однако настоящие данные позволяют нам предполагать, что данная операция станет операцией выбора у большей части пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с ГГ.

Фокальная кортикальная дисплазия (ФКД)

ФКД является пороком развития мозга, возникающем на пролиферативном этапе развития коры. По последним подсчетам, около 12% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией имеют ФКД [30]. Открытая операция с целью резекции повреждения ассоциирована с 50–70% шансом свободы от приступов [7, 31, 32]. Обычно те повреждения, которые визуализируются с помощью МРТ, ассоциируются с благоприятным послеоперационным исходом. Главным операционным ограничением является то, что МРТ далеко не всегда может показать повреждение, особенно когда речь идет о 1 типе дисплазий, поэтому полная степень поражения не всегда очевидна при выполнении МРТ. Главное ограничение использования ЛиГТ в лечении дисплазий состоит в том, что ЛиГТ способна провести абляцию ограниченного объема ткани, а склонность дисплазий к расположению в бороздах делает трудным прицельное воздействие за счет расположения кровеносных сосудов и их формы.

Lewis и соавт. (2015) утверждают, что частота контроля над приступами у пациентов с ФКД после ЛиГТ составляет 45% (5 из 11) [15], однако у 1 пациента приступы вернулись после первой абляции из-за того, что волокно было размещено неточно, и ему потребовалась повторная абляция для достижения контроля над приступами. В других исследованиях также были получены многообещающие результаты [33, 34], однако нужно больше информации.

Церебральная кавернозная мальформация (ЦКМ)

Судорожные приступы являются самым частым симптомом ЦКМ. 75% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с ЦКМ, достигают контроля над приступами после хирургического устранения повреждения [6]. Тотальная резекция ассоциирована с хорошим исходом, однако проведение удовлетворительной резекции может быть затруднено, когда повреждение расположено в глубоких или труднодоступных областях мозга.

Самое большое исследование, изучавшее результаты ЛиТТ при ЦКМ, включало в себя 19 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией [16]. Средний предоперационный объем ЦКМ составлял $0,7 \pm 0,6$ см³. МРТ, проведенное сразу же после процедуры показало средние размеры зоны абляции $3,8 \pm 2,6$ см². 82% пациентов достигли контроля над приступами в течение 1 и 2 лет после операции. Периоперационных кровотечений зарегистрировано не было.

На данный момент, существуют доказательства, поддерживающие роль ЛиТТ в качестве лечения эпилепсии, ассоциированной с ЦКМ. Дальнейший опыт и клинические исходы требуются для того, чтобы оценить частоту контроля над приступами и риски для пациентов.

Гетеротопия

Хирургическое лечение гетеротопий не распространено [8, 9], потому что большая их часть расположена перивентрикулярно и к ним тяжело получить безопасный доступ. На данный момент ЛиТТ используется для лечения 5 пациентов с перивентрикулярными нодулярными гетеротопиями [35, 36]. У двух пациентов приступы отсутствуют уже в течение 12 месяцев, а у трех был получен исход III класса, несмотря на различающиеся исходы. Несмотря на то, что многие перивентрикулярные гетеротопии слишком обширны для проведения операции или ЛиТТ, некоторая часть из описанных повреждений идеально подходит для проведения ЛиТТ и ассоциирована с низкой операционной заболеваемостью и большим шансом на успех. Субкортикальные гетеротопии белого вещества также могут быть подходящими для этой техники. Необходимо проведение дальнейших исследований и мы надеемся, что опубликованы будут как позитивные, так и негативные результаты.

Каллозотомия

На данный момент есть несколько отчетов о проведении ЛиТТ при каллозотомии [37–40]. Тао и соавт. (2018) сообщают о пациенте, достигшем контроля над тяжелыми инвалидизирующими приступами, включающими в себя дроп-атаки, в течение 18 месяцев после операции [40]. Данная процедура находится на стадии ранней разработки, и операционная техника может варьироваться. Докажет ли это жизнеспособную альтернативу открытой операции, еще предстоит определить.

Выводы

ЛиТТ под контролем МРТ является довольно безопасной техникой абляции различных эпилептогенных повреждений. Лучшая переносимость и меньшая послеоперационная нетрудоспособность являются выраженными преимуществами. Данная операция позволяет устранить приступы у большого количества пациентов, а ее эффективность в сравнении с открытыми операциями еще подле-

жит изучению. Лучшая переносимость является несомненным преимуществом, и мы проводили ЛиГТ пациентам, которые до этого отказались от темпоральной лобэктомии. Как и для любой другой операции, необходим тщательный отбор пациентов для получения хорошего исхода. Главные сложности, с которыми еще предстоит разобраться — это оптимальный размер надреза и его расположения для улучшения исхода при различных повреждениях, а также минимизация послеоперационных нарушений.

Литература

1. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311–318.
2. Engel J Jr, McDermott MP, Wiese S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(9):922–30.
3. Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, et al. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA* 1996;276:470–475.
4. Ng YT, ReKate HL, Prenger EC, et al. Transcallosal resection of hypothalamic hamartoma for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(7):1192–202.
5. Ng YT, ReKate HL, Prenger EC, et al. Endoscopic resection of hypothalamic hamartomas for refractory symptomatic epilepsy. *Neurology*. 2008;70(17):1543–8.
6. Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, et al. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. *J Neurosurg* 2011;115(6):1169–74.
7. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002;125(Pt 8):1719–32.
8. Tassi L, Colombo N, Cossu M, et al. Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain* 2005;128(Pt 2):321–37.
9. Aghakhani Y, Kinay D, Gotman J, et al. The role of periventricular nodular heterotopia in epileptogenesis. *Brain* 2005;128(Pt 3):641–51.
10. Bourdillon P, Isnard J, Catenoux H, et al. Stereo electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC) in drug-resistant focal epilepsy: Results from a 10-year experience. *Epilepsia* 2017; 58(1):85–93.
11. Parrent AG, Blume WT. Stereotactic amygdalohippocampotomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(10):1408–16.
12. Curry DJ, Gowda A, McNichols RJ, et al. MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. *Epilepsy Behav* 2012;24(4):408–14.
13. Kang JY, Wu C, Tracy J, et al. Laser interstitial thermal therapy for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2016;57(2):325–34.
14. Curry DJ, Raskin J, Ali I, et al. MR-guided laser ablation for the treatment of hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Res* 2018;142:131–134. This is the largest case series published on post-operative outcome for patients with drug-resistant epilepsy due to hypothalamic hamartoma who underwent LiTT.
15. Lewis EC, Weil AG, Duchowny M, et al. MR-guided laser interstitial

- thermal therapy for pediatric drug-resistant lesional epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:1590–8.
16. Willie JT, Malcolm JG, Stern MA, et al. Safety and effectiveness of stereotactic laser ablation for epileptogenic cerebral cavernous malformations. *Epilepsia* 2019;60:220–232.
 17. Wu C, Jermakowicz WJ, Chakravorti S et al. Effects of surgical targeting in laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy: a multicenter study of 234 patients. *Epilepsia* 2019;60:1171–1183.
 18. Donos C, Breier J, Friedman E, et al. Laser ablation for mesial temporal lobe epilepsy: Surgical and cognitive outcomes with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2018;59(7):1421–1432. This is a large case series that reported on surgical and cognitive outcomes of MTLE patients after undergoing LiTT.
 19. Youngerman BE, Oh JY, Anbarasan D, et al. Laser ablation is effective for temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis if hippocampal seizure onsets are localized by stereoelectroencephalography. *Epilepsia* 2018;59(3):595–606. This is a large case series of patients with drug-resistant MTLE, which demonstrated that the seizure free rates were similar between MTS and non-MTS, stereoelectroencephalographically confirmed MTLE.
 20. Vakharia VN, Sparks R, Li K, et al. Automated trajectory planning for laser interstitial thermal therapy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2018 Apr;59(4):814–824. This is a large case series of patients with drug-resistant MTLE who underwent LiTT. This study showed that computer-assisted planning improves safety profile compared to manually planned trajectories.
 21. Jermakowicz WJ, Kanner AM, Sur S, et al. Laser thermal ablation for mesiotemporal epilepsy: Analysis of ablation volumes and trajectories. *Epilepsia* 2017;58(5):801–810. This is a large case series of patients with drug-resistant epilepsy, which showed a trend towards poor seizure outcomes with lateral trajectory through the hippocampus.
 22. Grewal SS, Zimmerman RS, Worrell G, et al. Laser ablation for mesial temporal epilepsy: a multi-site, single institutional series. *J Neurosurg* 2018;6:1–8. This is a large case series of patients with drug-resistant MTLE that provides post-operative seizure outcome after LiTT.
 23. Tao JX, Wu S, Lacy M, et al. Stereotactic EEG-guided laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(5):542–548. This is a large case series of patients with drug-resistant MTLE who underwent LiTT.
 24. Drane DL, Loring DW, Voets NL, et al. Better object recognition and naming outcome with MRI-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(1):101–13.

25. Sherman EM, Wiebe S, Fay-McClymont TB, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia* 2011;52(5):857–69.
26. Rosenfeld JV, Feiz-Erfan I. Hypothalamic hamartoma treatment: surgical resection with the transcallosal approach. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14(2):88–98.
27. Abula AA, Rekatte HL, Wilson DA, et al. Orbitozygomatic resection for hypothalamic hamartoma and epilepsy: patient selection and outcome. *Childs Nerv Syst* 2011;27(2):265–77.
28. Xu DS, Chen T, Hlubek RJ, et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for the Treatment of Hypothalamic Hamartomas: A Retrospective Review. *Neurosurgery* 2018; nyx604. This is a large case series of patients with gelastic seizures due to hypothalamic hamartomas.
29. Zubkov S, Del Bene VA, MacAllister WS, et al. Disabling amnesic syndrome following stereotactic laser ablation of a hypothalamic hamartoma in a patient with a prior temporal lobectomy. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2015;4:60–2.
30. Li LM, Fish DR, Sisodiya SM, et al. High resolution magnetic resonance imaging in adults with partial or secondary generalised epilepsy attending a tertiary referral unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(4):384–7.
31. Kloss S, Pieper T, Pannek H, et al. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome. *Neuropediatrics* 2002;33(1):21–6.
32. Kral T, Clusmann H, Blümcke I, et al. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(2):183–8.
33. Ellis JA, Mejia Munne JC, Wang SH, et al. Staged laser interstitial thermal therapy and topectomy for complete obliteration of complex focal cortical dysplasias. *J Clin Neurosci* 2016;31:224–8.
34. Devine IM, Burrell CJ, Shih JJ. Curative laser thermoablation of epilepsy secondary to bottom-of-sulcus dysplasia near eloquent cortex. *Seizure* 2016;34:35–7.
35. Fayed I, Sacino MF, Gaillard WD, et al. MR-guided laser interstitial thermal therapy for medically refractory lesional epilepsy in pediatric patients: experience and outcomes. *Pediatr Neurosurg* 2018;53:322–329. This is a case series of pediatric patients with drug-resistant epilepsy with various epileptogenic lesions.
36. Esquenazi Y, Kalamangalam GP, Slater JD, et al. Stereotactic laser ablation of epileptogenic periventricular nodular heterotopia. *Epilepsy Res* 2014;108(3):547–54.

37. Ho AL, Miller KJ, Cartmell S, et al. Stereotactic laser ablation of the splenium for intractable epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep* 2016;5:23–6.
38. Karsy M, Patel DM, Halvorson K, et al. Anterior two-thirds corpus callosotomy via stereotactic laser ablation. *Neurosurg Focus* 2018;44: V2. This is a case report of a patient with Lennox-Gastaut syndrome and drug-resistant drop seizures who underwent ablation of the anterior two-thirds corpus callosum.
39. Singh H, Essayed WI, Deb S, et al. Minimally Invasive Robotic Laser Corpus Callosotomy: A Proof of Concept. *Cureus* 2017;9(2): e1021.
40. Tao JX, Issa NP, Wu S, et al. Interstitial Stereotactic Laser Anterior Corpus Callosotomy: A Report of 2 Cases with Operative Technique and Effectiveness. *Neurosurgery* 2018; nyy273. This is a report of two patients with Lennox-Gastaut syndrome who underwent LiTT for ablation of the anterior corpus callosum.

ЭПИЛЕПСИЯ И ДЕПРЕССИЯ: СКРИНИНГОВЫЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

М. Мула

Лондонский университет Сент Джордж, Лондон, Великобритания

1. Вступление

Депрессия является одной из наиболее частых коморбидных психических патологий при эпилепсии, и их тесная связь вызывает интерес у врачей на протяжении веков [1]. Со временем стало очевидным, что эти два заболевания взаимосвязаны, что, помимо очевидных психосоциальных причин, имеет под собой нейробиологическую основу. Фактически, нейровизуализационные исследования при депрессии вне эпилепсии показали ряд нейроанатомических изменений, которые в значительной степени совпадают с таковыми у пациентов с височной эпилепсией [2], включая двустороннее уменьшение объема гиппокампа на 10–20% [3], уменьшение толщины коры в лобной доле и снижение плотности глиальных/нейрональных клеток в поясной извилине, передней префронтальной, орбитофронтальной и дорсолатеральной префронтальной коре [4, 5]. Исследования эпилепсии и депрессии, проводившиеся на животных моделях, показали ряд нейрохимических и анатомических изменений, которые могут быть ответственны за оба заболевания, включая низкий уровень серотонина [6, 7, 8], сокращение нейрональных клеток СА3 в зубчатой извилине [9] и ускорение процесса возбуждения при высоких уровнях кортизола [10]. Кроме того, эпидемиологические данные в настоящее время показывают, что депрессия может являться прогностическим маркером эпилепсии, поскольку она связана не только с низким качеством жизни [11], но также с устойчивостью к противоэпилептической терапии [12, 13], утяжелением приступов [14], усилением побочных эффектов от противоэпилептических препаратов [15], повышением риска несчастных случаев и травм [16], неблагоприятным исходом хирургического лечения эпилепсии [17] и повышением смертности [18].

Несмотря на очевидный академический интерес, депрессия по-прежнему недостаточно диагностируется и недостаточно лечится у больных эпилепсией, если только она не достаточно выражена, чтобы стать причиной серьезных проблем или инвалидности. Это может быть вызвано многими причинами, включая нежелание пациентов добровольно признавать проблемы с психическим здоровьем, нехватку (или полное отсутствие) специальной подготовки неврологов для выявления психиатрических проблем, а также нехватку времени в загруженных амбулаториях.

2. Скрининг депрессии при эпилепсии

В 2004 году Gilliam и соавт. сообщили, что лишь 7% неврологов в США регулярно обследуют пациентов с эпилепсией на депрессию [19]. В 2011 году в международном заявлении о лечении нейропсихиатрических коморбидных эпилепсии заболеваний рекомендовалось проводить скрининг депрессии у всех пациентов не реже одного раза в год [20]. Последнее исследование Целевой образовательной группы Международной противоэпилептической лиги (ILAE) показало, что около 50% детских и взрослых эпилептологов регулярно проверяют своих пациентов на наличие психических расстройств [21]. Несмотря на то, что эти цифры, вероятно, чересчур оптимистичны, они, безусловно, отражают растущую осведомленность эпилептического сообщества в этом вопросе.

Каждый врач, вероятно, знаком с концепцией депрессии и наличием специфических диагностических критериев для того, что определяется как большой депрессивный эпизод и большое депрессивное расстройство в текущей версии Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5). Для использования в условиях первичной и вторичной медицинской помощи были разработаны различные инструменты скрининга депрессии, которые доказали свою эффективность благодаря своей краткости, стандартизации критериям DSM и меньшей ресурсоемкости, чем полноценный клинический осмотр. Однако, в настоящее время установлено, что контекст развития депрессивных проявлений у пациентов с эпилепсией может быть различным, например, они могут проявляться в качестве перииктальных явлений или как следствие лечения эпилепсии [22]. Из вышесказанного следует, что феноменология депрессии при эпилепсии, вероятно, будет сложной и полиморфной, не всегда соответствующей диагностическим критериям, принятым классификационными системами, такими как DSM. Возможно, именно по этим причинам многие из известных инструментов для скрининга депрессии не подходят людям с эпилепсией. В недавнем исследовании систематически анализировалась литература о валидности инструментов скрининга депрессии при эпилепсии [23]. Валидность 16 инструментов скрининга была вновь оценена по 7 эталонным стандартам, и авторы пришли к выводу, что шкала Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) [24], вероятно, является наиболее практичной для различных условий, поскольку она находится в свободном доступе, проверена на нескольких языках, и её легко оценить. Тем не менее, шкала NDDI-E является единственным инструментом скрининга депрессии, специально разработанным для пациентов с эпилепсией; она показала специфичность 90%, чувствительность 81% и доказала, что также она может использоваться в отношении оценки нежелательных последствий [24], что является его значительным преимуществом. Совсем недавно NDDI-E

также был признан инструментом скрининга на суицидальность, показывающим чувствительность 84% и специфичность 91% [25].

В этом систематическом обзоре инструментов скрининга депрессии [23] авторы также оценивали границы баллов для всех идентифицированных инструментов, стараясь показать, что во многих случаях диагностический порог отличается от принятого в общей популяции. Например, для шкалы депрессии Бека II (BDI-II) стандартная граница составляет 10 баллов, в то время как для страдающих эпилепсией, она, по-видимому, составляет 15; для PHQ-9 стандартная граница составляет 5 баллов, в то время как для пациентов с эпилепсией 10 (таб. 1). Вероятно, это связано с уже упомянутыми атипичными признаками депрессии при эпилепсии и появлением симптомов депрессии в различных клинических условиях, что будет обсуждаться в следующем разделе. Тем не менее, важно отметить, что идеальность инструмента зависит от множества различных причин, включающих не только психометрические свойства каждого отдельного инструмента скрининга, но также клинические условия и наличие ресурсов. Например, валидность NDDIE была доказана только для выявления большого депрессивного эпизода, без оценки тяжести симптомов или попытки контроля ответа на лечение антидепрессантами. Напротив, шкала оценки депрессии Гамильтона (HDRS) считается золотым стандартом в клинических испытаниях депрессии вне эпилепсии, и валидизация HDRS, очевидно, позволяет получить сопоставимые результаты для будущих клинических испытаний депрессии при эпилепсии.

Таблица 1. Инструменты скрининга депрессии у взрослых с эпилепсией и их психометрические свойства

Шкала	Cut off	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
BDI-II	15	89%	81%	56%	97%
HADS-D	8	77%	85%	64%	98%
HRSD-17	6	94%	80%	46%	99%
NDDIE-E	15	80%	86%	59%	96%
PHQ-9	10	83%	80%	46%	96%

Примечания:

BDI: Beck Depression Inventory — шкала депрессии Бека;

HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale — Depression Subscale — Госпитальная шкала тревоги и депрессии Гамильтона — подшкала депрессии;

HRSD-17: Hamilton Rating Scale for Depression 17-item version Шкала депрессии Гамильтона из 17 пунктов;

NDDIE-E: Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy — Опросник на выявление депрессии и неврологических расстройств при эпилепсии;

PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9 — Опросник здоровья пациента 9.

Если по взрослым издано большое количество литературы, то представленность публикаций по детям достаточно скудна [26]. Исследований, специально изучающих психометрические свойства скрининговых инструментов для выявления депрессии у детей с эпилепсией, не проводилось. Частично это отражает текущую практику скрининга депрессии среди детей в общей популяции. Американская академия детской и подростковой психиатрии опубликовала документ об оценке и лечении депрессии у детей и подростков [27], главная рекомендация в котором заключается в использовании перечня симптомов, присутствующих в DSM или ICD, однако в нем не рекомендуется использование какого-либо конкретного инструмента скрининга. Среди детей в целом распространенность депрессии составляет 2%, в то время, как распространенность тревожных расстройств у них намного выше (6–20%); кроме того, депрессия коморбидна другим психическим заболеваниям в 90% случаев. Таким образом, становится очевидно, что в общей популяции депрессия у детей является одним из широко распространенных, но тяжелых психических заболеваний, требующих медицинской помощи. Тем не менее, для детей с эпилепсией ситуация совершенно иная. Популяционное исследование среди детей и подростков в возрасте от 5 до 15 лет, страдающих эпилепсией, показало распространенность депрессии до 7%, хотя до этого она была диагностирована лишь у 1% пациентов [28]. Очевидно, что необходимы исследования, нацеленные на разработку и проверку методов скрининга депрессии у детей с эпилепсией.

Как упоминалось ранее, тревога у детей встречается гораздо чаще депрессии. Американская академия детской и подростковой психиатрии указала на важность рутинного скрининга на тревожность среди детей в общей популяции [29]. Фактически, лишь малое количество детей с тревожными расстройствами выходит в ремиссию во взрослом возрасте, и у 30% тех, кто находится в стадии ремиссии, развиваются более серьезные психические заболевания во взрослом возрасте; около 50% взрослых с депрессией страдали тревожным расстройством в детстве [29]. Для скрининга тревожности у детей имеется ряд инструментов; их использование при эпилепсии обсуждается [30].

3. Диагностика депрессии при эпилепсии

Многие авторы отмечают, что феноменология депрессии при эпилепсии может не соответствовать диагностическим критериям, принятым в основных классификационных системах, таких как DSM [31–33]. Как уже упоминалось, это может быть связано с рядом причин, например, с перииктальным периодом заболевания или с лечением эпилепсии, в том числе лекарственным или хирургическим. Поэтому первым шагом в диагностике и лечении депрессии при эпилепсии является выявление различных потенциальных факторов, способствующих окончательному развитию заболевания, а также мультидисциплинарный подход к этому процессу, включающий в себя психотерапию, психиатрическое

консультирование, назначение антидепрессантов или коррекцию лечения противоэпилептическими препаратами (ПЭП).

3.1. Периктальные депрессивные симптомы

Давно создана практическая классификация психических расстройств в зависимости от их временного отношения к возникновению приступов (периктальные / интериктальные симптомы) [22].

Исторически, давно описано возникновение изменений настроения, предшествующих приступу, однако эти изменения, как правило, проявляются раздражительностью или дисфорией, а не снижением настроения, предшествующим развитию тонико-клонического приступа [34]. В перекрестном исследовании сообщалось, что до 30% пациентов описывают преиктальные изменения настроения [35], однако, точная распространенность этого явления до сих пор неизвестна, так же как и ее нейробиологические основы.

Иногда сниженное настроение можно рассматривать как очаговый приступ с эмоциональным наполнением, что, по мнению некоторых авторов, можно наблюдать у 1% пациентов с височной эпилепсией [36]. Он проявляется выраженной ангедонией с чувством вины и / или суицидальными мыслями, появляющимися без причины, и длится несколько секунд или минут с сохраненным осознанием. Иктальный страх или иктальная паника определено более распространены, чем иктальная депрессия, и представляют более важную ценность при определении локализации эпилепсии [37, 38].

Также сообщается о постиктальной депрессии и ее прогрессировании после приступов, что описано лучше остальных периктальных депрессивных симптомов. Проведенное перекрестное исследование, показало, что до 18% пациентов сообщают о появлении депрессивных симптомов, длящихся более 24 часов [39]; аналогичные цифры были представлены в другом перекрестном исследовании, в котором использовалась структурированная анкета [33]. Аналогичное число пациентов (т.е. 22%) сообщали об постиктальных инверсированных изменениях настроения, таких как маниакальные / гипоманиакальные симптомы, хотя они чаще связывались с психотическими симптомами [39]. Постиктальная мания представляет более важную ценность при определении локализации эпилепсии, чем постиктальная депрессия; она связана с фронтальными разрядами ЭЭГ и поражением недоминантного полушария [40].

3.2 Депрессия вследствие лечения

В настоящее время установлено, что депрессия может быть побочным эффектом противоэпилептической терапии. Первоначально это было связано с длительным воздействием барбитуратами, но со временем стало очевидно, что многие другие соединения также могут быть причиной [41], и что у людей, страдающих эпилепсией, расстройства наблюдаются чаще, чем в других усло-

виях, в которых широко используются данные препараты, например при болях, мигрени, двигательных расстройствах или первичных эпизодах психических расстройств [42]. Это, очевидно, возродило концепцию «принудительной нормализации», явления, описывающего внезапное прекращение приступов у людей с трудноизлечимой эпилепсией, у которых, однако, затем развивается психиатрический синдром, и, хотя чаще он проявляется психотическим расстройством, но сообщается также и о депрессивных симптомах [43]. Сообщалось, что примерно у 8% пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией развиваются психиатрические побочные эффекты, возникающие в результате лечения, независимо от механизма действия отдельных препаратов, и это, очевидно, обусловлено сопутствующей психиатрической патологией, представляющей собой благодатную почву, на которой развиваются эти парадоксальные реакции [44]. Скорость титрования ПЭП является еще одной из ключевых переменных. На самом деле, даже если можно утверждать о связи некоторых соединений с поведенческими проблемами [41, 45, 46], также установлено, что скорость титрования может значительно увеличить вероятность развития возникающих при лечении психиатрических осложнений [47, 48]. Например, ретроспективное исследование в большой группе пациентов, получавших топирамат, показало, что, хотя предшествующие депрессивные эпизоды связаны с повышением риска возникновения депрессии как осложнения терапии в 3,5 раза, использование схемы быстрого титрования повышает риск в 23 раза [49].

Депрессия является одним из наиболее известных осложнений хирургического лечения эпилепсии, поэтому всех пациентов обычно предупреждают, о наличии высокого риска (до 30%) развития преходящей депрессивной симптоматики в течение трех месяцев после операции [50, 51]. Некоторые авторы отмечают, что феноменология послеоперационной депрессии обычно отличается от феноменологии интериктальной депрессии, причем первая более тяжелая и чаще ассоциируется с отчетливыми ангедоническими чертами, чем интериктальная депрессия, которая имеет дистимические / дисфорические особенности [51]. У некоторых пациентов могут появляться иные постоперационные осложнения, частично схожие с депрессией, однако, их следует четко различать. Фактически, у некоторых пациентов появляется физическая и психическая астения, которая сопровождается избеганием или отказом от социальных взаимодействий [52].

3.3 Интериктальная депрессия и её диагностика

Исторически, как Крепелин, так и Блейер сообщали, что у пациентов с эпилепсией может развиваться уникальное расстройство настроения, характеризующееся полиморфным характером депрессивных симптомов, смешанных с эйфорией, раздражительностью, страхом и беспокойством, а также с энергией, болью и бессонницей [53]. В наше время это расстройство было описано Блюмером, который ввел термин «интериктальное дисфорическое расстройство» (IDD)

для обозначения соматоформно-депрессивного расстройства, которое, как утверждают, является типичным для пациентов с эпилепсией [54]. Последующие исследования показали, что такое состояние может быть диагностировано у 12% пациентов, однако, оно не является специфичным для эпилепсии, так как его можно диагностировать и при других неврологических расстройствах [33]. Исследования, посвященные изучению психологических особенностей интериктальной депрессии при эпилепсии, показали, что депрессия часто сопутствует тревожным расстройствам [33, 55], и этот момент, наряду с периктальными симптомами и влиянием терапии на настроение, в значительной степени объясняет атипичные состояния, характерные для депрессии при эпилепсии [56].

Учитывая сложности в феноменологии интериктальной депрессии, легко понять, что структурированные клинические анкеты, основанные на критериях DSM или ICD, не всегда могут быть действенными. По этой причине некоторые авторы пытались разработать клинические инструменты с учетом нетипичных проявлений этого состояния. Была предложена адаптированная версия структурированного клинического опросника для DSM Axis I (SCID-I), названная SCID-E [57], и специальная анкета для пациентов с эпилепсией, которая будет использоваться с MINI, названная Приложение эпилепсии для психиатрической оценки [58]. Хотя эти анкеты часто используются в исследовательских целях, их относительные преимущества все еще остаются предметом дискуссий.

Существует несколько анкет для оценки IDD. Анкета приступов [59] содержит вопросы по восьми ключевым проявлениям IDD. Пациент и его родственники совместно отвечают на них, а экзаменатор для полноты и точности картины затем просматривает все ответы. Также была разработана другая анкета, созданная в основном для исследовательских целей и названная Interictal Dysphoric Disorder Inventory [33]. Полиморфная природа самого IDD наряду с проблемой периктальных симптомов делает разработку специфического для эпилепсии клинического инструмента довольно сложной.

EPILEPSY AND DEPRESSION: SCREENING AND DIAGNOSTIC CHALLENGES

M. Mula

St. George's University of London, London, United Kingdom

1. Introduction

Depression is one of the most frequent psychiatric comorbidity in epilepsy and the strong links with epilepsy have attracted the interest of physicians for centuries [1]. Over time, it became apparent that these two conditions have a bidirectional relationship and this is based on quite solid neurobiological underpinnings apart from the obvious psychosocial reasons. In fact, neuroimaging studies of depression outside epilepsy have shown a number of neuroanatomical changes which largely overlap with those seen in patients with temporal lobe epilepsy [2] including a 10 to 20% bilateral decrement in the hippocampal volumes [3], decreased cortical thickness in the frontal lobe and decreased glial/neuronal cell density in the cingulate gyrus, rostral and caudal orbitofrontal cortex and dorsal prefrontal cortex [4, 5]. Studies in animal models of epilepsy or depression have shown a number of neurochemical and anatomical changes which can be responsible for both conditions including low serotonin levels [6, 7, 8], the reduction in CA3 neuronal cells in the dentate gyrus [9] and the acceleration of the kindling process under high cortisol levels [10]. Furthermore, a number of epidemiological data are now showing that depression is a prognostic marker in epilepsy as it is associated not only with poor quality of life [11] but also with antiepileptic drug-resistance [12, 13], increased seizure severity [14], increased side effects of antiepileptic drugs [15], increased risk of accident and injuries [16], poor outcome after epilepsy surgery [17] and increased mortality [18].

Despite the evident academic interest in this subject, depression is still underdiagnosed and undertreated in people with epilepsy unless it is severe enough to cause major problems or disability. This can be due to many reasons including the patients' reluctance to volunteer spontaneously mental health issues, a paucity (or total lack) of a specific training of neurologists to recognize and manage psychiatric problems and a lack of time in very busy outpatient clinics.

2. Screening for depression in epilepsy

In 2004, Gilliam et al. reported that only 7% of US neurologists routinely screen patients with epilepsy for depression [19]. In 2011, an international consensus statement on the management of neuropsychiatric comorbidities of epilepsy recommended periodic screening for depression in all patients at least once a year [20]. A more recent survey of the Task Force on Education of the International League Against Epilepsy (ILAE) reported that around 50% of child and adult epileptologists routinely screen their patients for psychiatric disorders [21]. Although these figures are probably quite

optimistics, surely reflect the increasing awareness of the epilepsy community on this subject.

Every clinician is probably familiar with the concept of depression and the existence of specific diagnostic criteria for what is defined as Major Depressive Episode and Major Depressive Disorder in the current version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Many depression-screening tools have been developed to be used in primary and secondary care settings in the general population and they have shown to be effective because they are short, standardized against DSM criteria and less resource-intensive than a full clinical review. However, it is now established that patients with epilepsy can develop depressive symptoms in many different contexts such as peri-ictal phenomena or as a consequence of the epilepsy treatment [22]. It is, therefore, evident that the phenomenology of depression in epilepsy is likely to be complex and polymorphic, not always adherent to diagnostic criteria adopted by classificatory systems such as the DSM. For all these reasons, it is possible that many of these well-known screening instruments are not valid in people with epilepsy. A recent study systematically reviewed the literature about the validity of screening tools for depression in epilepsy [23]. The validity of 16 screening tools was assessed against 7 reference standards and the authors concluded that the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) [24] is probably the most practical for a variety of settings because it is freely available in the public domain, it has been already validated in a number of languages and it is easy to score. Still, the NDDI-E is the only depression-screening instrument specifically developed for people with epilepsy; it showed a specificity of 90%, a sensitivity of 81% and showed to be valid also against the Adverse Event Profile [24], representing quite an advantage. More recently, the NDDI-E has also been validated as a suicidality screening tool showing a sensitivity of 84% and a specificity of 91% [25].

In this systematic review of depression screening tools [23], the authors also evaluated different cut off scores for all identified tools showing that in many cases, the diagnostic threshold is different from the one adopted in the general population. For example, for the Beck Depression Inventory II (BDI-II) the usually adopted cut off score is 10 while in the epilepsy population seems to be 15 while for the PHQ-9 the usual cut off score is 5 while in the epilepsy population is 10 (table 1). This is probably due to the already mentioned atypical features of depression in epilepsy and the occurrence of depressive symptoms in a variety of clinical context as it will be discussed in the subsequent section. However, in general terms, it is important to point out that the ideal tool depends on many different reasons including not only the psychometric properties of the individual screening instrument but also on the clinical setting and resource availability. For example, the NDDIE has been validated to screen for a major depressive episode not to qualify depressive symptoms or to monitor for example response to antidepressant treatment. On the contrary, the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) is considered gold standard in clinical

trials of depression outside epilepsy and the validation of the HDRS obviously allows to have comparable results for future clinical trials of depression in epilepsy.

Table 1. Depression-screening tools validated in adults with epilepsy and psychometric properties

Tool	Cut off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
BDI-II	15	89%	81%	56%	97%
HADS-D	8	77%	85%	64%	98%
HRSD-17	6	94%	80%	46%	99%
NDDIE-E	15	80%	86%	59%	96%
PHQ-9	10	83%	80%	46%	96%

BDI: Beck Depression Inventory; HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale — Depression Subscale; HRSD-17: Hamilton Rating Scale for Depression 17-item version; NDDIE-E: Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9.

If literature on adults is at an advanced stage, that on children is still more than scant [26]. There are no studies specifically investigating psychometric properties of screening instruments for depression in children with epilepsy. This partially reflects current practice about screening for depression among children in the general population. The American Academy of Child and Adolescence Psychiatry published a comprehensive document for the assessment and treatment of depression in children and adolescents [27] and the main recommendation is to use check list of symptoms present in the DSM or ICD but did not recommend any specific screening tool. Among children in general, depression has a prevalence of 2% which is far lower than that of anxiety disorders, ranging between 6% and 20%; in addition, it is comorbid with other mental health issues in up to 90% of cases. It seems, thus, evident that, in the general population, depression among children tends to occur in the context of quite obvious, but at the same time complex, mental health problems easily requiring medical attention. However, the clinical setting is completely different for children with epilepsy. A population-based study among children and adolescents with active epilepsy age 5–15 showed prevalence rates for depression up to 7% but this was already diagnosed in only 1% of patients [28]. It is, therefore, evident that studies aimed at developing and validating depression screening tools for children with epilepsy are needed.

As previously mentioned, anxiety is far more common among children than depression. The American Academy of Child and Adolescence Psychiatry has pointed out the importance of routine screening for anxiety among children in the general population [29]. In fact, only a minority of children with an anxiety disorders go into remission during adulthood and 30% of those in remission develop anyway a more serious psychiatric condition during adulthood; around 50% of adults with depression had an anxiety disorder during child [29]. A number of screening tools are available to screen for anxiety in children and their use in epilepsy has been discussed [30].

3. The diagnosis of depression in epilepsy

Many authors have pointed out that the phenomenology of depression in epilepsy may sometimes be atypical, not reflecting diagnostic criteria adopted by major classificatory systems such as the DSM [31–33]. As already mentioned, this can be due to a number of reasons, including peri-ictal symptoms and the effect of the epilepsy treatment such as AEDs or epilepsy surgery. For these reasons, the first step in the diagnosis and management of depression in epilepsy is to dissect out the various potential contributors to the final clinical presentation as different contributing factors need to be approached in parallel and require different approaches including psychotherapy, counselling, antidepressant drugs or changes in the antiepileptic drug (AEDs) treatment.

3.1. *Peri-ictal depressive symptoms*

The practicality of classifying psychiatric symptoms according to their temporal relation to seizure occurrence (peri-ictal/para-ictal symptoms vs. interictal symptoms) is well established [22].

Historically, the occurrence of mood changes preceding a seizure is well-known and these changes are usually in the context of irritability or dysphoria rather than depressed mood, preceding by hours to days a tonic clonic seizure [34].

A cross sectional study reported that up to 30% of patients describe pre-ictal mood changes [35] but otherwise the exact prevalence of this phenomenon is still unknown as well as its neurobiology.

Depressed mood as a focal seizure with emotional content has been occasionally reported and, according to some authors, can be seen in 1% of patients with temporal lobe epilepsy [36]. It is described as an intense anhedonia, with feelings of guilt and/or suicidal ideation, completely out of the context and lasting for a few seconds or minutes with preserved awareness. Ictal fear or ictal panic is definitely more frequent than ictal depression and it has a strong localizing and lateralizing value [37, 38].

Post-ictal depression and post-ictal worsening of depression are also reported and probably better documented than other peri-ictal depressive symptoms. A cross-sectional study from a monitoring unit show that up to 18% of patients can report depressive symptoms lasting more than 24 hours [39] and similar figures have been shown by another cross-sectional study using a structured questionnaire [33]. Contropolar mood changes such as manic/hypomanic symptoms have been also reported post-ictally by a similar proportion of patients (i.e. 22%) but are often associated with psychotic symptoms [39]. Post-ictal mania has a stronger localising value than post-ictal depression and it has been associated with frontal EEG discharges and non-dominant hemisphere involvement [40].

3.2. Treatment-related depression

That depression may be a treatment-emergent adverse event of AED is now established. This was initially associated with long term exposure to barbiturates but became, over time, evident that many different compounds can be associated with that [41] and this is seen more frequently in people with epilepsy than in other conditions where these drugs are widely used such as pain, migraine, movement disorders or primary psychiatric disorders [42]. This obviously has revived the concept of forced normalization, the phenomenon which describes the sudden switching off of seizures in people with intractable epilepsy who then develop an alternative psychiatric syndrome, very often this is a psychotic disorder, but depressive symptoms are also reported [43]. It has been reported that about 8% of patients with drug-resistant epilepsy develop treatment-emergent psychiatric adverse events regardless of the mechanism of action of the individual AED and this is apparently driven by the underlying psychiatric comorbidity, representing the fertile ground on which these paradoxical reactions develop [44]. The rapidity of the titration rate of the AED is another relevant variable. In fact, even if it is true that some compounds seem to be more frequently associated with behavioral problems than others [41, 45, 46] 116 generalized genetic epilepsies [GGEs], it is also established that the rapidity of the titration can significantly increase the likelihood to develop treatment-emergent psychiatric problems [47, 48]. For example, a retrospective study in a large cohort of consecutive patients treated with topiramate shows that while a previous history of depression is associated with a 3.5-times increased risk of developing depression as a treatment emergent adverse event, the use of a rapid titration schedule on top of a previous history of depression is associated with a 23-times increased risk [49].

Depression is well-known complication of epilepsy surgery and all patients are usually counselled that up to 30% of patients can develop transitory depressive symptoms within three months from epilepsy surgery [50, 51]. Some authors pointed out that the phenomenology of post-surgical depression is usually different from that of interictal depression with the former being more severe, and more frequently associated with clear anhedonic features than inter-ictal depression which tends to have dysthymic/dysphoric features [51]. Other patients may present with post-surgical complications that may partially overlap with depression but should be clearly distinguished. In fact, some patients may present with a physical and mental asthenia which goes along with avoidance of or withdrawal from social interactions [52].

3.3. Inter-ictal depression and its diagnosis

Historically, both Kraepelin and Bleuler have reported that patients with epilepsy can develop a unique mood disorder characterised by a pleomorphic pattern of depressive symptoms intermixed with euphoric moods, irritability, fear and anxiety as well as anergia, pain and insomnia [53]. In modern times, this formulation has been rejuvenated by Blumer who coined the term Inter-ictal Dysphoric Disorder (IDD)

to refer to a somatoform-depressive disorder claimed to be typical of patients with epilepsy [54]. Subsequent studies pointed out that such a condition can be diagnosed in up to 12% of patients but it is not specific of epilepsy as it can be diagnosed also in other neurological disorders [33]. Studies investigating the psychological features of inter-ictal depression in epilepsy have also shown that depression is highly comorbid with anxiety disorders [33, 55] and this point, along with peri-ictal symptoms and the effect of AEDs on mood largely account for the atypical features of depression in epilepsy [56].

Given the complexities in the phenomenology of inter-ictal depression, it is easy to understand that structured clinical interviews shaped on DSM or ICD criteria may not be always valid. For this reason, some authors tried to develop clinical instruments tailored on these atypical manifestations. An adapted version of the Structured Clinical Interview for DSM Axis I (SCID-I), named SCID-E, has been suggested [57], and a specific epilepsy questionnaire to be used with the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), called the Epilepsy Addendum for Psychiatric Assessment, has also been developed [58]. Although occasionally used for research purpose, the relative benefits of these various instruments in community-based studies is still matter of debate.

There are a couple of questionnaires for the assessment of the IDD. The Seizure Questionnaire [59] contains an inquiry for the eight key symptoms of the IDD. Patient and next of kin answer them jointly and the examiner for completeness and accuracy then reviews all answers. Another questionnaire, developed mainly for research purposes, named Interictal Dysphoric Disorder Inventory, has been also developed [33]. The reliability of these questionnaires has been debated. The pleomorphic nature of the IDD itself along with the issue of peri-ictal symptoms make the development of an epilepsy-specific clinical instrument quite challenging.

Литература/References

1. Temkin O. *The Falling Sickness: A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology*. JHU Press; 1994.
2. Kanner AM, Scharfman H, Jette N, Anagnostou E, Bernard C, Camfield C, et al. Epilepsy as a Network Disorder (1): What can we learn from other network disorders such as autistic spectrum disorder and mood disorders? *Epilepsy Behav* 2017;77:106–13. doi:10.1016/j.yebeh.2017.09.014.
3. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160:1516–8. doi:10.1176/appi.ajp.160.8.1516.
4. Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain Res Bull* 2001;55:585–95.
5. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex* 2002;12:386–94.
6. Kanner AM. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? *Lancet Neurol* 2012;11:1093–102. doi:10.1016/S1474–4422(12)70201–6.
7. Mazarati A, Siddarth P, Baldwin RA, Shin D, Caplan R, Sankar R. Depression after status epilepticus: Behavioural and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Brain* 2008;131:2071–83. doi:10.1093/brain/awn117.
8. Jobe PC. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav* 2003;4 Suppl 3: S14–24. doi: S152550500300221X [pii].
9. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dille G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;45:1085–98.
10. Kumar G, Couper A, O'Brien TJ, Salzberg MR, Jones NC, Rees SM, et al. The acceleration of amygdala kindling epileptogenesis by chronic low-dose corticosterone involves both mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:834–42. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.05.011.
11. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62:258–61.
12. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;75:192–6. doi:10.1016/j.eplepsyres.2007.06.003.

13. Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, Kanner AM, Cendes F. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia* 2017;58:1268–76. doi:10.1111/epi.13781.
14. Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K. The influence of comorbid depression on seizure severity. *Epilepsia* 2003;44:1578–84. doi:28403 [pii].
15. Mula M, von Oertzen TJ, Cock HR, Lozsadi DA, Agrawal N. Clinical correlates of memory complaints during AED treatment. *Acta Neurol Scand* 2016;134:368–73. doi:10.1111/ane.12553.
16. Gur-Ozmen S, Mula M, Agrawal N, Cock HR, Lozsadi D, von Oertzen TJ. The effect of depression and side effects of antiepileptic drugs on injuries in patients with epilepsy. *Eur J Neurol* 2017;24:1135–9. doi:10.1111/ene.13346.
17. Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wu J, Frey M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology* 2009;72:793–9. doi:10.1212/01.wnl.0000343850.85763.9c.
18. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013;382:1646–54. doi:10.1016/S0140-6736(13)60899-5.
19. Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia* 2004;45 Suppl 2:28–33. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.452005.x.
20. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:2133–8. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x.
21. Mula M, Cavalheiro E, Guekht A, Kanner AM, Lee HW, Ozkara C, et al. Educational needs of epileptologists regarding psychiatric comorbidities of the epilepsies: a descriptive quantitative survey. *Epileptic Disord* 2017. doi:10.1684/epd.2017.0915.
22. Mula M. *Neuropsychiatric Symptoms of Epilepsy*. Springer; 2016.
23. Gill SJ, Lukmanji S, Fiest KM, Patten SB, Wiebe S, Jetté N. Depression screening tools in persons with epilepsy: A systematic review of validated tools. *Epilepsia* 2017;58:695–705. doi:10.1111/epi.13651.
24. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006;5:399–405. doi:10.1016/S1474-4422(06)70415-X.
25. Mula M, McGonigal A, Micoulaud-Franchi J-A, May TW, Labudda K, Brandt C. Validation of rapid suicidality screening in epilepsy using the NDDIE. *Epilepsia* 2016;57:949–55. doi:10.1111/epi.13373.
26. Mula M. Depression in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2017;30:180–6. doi:10.1097/WCO.0000000000000431.

27. Birmaher B, Brent D, AACAP Work Group on Quality Issues, Bernet W, Bukstein O, Walter H, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1503–26. doi:10.1097/chi.0b013e318145ae1c.
28. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RFMC, Aylett SE, Burch V, et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 2014;133: e1586–93. doi:10.1542/peds.2013–3787.
29. Connolly SD, Bernstein GA, Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:267–83. doi:10.1097/01.chi.0000246070.23695.06.
30. Jones JE. Treating anxiety disorders in children and adolescents with epilepsy: what do we know? *Epilepsy Behav* 2014;39:137–42. doi:10.1016/j.yebeh.2014.06.021.
31. Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986;43:766–70.
32. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav* 2000;1:100–5. doi:10.1006/ebbeh.2000.0050.
33. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:650–6. doi:10.1111/j.1528–1167.2007.01434.x.
34. Blanchet P, Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:471–6.
35. Scaramelli A, Braga P, Avellanal A, Bogacz A, Camejo C, Rega I, et al. Prodromal symptoms in epileptic patients: clinical characterization of the pre-ictal phase. *Seizure* 2009;18:246–50. doi:10.1016/j.seizure.2008.10.007.
36. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207–20. doi:10.1111/j.1600–0404.2004.00324.x.
37. Mula M. Epilepsy-induced behavioral changes during the ictal phase. *Epilepsy Behav* 2014;30:14–6. doi:10.1016/j.yebeh.2013.09.011.
38. Guimond A, Braun CMJ, Bélanger E, Rouleau I. Ictal fear depends on the cerebral laterality of the epileptic activity. *Epileptic Disord* 2008;10:101–12. doi:10.1684/epd.2008.0184.
39. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004;62:708–13.

40. Nishida T, Kudo T, Inoue Y, Nakamura F, Yoshimura M, Matsuda K, et al. Postictal mania versus postictal psychosis: differences in clinical features, epileptogenic zone, and brain functional changes during postictal period. *Epilepsia* 2006;47:2104–14. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00893.x.
41. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30:555–67.
42. Mula M. Topiramate and cognitive impairment: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2012; 3: 279–89. doi: 10.1177/2042098612455357.
43. Trimble MR, Schmitz B. *Forced Normalization and Alternative Psychoses of Epilepsy*. Wrightson Biomedical Pub.; 1998.
44. Mula M, Trimble MR, Sander JW. Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam. *Epilepsia* 2007;48:2322–6. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01262.x.
45. Perucca P, Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: molecular targets. *Epilepsy Behav* 2013;26:440–9. doi:10.1016/j.yebeh.2012.09.018.
46. Stephen LJ, Wishart A, Brodie MJ. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy Behav* 2017;71:73–8. doi:10.1016/j.yebeh.2017.04.003.
47. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, Sander JWAS. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:659–63.
48. White JR, Walczak TS, Leppik IE, Rarick J, Tran T, Beniak TE, et al. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study. *Neurology* 2003;61:1218–21.
49. Mula M, Hesdorffer DC, Trimble M, Sander JW. The role of titration schedule of topiramate for the development of depression in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1072–6. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01799.x.
50. Macrodimitris S, Sherman EMS, Forde S, Tellez-Zenteno JF, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, et al. Psychiatric outcomes of epilepsy surgery: a systematic review. *Epilepsia* 2011;52:880–90. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03014.x.
51. Koch-Stoecker S, Schmitz B, Kanner AM. Treatment of postsurgical psychiatric complications. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 1:46–52. doi:10.1111/epi.12105.
52. Malmgren K, Starmark JE, Ekstedt G, Rosén H, Sjöberg-Larsson C. Nonorganic and Organic Psychiatric Disorders in Patients after Epilepsy Surgery. *Epilepsy Behav* 2002;3:67–75.
53. Bleuler E. *Textbook of psychiatry*. New York: The Macmillan Co; 1924.
54. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2000; 8:8–17.

55. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Anxiety disorders, subsyndromic depressive episodes, and major depressive episodes: do they differ on their impact on the quality of life of patients with epilepsy? *Epilepsia* 2010;51:1152–8. doi:10.1111/j.1528–1167.2010.02582.x.
56. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Gaus V, Kretz R, Collimedaglia L, et al. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:1139–45. doi:10.1111/j.1528–1167.2009.02424.x.
57. Krishnamoorthy ES. The evaluation of behavioral disturbances in epilepsy. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2:3–8. doi:10.1111/j.1528–1167.2006.00679.x.
58. Mintzer S, Lopez F. Comorbidity of ictal fear and panic disorder. *Epilepsy Behav* 2002;3:330–7.
59. Blumer D. Psychiatric aspects of intractable epilepsy. *Adv Exp Med Biol* 2002;497:133–47.
60. Mula M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. *Pharmacol Res* 2016;107:147–53. doi:10.1016/j.phrs.2016.03.022.
61. Depression in adults: recognition and management | Guidance and guidelines | NICE n.d. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> (accessed October 28, 2018).
62. Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management | Guidance and guidelines | NICE n.d. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg91> (accessed October 28, 2018).
63. Michaelis R, Tang V, Wagner JL, Modi AC, Curt LaFrance W, Goldstein LH, et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of the impact of psychological treatments for people with epilepsy on health-related quality of life. *Epilepsia* 2018;59:315–32. doi:10.1111/epi.13989.
64. Michaelis R, Tang V, Wagner JL, Modi AC, LaFrance WC, Goldstein LH, et al. Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10: CD012081. doi:10.1002/14651858.CD012081.pub2.
65. Michaelis R, Tang V, Goldstein LH, Reuber M, LaFrance WC, Lundgren T, et al. Psychological treatments for adults and children with epilepsy: Evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force. *Epilepsia* 2018;59:1282–302. doi:10.1111/epi.14444.
66. Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD010682. doi:10.1002/14651858.CD010682.pub2.
67. Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *J Affect Disord* 1985;9:127–36.
68. Peng W-F, Wang X, Hong Z, Zhu G-X, Li B-M, Li Z, et al. The anti-

- depression effect of *Xylaria nigripes* in patients with epilepsy: A multicenter randomized double-blind study. *Seizure* 2015;29:26–33. doi:10.1016/j.seizure.2015.03.014.
69. Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav* 2007;10:417–25. doi:10.1016/j.yebeh.2007.01.004.
 70. Hovorka J, Herman E, Nemcová I. Treatment of Interictal Depression with Citalopram in Patients with Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2000;1:444–7.
 71. Specchio LM, Iudice A, Specchio N, La Neve A, Spinelli A, Galli R, et al. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:133–6.
 72. Kühn KU, Quednow BB, Thiel M, Falkai P, Maier W, Elger CE. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. *Epilepsy Behav* 2003;4:674–9.
 73. Bhagwagar Z, Goodwin GM. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1401–8. doi:10.1517/14656566.6.8.1401.
 74. Bandelow B, Wedekind D, Leon T. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: a novel pharmacologic intervention. *Expert Rev Neurother* 2007;7:769–81. doi:10.1586/14737175.7.7.769.
 75. Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, Mandel F. Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:422–30. doi:10.1016/j.euroneuro.2008.01.004.
 76. Ettinger AB, Kustra RP, Hammer AE. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:148–54. doi:10.1016/j.yebeh.2006.09.008.
 77. Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005;65:1737–43. doi:10.1212/01.wnl.0000187118.19221.e4.
 78. Fakhoury TA, Barry JJ, Mitchell Miller J, Hammer AE, Vuong A. Lamotrigine in patients with epilepsy and comorbid depressive symptoms. *Epilepsy Behav* 2007;10:155–62. doi:10.1016/j.yebeh.2006.11.003.
 79. Fakhoury TA, Miller JM, Hammer AE, Vuong A. Effects of lamotrigine on mood in older adults with epilepsy and co-morbid depressive symptoms: an open-label, multicentre, prospective study. *Drugs Aging* 2008;25:955–62.
 80. Mazza M, Della Marca G, Di Nicola M, Martinotti G, Pozzi G, Janiri L, et al. Oxcarbazepine improves mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:397–401. doi:10.1016/j.yebeh.2007.01.003.
 81. Mula M. Anticonvulsants — antidepressants pharmacokinetic drug

- interactions: the role of the CYP450 system in psychopharmacology. *Curr Drug Metab* 2008;9:730–7.
82. Russo E, Citraro R, Mula M. The preclinical discovery and development of brivaracetam for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opin Drug Discov* 2017;12:1169–78. doi:10.1080/17460441.2017.1366985.
 83. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345–54. doi: S0006–3223(06)01196–6 [pii] 10.1016/j.biopsych.2006.09.023.

КОМОРБИДНОСТЬ ЭПИЛЕПСИИ И ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Г. В. Кустов¹, Н. И. Войнова¹, Р. Г. Акжигитов¹, А. В. Лебедева^{1,2},
Н. А. Павлов², А. А. Гудкова^{1,2}

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

² — ФГАОУ ВО Российской национальной исследовательский медицинский
университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Взаимосвязь эпилепсии с психическими и поведенческими расстройствами изучается еще с древних времен, а их распространенность у пациентов с эпилепсией (ПЭ) в 2–3 раза выше, чем в общей популяции (Josephson C. B. et al., 2017). Более того, психические расстройства значительно больше представлены при эпилепсии, чем при других соматических и неврологических заболеваниях, даже таких как рак, астма и диабет (Josephson C. B. et al., 2017; Hermann V. P. et al., 1995).

По мнению J. A. Salpekar и соавт. (2019), связь эпилепсии и психических расстройств далека от понимания, что связано с недостаточным количеством проспективных и популяционных исследований. ПЭ представляют собой гетерогенные группы больных не только с сопутствующими психическими, но и соматическими и неврологическими расстройствами, которые могут быть связаны с возникновением тех или иных психопатологических симптомов. И тут возникают сложности в понимании природы того или иного психического расстройства. Однако, несмотря на это, была установлена четкая связь между эпилепсией и аффективными расстройствами, а так же когнитивными нарушениями.

J. A. Salpekar и соавт. (2019) в своем обзоре высказывают точку зрения о том, что эпилепсия представляет собой широкий спектр заболеваний, этиологически связанный с так называемыми коморбидными психическими расстройствами. По мнению авторов, некоторые типы эпилепсии могут осложняться психопатологическими, поведенческими и когнитивными нарушениями, имеющими общие патофизиологические механизмы. Исходя из этого, психопатологические симптомы следует рассматривать не с позиции коморбидности, а как часть эпилепсии.

Психопатологические симптомы могут возникать в перииктальный (до, во время и после приступа) и интериктальный периоды, а также могут быть связаны с нежелательными эффектами противоэпилептических препаратов, хирургическим лечением эпилепсии и феноменом насильственной нормализации.

Периктальные психопатологические симптомы

Преиктальные психопатологические симптомы. Эти симптомы, как правило, проявляющиеся раздражительностью, депрессией, дисфорией, агрессивностью и эмоциональной лабильностью, возникают в промежутке от 3 дней до 3 часов до начала приступа (Knott S. et al., 2015). Несмотря на то, что они не сопровождаются изменениями на ЭЭГ, по мнению M. Mula и соавт. (2011), их возникновение связано с лежащей в основе эпилептиформной активностью.

Иктальные симптомы. Чаще всего, иктальные симптомы краткосрочны (не более 30 секунд), стереотипны и связаны с другими проявлениями эпилептического приступа (Mula M. et al., 2011). Чаще всего эти симптомы представлены иктальным страхом, депрессией (чаще с ангедонией, чувством вины, суицидальными мыслями) и галлюцинациями (чаще зрительными) (Devinsky O. et al., 1989; Gaitatzis A. et al., 2004). Как правило, эти состояния протекают при ясном сознании, однако по мере эволюции приступа уровень сознания может меняться (Mula M. et al., 2011). Иктальные психозы представляют собой клиническую картину статуса абсансов (неоторных приступов с генерализованным началом) или статуса приступов с фокальным началом с изменением уровня сознания (Nadkarni S. et al., 2007).

При этом в случае эпилептического статуса течение иктального психоза приобретает характер континуального с сумеречным помрачением сознания, а при сериях эпилептических приступов — циклического с флюктуирующим уровнем сознания (Trimble M. R., 1991).

Постиктальные симптомы возникают сразу или через 12–120 часов (светлый промежуток) после приступа или серии приступов (Mula M. et al., 2011).

Среди наиболее изученных постиктальных психических расстройств можно выделить постиктальные психозы. По данным метаанализа A. Subota и соавт. (2019), включившего в себя 13 исследований, распространенность постиктальных психозов составляет 4%, а их длительность — от 2 минут до более 15 дней, но менее 2 месяцев. К основным характеристикам постиктальных психозов относят: светлый промежуток в 8–72 часа после последнего приступа, сравнительно непродолжительное время психоза, выраженность аффекта, возможность изменения уровня сознания, возникновение психоза после билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом, длительное течение эпилепсии, хороший ответ на очень низкие дозы антипсихотиков и бензодиазепиновые транквилизаторы (Mula M. et al., 2011; Maguire M. et al., 2018).

Клинически, постиктальные психозы характеризуются повышенным аффектом с бредовыми идеями величия и идеями религиозного содержания, а также мистическим чувством «слияния тела с вселенной» (Kanemoto K. et al., 1996). Как показали K. Kanemoto и соавт. (1996), лишь у небольшого числа пациентов с постиктальными психозами обнаруживаются такие шизофреноподобные

черты, как бред преследования и комментирующие голоса, а их отличительной особенностью являются целенаправленное насилие и самоповреждающее поведение. Схожие результаты были получены E. Hilger и соавт. (2016) в исследовании, которое также указывало на склонность к насилию как характеристику постиктальных психозов, однако в отличие от шизофреноподобных имело место недостаточное количество нарушений мышления и негативных симптомов.

T. Oshima и соавт. (2006) предложили классифицировать постиктальные психозы на ядерный и атипичный перииктальный типы. Если первый возникает после «светлого промежутка», характеризуется типичной клинической картиной и, вероятно, представляет собой последствие приступа, то второй возникает сразу после него, характеризуется полиморфной клинической картиной и связан с эпилептиформной активностью в лимбических структурах.

Несмотря на высокую распространенность постиктальных аффективных и тревожных расстройств, они остаются малоизученными (Subota A. et al., 2019). По данным A. M. Kanner и соавт. (2004), распространённость постиктальных депрессивных и тревожных расстройств составляет 43% и 45% соответственно, с продолжительностью в промежутке от 10 минут до 296 часов. После приступов симптомы гипомании выявляются у 22% пациентов и длятся от 10 минут до 48 часов.

Интериктальные психические расстройства

Аффективные расстройства

Результаты метаанализа 35 исследований показали распространенность депрессии в 21,9% у ПЭ в эпилептологических клиниках (Kim M. et al., 2018). Схожие результаты были получены в метаанализе популяционных исследований K. M. Fiest и соавт. (2013), в котором распространённость активной депрессии составляла 23,1%, а ее риск был в 2,77 выше общепопуляционного. Стоит отметить, что в популяции пациентов, у которых эпилепсия в ремиссии, распространённость депрессии схожа с общепопуляционной (Jacoby A. et al., 1994), а у больных фармакорезистентной эпилепсией частота депрессий может достигать 55% (Gilliam F. G. et al., 2004). Эти цифры, по мнению J. A. Salpekar и соавт. (2019), свидетельствуют о том, что депрессия связана не только с психологическим дискомфортом, обусловленным эпилепсией, но и нарушением работы головного мозга.

Исследования показывают, что не только эпилепсия является фактором риска развития депрессии, но и сама депрессия значительно повышает риск развития эпилепсии (Hesdorffer D. C. et al., 2012; Adelöw C. et al., 2012). Эта двунаправленная связь может указывать с одной стороны на то, что у некоторых пациентов с депрессивным расстройством эпилепсия является «естественным продолжением» депрессии, а с другой на то, что депрессия может быть продромальной фазой эпилепсии (Salpekar J. A. et al., 2019). Тем не менее, между депрессивными

расстройствами и эпилепсией имеются общие патогенетические механизмы, связанные с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нарушением моноаминового обмена, а также анатомическими и функциональными изменениями в головном мозге (чаще височные и лобные доли) (Ридер Ф. К. и др., 2017).

Гораздо меньше внимания уделяется изучению связи эпилепсии с биполярным расстройством (БАР), хотя, по мнению S. Knott и соавт. (2015), эти два расстройства имеют феноменологическое сходство: периодическое течение, наследственная предрасположенность, положительный ответ на противоэпилептические препараты и отрицательный эффект некоторых антидепрессантов. A. V. Ettinger и соавт. (2006) показали 12% распространённость биполярных симптомов у ПЭ, а в исследовании Л. В. Липатовой и соавт. (2017) их распространённость составила 48,3%. Более того крупные эпидемиологические исследования указывают на значимо более высокий риск БАР у ПЭ по сравнению с общей популяцией (Ottman R. et al., 2011; Chang H. et al., 2013). Однако, M. Mula и соавт. (2008) в ходе клинического обследования 143 ПЭ, выявили всего 8 человек (5,59%), соответствующих критериям БАР для DSM-IV. По мнению авторов, 6 из 8 пациентов на самом деле болели не БАР, а, так называемым, интериктальным дисфорическим расстройством (ИДР).

Концепция ИДР, как специфического для эпилепсии аффективного расстройства, была предложена D. Blumer (2000). Однако результаты последующих исследований, указывающих на высокую распространённость других психических расстройств у лиц с ИДР, а так же одинаковую распространённость ИДР как у пациентов с эпилепсией, так и с мигренью или психогенными неэпилептическими приступами ставят под сомнение нозологическую самостоятельность ИДР и его специфичность для эпилепсии (Mula M. et al., 2008; Suda T. et al., 2016; Labudda K. et al., 2018; Wiglusz M. S. et al., 2019).

Тревожные расстройства

Тревожные расстройства у ПЭ, в отличие от депрессивных, недостаточно хорошо исследованы, а по мнению A. M. Kanner (2011) симптомы тревоги и расстройства тревожного спектра представляют собой «забытую коморбидность при эпилепсии». Тем не менее, распространённость тревожных расстройств у взрослых ПЭ составляет 20,2% (Scott A. J. et al., 2017), а у молодых — 18,9% (Scott A. J. et al., 2020). При этом, ПЭ с эпилепсией находятся в зоне повышенного риска развития тревожных расстройств, по сравнению с общей популяцией (OR = 2,4; 95% CI 1,5–3,8) (Tellez-Zenteno J.F. et al., 2007).

Однако, по мнению A. С. Аведисовой и соавт. (2017), истинная распространённость тревожных расстройств превышает эти цифры из-за того, что у ПЭ не все состояния, сопровождающиеся симптомами тревоги, подпадают под критерии DSM или МКБ. Дело в том, что у ПЭ тревога связана с такими

объективными причинами как приступ, возможность травматизации или смерти, а для постановки любого тревожного расстройства требуется наличие симптомов несоразмерных с источником тревоги. Исходя из этого комиссия по психобиологии Международной противоэпилептической лиги (ILAE) продолжила выделить «страх перед приступом» в отдельное специфическое для эпилепсии тревожное расстройство (Krishnamoorthy E. S. et al., 2007). С. Hingray и соавт. (2019) предложили свою классификацию специфических интериктальных тревожных расстройств у ПЭ: тревога ожидания эпилептического приступа; страх перед приступом, при котором формируется соответствующее избегающее поведение; социальное тревожное расстройство, связанное с эпилептическими приступами; эпилептическое паническое расстройство, при котором пациент не может отличить панические атаки от эпилептического приступа, испытывает страх возникновения обоих и формирует избегающее поведение.

Так же как и в случае с депрессией, между тревожными расстройствами и эпилепсией обнаруживаются двусторонние взаимосвязи (Ettinger A. V. et al., 2010; Adelöw C. et al., 2012), что указывает на наличие общих звеньев в патогенезе. Предполагается, что эпилепсия и тревога имеют генетические связи (аллели C5-NT1A C-1019G-полиморфизма), общие нарушения в нейротрансмиссии (серотонин, дофамин, адреналин и ГАМК), а также ассоциированы с уменьшением объема амигдалы (Аведисова А. С. и др., 2017).

Интериктальные психозы

Результаты метаанализа М. J. Clancy и соавт. (2014) показали 5,2% распространенность интериктальных психозов. На первый взгляд интериктальные эпилептические психозы могут быть неотличимы от шизофренических, однако все же имеются некоторые отличия (Kanner A. M. et al., 2016). В отличие от психозов при шизофрении для пациентов с интериктальными психозами не характерно наличие негативных симптомов (Tadokoro Y. et al., 2007). Если шизофрения чаще всего дебютирует в подростковом и молодом взрослом возрасте, то дебют интериктальных психозов попадает на 10–15 год с момента первого приступа (Maguire M. et al., 2018). Средняя продолжительность интериктальных психозов составляет примерно 82 недели (Adachi N. et al., 2012). В исследовании S. A. Nared и соавт. (2019) интериктальные психозы чаще всего возникали у пациентов с височной и лобной эпилепсией с фокальным моторным или немоторным дебютом. Между психозами и эпилепсией имеются двусторонние взаимосвязи, что может свидетельствовать об общих механизмах (Hesdorffer D. C. et al., 2012). По мнению K. Roy и соавт. (2014), эти механизмы связаны: 1) с повреждением определенных структур головного мозга в результате повторяющихся приступов, 2) с патологическим разрастанием аксонов зубчатых гранулярных клеток, 3) с врожденным нарушением нейрональной миграции или приобретенным поражением заинтересованных структур головного моз-

га. С. В. Josephson и соавт. (2017) указывают на возможную роль дисфункции NMDA-рецепторов и высоких концентраций внеклеточного глутамата в генезе, а также эпилептических приступов и психозов.

Суицидальность

Согласно систематизированному обзору G. K. Mbizvo и соавт. (2019) суицид является одной из ведущих причин смерти у ПЭ. В данной группе риск самоубийств в 3–5 раз выше, чем в общей популяции (Зинчук М. С. и др., 2018), а распространенность суицидов составляет 12% (Jones J. E. et al., 2003). ПЭ совершается 13,5% всех самоубийств, а 32,5% их насильственных смертей связано с суицидом (Pompili M. et al., 2006). По расчетам G. S. Bell и соавт. (2009), стандартизированный коэффициент смертности в результате суицида у ПЭ составил 3,3 (95% CI 2,8–3,7). Популяционное исследование, проведенное в Англии, показало, что примерно у 25% ПЭ хоть раз в жизни возникали суицидальные мысли, а более 10% ПЭ пытались покончить жизнь самоубийством (Rai D. et al., 2012). J. F. Tellez-Zenteno и соавт. (2007) показали, что у ПЭ в течение жизни суицидальные мысли возникали в 2 раза чаще в общей популяции. Более того, вне зависимости от наличия других известных факторов риска, эпилепсия является независимым предиктором суицидальных попыток (Harnod T. et al., 2018; Xu K. Y. et al., 2018). По мнению M. Mula (2017), результаты исследований не смогли показать связи суицидальности с характеристиками эпилепсии, что свидетельствует о наличии биологических механизмов, объясняющих общность суицидальности и эпилепсии. Более того, не только эпилепсия повышает риск суицидальных попыток, но и суицидальные попытки увеличивают риск развития эпилепсии (Hesdorffer D. C. et al., 2012). По мнению A. B. Guekht (2017) к механизмам, связывающим суицидальность с эпилепсией, можно отнести: 1) дисфункцию серотониновой системы, 2) гиперфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, 3) увеличение концентрации глутамата и ослабление ГАМК-ергической передачи.

Другие интериктальные психические расстройства

Помимо аффективных, тревожных и психотических расстройств эпилепсия тесно связана с деменцией, расстройствами аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (Guekht A., 2017; Salpekar J. A. et al., 2019). Популяционные исследования показали наличие двунаправленных связей между эпилепсией и этими расстройствами (Subota A. et al., 2017; Su C. C. et al., 2016; Chou I. C. et al., 2013), которые объясняются наличием общих генетических и морфофункциональных факторов (Guekht A. B., 2017; Salpekar J. A. et al., 2019).

Заключение

Психопатологические симптомы широко распространены при эпилепсии. Связи между эпилепсией и огромным числом психических расстройств могут реализовываться за счет общих патофизиологических механизмов, что объясняет их двунаправленные связи. Требуется дальнейшие исследования для выявления этих механизмов.

Психические расстройства у ПЭ протекают атипично, имеют свои особенности и не всегда соответствуют критериям общепринятых психиатрических систематик. Необходимо дальнейшее изучение их феноменологии с проведением сравнительных исследований с группами пациентом не страдающих эпилепсией.

ПЭ без психопатологических симптомов — это скорее исключение из правила, что диктует необходимость тесного взаимодействия между неврологами и психиатрами для правильной оценки состояния пациента, лечения и реабилитации. Требуется проведение специальных образовательных мероприятий, для повышения квалификации неврологов в области психопатологии.

Литература

1. Adachi N, Akanuma N, Ito M, Okazaki M, Kato M, Onuma T. Interictal psychotic episodes in epilepsy: duration and associated clinical factors. *Epilepsia*. 2012 Jun;53(6):1088–94. doi: 10.1111/j.1528–1167.2012.03438.x
2. Adelöw C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology*. 2012 Feb 7;78(6):396–401. doi: 10.1212/WNL.0b013e318245f461
3. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia*. 2009 Aug;50(8):1933–42. doi:10.1111/j.1528–1167.2009.02106.x.
4. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2000;8:8–17.
5. Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, May TW, Pohlmann-Eden B, Tuschen-Caffier B, Schrecke M, Fueratsch N, Witte-Boelt K, Ebner A. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy — a prospective clinic based survey. *Epilepsy Behav*. 2010 Feb;17(2):259–63. doi:10.1016/j.yebeh.2009.12.009
6. Chang HJ, Liao CC, Hu CJ, Shen WW, Chen TL. Psychiatric disorders after epilepsy diagnosis: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(4): e59999. doi: 10.1371/journal.pone.0059999.
7. Chou IC, Chang YT, Chin ZN, Muo CH, Sung FC, Kuo HT, Tsai CH, Kao CH. Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2013;8(3): e57926. doi: 10.1371/journal.pone.0057926.
8. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014 Mar 13;14:75. doi: 10.1186/1471–244X-14–75
9. Devinsky O, Feldmann E, Burrowes K, Bromfield E. Autoscopical phenomena with seizures. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1080–1088. doi:10.1001/archneur.1989.00520460060015
10. Ettinger AB, Copeland LA, Zeber JE, Van Cott AC, Pugh MJ. Are psychiatric disorders independent risk factors for new-onset epilepsy in older individuals? *Epilepsy Behav*. 2010 Jan;17(1):70–4. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.10.010.
11. Ettinger AB, Reed ML, Goldberg JF, Hirschfeld RM. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):535–40
12. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, Bulloch

- AG, Jette N. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013 Feb 5;80(6):590–9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0.
13. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2004 Oct;110(4):207–20
 14. Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 2:28–33
 15. Guekht A. Epilepsy, Comorbidities and Treatments. *Curr Pharm Des*. 2017;23(37):5702–5726. doi: 10.2174/1381612823666171009144400
 16. Hamed SA, Attiah FA. Psychosis in adults with epilepsy and its relationship to demographic, clinical and treatment variables. *Neurol Res*. 2019 Nov;41(11):959–966. doi: 10.1080/01616412.2019.1638017
 17. Harnod T, Lin CL, Kao CH. Evaluating clinical risk factors for suicide attempts in patients with epilepsy. *J Affect Disord*. 2018 Mar 15;229:79–84. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.048
 18. Hermann BP, Vickrey B, Hays RD, et al. A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy Res*. 1996;25(2):113–118. doi:10.1016/0920–1211(96)00024–1
 19. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*. 2012 Aug;72(2):184–91. doi: 10.1002/ana.23601
 20. Hilger E, Zimprich F, Patarraia E, Aull-Watschinger S, Jung R, Baumgartner C, Bonelli S. Psychoses in epilepsy: A comparison of postictal and interictal psychoses. *Epilepsy Behav*. 2016 Jul;60:58–62. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.005
 21. Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, Micoulaud-Franchi JA. The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Apr 29;21(6):40. doi: 10.1007/s11920–019–1029–9
 22. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia*. 1996 Feb;37(2):148–61.
 23. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003 Oct;4 Suppl 3: S31–8
 24. Josephson CB, Jetté N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):409–424. doi:10.1080/09540261.2017.1302412
 25. Kanemoto K, Kawasaki J, Kawai I. Postictal psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses. *Epilepsia*. 1996 Jun;37(6):551–6
 26. Kanemoto K, Kawasaki J, Mori E. Violence and epilepsy: a close relation between violence and postictal psychosis. *Epilepsia*. 1999 Jan;40(1):107–9.
 27. Kanner AM, Rivas-Grajales AM. Psychosis of epilepsy: a multifaceted

- neuropsychiatric disorder. *CNS Spectr.* 2016 Jun;21(3):247–57. doi: 10.1017/S1092852916000250.
28. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology.* 2004 Mar 9;62(5):708–13.
 29. Kanner AM. Anxiety disorders in epilepsy: the forgotten psychiatric comorbidity. *Epilepsy Curr.* 2011 May;11(3):90–1. doi: 10.5698/1535–7511–11.3.90
 30. Kim M, Kim YS, Kim DH, Yang TW, Kwon OY. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2018 Jul;84:56–69. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.04.015
 31. Knott S, Forty L, Craddock N, Thomas RH. Epilepsy and bipolar disorder. *Epilepsy Behav.* 2015;52(Pt A):267–274. doi:10.1016/j.yebeh.2015.07.003
 32. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007 May;10(3):349–53.
 33. Labudda K, Illies D, Bien CG, Neuner F. Interictal dysphoric disorder: Further doubts about its epilepsy-specificity and its independency from common psychiatric disorders. *Epilepsy Res.* 2018 Mar;141:13–18. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.01.020
 34. Maguire M, Singh J, Marson A. Epilepsy and psychosis: a practical approach. *Pract Neurol.* 2018 Apr;18(2):106–114. doi: 10.1136/practneurol-2017–001775.
 35. Mbizvo GK, Bennett K, Simpson CR, Duncan SE, Chin RFM. Epilepsy-related and other causes of mortality in people with epilepsy: A systematic review of systematic reviews. *Epilepsy Res.* 2019 Nov;157:106192. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106192
 36. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, Kretz R, Viana M, Tota G, Israel H, Reuter U, Martus P, Cantello R, Monaco F, Schmitz B. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia.* 2008 Apr;49(4):650–6.
 37. Mula M, Monaco F. Ictal and peri-ictal psychopathology. *Behav Neurol.* 2011;24(1):21–25. doi:10.3233/BEN-2011–0314
 38. Mula M, Schmitz B, Jauch R, Cavanna A, Cantello R, Monaco F, Trimble MR. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008 Nov;13(4):658–61. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.08.002.
 39. Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 9:17–9
 40. Oshima T, Tadokoro Y, Kanemoto K. A prospective study of postictal psychoses with emphasis on the periictal type. *Epilepsia.* 2006 Dec;47(12):2131–4

41. Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, Wan GJ. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*. 2011 Feb;52(2):308–15. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02927.x
42. Pompili M, Girardi P, Tatarelli R. Death from suicide versus mortality from epilepsy in the epilepsies: a meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2006 Dec;9(4):641–8
43. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*. 2012 Jun;53(6):1095–103. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03500.x
44. Roy K, Balon R, Penumetcha V, Levine BH. Psychosis and seizure disorder: challenges in diagnosis and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2014 Nov;16(11):509. doi: 10.1007/s11920-014-0509-1
45. Salpekar JA, Mula M. Common psychiatric comorbidities in epilepsy: How big of a problem is it?. *Epilepsy Behav*. 2019;98(Pt B):293–297. doi:10.1016/j.yebeh.2018.07.023
46. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*. 2017 Jun;58(6):973–982. doi:10.1111/epi.13769
47. Scott AJ, Sharpe L, Loomes M, Gandy M. Systematic Review and Meta-Analysis of Anxiety and Depression in Youth With Epilepsy. *J Pediatr Psychol*. 2020 Jan 6. pii: jsz099. doi: 10.1093/jpepsy/jsz099.
48. Scott AJ, Sharpe L, Loomes M, Gandy M. Systematic Review and Meta-Analysis of Anxiety and Depression in Youth With Epilepsy. *J Pediatr Psychol*. 2020 Mar 1;45(2):133–144. doi: 10.1093/jpepsy/jsz099
49. Slater E, Beard AW. The schizophrenia-like psychoses of epilepsy, V: Discussion and conclusions. 1963. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995 Summer;7(3):372–8
50. Su CC, Chi MH, Lin SH, Yang YK. Bidirectional association between autism spectrum disorder and epilepsy in child and adolescent patients: a population-based cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Sep;25(9):979–87. doi: 10.1007/s00787-016-0817-6
51. Subota A, Khan S, Josephson CB, Manji S, Lukmanji S, Roach P, Wiebe S, Buchhalter J, Federico P, Teskey GC, Lorenzetti DL, Jetté N. Signs and symptoms of the postictal period in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2019 May;94:243–251. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.014.
52. Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017 Jun;58(6):962–972. doi: 10.1111/epi.13744
53. Suda T, Tatsuzawa Y, Mogi T, Yoshino A. Interictal dysphoric disorder in

- patients with localization-related epilepsy: Diagnostic relationships with DSM-IV psychiatric disorders and the impact of psychosocial burden. *Epilepsy Behav.* 2016 Jan;54:142–7. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.11.020
54. Tadokoro Y, Oshima T, Kanemoto K. Interictal psychoses in comparison with schizophrenia — a prospective study. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2345–51
 55. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2336–44.
 56. Trimble MR, *The psychoses of epilepsy*, Raven Press, New York, 1991.
 57. Wiglusz MS, Landowski J, Cubala WJ. Interictal dysphoric disorder of epilepsy: A continuing diagnostic challenge. *Epilepsy Behav.* 2019 Jun;95:34–38. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.036
 58. Xu KY, Rossi KC, Kim AM, Jetté N, Yoo JY, Hung K, Dharamoon MS. Risk of readmission for suicide attempt after epilepsy hospitalization. *Epilepsy Behav.* 2018 Jun;83:124–130. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.03.037
 59. Аведисова А.С., Лебедева А.В., Пашнин Е.В., Кустов Г.В., Акжигитов Р.Г., Гехт А.Б. Тревожные расстройства при эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2018;118(10):37–44. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810237>
 60. Зинчук М.С., Ридер Ф.К., Кустов Г.В., Пашнин Е.В., Акжигитов Р.Г., Гудкова А.А., Гехт А.Б. Суицидальность при эпилепсии: эпидемиологические аспекты и факторы риска. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2018;118(10):45–52. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810245>
 61. Липатова Л.В., Якунина О.Н., Сивакова Н.А., Рукавишников Г.В., Капустина Т.В., Мазо Г.Э. Расстройства биполярного спектра при эпилепсии: клиничко-психологическое исследование // *Психическое здоровье.* — 2017. Т. 15, № 3.— С. 28–34
 62. Ридер Ф.К., Даниленко О.А., Гришкина М.Н., Кустов Г.В., Акжигитов Р.Г., Лебедева А.В., Гехт А.Б. Депрессия и эпилепсия: коморбидность, патогенетическое сходство, принципы терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2016;116(9):19–24. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169219-24>

ПОЗВОЛИМ ЛЮДЯМ С ЭПИЛЕПСИЕЙ
ОСТАВАТЬСЯ САМИМИ СОБОЙ



Первый в своем классе антагонист АМРА-рецепторов постсинаптических нейронов для пациентов с эпилепсией в возрасте 12 лет и старше с парциальными приступами с или без вторичной генерализации и ПГТК-приступами у пациентов с ИГЭ¹

ПГТК – первично-генерализованный тонико-клонический приступ
ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Файкомпа® (перампанел) с изменениями от 29.03.2019 (РУ-ПН-002200 от 23.08.2013)

Показания: В составе дополнительной терапии для лечения парциальных приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов. В составе дополнительной терапии для лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше. **Противопоказания:** гиперчувствительность к перампанелу или любому из вспомогательных веществ препарата; беременность и период лактации; тяжелая почечная или легочная недостаточность; пациенты, находящиеся на гемодиализе; дети младше 12 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); непереносимость галактозы, недостаточность 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, атаксия, диарея, нарушение равновесия, повышенная раздражительность, диплопия, нечеткость зрения, центральное головокружение, тошнота, боль в спине, нарушение походки, утомляемость, повышение массы тела, падение; нечасто (> 1/1000, < 1/100): суицидальные мысли, попытка суицида; частота неизвестна: лекарственно-обусловленная эозинофилия с системными симптомами (DRESS-синдром). **Способ применения и дозы:** Перампанел принимают внутрь 1 раз в день перед сном независимо от приема пищи. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая стаканом воды. Таблетку нельзя жевать, крошить или разламывать. Таблетка не может быть аккуратно 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. Перампанел принимают внутрь 1 раз в день перед сном. Прием препарата Файкомпа® следует начинать с дозы 2 мг/сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 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, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать дозу перампанела до тех пор, пока она не будет достигнута в двухнедельных интервалах. У пациентов, одновременно получающих ПЭП, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать дозу перампанела не чаще, чем один раз в неделю.

Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Файкомпа® (перампанел) с изменениями от 29.03.2019 (РУ-ПН-002200 от 23.08.2013)

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставленной компанией-производителем. Компания Eisai не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Дата выпуска – ноябрь 2019 г.

СОН И ЭПИЛЕПСИЯ: ВЗАИМОСВЯЗЬ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

Ф. К. Ридер

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

Тесная связь между эпилепсией и сном известна еще со времен Аристотеля, который считал сон и эпилепсию во многом родственными состояниями из-за изменения сознания в обоих случаях (Temkin O., 1994). В 1932 году А. Д. Сперанский в своей книге «Эпилептический приступ (Экспериментальный анализ нервного механизма)» высказал гипотезу о том, что «основные части нервных механизмов сна и эпилептического припадка по своей природе одинаковы» (Сперанский А. Д., 1932).

По данным литературы, распространенность расстройств сна у пациентов с эпилепсией в 2–3 раза превышает популяционную (Khatami R. et al., 2006; Wang Y. Q. et al., 2018). Эти люди находятся в группе риска по развитию различных нарушений сна — синдромов апноэ сна, синдрома беспокойных ног и др. (Geyer J. D. et al., 2017), нередко требующих проведения дифференциальной диагностики с эпилептическими приступами. Другими проявлениями двусторонней взаимосвязи между сном и эпилепсией являются: общеизвестная тенденция к увеличению индекса эпилептиформной активности во сне; наличие ряда эпилепсий, приступы при которых возникают преимущественно (или даже исключительно) во время сна, а также «вокруг сна», обычно при засыпании или в течение часа после пробуждения; феномен SUDEP (синдром внезапной неожиданной смерти при эпилепсии), вероятность которого резко возрастает во сне, особенно в предутренние часы (Dede H. Ö. et al., 2019). Таким образом, нередко круг замыкается: инсомния или депривация сна провоцируют эпилептические приступы, которые, возникая во сне, нарушают сон.

Изменение структуры сна у пациентов с эпилепсией. Нейробиологические механизмы

Как известно, нормальный сон человека состоит из трех фаз медленного сна (или Non-REM-сна) и фазы быстрого сна (REM-сна), сменяющих друг друга в четкой последовательности и различающимися между собой по целому ряду характеристик. Стадии Non-REM-сна и REM-сна формируют цикл сна, которых у здорового человека за ночь бывает от 4 до 6. Для больных эпилепсией характерна большая длительность второй фазы Non-REM-сна, во время которой отмечается тенденция к увеличению индекса эпилептиформной активности, а также меньшая представленность дельта-сна (который может вообще отсутствовать в большинстве циклов) и REM-сна (Мельников В. А., 2013). Переход в дельта-сон в большинстве случаев (за исключением эпилептических энцефалопатий) подавляет эпилептиформную активность. Во время REM-сна также характерно

значительное подавление эпилептиформной активности (Вейн А. М., 2016), однако по некоторым данным, если во время быстрого сна интериктальные разряды все-таки фиксируются, это позволяет более точно определить эпилептогенную зону (Nobili L. et al., 2001; Bazil C. W., 2018). Если во время сна возникает эпилептический приступ, это приводит к снижению продолжительности быстрого сна и увеличению его латентности. Общее время сна уменьшается, отмечается фрагментация и снижение качества сна (Wang Y. Q. et al., 2018).

Изучению природы взаимосвязи между Non-REM-сном и эпилепсией был посвящен целый ряд исследований. Принято считать, что относительная гиперсинхронизация облегчает возникновение приступов во время фазы медленного сна, в то время как быстрый сон электрофизиологически больше напоминает бодрствование. Как выяснилось при применении методов функциональной нейровизуализации, Non-REM-сон и идиопатическая генерализованная эпилепсия задействуют один и тот же таламокортикальный путь (Halász P., 2013). Этим можно объяснить тенденцию к возникновению приступов после депривации сна именно во время фазы медленного сна при идиопатической эпилепсии (Halász P. et al., 2002). Еще в 1978 году Gloor и соавт. выдвинули теорию об общности механизмов генерации сонных веретен и генерализованных разрядов комплексов острая-медленная волна, характерных для многих идиопатических эпилепсий. Эта теория предполагает наличие тормозного сигнала от ретикулярных и промежуточных таламических нейронов и сложной таламокортикальной сети, связывающей между собой кортикальные пирамидные, промежуточные и ретикулярные таламические нейроны (Meencke H. J., Janz D., 1984; Halász P., 2013). По другой теории, при уменьшении степени ГАМК-ергического ингибирования со стороны таламуса отмечается увеличение степени синхронизации, в результате чего веретена сна трансформируются в таламические колебания и облегчают формирование эпилептиформных разрядов (Sinha S. R., 2011). Различные нейромодуляторы также играют важную роль в сложных взаимосвязях между сном и эпилепсией. Так, например, аденозин может уменьшать интериктальную активность, а мелатонин способен снижать количество приступов либо за счет улучшения качества сна, либо выступая в качестве нейропротектора (Bazil C. W. et al., 2000; Gupta, M. et al., 2004). Серотонин и гистамин, которые способствуют бодрствованию, обладают противоэпилептическим действием, в то время как орексин, который также способствует бодрствованию, может вызывать приступы.

Эпилептические синдромы, ассоциированные со сном

Пожалуй, наиболее известной из эпилепсий в детской популяции, для которой характерны приступы во время сна, является роландическая эпилепсия или эпилепсия с центрально-темпоральными спайками. Считается, что 70–80% приступов при этой форме эпилепсии возникает во сне. Ночные приступы характерны и для синдрома Панайотопулоса. Миоклонии и генерализованные

судорожные приступы при юношеской миоклонической эпилепсии обычно возникают в течение 1–2 часов после пробуждения. Описана также форма идиопатической эпилепсии с изолированными генерализованными судорожными приступами пробуждения.

При эпилептических энцефалопатиях с электрическим статусом медленноволнового сна эпилептиформная активность во время Non-REM-сна может регистрироваться практически непрерывно, даже при отсутствии приступов. При синдроме Ландау — Клеффнера также характерно наличие продолженной эпилептиформной активности во сне, в том числе при отсутствии эпилептических приступов.

Лобная эпилепсия в силу ряда причин нередко является сложной для диагностики. Двигательные проявления лобных приступов могут быть совершенно различными, имитировать конверсионные расстройства, в особенности в случае отсутствия утраты сознания во время приступа. В ряде случаев приходится проводить дифференциальный диагноз с парасомниями, а также с апноэ во сне. В исследовании F. Provini и соавт. было показано, что 62% приступов при лобной эпилепсии регистрировалось во время второй фазы Non-REM-сна, 28% — во время 3–4 фазы (или 3 фазы, согласно современной классификации), и только в 3% случаев — во время REM-сна. Приступы при лобной эпилепсии начинаются преимущественно с полуночи до 5 утра, в то время как при височной эпилепсии распределение приступов по времени в течение суток носит случайный характер (Spencer D. C. et al., 2017). Считается, что приступы, возникающие во время фазы медленного сна, имеют большую длительность в сравнении с дневными или возникающими в фазу быстрого сна (Bazil C.W, Walczak T. S., 1997). В то же время есть публикации, указывающие на более благоприятный прогноз при фокальных эпилепсиях с приступами, возникающими исключительно во время сна (Park S. A. et al., 1998). При аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии приступы в подавляющем большинстве случаев регистрируются во сне и могут проявляться внезапными пробуждениями в сочетании с внезапными кратковременными моторными феноменами, сложными дистоническими и дискинетическими проявлениями, снохождением, возбуждением и стереотипиями. Нередко регистрируются серии коротких приступов, которые лишь в тяжелых случаях могут случаться и во время бодрствования (Zucconi M, Ferini-Strambi L., 2000; Котов А. С. и др., 2009).

Считается, что ночные приступы ассоциированы с более серьезной дисфункцией вегетативной нервной системы, чем дневные. В исследовании MORTEMUS 70% случаев SUDEP фиксировались во время сна (Ryvlin P. et al., 2013). Накапливается все больше данных о более высокой вероятности SUDEP у пациентов с ночными приступами, в особенности частыми (Lamberts R. J. et al., 2012; Massey C.A. et al., 2014; Dede H. Ö. et al., 2019).

Коморбидные расстройства сна у пациентов с эпилепсией

В целом, считается, что от 30 до 50% пациентов с эпилепсией страдают от различных расстройств сна (Kataria L., Vaughn B. V., 2016). В недавно опубликованном российском исследовании В. А. Карлова и соавт. были получены данные о наличии расстройств циркадного ритма «сон-бодрствование» во всех трех базовых группах эпилепсии — симптоматической, криптогенной и идиопатической (Карлов В. А. и др., 2017).

От 36 до 74,4% взрослых больных эпилепсией предъявляют жалобы на инсомнию, которая является одним из факторов провокации развития эпилептических приступов (Macedo P. J. O. M. et al., 2017). Нередко у пациентов, жалующихся на бессонницу, при более тщательном расспросе выявляется депрессия или тревожные расстройства (Xu X. et al., 2016). Второй по частоте жалобой является избыточная дневная сонливость, наличие которой отмечают от 10 до 47,5% пациентов (Giorelli A. S. et al., 2013; Maestri M. et al., 2013).

Клиницист чаще всего считает дневную сонливость следствием приема противоэпилептических препаратов либо ночных приступов, однако не всегда эта версия является правильной. По данным нескольких исследований, большую роль здесь могут играть синдромы обструктивного апноэ сна и синдром беспокойных ног (Malow B. A. et al., 1997; Manni R. et al., 2000). Так, по данным одного из исследований, нарушения дыхания во сне (в основном синдром обструктивного апноэ) были выявлены у трети пациентов с эпилепсией, направленных на проведение предхирургического обследования (Malow B. A. et al., 2000). Vendrame и соавт. в 2014 году опубликовали данные по коморбидным расстройствам сна в когорте из 416 пациентов. Обструктивное апноэ сна (ОАС) было выявлено у 75%, в то время как центральное апноэ сна имело место у 4% пациентов, а смешанные формы — у 8%. На сегодняшний день нет достоверных данных о большей распространенности ОАС у пациентов с эпилепсией, хотя в отдельных публикациях отмечается большую встречаемость ОАС у пациентов с эпилепсией. Так, данные метаанализа, опубликованного Lin и соавт. в 2017 году, продемонстрировали распространенность ОАС от 7,7 до 75,7%, у мужчин ОАС диагностировалась в 3 раза чаще, чем у женщин. Однако не было продемонстрировано наличия взаимосвязи между ОАС и типом эпилепсии (фокальной в сравнении с идиопатической), контролем приступов (фармакорезистентностью в сравнении с медикаментозной ремиссией), числом противоэпилептических препаратов (Lin Z. et al., 2017). Тем не менее, необходимо отметить тот факт, что распространенность и значимость, в том числе прогностическая, нарушений сна среди пациентов с эпилепсией явно недооценивается, в то время как симптомы апноэ во сне приводят к фрагментации сна, снижению его эффективности, увеличению частоты приступов, а также повышают вероятность SUDEP (Pavlova M. et al., 2013; Devinsky O. et al., 2016; Latreille V. et al., 2017).

Необходимо помнить о необходимости дифференциальной диагностики ночных эпилептических приступов с парасомниями, связанными с медленным сном (снохождениями, ночными кошмарами, пробуждениями со спутанным сознанием). Для парасомний, связанных с Non-REM-сном, характерно развитие в первую половину или треть ночи, а также отсутствие полной амнезии события, в то время как парасомнии, связанные с быстрым сном, возникают в основном во вторую половину ночи. Во время REM-парасомний люди нередко видят яркие и страшные сны, требующие активных действий. В большинстве случаев из-за значительных трудностей, связанных с дифференциальной диагностикой парасомний и лобных приступов, единственно правильным решением является проведение видео-ЭЭГ-мониторинга или полисомнографии с расширенным количеством энцефалографических каналов. Видео-ЭЭГ-мониторинг является «золотым стандартом» и для дифференциальной диагностики эпилептических приступов с неэпилептическими (конверсионными), так как на ЭЭГ во время данного вида приступов регистрируется картина бодрствования (Kataria L., Vaughn B. V., 2016).

Влияние противоэпилептических препаратов и нейрохирургических методов лечения на сон пациентов с эпилепсией

Действие большинство зарегистрированных противоэпилептических препаратов (ПЭП) нацелено на модификацию нейротрансмиссии путем воздействия на ионные каналы, рецепторы ГАМК и глутамата, а также на процесс высвобождения, инактивации и обратного захвата возбуждающих или ингибирующих аминокислоты (Wang Y. Q. et al., 2018). Достаточно трудно провести исследования влияния ПЭП на параметры сна, из-за трудностей отбора больших групп пациентов, сравнимых по принимаемому ПЭП, наличию или отсутствию избыточного веса и другим параметрам. Основываясь на данных редких публикаций на небольших группах пациентов (в особенности по новым ПЭП), на сегодняшний день можно сделать вывод, что новые ПЭП, в отличие от старых (которые имели тенденцию вызывать нарушение сна), в основном либо не влияют на сон, либо могут улучшать его. Ниже приведена сводная таблица по ряду препаратов из статьи L. Kataria и соавт. (2016). Данные по перампанелу взяты из других источников (Toledo M. et al., 2016; Guerrico I. A. et al., 2017).

Таблица 1. (Kataria L. et al., 2016, с изменениями)

ПЭП	Эффективность сна	Латенция сна	Пробуждения	Non-REM-сон			REM-сон
				1 фаза	2 фаза	3 фаза	
Фенобарбитал	↓	↓	↓	↑	↑	-	↓
Фенитоин	↓	↓	↓	↑	↓	↓/↑	↓
Карбамазепин	↑	↓	↓	-	-	↑	↓
Вальпроаты	-	-	↑	↑	-	↑	-
Этосуксимид	↓	?	↑	↑	-	↓	↑
Фелбамат	↓	?	↑	?	?	-	?
Габапентин	↑	↓	↓	↓	?	↑	↑
Ламотриджин	-	-	-	-	↑	↓	↑
Топирамат	-	-	-	-	-	-	-
Вигабатрин	-	-	-	-	-	-	-
Тиагабин	↑	-	-	↓	-	↑	↓
Леветирацетам	↑	-	↓	-	↑	↑/↓	↓
Зонисамид	-	-	-	-	-	-	-
Прегабалин	↑	↓	↓	↓	-	↑	-
Окскарбазепин	?	?	?	?	?	?	?
Лакосамид	-	-	-	-	-	-	-
Клобазам	?	↓	?	↓	↑	↓	?
Перампанел*	↑*	↓**	-	-	↑**	-	-

*Toledo M. et al., 2016

** Guerrico I. A. et al., 2017

Пациенты с эпилепсией нередко не рассказывают своему врачу о наличии каких-либо расстройств сна, считая бессонницу и фрагментированный сон нормой. Необходимо активно расспрашивать больных эпилепсией о наличии инсомнии и других расстройств сна, так как ряд препаратов (габапентин, прегабалин, перампанел) могут улучшить сон, уменьшая число пробуждений, снижая латенцию сна и углубляя фазу глубокого сна, что может быть принято во внимание при выборе ПЭП.

Данные о влиянии кетогенной диеты на сон противоречивы (Hallböök T. et al., 2007). Хирургическое лечение эпилепсии обычно положительно сказывается

на качестве сна пациентов с эпилепсией за счет снижения индекса эпилептиформной активности и числа эпилептических приступов, в особенности ночных (Serafini A. et al., 2012). Установка стимулятора блуждающего нерва детям с эпилепсией приводила к увеличению N3 Non-REM-сна и уменьшала латенцию сна, однако был описан ряд побочных эффектов в виде нарушения дыхания, аритмий и иных вегетативных расстройств (Hallböök T. et al., 2005). Данных по влиянию глубокой стимуляции мозга на сон у пациентов с эпилепсией пока недостаточно.

Практические аспекты ведения пациентов с эпилепсией и расстройствами сна

Как и в случае с людьми без диагноза «эпилепсия», в первую очередь речь идет о выстраивании режима сна и бодрствования. Как уже было сказано, пациентов с эпилепсией необходимо активно расспрашивать о наличии любых проблем, связанных со сном, и прежде всего с инсомнией и дневной сонливостью, так как они редко говорят об этом. У подростков с эпилепсией, как и у их здоровых товарищей, нередко отмечаются проблемы с засыпанием, тенденция к позднему отходу ко сну, что может приводить к срывам ремиссии, в особенности при идиопатических типах эпилепсии. Взрослые пациенты, в особенности неработающие, склонны проводить много времени за компьютером и телевизором, в том числе в ночное время, компенсируя ночной сон дневным.

Важно выяснить особенности режима сна и бодрствования пациента.

- Каковы условия для сна (окружающая среда комнаты, кто еще спит на кровати, рассеянный свет, шум).
- Типичные привычки сна (время отхода ко сну и пробуждения, процедуры перед сном), а также любые дезадаптивные формы поведения.
- Циркадные ориентиры/процедуры (предпочтительное время сна, когда пациенты чувствуют себя наиболее бодрыми, процедуры в рабочие и выходные дни, наличие посменной работы).
- Насколько спокойно спит пациент, с точки зрения человека, который спит рядом с ним (включая описание любых ночных событий, храпа или эпизодов апноэ).
- Мнение пациента относительно наличия или отсутствия влияния сна на течение его эпилепсии.

Существует целый ряд шкал, используемых для оценки качества сна, которые можно использовать для пациентов с эпилепсией.

- Дневной сонливости (ESS: Шкала сонливости Эпворта, KSS: Каролинская шкала сонливости).
- Качества ночного сна (PSQI: Питтсбургский индекс качества сна, ISI: Индекс тяжести бессонницы, AIS: Афинская шкала бессонницы, SDSC: Шкала нарушений сна для детей).

- Шкалы для выявления нарушений сна (наличия ОСА — SA-SDQ и STOP-BANG; наличия синдрома беспокойных ног — IRLS: Международная рейтинговая шкала исследовательской группы СБН).

При необходимости проводится ряд исследований, направленных на объективную оценку параметров сна.

- Золотой стандарт: полисомнография с ЭЭГ (согласно проекту клинических рекомендаций «Российского общества сомнологов», используется только при необходимости диагностики парасомний, апноэ, синдрома беспокойных ног и др., но не хронической инсомнии).
- Оценка сна вне исследовательского центра.
- Пульсоксиметрия (оценка насыщение оксигемоглобина, скрининг на сонное апноэ).
- Актиграфия (с помощью клинических приборов-актиграфов, регистрирующих двигательную активность и уровень освещений; коммерческих фитнес-трекеров/трекеров состояния здоровья).

Терапевтические подходы

Поведенческие и психологические методы коррекции

В первую очередь проводится коррекция режима сна и бодрствования, которая включает в себя: обеспечение (по возможности) оптимальных условий для сна, недопущение депривации сна и сменного рабочего графика, запрет на кофеинсодержащие напитки, компьютерные игры и др. в период перед отходом ко сну, и другие рекомендации, схожие с таковыми у пациентов без диагноза «эпилепсия». Пациенты, жалующиеся на дневную сонливость, должны быть скринированы на наличие в первую очередь нарушений дыхания, связанных со сном, а также синдрома беспокойных ног и др. Лечение этих нарушений сна, как было показано в различных исследованиях, может улучшить сон и привести к снижению числа эпилептических приступов. Эффективным методом лечения хронической инсомнии является когнитивно-поведенческая терапия, однако необходимо помнить, что одним из ее компонентов является депривация сна, что может привести к нежелательным последствиям у пациентов с эпилепсией.

Особенности применения ПЭП и лечение расстройств сна лекарственными препаратами

Для снижения уровня дневной сонливости возможно перераспределение ПЭП с перераспределением доз препаратов (увеличение вечерней дозы) или видов ПЭП (прием прегабалина или габапентина, перампанела на ночь). Прегабалин и габапентин используются в том числе при лечении синдрома беспокойных ног и для уменьшения нейропатической боли (Lee D. O. et al., 2011; Misra U. K. et al., 2011). Важно учесть возможность наличия у пациента с эпилепсией депрессии

или тревожных расстройств, которые сами по себе могут вызывать или усугублять инсомнию. В этом случае используются антидепрессанты.

В остальном терапия инсомнии у пациентов с эпилепсией практически не отличается от общей популяции. Используются (согласно проекту клинических рекомендаций 2016 года, <https://rossleep.ru/wp-content/uploads/2016/11/KLINICHESKIE-REKOMENDATSII-PO-INSOMNII-v.1.2.pdf>) следующие лекарственные средства, зарегистрированные на территории РФ

- **Z-группа** (зопиклон, золпидем, залеплон, уровень рекомендаций IA).
- **Бензодиазепиновые препараты** (нитразепам, лоразепам, оксазепам, уровень рекомендаций IIА, диазепам, клоназепам, уровень рекомендаций IIБ, феназепам, уровень рекомендаций IIВ).
- **Препараты мелатонина** (мелатонин, уровень рекомендаций IIБ, препараты мелатонина с замедленным высвобождением у людей в возрасте старше 55 лет, уровень рекомендаций IA).
- **Блокаторы гистаминовых рецепторов** (дифенилгидрамин, уровень рекомендаций IIА, доксиламин, уровень рекомендаций IIБ).
- **Антидепрессанты** (тразодон, уровень рекомендаций IIБ).

Необходимо отметить, что в широкой медицинской практике применяются также другие антидепрессанты (амитриптилин, миансерин, мirtазапин, однако клинические исследования эффективности этих препаратов при инсомнии не проводились).

- **Антипсихотики** (кветиапин, уровень рекомендаций IIБ).
- **Противоэпилептические препараты** (габапентин, уровень рекомендаций IIВ).
- **Препараты лекарственных трав** (препараты валерианы, уровень рекомендаций IIА).

Согласно недавно опубликованным Европейским рекомендациям по лечению инсомнии (Riemann D. et al., 2017), средством первой очереди является когнитивно-поведенческая терапия и иные нелекарственные методики. Лекарственные препараты используются кратковременно и только в случае неэффективности либо невозможности применения нелекарственных методов.

Заключение

Двунаправленная взаимосвязь между сном и эпилепсией включает в себя:

- наличие общих нейробиологических механизмов;
- существование взаимных влияний эпилепсии на качество сна и качества сна на течение эпилепсии;
- коморбидные расстройства сна у пациентов с эпилепсией;
- целый ряд эпилепсий, при которых эпилептиформная активность и приступы возникают во время или «вокруг» сна;
- наличие схожих клинических проявлений эпилептических приступов,

парасомний и расстройств сна, требующих проведения дифференциальной диагностики, нередко с применением долговременного видео-ЭЭГ-мониторинга и полисомнографии;

- общие подходы к ведению пациентов, связанные с налаживанием режима сна и отдыха, а также с применением ряда лекарственных препаратов.

Необходимо дальнейшее изучение взаимосвязей между сном и эпилепсией, в том числе с целью оптимизации терапии, прицельного назначения ПЭП и улучшения качества жизни пациентов с эпилепсией.

Литература

1. Temkin O. The Falling Sickness: a History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1994.
2. Сперанский А. Д. Эпилептический приступ (Экспериментальный анализ нервного механизма). 1932. Ленинград-Москва: Медгиз, 96 стр.
3. Khatami R., Zutter D., Siegel A., Mathis J., Donati F., Bassetti C.L. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients: a prospective study. *Seizure* 2006; 15: 299–306.
4. Wang Y.Q., Zhang M.Q., Li R., Qu W.M., Huang Z.L. The mutual interaction between sleep and epilepsy on the neurobiological basis and therapy. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 5–16.
5. Geyer J.D., Geyer E.E., Fetterman Z. et al. Epilepsy and restless legs syndrome. *Epilepsy Behav.* 2017; 68: 41–44.
6. Dede H. Ö., Bebek N., Oğuz Akarsu E., Samanci B., Karbay M., Gürses C., Baykan-Baykal B., Karadeniz D., Gökyiğit A. Relationship Between Sleep Characteristics and Sudden Unexplained Death Risk in Epilepsy. *Neurologist.* 2019 Nov; 24 (6): 170–175.
7. Мельников В. А. Сон-ассоциированные эпилептические синдромы: некоторые аспекты диагностики и терапии. *Таврический журнал психиатрии.* 2013. № 2 (63).
8. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А. М. Вейна и Я. И. Левина. Под редакцией М. Г. Полуэктова. М. 2016; 660 с.
9. Nobili L., Baglietto M. G., Beelke M. et al., 2001. Distribution of epileptiform discharges during nREM sleep in the CSWSS syndrome: relationship with sigma and delta activities. *Epilepsy Res.* 44, 119–128.
10. Bazil C. W. Seizure modulation by sleep and sleep state. *Brain Res.* 2019 Jan 15; 1703: 13–17.
11. Halasz P. How sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Res. Treat.*, 2013, 2013, 425697.
12. Halász P., Filakovszky J., Vargha A., Bagdy G. Effect of sleep deprivation on spike-wave discharges in idiopathic generalised epilepsy: a 4 x 24 h continuous long term EEG monitoring study. *Epilepsy Res.*, 2002, 51 (1–2), 123–132.
13. Gloor P. Generalized epilepsy with bilateral synchronous spike and wave discharge. New findings concerning its physiological mechanisms. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, 1978, (34), 245–249.
14. Meencke H.J., Janz, D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia*, 1984, 25 (1), 8–21.

15. Sinha S.R. Basic mechanisms of sleep and epilepsy. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2011, 28 (2), 103–110.
16. Bazil C. W., Short D., Crispin D., Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology*, 2000, 55 (11), 1746–1748.
17. Gupta M., Gupta Y.K., Agarwal S., Aneja S., Kalaivani M., Kohli K. Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2004, 45 (12), 1636–1639.
18. Provini F., Plazzi G., Tinuper P., Vandi S., Lugaresi E., Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999; 122 (Pt 6): 1017–1031.
19. Spencer D.C., Sun F.T., Brown S.N. et al. Circadian and ultradian patterns of epileptiform discharges differ by seizure-onset location during long-term ambulatory intracranial monitoring. *Epilepsia* 2016; 57 (09):1495–1502.
20. Bazil C. W., Walczak T.S. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 1997 Jan; 38 (1): 56–62.
21. Park S. A., Lee B. I., Park S. C. et al. Clinical courses of pure sleep epilepsies. *Seizure* 1998; 7(05): 369–377.
22. Zucconi M., Ferini-Strambi L. NREM parasomnias: arousal disorders and differentiation from nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2000 Sep;111 Suppl 2: 129–35.
23. Котов А.С., Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов С.В. Аутосомнодоминантная ночная лобная эпилепсия (обзор литературы). *Рус. жур. дет. неврол.: т. IV, вып. 1, 2009.*, 44–51.
24. Ryvlin P., Nashef L., Lhatoo S.D. et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 966–977.
25. Lamberts R.J., Thijs R.D., Laffan A. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia*. 2012; 53: 253–257.
26. Massey C.A., Sowers L.P., Dlouhy B.J. et al. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol.* 2014; 10: 271–282.
27. Kataria L., Vaughn B.V. Sleep and Epilepsy. *Sleep Med Clin.* 2016 Mar; 11(1): 25–38.
28. Карлов В.А., Иноземцева О.С., Новоселова Г.Б. К проблеме расстройства сна при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 36–39.
29. Macedo P.J.O.M., Oliveira P.S., Foldvary-Schaefer N., Gomes M.D.M. Insomnia in people with epilepsy: a review of insomnia prevalence, risk

- factors and associations with epilepsy-related factors. *Epilepsy Res* 2017; 135: 158–67.
30. Xu X., Brandenburg N. A., McDermott A.M., Bazil C. W. Sleep disturbances reported by refractory partial-onset epilepsy patients receiving polytherapy. *Epilepsia*. 2006 Jul; 47 (7): 1176–83.
 31. Giorelli A.S., Passos P., Carnaval T., Gomes Mda. M. Excessive daytime sleepiness and epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res Treat* 2013; 2013: 629469.
 32. Maestri M., Giorgi F. S., Pizzanelli C., Fabbrini M., Di Coscio E., Carnicelli L. et al. Daytime sleepiness in de novo untreated patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29: 344–8.
 33. Malow B.A., Bowes R.J., and Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep*, vol. 20, no. 12, pp. 1105–1110, 1997.
 34. Manni R., Politini L., Sartori I., Ratti M.T., Galimberti, C.A., Tartara A. Daytime sleepiness in epilepsy patients: evaluation by means of the Epworth sleepiness scale. *Journal of Neurology*, vol. 247, no. 9, pp. 716–7.
 35. Malow B.A., Levy K., Maturen K., Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology*. 2000 Oct 10; 55 (7): 1002–7.
 36. Vendrame M., Yang B., Jackson S., Auerbach S.H. Insomnia and epilepsy: a questionnaire based study. *J Clin Sleep Med* 2013; 9, 141–146.
 37. Lin Z., Si Q., Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2017 May; 21(2): 263–270.
 38. Pavlova M., Singh K., Abdennadher M., Katz E.S., Dworetzky B.A., White D.P., Llewellyn N., Kothare S.V. Comparison of cardiorespiratory and EEG abnormalities with seizures in adults and children. *Epilepsy Behav* 2013; 29, 537–541.
 39. Devinsky O., Hesdorffer D. C., Thurman D.J., Lhatoo S., Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15, 1075–1088.
 40. Latreille V., Abdennadher M., Dworetzky B. A., Ramel J., White D., Katz E., Zarowski M., Kothare S., Pavlova M. Nocturnal seizures are associated with more severe hypoxemia and increased risk of postictal generalized EEG suppression. *Epilepsia* 2017; 58, 127–131.
 41. Toledo M., Gonzalez-Cuevas M., Miro-Llado J., Molins-Albanell A., Falip M., Martinez A.B., Fernandez S., Quintana M., Cambrodi R., Santamarina E., Salas-Pug J. Sleep quality and daytime sleepiness in patients treated with adjunctive perampanel for focal seizures. *Epilepsy Behav* 2016; 63: 57–62.
 42. Guerrico I.A., Principe A., López-Herrero N.A., Parra B.G., Ley M.,

- Rocamora R. Sleep architecture in patients treated with propane for focal epilepsies. *Sleep Medicine* 2017; 40. e13. 10.1016/j.sleep.2017.11.031.
43. Hallböök T., Lundgren J., Rosén, I. Ketogenic diet improves sleep quality in children with therapy-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(1), 59–65.
 44. Serafini A., Kuate C., Gelisse P., Velizarova R., Gigli G.L., Coubes P., Crespel A. Sleep before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure*, 2012, 21 (4), 260–265.
 45. Hallböök T., Lundgren J., Köhler S., Blennow G., Strömblad L.G., Rosén I. Beneficial effects on sleep of vagus nerve stimulation in children with therapy resistant epilepsy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2005, 9 (6), 399–407. .
 46. Lee D.O., Ziman R.B., Perkins A.T., Poceta J.S., Walters A.S., Barrett R.W. XP053 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and tolerability of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2011 Jun 15;7(3):282–92.
 47. Misra U.K., Kalita J., Kumar B., Prasad S. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2011 Jan 25; 76 (4): 408; author reply 408–9.
 48. <https://rossleep.ru/wp-content/uploads/2016/11/KLINICHESKIE-REKOMENDATSII-PO-INSOMNII-v.1.2.pdf>.
 49. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Dolenc Groselj L., Ellis J.G., Espie CA, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E., Jansson-Fröjmark M., Jennum P.J., Leger D., Nissen C., Parrino L., Paunio T., Pevernagie D., Verbraecken J., Weeß H.G., Wichniak A., Zavalko I., Arnardottir E.S., Deleanu O.C., Strazisar B., Zoetmulder M., Spiegelhalter K. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017 Dec; 26 (6): 675–700.



ЗОНЕГРАН
ЗОНИСАМИД



ШАГ В ВЕРНОМ НАПРАВЛЕНИИ К ЖИЗНИ БЕЗ ПРИСТУПОВ

- + УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ «А»
ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ
ILAE В РЕЖИМЕ МОНОТЕРАПИИ ПАРЦИАЛЬНОЙ
ЭПИЛЕПСИИ¹⁻⁶
- + БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЕРЕНОСИМОСТИ
У ДЕТЕЙ, ВЗРОСЛЫХ И ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА^{1,7}
- + НЕ СПОСОБСТВУЕТ УВЕЛИЧЕНИЮ МАССЫ ТЕЛА⁸
- + УДОБНАЯ СХЕМА ТИТРАЦИИ¹
- + ХОРОШО ИЗУЧЕННЫЙ
ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ^{1,7}

¹ ILAE – (Международная противосудорожная лига) в 2013 году подготовила обзор литературы, чтобы составить рекомендации по применению антиэпилептических препаратов с наиболее обоснованными доказательствами эффективности у пациентов с впервые выявленной или ранее не леченой эпилепсией. Зонисамид является одним из четырех препаратов с уровнем доказательности «А» при применении в качестве стартовой монотерапии у взрослых с парциальными эпилептическими приступами (другие: левитирацетам, карбamazепин и фенитоин)¹

Прием Зонеграана в режиме монотерапии — 1 раз в день

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Зонегран® (зонисамид) (с изменениями от 20.01.2020, РУ-ЛП00739 от 29.09.2011)

Показания: Монотерапия у взрослых пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без, с впервые диагностированной эпилепсией. В составе дополнительной терапии у взрослых, подростков и детей с 6 лет с парциальными эпилептическими приступами в вторичной генерализации или без.

Противопоказания: Гиперчувствительность к активному веществу, какому-либо из вспомогательных веществ или к сульфонамидам. Детский возраст до 6 лет. Тяжелая печеночная недостаточность. Беременность и лактация. Одновременное применение у детей с ингибиторами карбоангидразы. **Побочные эффекты:** очень частые (≥ 1/10) при длительной терапии: анорексия, возбуждение, раздражительность, спутанность сознания, депрессия, атакия, головноекружение, снижение памяти, сонливость, снижение уровня бикарбонатов, диплопия. Очень частые при монотерапии: снижение уровня бикарбонатов. **Способ применения и дозы:** Взрослые пациенты. Эффективной является суточная доза 300–500 мг. Для монотерапии: начальная доза 100 мг/сут однократно. Увеличение на 100 мг с 2-х недельным интервалом до максимальной рекомендованной дозы 500 мг. Для дополнительной терапии: начальная доза — 50 мг/сут, разделенные на два приема. На 2-3 неделе можно увеличить дозу до 100 мг/сут. Далее увеличение не более чем на 100 мг каждые 7 дней (для пациентов, принимающих индукторы ферментов печени) и на 100 мг каждые 2 недели (для пациентов, не принимающих индукторы ферментов печени, пациентов с почечной или печеночной недостаточностью) до максимальной рекомендованной дозы 500 мг в день. Подостки и дети с 6 лет. Начальная доза 1 мг/кг в сутки (однократно) с увеличением дозы на 1 мг/кг с недельными интервалами при сопутствующем приеме индукторов ферментов печени. И с шагом 1 мг/кг с двухнедельными интервалами при отсутствии приема индукторов ферментов печени. Далее увеличение дозы до 6–8 мг/кг в сутки (однократно) пациентам с массой тела 20–55 кг, до 300–500 мг/сут пациентам с массой тела более 55 кг.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБОГО ПРЕПАРАТА, УПОМЯНУТОГО В ДАННОМ МАТЕРИАЛЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМОЙ КОМПАНИЕЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. КОМПАНИЯ ЭИСАЙ НЕ РЕКОМЕНДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ СПОСОБАМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ ОПИСАННЫХ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Зонегран® (зонисамид) (с изменениями от 20.01.2020, РУ-ЛП00739 от 29.09.2011).
2. Glauser et al. Epilepsia 2013 ; 54 (3): 551-563
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Келпра® (левитирацетам) (РУ-ЛН014627/01 от 23.12.2008).
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Дифенин® (фенитоин) (РУ-ЛН015685/01 от 09.06.2009).
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Тетрегол® (карбамазепин) (РУ-ЛН014942/01 от 29.02.2012).
6. Baulac et al. Lancet Neurol 2012; 11 (7): 579-588.
7. Baulac et al. Epilepsy Res 2007; 75: 75-83.
8. Wellmer J et al. Acta Neurol Scand 2009; 119: 233-238.

Код материала: RU-ZONN-20-00030
Дата выпуска: сентябрь 2020



ООО «Эйсай» 117342, РФ, г. Москва, Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1, БЛ1 «Лотте»
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027 e-mail: info_russia@eisai.net www.eisai.ru

hbc
human health care

ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПОГЛИКЕМИЯХ У ДЕТЕЙ: ОТ ГЕНЕТИКИ ДО ИСХОДОВ

И. О. Щедеркина¹, М. А. Меликян², Е. Е. Петрайкина¹, А. А. Шадрова¹,
В. Б. Соловьев¹, М. А. Карева²

¹ — ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Центр по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков, Москва, Россия

² — ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, Москва, Россия

В педиатрической практике часто приходится сталкиваться с различными метаболическими расстройствами, требующими неотложной диагностики и своевременного начала терапевтических мероприятий. Одним из таких состояний является гипогликемия, часто встречающаяся в неонатальном периоде, когда потребности в энергии особенно велики, но при этом недостаточно веществ для производства эндогенной глюкозы. Кроме того, после рождения происходит резкий переход от анаболического статуса гомеостаза к катаболическому. До последнего времени подходы к оценке гипогликемии различались, но было отмечено, что у 20–30% новорожденных в первые сутки жизни отмечалось снижение уровня глюкозы ниже 2,6 ммоль/л [1].

Долгое время продолжают дискуссии о критериях гипогликемии у новорожденных и детей в разные возрастные периоды [2–4]. В Российской Федерации к гипогликемии относят снижение уровня глюкозы в крови ниже 2,6 ммоль/л [7, 8]. Однако в некоторых странах мира за основу взяты более низкие показатели уровня глюкозы в крови, ориентируясь на возникновение симптомов нейрогликопении (проявления «энергетического голодания» головного мозга с развитием энцефалопатии) [4]. Например, в США к гипогликемии относят уровень глюкозы ниже 2,2 ммоль/л [9], поскольку, по мнению американских специалистов, в настоящее время нет достаточных доказательств развития осложнений со стороны ЦНС у новорожденных с бессимптомной гипогликемией.

Во избежание дальнейших различий в подходах при оценке нарушений углеводного обмена в 2015 г. Европейским обществом педиатров-эндокринологов был предложен консенсус, согласно которому любое снижение уровня глюкозы ниже 2,8 ммоль/л, независимо от возраста ребенка, расценивается как гипогликемия [10].

Как и другие метаболические нарушения у детей, снижение уровня глюкозы может быть или первым, или единственным проявлением широкого спектра заболеваний [1, 3, 4].

При этом именно основной этиологический фактор влияет на особенности течения гипогликемического синдрома. Основные причины снижения уровня глюкозы в крови приведены ниже (таб. 1).

Таблица 1. Основные причины гипогликемии у детей

Органический гиперинсулинизм	Транзиторные ГГ	Диабетическая фетопатия
		На фоне ЗВУР
		Асфиксия в родах
	ВГИ	Моногенные формы (мутации генов <i>KCNJ11</i> , <i>ABCC8</i> , <i>GLUD</i> и др.)
		Синдромальные формы
	Инсулиномы	Спорадические
В структуре синдрома МЭН1		
	Синдром аутоиммуннитета к инсулину	
	Постпрандиальные гиперинсулинемические гипогликемии	
Дефицит контринсулярных гормонов	Гипопитуитаризм	Врожденный (мутации генов <i>PROPI</i> , <i>PIT1</i> и др.)
		Приобретенный (опухоли гипоталамо-гипофизарной области, послеоперационный)
	Надпочечниковая недостаточность	ВДКН
		Аутоиммунная НН
		Наследственные варианты НН
Болезни обмена гликогена	Гликогенозы 0, Ia, b, III, VI, IX типов	
Дефекты глюконеогенеза	Дефицит 1,6 бисфосфатазы	
	Дефицит пируваткарбоксилазы	
Дефекты бета-окисления ЖК и обмена карнитина	Дефицит длинноцепочечной, среднецепочечной, короткоцепочечной ацетилКоАдегидрогеназы	
Аминоацидопатии и ацидурии	Пропионовая ацидурия	
	Метилмалоновая ацидурия	
Метаболические	Галактоземия	
	Фруктоземия	
Ятрогенные	Прием инсулина или сахароснижающих препаратов	
	Передозировка бета-блокаторами	
	Отравление алкоголем	

Примечание: ГГ — гиперинсулинемические гипогликемии, ЗВУР — задержка внутриутробного развития, ВГИ — врожденный гиперинсулинизм, МЭН1 — синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа, ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников, НН — надпочечниковая недостаточность, ЖК — жирные кислоты

Клинические проявления неспецифичны и могут значительно варьировать. Выделяют две основные группы: первые — симптомы, связанные с вовлечением вегетативной нервной системы (чаще ее активацией) и включающие чувство

Поражение центральной нервной системы у пациентов с ВГИ. Повторные эпизоды гипокетонической гипогликемии у детей, особенно в неонатальный период, приводят к повреждению клеток головного мозга, часто необратимому, с формированием неврологического дефицита в виде задержки психомоторного развития различной степени тяжести, эпилепсии, нарушения зрения, формирование синдрома ДЦП, когнитивных нарушений. Самым уязвимым для гипогликемии мозг ребенка бывает в неонатальный период, что связано с высокой энергозатратностью нейронов и быстрым ростом нервной ткани в первые дни жизни [17].

У большинства детей с дебютом ВГИ в неонатальном периоде и с гипогликемическими судорогами при проведении нейровизуализации (МРТ головного мозга) выявлялись дистрофические и атрофические изменения, преобладавшие в затылочных отделах коры больших полушарий. Среди детей, у которых ВГИ манифестировал от 1 до 6 мес и имелись повторные судорожные состояния, МРТ выявляла очаговую демиелинизацию в области базальных ганглиев. При проведении нейровизуализации у детей с поздним началом ВГИ чаще встречались изменения в теменно-височных отделах коры головного мозга [18]. Данные результаты отражают особенности воздействия гипогликемии на развивающийся мозг в разные возрастные периоды.

В последние годы ведется активное изучение этиологии и патогенеза ВГИ, улучшается его диагностика, но, по данным разных авторов, процент осложнений со стороны ЦНС остается достаточно высоким и колеблется от 26% до 48% [16, 19, 20, 21].

В проведенных к настоящему времени исследованиях групп детей как с транзиторными гипогликемиями, так и с перманентными вариантами ВГИ, было отмечено, что выраженность неврологических нарушений зависит не от степени тяжести болезни, а от несвоевременной диагностики гипогликемической энцефалопатии и запоздалого начала терапии [21]. Все вышесказанное объясняет необходимость совершенствования протоколов лечения детей с ВГИ.

На базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» наблюдались дети с подтвержденным диагнозом врожденный гиперинсулинизм.

В ходе отдаленных наблюдений всем детям проводилось комплексное неврологическое обследование, включавшее в себя осмотр невролога с оценкой степени психомоторного и речевого развития (n = 153), ЭЭГ (n = 140), МРТ головного мозга (n = 84), осмотр офтальмолога (n = 153). Дополнительно 44 детям из данной группы было проведено детализированная оценка степени развития по стандартизированным шкалам (Бэйли III для детей младше 2 лет, DPIII для детей старше 2 лет). Для анализа данных были взяты результаты, полученные при последнем очередном осмотре невролога (медиана возраста на момент последней консультации составила 2,85 лет [1,25–5], min — max 0,125–16).

Поражение центральной нервной системы было представлено следующими синдромами: задержка психомоторного развития разной степени тяжести — у 78/153 пациентов (50,9%), эпилепсия — 39 (25,4%), оптическая невропатия — 39 детей (25,4%), синдром ДЦП — 21 пациент (13,7%), микроцефалия — 47 (30,7%) (рис. 2).



Рис. 2. Неврологические осложнения у пациентов с ВГИ (n = 153)

Были выделены три группы пациентов в зависимости от степени неврологического дефицита.

1. Легкая степень задержки: старше 3 лет (на момент обследования) — обучаются по массовой программе, но имеют сложности в обучении и/или синдром гиперактивности и/или показатели развития по шкале Бэйли ниже среднего; младше 3 лет (на момент обследования) — имеют темповую задержку развития и/или показатели развития по шкале Бэйли ниже среднего; при наличии эпилепсии — компенсированы медикаментозно, не имеют ДЦП.

2. Средней степени тяжести: обучаются в коррекционной школе и/или имеют низкие показатели по шкале Бэйли и/или имеют более 1 составляющего (эпилепсию, ДЦП или нарушение зрения).

3. Тяжелая степень: имеют 2 и более составляющих и низкие показатели по шкале Бэйли, если исследование проводилось

В таблице 2 представлены показатели групп пациентов с задержкой развития, разделенные по степени тяжести неврологического дефицита.

Таблица 2. Характеристики пациентов с задержкой развития при распределении по степени тяжести неврологического дефицита (n = 78)

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	n = 33	n = 20	n = 25
Возраст на момент последнего обследования (г) Me [25–75%] (Min — max)	2,45 [1,5–5] (0,25–11)	4 [1,4–6] (0,75–15)	3 [1,5–4,9] (0,5–9)
Продолжительность наблюдения (мес) Me [25–75%] (Min — max)	18,5 [8–47] 2–130	24 [12–53] 9–186	22 [10–48] 3–96
Эпилепсия, n	4/33	11/20	24/25
Синдром ДЦП, n	-	6/20	15/25
Оптическая невропатия, n	3/33	20/20	22/25
Микроцефалия, n	12/33	10/20	20/25

Нейровизуализация (МРТ головного мозга) проведена 84 детям, при этом в 15 случаях МР-исследования проводились повторно. Полученные результаты были проанализированы, при повторных исследованиях в анализ включались последние результаты. Средний возраст на момент МР-обследования составил 9,5 мес [5–20]. Наиболее часто описывались атрофические изменения в затылочной коре больших полушарий, теменно-затылочных долях, перивентрикулярный глиоз

Наибольший интерес представляет связь различных факторов риска при ВГИ на появление неврологических осложнений. Для этого был проведен анализ основных анамнестических и клинических характеристик пациентов с задержкой развития (n = 78) и без таковой (n = 75). Проведенный анализ показал, что негативное влияние на развитие неврологических осложнений при гипогликемии оказывают: ранняя манифестация ВГИ, наличие симптоматической гипогликемии в дебюте заболевания, сопровождающееся судорогами, комой и апноэ.

Полученные результаты показали, что манифестация ВГИ в неонатальном периоде является независимым фактором, влияющим на развитие поражения ЦНС. Это потребовало дополнительного анализа потенциальных факторов риска у пациентов с дебютом ВГИ в первые дни жизни (n = 92), который показал, что более поздний возраст манифестации заболевания связан с повышенным риском развития неврологического дефицита. При этом стоит отметить, что возраст диагностики ВГИ в группе без осложнений был ниже, но статистически не отличался.

В группе детей с тяжелой степенью задержки развития (группа 3) отмечено, что у них чаще в анамнезе фиксировались симптоматические гипогликемии (рис. 3).

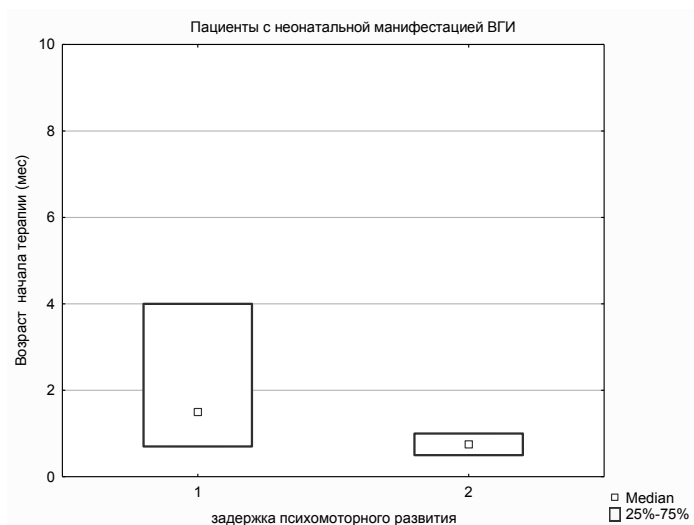


Рис. 3. Возраст начала специфической терапии у пациентов с задержкой ПМР (группа 1) и с нормальным развитием (группа 2)



Рис. 4. Симптомы гипогликемии в дебюте заболевания у пациентов с умеренными (группа 1), выраженными (группа 2) и грубыми (группа 3) неврологическими осложнениями

Параллельно анализировалась связь степени неврологических поражений с типом генетической формы ВГИ. Как видно на представленных результатах на рисунках 4 и 5, существенной разницы по группам выявлено не было.

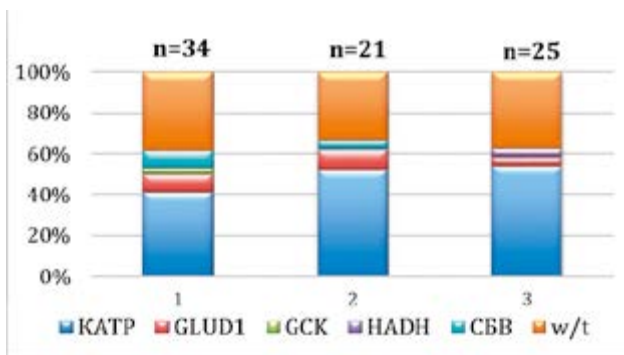


Рис. 5. Результаты генетического обследования у пациентов с умеренными (группа 1), выраженными (группа 2) и грубыми (группа 3) неврологическими осложнениями

Проведенное исследование показало, что гипогликемия является междисциплинарной проблемой и требует создания стандартизированного протокола обследования детей с гипогликемическим синдромом в независимости от того, в каком отделении находится пациент.

Судороги часто являются первым симптомом гипогликемии. Нередко это приводит к некорректной постановке диагноза «эпилепсия», чаще среди пациентов с поздней манифестацией ВГИ. Электроэнцефалография при проведении дифференциальной диагностики пароксизмальных состояний различного генеза (включая гипогликемию) может иметь неспецифический характер, а наличие эпилептиформных изменений у детей возможно и при отсутствии эпилептического процесса.

Отличительной чертой судорог при гипогликемии является быстрое улучшение состояния и исчезновение судорог при нормализации уровня глюкозы (пероральное или парентеральное введение глюкозы), а также время возникновения «голодных» судорожных пароксизмов (чаще натощак утром). Несмотря на общеизвестный факт, что судороги у детей любого возраста требуют контроля уровня глюкозы в крови [26], 24% обследованных нами детей попадали в неврологические отделения стационаров и в дальнейшем наблюдались с диагнозом эпилепсия, получая антиконвульсанты. Госпитализация в непрофильные отделения без своевременного лабораторного контроля значительно затягивало время постановки правильного диагноза. Возможно на момент поступления в стационар показатели глюкозы у детей с ВГИ уже были нормальными, но при

наблюдении данных пациентов в неврологических отделениях, прицельный контроль гликемии не проводился.

Необходимо также отметить, что эпилепсия может быть не только осложнением перенесенных повторных гипогликемий, но и являться составляющей частью заболевания, как, например, при мутациях в гене *GLUD1* [22]. Это значительно затрудняет проведение дифференциальной диагностики.

В когорте обследованных нами детей было отмечено несколько случаев, когда пациенты довольно длительно наблюдались и лечились только неврологами, хотя в процессе наблюдения у них фиксировалась гипогликемия. Это вновь подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода при сопровождении пациентов с судорожным синдромом, особенно с атипичным, резистентным течением.

Проведенное молекулярно-генетическое обследование наших пациентов с ВГИ выявило, что наиболее частой причиной ВГИ были мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8*. Дефекты данных генов были выявлены нами у 43,7% пациентов, что совпадает с описанными ранее в литературе результатами — в среднем частота мутаций в генах калиевых каналов составляет от 30% до 60% в когортах и существенно зависит от формирования выборки [23, 24].

К настоящему времени описано более 400 инактивирующих мутаций в гене *ABCC8* и около 70 мутаций в гене *KCNJ11* [25]. Анализ корреляционных связей генотип-фенотип продемонстрировал значимое преобладание тяжелых диазоксидрезистентных вариантов среди пациентов с мутациями генов *KATP*, отражающих суть патогенеза данной генетической формы. Гетерозиготные мутации гена *GLUD1* были второй по частоте генетической причиной ВГИ у наших пациентов и встречались у 5,6% пациентов.

По результатам наших наблюдений, задержка развития была выявлена у половины пациентов, а эпилепсия и явления оптической невропатии отмечались у четверти больных. Проведенный нами анализ факторов риска очевидно продемонстрировал зависимость между возрастом манифестации гипогликемии и тяжестью неврологических осложнений. Чем раньше дебютировало заболевание, тем выше риск задержки психомоторного развития. Данные результаты соотносятся с данными литературы [18]. Поскольку возраст манифестации является по сути одной из характеристик заболевания и повлиять на данный аспект невозможно, встает вопрос о тех факторах риска, профилактика которых возможна. Анализ основных показателей продемонстрировал прямую статическую зависимость между степенью неврологических осложнений и возрастом начала специфической терапии (чем позже было начато адекватное лечение, тем хуже исход). Кроме того, повторяющиеся судороги в дебюте заболевания, равно как и явления апноэ представляют собой значимый риск для поражения головного мозга.

Заключение

Проведенное исследование показало, что ВГИ, ассоциированный с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, характеризовался более тяжелым течением, ранним возрастом манифестации и большим процентом диазоксидрезистентных случаев. Более половины детей имели задержку психомоторного развития разной степени тяжести (78/153), в четверти случаев дети страдали эпилепсией и оптической невропатией, каждый десятый имел синдром ДЦП, в трети случаев развилась микроцефалия. В незначительном проценте случаев (16,3%) именно поражение ЦНС было причиной инвалидизации пациентов. Проведенное исследование показало, что основными факторами риска развития неврологических осложнений являются неонатальный дебют ВГИ, позднее начало специфической терапии и наличие повторных симптоматических гипогликемий в дебюте заболевания.

Литература

1. Bromiker R, Perry A, Kasirer Y, Einav S, Klinger G, Levy-Khademi F: Early neonatal hypoglycemia: incidence of and risk factors. A cohort study using universal point of care screening. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2019;32:786–792.
2. Diwakar KK, Sasidhar MV: Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87: F46–48.
3. Cornblath M, Ichord R: Hypoglycemia in the neonate. *Seminars in Perinatology* 2000;24:136–149.
4. Rozance PJ: Update on neonatal hypoglycemia. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2014;21:45–50.
5. Hawdon JM, Aynsley-Green A, Bartlett K, Ward Platt MP: The role of pancreatic insulin secretion in neonatal glucoregulation. II. Infants with disordered blood glucose homeostasis. *Archives of Disease in Childhood* 1993;68:280–285.
6. Ktorza A, Bihoreau MT, Nurjhan N, Picon L, Girard J: Insulin and Glucagon during the Perinatal Period: Secretion and Metabolic Effects on the Liver. *Neonatology* 1985;48:204–220.
7. Иванов Д. О. ПЮВ, Шабалов Н. П.: Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных. *Неонатология: Новости Мнения Обучение* 2014; № 1 113–128.
8. Wight N, Marinelli KA, Academy of Breastfeeding M: ABM clinical protocol #1: guidelines for blood glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late-preterm neonates, revised 2014. *Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 2014;9:173–179.
9. Thompson-Branch A, Havranek T: Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics in Review* 2017;38:147–157.
10. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, Levitsky LL, Murad MH, Rozance PJ, Simmons RA, Sperling MA, Weinstein DA, White NH, Wolfsdorf JI: Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *The Journal of Pediatrics* 2015;167:238–245.
11. Hussain K, Blankenstein O, De Lonlay P, Christesen H: Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: Biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. 2007.
12. Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA: Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. 2008.
13. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K: Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Archives of Disease in Childhood* 2009;94:450–457.
14. de Lonlay P, Fournet J-C, Touati G, Groos M-S, Martin D, Sevin C,

- Delagne V, Mayaud C, Chigot V, Sempoux C, Brusset M-C, Laborde K, Bellane-Chantelot C, Vassault A, Rahier J, Junien C, Brunelle F, Nihoul-Fékété C, Saudubray J-M, Robert J-J: Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases. *European Journal of Pediatrics* 2002;161:37–48.
15. Kapoor RR, James C, Hussain K: Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. 2009.
 16. Lord K, Radcliffe J, Gallagher PR, Adzick NS, Stanley CA, De León DD: High Risk of Diabetes and Neurobehavioral Deficits in Individuals With Surgically Treated Hyperinsulinism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100:4133–4139.
 17. Shah R, Harding J, Brown J, McKinlay C: Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* 2019;115:116–126.
 18. Gataullina S, Lonlay PD, Dellatolas G, Valayannopoulos V, Napuri S, Damaj L, Touati G, Altuzarra C, Dulac O, Boddart N: Topography of brain damage in metabolic hypoglycaemia is determined by age at which hypoglycaemia occurred. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013;55:162–166.
 19. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, Nihoul-Fékété C, Saudubray J-M, Robert J-J: Neurologic Outcomes of 90 Neonates and Infants With Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476–479.
 20. Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E: Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. 2003.
 21. Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, Pryce M, Nicholson J, Rigby L, Caine L, Didi M, Skae M, Ehtisham S, Patel L, Padidela R, Cosgrove KE, Dunne MJ, Clayton PE: Abnormal Neurodevelopmental Outcomes are Common in Children with Transient Congenital Hyperinsulinism. *Frontiers in endocrinology* 2013;4:60–60.
 22. Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C, Escande F, Valayannopoulos V, Feillet F, Heinrichs C: Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2008;50:945–949.
 23. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C: Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition* 2000;82: F79-F86.
 24. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C: Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition* 2000;82: F79-F86.
 25. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C: Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition* 2000;82: F79-F86.
 26. Баранов А.А. СФБ: Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при судорогах у детей. 2015

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ МОНОТЕРАПИИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ПАРЦИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

В. Р. Мкртчян¹, И. Л. Каймовский^{1,2}

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

² — ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова ДЗМ,
Москва, Россия

В 2012 году в мире от эпилепсии страдало около 50 миллионов человек [1–2] и по данным ВОЗ эта цифра осталась неизменной и в 2019 году [3]. Количество больных с активной формой эпилепсии в мире на настоящий момент составляет от 4 до 10 на 1000 человек [3] и ежегодно диагностируется пять миллионов новых случаев болезни. Почти 80% больных эпилепсией проживают в странах с низким и средним уровнем доходов [3]. При этом в странах с высоким уровнем дохода за год регистрируется 49 новых случаев заболевания на 100000 населения, а с низким и средним уровнем дохода — 139 случаев на 100000, т.е. более чем в два раза больше [3].

По данным Росстата, в 2013 г. в РФ было зарегистрировано более 352 тыс. больных эпилепсией. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным на территории РФ, в последние годы показатель ее распространенности составляет 3,4 на 1000 населения [4, 5]. Следует отметить, что по оценкам экспертов ВОЗ до 25% случаев развития эпилепсии можно предотвратить и до 70% больных с эпилепсией, при условии обеспечения надлежащей диагностики и лечения противосудорожными препаратами, могут жить без приступов.

Как правило, при впервые диагностированной парциальной эпилепсии для купирования приступов проводится монотерапия одним из имеющихся в клинических рекомендациях препаратов. Учитывая, что перечень таких препаратов при парциальной эпилепсии не ограничивается одним — двумя наименованиями и в последние годы количество препаратов увеличивается, проблема рационального выбора лекарственного средства в общемедицинской практике становится все более сложной не только для врачей общего профиля, а и для специалистов эпилептологов. Следует подчеркнуть, что выбор препарата должен быть обусловлен не только его клинической эффективностью, а и экономической целесообразностью. Наиболее наглядно эти два критерия при фармакоэкономическом анализе отражает показатель «затраты-эффективность».

Расчет прямых медицинских затрат при монотерапии, как правило не вызывает трудностей. Наиболее сложным моментом, особенно при лечении эпилепсии, является выбор критерия эффективности, т.к. при выборе разных критериев

эффективности результаты фармакоэкономического сравнения лечения одними и теми же препаратами могут быть диаметрально противоположными.

Если говорить о клинической эффективности, при эпилепсии ее могут отражать такие показатели как доля больных без приступов в процессе лечения, а также среднее количество приступов в сутки у доли с сохраняющимися приступами на протяжении горизонта проводимого сравнения. Проблема фармакоэкономических расчетов при эпилепсии состоит в том, что действие всех препаратов сравнивается не с эффектом плацебо, как это делается при других заболеваниях, а с действием карбамазепина, как эталонного препарата сравнения при эпилепсии. Следует отметить, что в РФ существует большое количество воспроизведенных препаратов карбамазепина с низкой стоимостью, которым присваиваются все клинические эффекты оригинального препарата, однако, сравнения терапевтической эквивалентности воспроизведенных и оригинальных препаратов, как правило, не проводится.

Другой проблемой является тот факт, что для внедрения новых препаратов при лечении эпилепсии существует практика, что новый препарат должен быть не хуже карбамазепина по клинической эффективности и не обладать большим количеством побочных действий. Сказанное приводит к тому, что практически все новые препараты не обладают высоким процентом превосходства по клинической эффективности, как по количеству больных без приступов, так и по среднему количеству приступов в сутки у лиц с сохраняющимися приступами. В таком случае карбамазепин, если учесть низкую стоимость воспроизведенных препаратов, сохраняет превосходство по показателю «затраты-эффективность» до настоящего времени, несмотря на худшие показатели клинической эффективности по сравнению с некоторыми новыми противосудорожными препаратами.

Трудностью для оценки стоимости лечения является тот факт, что в большинстве случаев в самих исследованиях не всегда рассматривается даже среднее количество приступов в сутки у пациентов с сохраняющимися приступами и совсем нет указаний на условия их купирования (самостоятельно, вызов скорой помощи, стационарно). Как правило, в исследованиях нет данных о частоте и причинах осложнений, госпитализаций, что значительно затрудняет проведение фармакоэкономического анализа.

Еще одной, не менее важной, особенностью действия противосудорожных препаратов являются частые нежелательные реакции. По данным литературы до 30% пациентов с эпилепсией вынуждены прекращать лечение из-за плохой переносимости и у 88% развивается как минимум один, а чаще несколько побочных эффектов [6]. Данный факт должен находить отражение при анализе эффективности противосудорожной терапии. В тоже время, расчет их стоимости также представляет большие сложности. Во-первых, большая часть побочных действий проходит после отмены препарата и не требует назначения дополнительной терапии, во-вторых, описанные по-

бочные действия столь разнообразны, что рассчитать материальный ущерб от каждого из них по данным исследований не представляется возможным. Как правило, наиболее тяжелые побочные действия, такие как остеопения и риск переломов, повышение массы тела, нарушения липидного обмена, когнитивные нарушения и прочие сопряжены с длительным приемом препаратов. В связи со сказанным, на старте болезни при монотерапии, возможно лишь учитывать частоту побочных действий и, соответственно, стоимость затрат на повторные диагностические мероприятия и подбор дозы другого препарата для замены. Учет побочных действий может привести к выраженному изменению соотношений показателя «затраты-эффективность» между сравниваемыми препаратами. Так, в проведенном нами ранее сравнительном фармакоэкономическом анализе карбамазепина в средней суточной дозе 1200 мг, окскарбазепина — 1800 мг, ламотриджина — 200 мг, лакосамида — 400 мг, несмотря на наименьшие затраты на купирование парциальных приступов и наибольший процент больных без приступов при лечении лакосамидом, показатель «затраты-эффективность» при лечении карбамазепином в течение 5 лет без учета в показателях эффективности побочных действий оставался минимальным. В тоже время, при учете побочных действий и количества приступов оптимальным было использование для монотерапии лакосамида и наиболее затратным назначение карбамазепина [7].

Как видно из результатов приведенного исследования фармакоэкономический анализ не должен сводиться лишь к учету всех прямых затрат на лечение, а показатель «затраты-эффективность» в большой степени зависит от правильности выбора критериев эффективности и, по возможности, максимального учета всех параметров действия лекарственной терапии.

До сих пор рассматривались лишь проблемы, связанные с расчетом прямых медицинских затрат на лечение больных с впервые выявленной парциальной эпилепсией. В тоже время по данным ВОЗ на эпилепсию приходится 0,5% глобального бремени болезней. По данным исследования, проведенного в США в 2005 году [8], расходы, связанные с эпилепсией, составляли 20% прямых расходов таких пациентов в год. При этом годовые косвенные затраты для работающих с эпилепсией были значительно выше, чем в контрольной группе без данного заболевания (3192 долл. США против 124 долл. США, соответственно; $p < 0,0001$). Общая сумма прямых и косвенных затрат работающих с эпилепсией также была выше, чем у сотрудников в группе контроля (13595 долл. США против 5338 долл. США, соответственно; $p < 0,0001$) с разницей в 8257 долл. США. По мнению авторов, косвенные затраты больных и общества на эпилепсию недооцениваются. В первую очередь это происходит из-за отсутствия качественных исследований, учитывающих как прямые, так и косвенные затраты (количество дней нетрудоспособности, инвалидность и т.д.). По данным того же исследования при эпилепсии показатель краткосрочной и долгосрочной инвалидности

был в три раза выше, чем без нее (16,5% против 5,6%) и было почти в шесть раз больше дней нетрудоспособности (38,6 по сравнению с 6,6 днями).

Авторы приведенного исследования указывают на высокую частоту сопутствующих заболеваний при эпилепсии. Так, частота сопутствующих психических расстройств при эпилепсии составляла 28,8% по сравнению с 12,7% в группе контроля, более чем в три раза повышалась частота сопутствующей мигрени. К сожалению, в массе исследований по эпилепсии редко встречается описание сопутствующей патологии и, тем более, ее динамика на фоне проводимой противосудорожной терапии.

По данным эпидемиологических исследований при эпилепсии в 1,8–2,5 раза чаще встречаются заболевания сердца (ИБС в 1,35 раза, сердечная недостаточность в 1,7 раза, врожденные заболевания сердца в 7,4 раза, АГ лишь в одном исследовании в 1,9 раза, в других — различий не было). Хронический бронхит в 1,7–2,9 раза чаще, бронхиальная астма в 1,3–1,8 раза, пневмонии в 3,2 раза, пептические язвы в 1,9–2,7 раза, кишечные расстройства в 2,0–3,3 раза, кровотечения из верхних отделов ЖКТ в 4,3 раза, из нижних — в 2,2 раза, неспецифические — в 2,8 раза, сахарный диабет чаще в трех из шести исследований максимум в 1,6 раза; проблемы в состоянии щитовидной железы больше в 1,6 раза, проблемы со спиной в 1,4–1,5 раза, аллергия в 1,2–1,6 раза, недержание мочи в 3,2–4,4 раза, частота артритов в 1,4–2,3 раза [8, 9]. Таким образом, при эпилепсии из-за высокой коморбидности, даже при монотерапии, встает вопрос о частоте взаимодействий с другими лекарственными средствами.

При моделировании в фармакоэкономических исследованиях просчитать эту сторону проблемы достаточно сложно, однако, при назначении препаратов конкретному больному следует помнить, что по данным анализов последних лет [9] из препаратов, используемых в качестве монотерапии при фокальной эпилепсии, не было взаимодействий с не противоэпилептическими препаратами лишь у лакосамида.

Другой проблемой является тот факт, что работы, посвященные бремени болезни и фармакоэкономике эпилепсии, зачастую проводятся для эпилепсии в целом, без учета ее формы, давности и т.д.

Все сказанное свидетельствует о необходимости повышения качества в первую очередь клинических исследований, посвященных эпилепсии, для возможности дальнейшего проведения всестороннего качественного фармакоэкономического анализа.

Литература

1. Бочанова Е. Н., Журавлев Д. А., Ноздрачев К. Г., Богданов В. В., Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В., Кожухова Е. И., Бикулова Т. В. Организация льготного лекарственного обеспечения больных эпилепсией в Красноярском крае. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 3: 32–39.
2. Эпилепсия. Информационный бюллетень № 999 от октября 2012 г. Всемирная организация здравоохранения. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/>. Дата обращения: 11.05.2015
3. (<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>).
4. Статистический сборник ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России «Заболеваемость всего населения Российской Федерации в 2013 году». URL: <http://www.mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemostnaseleniya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html>. Дата обращения: 18.07.2015
5. <http://bujet.ru/article/378591.php>
6. Ковалева И. Ю., 2017 ISSN2077–8333 doi: 10.17749/2077–8333.2017.9.1.051–061 Побочные эффекты антиэпилептической терапии
7. Мкртчян В. Р., Каймовский И. Л. Фармакоэкономические аспекты монотерапии фокальной эпилепсии //Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2019, т. 119, № 11, вып. 2, с. 94–100
8. Jasmina I. Ivanova, Howard G. Birnbaum, Yohanne Kidolezi, Ying Qiu, David Mallett and Sue Caleo. Economic Burden of Epilepsy among the Privately Insured in the US Pharmacoconomics 2010; 28 (8) p. 675–685
9. Мильчакова Л. Е. Эпилепсия в Российской Федерации: эпидемиологические, фармакоэпидемиологические, социальные и клинические аспекты. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2008, 239 с.
10. Philip N. Patsalos Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)—Part2: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs and Drugs Used to Treat Non-Epilepsy Disorders Clin Pharmacokinet (2013) 52:1045–1061



ВИМПАТ®
лакосамид

Базовый препарат для Монотерапии фокальной эпилепсии^{1,2}

- Оптимальный контроль эпилептических приступов в монотерапии фокальной эпилепсии^{1,2}
- Возможность применения в режимах монотерапии и политерапии^{1,2}
- Высокая эффективность в лечении неконтролируемых эпилептических приступов^{1,2}

Краткая инструкция по применению препарата Вимпат®

Действующее вещество: Лакосамид. Формы выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: 50 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг. Раствор для инфузии 10 мг/мл, 200 мл препарата во флаконе.

Показания: В качестве монотерапии или дополнительной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у взрослых и подростков (16-18 лет) с эпилепсией.

Способ применения и дозы: Таблетки. Суточная доза зависит от 2 фазов — объема утренней и вечерней, вне зависимости от приема пищи. Монотерапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг два раза в день, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 100 мг два раза в день по истечении 1-ой недели. Лечение лакосамидом может быть также начато с дозы 100 мг 2 раза в день на основании оценки времени необходимого снижения судорожной активности по сравнению с риском побочных эффектов. В зависимости от ответа и переносимости, поддерживающая доза может быть увеличена на 100 мг/сут (по 50 мг два раза в день) с интервалами в неделю, вплоть до максимальной суточной поддерживающей рекомендуемой дозы 600 мг/сут (по 300 мг два раза в день). Если при достижении дозировки свыше 600 мг/сут у пациента сохраняется необходимость в приеме дополнительных противосудорожных препаратов, необходимо сменить режим дозирования, предусмотренный для дополнительной терапии (см. ниже). Дополнительная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг два раза в день, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 100 мг два раза в день по истечении 1-ой недели. В зависимости от ответа и переносимости, доза может быть увеличена на 100 мг/сут (по 50 мг два раза в день) с интервалами в неделю, вплоть до максимальной суточной поддерживающей рекомендуемой дозы 600 мг/сут (по 300 мг два раза в день). Раствор для инфузии. Внутривенно в течение 15-40 минут 2 раза в день. Рекомендуемая стартовая доза составляет 50 мг 2 раза в день. Далее подбор дозы осуществляется так же, как и для таблетированной формы. Раствор можно вводить без дополнительного разведения или разведенным. Имеется опыт использования раствора для инфузии длительностью не более 5 дней. Следует переходить на пероральный прием препарата сразу, как только это станет возможным. Также лечение лакосамидом может быть начато с разовой насыщающей дозы 200 мг, последующий прием осуществлен спустя приблизительно 12-16 часов два раза в сутки (200 мг/сут) поддерживающего режима дозирования. Насыщающая доза может применяться у пациентов в ситуациях, когда врач ожидает, что быстрое достижение равновесной концентрации в плазме и терапевтический эффект гарантирован. Это должно применяться под медицинским контролем, учитывая возможное увеличение числа нежелательных реакций со стороны

центральной нервной системы. Лечение препаратом Вимпат® может быть начато как с приема таблеток внутрь, так и с внутривенного введения раствора для инфузии. При необходимости можно заменить прием таблеток внутривенным введением без повторного титрования дозы и наоборот. При этом не следует менять суточную дозу и частоту применения (2 раза в день).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из компонентов препарата. Атриовентрикулярная блокада II-III степени. Возраст до 16 лет.

С осторожностью: У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин). У пациентов с нарушенным

проводимости в аномальном или злокачественном ритме, такими как средняя недостаточность или инфаркт миокарда в анамнезе. Пожилые пациенты с повышенным риском заболеваний сердца. В комбинации с препаратами, которые вызывают удлинение интервала QT. Побочные реакции. Самые частыми побочными реакциями были головные боли, головокружение, головная боль, тошнота и диарея. Очень частые и частые побочные реакции: депрессия, спутанность сознания, бессонница, головная боль, нарушение равновесия, нарушение координации движений, нарушение памяти, когнитивные нарушения, сонливость, тремор, истощение, тиннитус, дисгевзия, нарушение внимания, парестезия, диарея, нечеткость зрения, вертиго, шум в ушах, онемение, заложенность, чувство опьянения, падение, повышение комбинированного риска получения травмы (из-за нарушения координации движений и головокружения), слабость. Выявленность некоторых побочных реакций зависит от дозы и уменьшается после ее снижения. Частота и тяжесть побочных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и желудочно-кишечного тракта обычно уменьшаются со временем. Применение лакосамида сопровождается артериальными изменениями интервала QT.

Взаимодействие: Результаты исследований in vitro свидетельствуют о низкой вероятности взаимодействия лакосамида с другими препаратами.

Полную информацию о побочных эффектах и лекарственных взаимодействиях читайте в инструкции по применению препарата. Регистрационное удостоверение: Таблетки — ПСР-009187/09, раствор для инфузии — ПСР-009147/09

Показания, описанные в спонсорской инструкции по применению перед назначением препарата.

¹Bayle M. and al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide intravenous control release subcutaneous release in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16(11):43-54

²Инструкция по применению Вимпат, таблетки, ПСР-009187/09, http://gfs.com/motivus_ru_data_descruypt_wimpat



За дополнительной информацией обращайтесь:

ООО «ЮСБ Фарма», 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд д. 15. Тел.: 8 495 644-3322, факс: 8 495 644-3329

E-mail: medinfo.rus@ucb.com, www.ucbrussia.ru

RU-P-BR-EP05-1900016

РАЗДЕЛ III.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ ЗЕРКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Н. Н. Лебедева^{1,2}, Е. Д. Каримова^{1,2}, Е. С. Буркитбаев^{1,2}, В. Ю. Мальцев^{1,2}

¹ — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия

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

Зеркальные нейроны впервые были открыты в 1996 году итальянскими исследователями под руководством Ризолатти во время опытов с обезьянами (Gallese et al., 1996). При регистрации единичных нейрональных ответов в области F5 было обнаружено, что существуют нейроны, проявляющие одинаковую активность как при выполнении определённого движения макакой, так и при наблюдении макакой этого же самого движения в исполнении экспериментатора. При дальнейших исследованиях свойств этих нейронов на обезьянах было обнаружено, что активность зеркальных нейронов напрямую зависит от того, понимала ли макака цель демонстрируемого двигательного акта и могла ли его повторить (при простом перемещении руки экспериментатора без захвата пищи, а также при захвате пищи не пальцами, а пинцетом активность зеркальных нейронов при наблюдении была низкой).

Сразу в этом же году появилось первое исследование зеркальной системы мозга (ЗСМ) на людях, опять же под руководством Ризолатти (Grafton et al., 1996). ПЭТ исследование было проведено на 7 добровольцах с аналогичными задачами, что и у обезьян по наблюдению и выполнению захвата предмета, только к этим задачам исследователи ещё добавляют представление движения. В результате исследования оказалось, что задача наблюдения активирует 45 поле Бродмана лобной коры, поле 40 левую и правую премоторную область, а во время представления активируется поле 44, поле 40 и левая премоторная кора.

В дальнейшем исследования ЗСМ продолжили уже на людях, но с использованием других приемлемых методов, таких как фМРТ и ЭЭГ. Были обнаружены новые свойства — повышение активности ЗСМ при представлении наблюдаемого двигательного акта, а также при просмотре и повторении эмоциональных выражений лица человека.

Большую часть современных исследований ЗСМ занимают работы, посвященные роли зеркальных нейронов в эмоциональных реакциях, эмпатии, понимании эмоций и чувств других людей. Одна из работ, связанная с вовлечением

ЗСМ в эмоциональную сферу была выполнена Марком Якобони, разработчиком теории сети зеркальных нейронов (Iacoboni, 2005). В результате были выявлены достоверные изменения в правой островковой доле и нижней лобной коре при активации зеркальной системы мозга.

Интерес к изучению ЗСМ у больных с различными эмоциональными расстройствами можно объяснить следующим образом. Мы можем понять эмоции других людей с помощью сопоставления того, что мы видим, с нашим эмоциональным контекстом. В человеческом мозге эмпатия осуществляется посредством связи зеркальной системы мозга и лимбической системы через островковую долю. Островок, имеющий обширные связи с моторной корой, рассматривается как своего рода посредник между лимбической системой и ЗСМ (Campbell et al., 2018; Ensenberg et al., 2017; Fitzgibbon et al., 2016; Iacoboni, 2005; Karakale et al., 2019). О важности целеполагания уже говорилось выше: активность зеркальных нейронов выше, если субъект понимает мотивацию и цель действий другого человека. Понимание эмоций, как и понимание мотивации, является необходимым процессом в любом социальном взаимодействии.

Таким образом, стало ясно, что ЗСМ также отвечает за понимание и восприятие эмоций других людей. В то же время, если те или иные заболевания затрагивают сферу социального поведения и взаимодействия с людьми, вызывают трудности в социальной жизни, активность ЗСМ может снижаться. Было высказано предположение, что причиной расстройств аутистического спектра может являться дисфункция ЗСМ (Fabbri-Destro et al., 2009; Rizzolatti et al., 2014). Так, низкая активность премоторных зеркальных нейронов и островковой доли действительно обнаруживается у лиц, страдающих аутизмом (Arbib, 2007; Giovannelli et al., 2006; Mikulan et al., 2014). Изменения наблюдались также у людей с шизофренией (Andreasen et al., 2008; Enticott et al., 2008; Lee et al., 2014; Mehta et al., 2014b, 2014a). При этом более лёгкие психоневрологические нарушения, такие как депрессии, неврозы, расстройства личности не рассматривались ранее на предмет изменения активности ЗСМ.

Стоит также сказать о предпосылках использования метода ЭЭГ в исследовании зеркальной системы мозга. Множество работ, применяющих ЭЭГ в исследованиях ЗСМ приходят к выводу что степень десинхронизации мю-ритма коррелирует с интенсивностью активации ЗСМ (Andrews et al., 2016; Ensenberg et al., 2017; Fox et al., 2016; Hogeveen et al., 2015; Nishimura et al., 2018; Sestito et al., 2018; Лебедева et al., 2018). Одним из показателей деятельности ЗСМ является десинхронизация мю-ритма. Мю-ритм — это колебания биопотенциалов в сенсомоторной области коры головного мозга с частотой 8–13 Гц. Этот ритм наиболее заметен, когда человек находится в состоянии физического покоя. Известно, что десинхронизация ритма происходит при наблюдении и выполнении движений, то есть как раз тогда, когда активируется зеркальная система мозга. Последние работы, проведённые с одновременной регистрацией единич-

ных ответов нейронов и ЭЭГ на обезьянах показали, что зеркальные нейроны, по-видимому, модулируют генерацию мю-ритма (Bimbi et al., 2018). Таким образом, степень снижения мю-ритма действительно может использоваться как индикатор активности ЗСМ.

Подводя итог, можно заключить, что зеркальная система мозга является ключевым звеном, нейрофизиологическим субстратом социального взаимодействия, а её работа напрямую связана с социальной активностью, однако, особенности работы ЗСМ при психоневрологических нарушениях остаётся не изученной, хотя эти пациенты в момент заболевания испытывают явные сложности при взаимодействии с социумом. Целью нашей работы было выявить особенности активности зеркальной системы мозга у пациентов с социальной дезадаптацией. В первом исследовании это были пациенты с аффективными расстройствами, а во втором исследовании — пациенты, страдающие эпилепсией.

Методика

Данное исследование было одобрено этическими комитетами Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН и Научно-практического психоневрологического центра им. З. П. Соловьева. Все участники предоставили письменное информированное согласие до начала исследования.

Как уже было сказано выше, индикатором активности ЗСМ может служить степень десинхронизации (снижение мощности) мю-ритма, поэтому в нашей работе проводилась регистрация ЭЭГ в фоне и во время выполнения задач, активирующих ЗСМ. ЭЭГ регистрировали с помощью 19-канального электроэнцефалографа-анализатора. Регистрацию данных проводили при частоте 256 Гц с настройками фильтра от 0,5 до 60 Гц в режиме постоянного тока. Импедансы удерживались ниже 15 кОм. Electroды были расположены с использованием международной системы 10–20 относительно объединённых ушных референтов Az.

Все данные обрабатывались с помощью ПО электроэнцефалографа и свободного пакета программ LORETA. Полученные данные по каждому фрагменту обрабатывались методом спектрально-корреляционного анализа на основе быстрого преобразования Фурье в 6 частотных диапазонах: тета1 (4–6 Гц), тета2 (6–8 Гц), альфа1 (8–10,5 Гц), альфа2 (10,5–13 Гц), бета1 (13–24 Гц), бета2 (24–35 Гц). Далее полученные значения спектральной плотности мощности каждого частотного диапазона усреднялись по трем областям мозга: лобной, центральной и затылочной.

Поскольку сравнительный анализ динамики мощности ЭЭГ проводился по разным областям коры и разным частотным диапазонам, диапазон от 8 до 13 Гц обозначается в работе альфа-частотой, однако, стоит иметь в виду, что колебания этой же частоты в центральных областях мозга функционально являются мю-ритмом, связанным с активацией ЗСМ.

Мы также использовали программное обеспечение sLORETA (стандартизированная электромагнитная томография мозга низкого разрешения) для определения локализации источников электрической активности мозга (Jurcak et al., 2007; Pascual-Marqui, 2002).

Статистический анализ полученных данных проводился в программе STATISTICA с использованием дисперсионного анализа ANOVA и post-hoc t-критерия.

Исследование 1

В первом исследовании принимали участие пациенты с различными аффективными расстройствами. Исследование проходило на базе Научно-практического психоневрологического центра им. З. П. Соловьева ДЗМ. Группа пациентов состояла из сорока участников (16 мужчин, 24 женщины, средний возраст = 30 ± 10 лет). Критериями отбора были: правшество, возраст менее 40 лет и наличие депрессивного или тревожного синдромов (депрессивный эпизод, рецидивирующее депрессивное расстройство, смешанное тревожно-депрессивное расстройство, паническое расстройство — F32, F33, F41.2, F41.0 соответственно по МКБ-10). Критериями исключения для участия в исследовании были леворукость, возраст старше 40 лет, возникновение депрессивного состояния вследствие недавней потери близких или тяжелой травматической ситуации, умеренная и тяжелая черепно-мозговая травма, алкогольная и наркотическая зависимость, сахарный диабет, органические поражения головного мозга. На момент участия в исследовании пациенты еще не начали проходить курс медикаментозного лечения. Контрольная группа (здоровые добровольцы) состояла из 14 участников (5 мужчин, 9 женщин, средний возраст = 29 ± 5 лет) без каких-либо психоневрологических диагнозов и с аналогичными критериями исключения.

Процедура исследования заключалась в регистрации ЭЭГ в фоновом состоянии и при реализации четырех задач, активирующих ЗСМ — наблюдение, представление, выполнение и совместное выполнение с врачом простого моторного движения (сжимания кисти руки). В задаче наблюдения сжатие кисти демонстрировал врач, при совместном выполнении врач и пациент одновременно и синхронно сжимали руку. Каждая задача длилась 20 секунд.

Результаты спектрального анализа представлены на рисунке 1. Рисунок демонстрирует изменения мощности тета₂, альфа₁ и альфа₂ ритмов в центральных отведениях относительно фона во время реализации четырех задач. В первую очередь стоит обратить внимание, что десинхронизация, то есть снижение мощности относительного фонового состояния (значение в фоне равно единице) можно видеть только в верхнем альфа₂ частотном диапазоне (10,5–13 Гц). Таким образом, именно данный компонент, который можно определить как высокочастотный мю-ритм, связан активацией зеркальной системы.

Следующее, на что стоит обратить внимание — это то, что снижение мощности в альфа2 частотном диапазоне во всех четырёх задачах происходит только в контрольной группе здоровых испытуемых. Таким образом, включение ЗСМ при наблюдении, представлении и выполнении сжимания кисти выявляется только среди здоровых добровольцев. У пациентов десинхронизация обнаруживается только в последней задаче, когда сжатие кисти руки производится совместно с врачом.

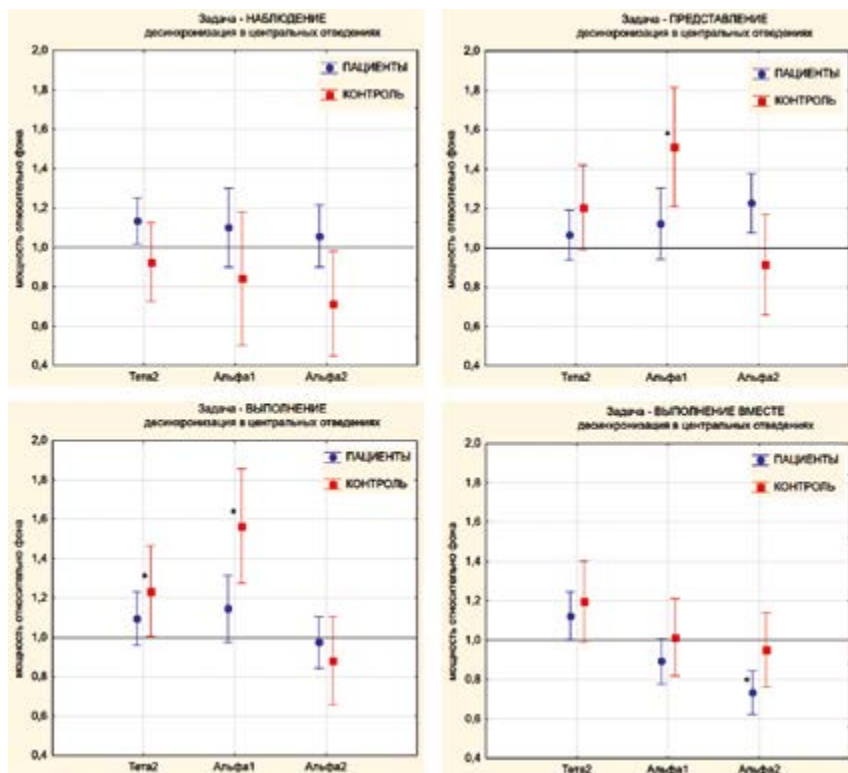


Рис. 1. Динамика относительных значений мощности тета2, альфа1 и альфа2 ритмов в центральных отведениях при реализации четырёх задач — «наблюдение», «представление», «выполнение» и «выполнение вместе», — у пациентов с аффективными расстройствами и контрольной группой

Анализ относительных значений мощности осуществлялся с использованием ANOVA с факторами «ритм» и «группа» по каждой задаче. Звёздочками обозначены достоверные различия между значениями мощности в группах пациентов и контроля полученные с помощью post-hoc теста Бонферрони ($p < 0,05$).

Можно предположить, что у пациентов с аффективными расстройствами в результате развития нестабильного психического состояния снижается активность областей мозга, отвечающих за социальные контакты, в том числе снижается активность зеркальной системы. При этом только одновременно и визуальная и моторная задача вызывает активацию ЗСМ. В четвёртой задаче при совместном выполнении сжимания кисти с врачом необходимо осуществлять и зрительный контакт, и подстройку под ритм выполнения движения другим человеком, тем самым осуществляется более тесное взаимодействие с оппонентом.

На рисунке 2 представлены пространственное распределение активности компоненты альфа2-ритма во время реализации задач по сравнению с фоновым состоянием. Данное моделирование, осуществлённое с помощью метода sLORETA позволяет оценить пространственное распределение областей, активирующихся при реализации задач, и перейти от ритмической активности мозга на поверхности скальпа к распределению их источников в объёме мозга.



Рис. 2. Пространственное распределение источников альфа2-активности при реализации задач по сравнению с фоновым состоянием у пациентов с аффективными расстройствами и контрольной группой

Можно заметить, что активность в контрольной группе распределена очень локально в центральных областях над моторной корой и затылочных областях над зрительной корой. В то же самое время у пациентов наблюдается диффузно распределённая активация, которая затрагивает почти все области коры. Можно предположить, что это своего рода компенсация за недостаточную активацию ЗСМ.

Исследование 2

Во втором исследовании принимали участие пациенты, страдающие фокальной симптоматической криптогенной эпилепсией, находящиеся на наблюдении в стационаре ГБУЗ НПЦ психоневрологии имени З. П. Соловьева ДЗМ. Группа пациентов состояла из 28 пациентов (15 женщин, 13 мужчин, средний возраст 34 года) с очаговой симптоматической эпилепсией. В контрольную группу вошли 15 здоровых испытуемых (10 женщин, 5 мужчин, средний возраст 33 года). Критерии исключения: возраст старше 50 лет, недавняя потеря близких родственников, черепно-мозговая травма, алкоголизм, наркомания, сахарный диабет, органические поражения головного мозга, церебральный паралич, когнитивные расстройства.

Для второго исследования была разработана методика, включающая в себя несколько блоков задач, активирующий ЗСМ. Для каждого из блоков заданий с целью моделирования социальной ситуации были созданы короткие мини-видеоклипы длительностью 10 с, необходимые для наблюдения за действиями другого человека. Пациенты должны наблюдать за движениями руки, представлять данное действие в течение 10 с, а затем выполнять их самостоятельно, также в течение 10 с. Методика включала в себя несколько видов движений: простой моторный акт — сжимание кисти, эмоциональный двигательный акт — аплодисменты, целенаправленный двигательный акт — захват и перемещение чашки. Также в качестве примера небιологического движущегося объекта в видеоролик включили фрагмент видео с шариком, который катится по столу. Смонтированы видеоклипы были отдельно и для правой и для левой.

Спектральный анализ мощности альфа2 диапазона показал некоторые изменения в затылочных (O1, O2), центральных (C3, C4, Cz) и задневисочных (T5, T6) областях (рис. 3). В контрольной группе наблюдалась десинхронизация альфа2-ритма при наблюдении моторных движений руки в затылочных областях (над зрительной корой) и задневисочных областях, а также при выполнении моторных движений в центральных областях (над моторной корой). У пациентов с эпилепсией снижения мощности альфа2-ритма при реализации задач не обнаруживалось вообще. Можно предположить, что, во-первых, пациенты, страдающие эпилепсией, действительно испытывают социальную дезадаптацию и, как следствие, снижение активности ЗСМ. Во-вторых, стимульный материал, продемонстрированный с помощью видеоролика, не вызывает столь значительной активации ЗСМ, как в первом исследовании, когда демонстрацию производил непосредственно врач.

Тем не менее, с помощью метода LORETA были выявлены общие поля Бродмана, в которых наблюдалась активация во всех трёх задачах (рис. 4). Для контрольной группы это поля 5 (сенсомоторная кора), 6, 8 (премоторная кора), 20 и 34. Обзор научных работ, посвящённых исследованию ЗСМ подтверждает

обнаружение активации зеркальной системы в данных областях (Julie Grèzes, Decety, 2000). Для пациентов были характерны несколько другие области активации — это поля Бродмана 4 (моторная кора), 19 (ассоциативная зрительная кора), 20 и 40. Если поля 4 и 40 традиционно считаются областями локализации ЗСМ, то подключение дополнительно зрительной ассоциативной области может свидетельствовать о подключении дополнительных функциональных сетей при решении зрительно-моторных задач у пациентов, страдающих эпилепсией.

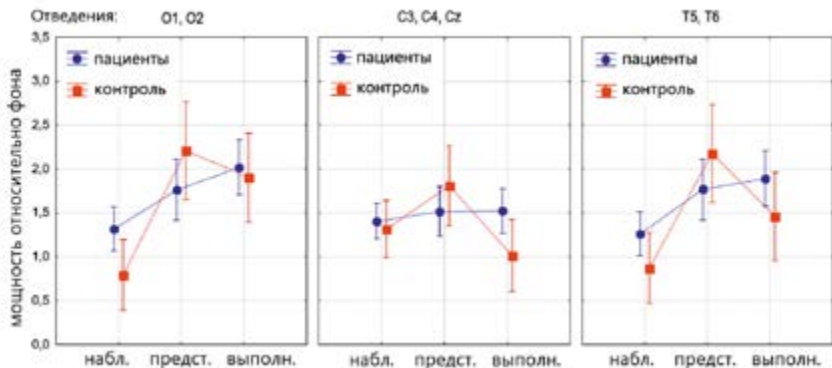


Рис. 3. Динамика относительных значений мощности альфа2 ритма в затылочных (O1, O2), центральных (C3, C4, Cz) и задневисочных (T5, T6) отведениях при реализации трёх задач — «наблюдение», «представление» и «выполнение» — у пациентов с эпилепсией и контрольной группой



Рис. 4. Поля Бродмана, полученные с помощью sLORETA, активные при реализации задач у пациентов с эпилепсией и контрольной группой, а также активные при просмотре не биологического движущегося объекта

Также были выявлены области, активные при просмотре видео с движущимся небиологическим объектом (шариком). Интересно, что эти области включают поля 6, 40 и 43, в которых обнаруживают активность ЗСМ. Возможно, что это области, связанные с неспецифической обработкой движущихся сигналов, которые могут работать как в составе зеркальной системы мозга, так и в составе других функциональных систем.

Стоит отметить, что наихудшие результаты в обоих исследованиях были выявлены в задаче представления. Многие пациенты отмечали, что им сложно было представить моторное движение. Другие исследователи также отмечают, что представление моторного ощущения является достаточно сложной задачей, успех которой зависит от тренировки испытуемых (Fox et al., 2016; Мокиенко et al., 2013).

В заключение можно отметить, что такие психоневрологические заболевания, как аффективные расстройства и эпилепсия, не связанные напрямую с нарушениями в социальной сфере и эмпатии, как расстройства аутистического спектра, обнаруживают нарушения работы зеркальной системы мозга. У пациентов с аффективными расстройствами это проявляется в виде снижения активации ЗСМ и диффузное повышение активности неспецифических систем. У пациентов с эпилепсией активности ЗСМ при реализации задач в моторных областях коры не было выявлено, при этом активировались ассоциативные зрительные области и краевая извилина.

Литература

1. Лебедева НН, Каримова ЕД, Карпычев ВВ, Мальцев ВЮ. Зеркальная система мозга при наблюдении, выполнении и представлении моторных задач — нейрофизиологическое отражение восприятия чужого сознания. Журнал Высшей Нервной Деятельности им. И. П. Павлова 2018;204–15. <https://doi.org/10.7868/S0044467718020065>.
2. Мокиенко ОА, Черникова ЛА, Фролов АА, Бобров ПД. Воображение движения и его практическое применение. Журнал Высшей Нервной Деятельности им. И. В. Павлова 2013;63:195–204. <https://doi.org/10.7868/S0044467713020056>.
3. Andreasen NC, Calage CA, O’Leary DS. Theory of mind and schizophrenia: A positron emission tomography study of medication-free patients. *Schizophr Bull* 2008. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn034>.
4. Andrews SC, Enticott PG, Hoy KE, Thomson RH, Fitzgerald PB. Reduced mu suppression and altered motor resonance in euthymic bipolar disorder: Evidence for a dysfunctional mirror system? *Soc Neurosci* 2016;11:60–71. <https://doi.org/10.1080/17470919.2015.1029140>.
5. Arbib MA. Autism — More than the mirror system. *Clin Neuropsychiatry* 2007.
6. 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;175:22–31. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.037>.
7. Campbell MEJ, Mehrkanoon S, Cunnington R. Intentionally not imitating: Insula cortex engaged for top-down control of action mirroring. *Neuropsychologia* 2018;111:241–51. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.037>.
8. Ensenberg NS, Perry A, Aviezer H. Are you looking at me? Mu suppression modulation by facial expression direction. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2017;17:174–84. <https://doi.org/10.3758/s13415-016-0470-z>.
9. Enticott PG, Hoy KE, Herring SE, Johnston PJ, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Reduced motor facilitation during action observation in schizophrenia: A mirror neuron deficit? *Schizophr Res* 2008. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.001>.
10. Fabbri-Destro M, Cattaneo L, Boria S, Rizzolatti G. Planning actions in autism. *Exp. Brain Res.*, 2009. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1578-3>.
11. Fitzgibbon BM, Kirkovski M, Fornito A, Paton B, Fitzgerald PB, Enticott PG. Emotion processing fails to modulate putative mirror neuron response

- to trained visuomotor associations. *Neuropsychologia* 2016;84:7–13. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.01.033>.
12. Fox NA, Bakermans-Kranenburg MJ, Yoo KH, Bowman LC, Cannon EN, Vanderwert RE, et al. Assessing human mirror activity with EEG mu rhythm: A meta-analysis. *Psychol Bull* 2016;142:291–313. <https://doi.org/10.1037/bul0000031>.
 13. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 1996;119:593–609. <https://doi.org/10.1093/brain/119.2.593>.
 14. Giovannelli F, Borgheresi A, Balestrieri F, Ragazzoni A, Zaccara G, Cincotta M, et al. Role of the right dorsal premotor cortex in “physiological” mirror EMG activity. *Exp Brain Res* 2006. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0581-9>.
 15. Grafton S, Arbib M, Fadiga L, Rizzolatti G. Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. *Exp Brain Res* 1996;112. <https://doi.org/10.1007/BF00227183>.
 16. Grèzes J. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2001. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200101\)12:1](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200101)12:1).
 17. Grèzes J, Decety J. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: A meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2000. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200101\)12:1<1::AID-HBM10>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200101)12:1<1::AID-HBM10>3.0.CO;2-V).
 18. Hogeveen J, Chartrand TL, Obhi SS. Social Mimicry Enhances Mu-Suppression During Action Observation. *Cereb Cortex* 2015;25:2076–82. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu016>.
 19. Iacoboni M. Understanding others: imitation, language, empathy. *Perspect Imitation From Cogn Neurosci to Soc Sci* 2005.
 20. Jurcak V, Tsuzuki D, Dan I. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems. *Neuroimage* 2007. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.024>.
 21. Karakale O, Moore MR, Kirk IJ. Mental Simulation of Facial Expressions: Mu Suppression to the Viewing of Dynamic Neutral Face Videos. *Front Hum Neurosci* 2019;13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00034>.
 22. Lee JS, Chun JW, Yoon SY, Park HJ, Kim JJ. Involvement of the mirror neuron system in blunted affect in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.043>.
 23. Mehta UM, Thirthalli J, Aneelraj D, Jadhav P, Gangadhar BN, Keshavan MS. Mirror neuron dysfunction in schizophrenia and its functional implications: A systematic review. *Schizophr Res* 2014a. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.040>.

24. Mehta UM, Thirthalli J, Basavaraju R, Gangadhar BN, Pascual-Leone A. Reduced mirror neuron activity in schizophrenia and its association with theory of mind deficits: Evidence from a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Bull* 2014b. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt155>.
25. Mikulan EP, Reynaldo L, Ibáñez A. Homuncular mirrors: Misunderstanding causality in embodied cognition. *Front Hum Neurosci* 2014. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00299>.
26. Nishimura Y, Ikeda Y, Suematsu A, Higuchi S. Effect of visual orientation on mu suppression in children: a comparative EEG study with adults. *J Physiol Anthropol* 2018;37:16. <https://doi.org/10.1186/s40101-018-0175-9>.
27. Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): Technical details. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 2002.
28. Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S. Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol Rev* 2014. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2013>.
29. Sestito M, Harel A, Nador J, Flach J. Investigating Neural Sensorimotor Mechanisms Underlying Flight Expertise in Pilots: Preliminary Data From an EEG Study. *Front Hum Neurosci* 2018;12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00489>.

КАК BIG DATA И НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ МЕНЯЮТ ПОНИМАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И УЛУЧШАЮТ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ

О. А. Андреассен

Университет Осло, Осло, Норвегия

Психические расстройства — глобальная проблема современности. Однако, несмотря на серьезный ущерб для общества, психические расстройства по-прежнему недостаточно изучены. Научно-исследовательская деятельность в этой сфере значительно меньше, чем требуют её потенциальные экономические преимущества. Общеизвестно, что выявление патофизиологических причин психических расстройств позволит усовершенствовать психиатрическую помощь, создав новые методы лечения и профилактики. Последние технологические достижения в генетике и нейровизуализации (МРТ головного мозга) вместе с инновационными аналитическими методами позволили получить ряд перспективных результатов в области нейробиологических основ тяжелых психических заболеваний. Результаты крупных анализов генетических данных и данных нейровизуализации способствовали пониманию генетики и патофизиологии тяжелых психических заболеваний. Мы представляем результаты крупного исследования, объединяющего международные стандарты анализа больших массивов данных с реальной клинической практикой. Результаты современных научных исследований — это большие возможности для создания новых подходов к профилактике психических расстройств и развития персонализированной медицины.

HOW BIG DATA AND NEW TECHNOLOGIES CAN TRANSFORM OUR UNDERSTANDING OF MENTAL DISORDERS — WITH CLINICAL IMPACT

O. A. Andreassen

University of Oslo, Oslo, Norway

Mental disorders represent a major scourge of humanity. Despite its substantial burden on society, the research activity in mental disorders is much smaller than its economic impact appears to demand. There is a consensus that the accurate identification of the underlying pathophysiology for mental disorders is fundamental to realize major health benefits through better treatment and preventive regimens. Recent technological developments in genetics and brain MRI imaging together with innovative analytical approaches have boosted the discovery of the neurobiological underpinnings of severe mental illness. Results from large scale genetics and imaging data analyses have increased our understanding of the genetic and brain pathology basis of severe mental illnesses. We here present results from large-scale research, integrating international big-data approaches with real-world clinical applications. The recent progress research findings may be translated into development of better prevention strategies and personalized treatment applications.



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

СОСТОЯНИЯ ВЫСОКОГО РИСКА ПЕРЕХОДА К ПСИХОЗУ: МЕТОДЫ ОЦЕНКИ И СВЯЗЬ С СУИЦИДАЛЬНОСТЬЮ

Е. В. Пашнин, М. С. Зинчук, Н. И. Войнова, Г. В. Кустов, Р. Г. Акжигитов
ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

Уже более века известно, что тяжелым формам психических расстройств, особенно шизофрении, обычно предшествует относительно неспецифический период симптомов, которые носят подпороговый характер и недостаточно тяжелы и ясны для обоснования диагноза. Термин «продром» с его ощущением неизбежного развития, казалось, хорошо отражает эту концепцию.

Однако, в свете разработки профилактического подхода к лечению потенциально тяжелых психических расстройств, это детерминистское и фаталистское мышление изменилось. Прогноз стал рассматриваться как что-то изменчивое, а выздоровление — возможное. Психиатрами было принято решение расширить понятие ранних психозов и включить их в полный спектр психотических расстройств, оставаясь «агностиками в отношении будущей эволюции расстройства» (McGorry et al., 1996).

Этот подход имел дополнительный смысл, поскольку часто клиническая картина представляла собой смесь расстройства настроения и психотического расстройства, хотя в соответствии с бинарной системой «шизофрения/психотическое аффективное расстройство» могла быть отнесена только к одному диагнозу. К тому же лишь 60% пациентов с первым психотическим эпизодом соответствуют операционным критериям шизофрении или шизофреноформного расстройства (Henry et al., 2007)

Первый психотический эпизод стал рассматриваться как ранняя стадия психотического расстройства, которая могла иметь гетерогенные исходы — от полной ремиссии до прогрессирования в любом направлении спектра от психотического аффективного расстройства до шизофрении, с различными уровнями нарушения функционирования.

Однако, с течением времени все больше внимания уделялось предпсихотическим состояниям — характерным признакам и симптомам, которые по сравнению с острой фазой психоза проявляются в ослабленных формах во время фазы риска. Основные термины, которые использовались в данной области, среди прочих включали такие продромальные состояния, как сверхвысокий риск, клинический высокий риск (CHR), синдром риска психоза (PRS), синдром аванпоста, «препсихотический» синдром.

Благодаря закономерному развитию идей, в течение последних двадцати лет были опубликовано более тысячи исследований, посвященных данным состояниям, которые чаще описывались в концепции «ультравысокого риска» (UHR) или «клинически высокого риска» (CHR) «перехода» к психотическому расстройству.

Чаще всего в исследованиях используются критерии на основе определения, адаптированного из Fusar-Poli и соавт. (2012a), требующие (I), чтобы лица были в возрасте от 8 до 40 лет и (II) имели один или несколько из следующих факторов: слабовыраженные психотические симптомы, краткосрочные психотические эпизоды и характерологическую (индивидуальную) уязвимость (например, генетическую предрасположенность), сочетающиеся с заметным снижением психосоциального функционирования.

В дополнение к перечисленным критериям выделяют «базисные симптомы», которые описываются как более тонкие когнитивные и перцептивные нарушения (Correll et al., 2010; Rausch et al., 2013), предшествующие развитию более выраженных синдромов UHR. К базисным симптомам G. Huber (1989) относил, в частности, сложности в концентрации внимания, а также особое первичное когнитивное расстройство, часто описываемое больными как «неуправляемое мышление», связанное с нарушением процессов переработки (избирательной фильтрации) информации. Важно, что это субъективные эквиваленты поведенчески-определяемых негативных симптомов, которые, как полагают, являются симптомами-предшественниками на продромальной фазе шизофрении.

Особое внимание к данному периоду возникает из-за возможности раннего вмешательства и профилактики психоза. Данные уже подтверждают эффективность для лиц с UHR в предотвращении последующей «транзиции» к психозу (Stafford et al., 2013; Hutton, Taylor, 2014). Например, доказательства среднего качества были получены для когнитивно-поведенческой психотерапии, которая снижала вероятность наступления психотического эпизода спустя 12 месяцев после начала вмешательства с коэффициентом риска 0,54 (95% CI от 0,34 до 0,86).

Результаты исследований, посвящённых UHR/CHR, способствуют преодолению профилактического нигилизма в отношении больных с психотическими расстройствами. Многие открытия, сделанные в данном направлении, представлены в виде «доказательных рекомендаций», стали частью «клинических руководств», а наиболее оптимистично настроенные исследователи констатируют, что «молодая область профилактических исследований в области психозов уже привела к накоплению достаточных данных для формулирования рекомендаций для раннего выявления психоза в клинической практике» (Schmidt et al., 2015), и, что «психологические, а также фармакологические вмешательства способны предотвратить или, по крайней мере, отложить первый психотический эпизод у взрослых пациентов с CHR» (Schultze-Lutter et al., 2015).

В то же время некоторыми авторами оспаривается целесообразность выделения такого исхода как «переход» к психозу из-за отсутствия корреляции с функциональным исходом. Более того, хорошо известно, что развитие значимой части психических расстройств характеризуется гетеротипическим течением, то есть переходом симптомов одной категории в другую. Яркой иллюстрацией данного феномена является развитие первого психотического эпизода из непсихо-

тических состояний-предвестников. Обзор Lee и соавт. (2018) показал, что люди с риском непсихотических расстройств имели повышенный риск психотических расстройств с трехлетней заболеваемостью в 3,87%, и хотя это ниже, чем у лиц, чьё состояние отвечает критериям UHR (трехлетняя заболеваемость — 24,63%), но значительно выше (в 77,4 раза), общепопуляционных показателей.

С другой стороны, помимо перехода к устойчивому психотическому расстройству или постоянным подпороговым психотическим симптомам, прогрессирующее в устойчивое аффективное или тревожное расстройство, расстройство личности и/или расстройство аддиктивного спектра — также является распространенным типом исхода (Lin et al., 2015; Rutigliano et al., 2016)

Многие авторы обращают внимание на то, что дименсия психоза не является единственной транснозологической, а значит на место «отслеживания» её у пациентов с UHR, должно прийти рассмотрение всего спектра возможных исходов.

До настоящего времени, сохраняются противоречия относительно уровня суицидального риска и распространённости самоповреждений в группе UHR-пациентов. Понимание масштабов проблемы суицидального и несуйцидального самоповреждающего поведения и связанных с ними факторов риска, является краеугольным камнем организации служб помощи лицам с UHR.

При разработке лечебно-реабилитационных программ для лиц с UHR, часто фокусируются исключительно на риске перехода к психозу (8–50%) (Ruhrmann et al., 2012), упуская из виду, что пациенты данной группы также находятся в зоне высокого риска и для других неблагоприятных исходов, включая суицидальное поведение.

Многими исследованиями, была продемонстрирована широкая распространенность как суицидальных мыслей, так и поведения среди лиц с UHR. Так, например, наличие суицидальных мыслей в течение последних двух недель (определялись по пункту Шкалы Депрессии Бека-II — BDI-II) отмечали 66% пациентов (66,08%, 95% CI 60,57–71,39), а за прошедшую неделю (определялись по BDI-I) — 30% (De Vylder et al., 2012).

Примечательно, что оценка наличия суицидальных мыслей в течение жизни показывает или схожие результаты (66,25% респондентов) (Taylor et al., 2014), или даже меньшие в сравнении с 2-недельной оценкой (Adlard S., Yung A., 1997). Данный факт свидетельствует не только о методологических изъянах исследований (гетерогенность выборок, разнообразие используемых диагностических критериев), но также о высокой вероятности дебюта суицидальных мыслей в период появления симптомов высокого риска.

Распространённость актов самоповреждения за 6-месячный период составила 53,33% пациентов с UHR (Welsh, Tiffin, 2013), в то время как, по данным другого исследования, почти половина лиц с UHR прибегала к нанесению самоповреждений на протяжении жизни (49,38%, 95% CI 33,08–65,74) (Taylor et al., 2014). Одним из ограничений работ, посвящённых «самоповреждающему поведению», является не всегда чёткое разделение несуйцидального самоповреждающего

поведения, суицидальных жестов и суицидальных попыток с низким риском летального исхода.

Анализ суицидальных попыток в течение жизни показал распространенность в 17,74% (95% CI 6,67–32,24), но на результат оказала влияние существенная гетерогенность выборок. Так, два исследования, оценивавших наличие суицидальных попыток в течение предшествующих 6 месяцев, показали разницу в распространённости 30% и 0% (Welsh, Tiffin, 2013).

Несмотря на высокие показатели суицидальности у UHR-пациентов в сравнении с неклиническими выборками, по данным некоторых исследований разница с клиническим контролем (первый психотический эпизод, расстройства депрессивного спектра) не достигает значимого уровня (Taylor et al., 2014).

До настоящего времени было выполнено лишь несколько работ, в которых проводилось проспективное изучение суицидальных попыток у лиц с UHR. Данные свидетельствуют о распространённости в 5,26% в течение 12 месяцев наблюдения и 3,7% — за 24 месяца, однако на результаты могла влиять разница в характере проводимой терапии фармакотерапии. Отсутствие данных о частоте симптомов UHR среди лиц, совершивших завершённый суицид, остаётся одним из самых серьёзных пробелов в исследованиях в данной области.

К факторам, ассоциированным с более высокой суицидальностью у пациентов с UHR, относятся коморбидные психические расстройства (DeVylder et al., 2012), предыдущие суицидальные попытки, злоупотребление психоактивными веществами (Preti et al., 2009). При этом, авторы последнего исследования отметили, что у тех, кто показал улучшение симптомов, напрямую связанных с критериями UHR, также наблюдалось и снижение суицидальности.

Помимо классических демографических и клинических показателей, связанных с суицидальным риском, также выявляются и специфичные для группы UHR факторы. Так, отдельные работы показывают, что более точным предиктором возникновения суицидальных мыслей для пациентов из группы UHR может служить не столько уровень аффекта, сколько его вариабельность, которая вызывает повторяющуюся реактивацию латентных суицидальных переживаний. В шестидневном микролонгитудинальном исследовании с использованием электронных часов пациенты заполняли амбулаторные рейтинги аффективного состояния, дальнейший анализ которых показал, что аффективная вариабельность является специфическим фактором риска суицидальных мыслей у лиц со сверхвысоким риском психоза (Palmier-Claus et al., 2011).

Результаты другого исследования показывают, что для лиц UHR-группы отдельным и специфическим индикатором суицидального риска, независимым от тяжести депрессии, может служить подозрительность, которая авторами рассматривается как сглаженный позитивный симптом (Bang et al., 2017).

У подростков группы UHR отмечается более высокий уровень безнадежности (оцененный по Шкале Безнадежности Бека), чем у других, ищущих психиатри-

ческой помощи молодых людей, что косвенно может говорить о повышенном суицидальном риске (Granö et al., 2012).

Уровень стигматизации и его влияние также исследовались у пациентов с UHR. В годовом лонгитудинальном исследовании более выраженная когнитивная оценка стигмы как стрессора, но не воспринимаемая стигма в течение одного года, была значимо связана с суицидальными идеями через год наблюдения, даже после коррекции на суицидальные мысли (Xu et al., 2016). Таким образом, мероприятия по снижению общественной стигмы и стресса потенциально способны способствовать профилактике суицида среди молодых людей с риском развития психоза.

В тоже время, в другом исследовании было показано, что более негативное восприятие переживаний, связанных с психозом (например, описание переживаний как пугающих) и воспринимаемое социальное непринятие переживаний (например, ощущение неспособности говорить с другими об этих переживаниях), имеет лишь небольшую корреляцию ($r = 0,24$) с суицидальностью (Pyle et al., 2013).

Среди инструментов, используемых для скрининговой и углубленной диагностики состояний сверхвысокого риска, наиболее часто используется опросник «Всесторонняя Оценка Состояний Риска Развития Психических расстройств» (CAARMS). Разработанный в 2005 году, CAARMS представляет собой полуструктурированное интервью для использования специалистами в области психического здоровья. Оно допускает повторное использование, и показало эффективность в диапазоне от ежемесячного до 1 раза в полгода. Согласно оригинальному исследованию, у тех, кто был скринирован как CAARMS-положительный, был значительно повышен риск развития психотического расстройства в течение полугодового периода наблюдения по сравнению с теми, кто был CAARMS-отрицательным, с относительным риском 12,44 (95% CI = 1,5–103,41, $p = 0,0025$). Чувствительность, специфичность, PPV (положительная прогностическая ценность) и NPV (отрицательная прогностическая ценность) критериев CAARMS для прогнозирования начала психоза составили 0,83, 0,74, 0,12 и 0,99 соответственно.

Одним интересным открытием было то, что высокий уровень симптомов негативного типа (когнитивные и эмоциональные нарушения, низкая энергия и нарушение толерантности к стрессу), оцениваемый по CAARMS, лучше предсказывали психоз, чем подпороговые позитивные симптомы (расстройства мышления по содержанию и по форме, нарушения восприятия и моторные изменения) в группе UHR.

Несмотря на то, что в группе непсихотических пациентов, обратившихся за психиатрической помощью CAARMS-положительные пациенты, были более склонны к развитию психотического расстройства, последнее среди них за период наблюдения развилось лишь в 11,6%, что имеет важные последствия для использования данного инструмента. Авторы отмечают, что необходимо соблюдать

осторожность при использовании CAARMS или аналогичных инструментов в качестве скрининга в общей популяции, поскольку частота психотических расстройств в неспецифических группах населения настолько мала, что уровень ложноположительных результатов может быть чрезвычайно высоким и сделает скрининг неуместным.

Структура CAARMS включает в себя следующие подшкалы: нарушения мышления по содержанию (например, бредовое настроение, сверхценные идеи и заблуждения), расстройства восприятия (например, искажения, иллюзии и галлюцинации), нарушения мышления по форме (например, субъективно испытываемые трудности с формированием мыслей и объективно выявляемые расстройства мышления), двигательные изменения (например, субъективно испытываемые трудности с движением и объективные признаки кататонии), концентрация и внимание (вновь как субъективные ощущения, так и объективная оценка), эмоции и аффект (субъективное ощущение изменения эмоций и объективная оценка притупления аффекта), субъективно нарушенная энергия (базисный симптом) и нарушенная толерантность к нормальному стрессу (базисный симптом). Оценки для каждой подшкалы варьируются от 0 до 6 (Yung et al., 2005). Кроме того, интервью включает дополнительную оценку агрессии/опасного поведения и суицидальности с самоповреждениями (без конкретизации интенции).

Касательно суицидальности, одно исследование с 24-месячным периодом наблюдения показало, что базовые оценки по этой подшкале CAARMS не были связаны с вероятностью перехода к психозу ($HR = 1,06, 0,83-1,35, p = 0,662$), определяемого как появление явных психотических симптомов, не разрешающихся в течение 1 недели (Demjaha et al., 2010), что вновь говорит о необходимости оценки всего спектра психопатологии у пациентов, находящихся в группе риска. Эти данные согласуются с тем, что, несмотря на то, что в ранних исследованиях негативные симптомы определялись даже в некоторой степени как антисуицидальный фактор (Fenton et al., 1997) по данным более современных обзоров влияние как негативных, так и позитивных симптомов на уровень суицидальности у пациентов с шизофренией остается неподтвержденным (Makara-Studzińska et al., 2009).

С момента своего первого использования шкала стала широко использоваться не только в англоязычных популяциях, но также и в Италии (Fusar-Poli et al., 2012b), Японии (Miyakoshi et al., 2009), однако сохраняется дефицит подобных работ, выполненных на Российской популяции больных с УНР. Последнее препятствует проведению полноценных сравнительных исследований, направленных на оценку вклада культуральных особенностей конкретной популяции.

Параллельно с диагностическими интервью разрабатывались и инструменты самоопроса, которые позволили бы сократить время обследования пациентов в одной стороны и целенаправленно обследовать пациентов, скринированных

положительно по этим методикам — с другой. Одним из таких инструментов является Продромальный Опросник (Prodromal Questionnaire), состоящий из 92 вопросов (Loewy et al., 2005) и его короткая версия PQ-16 (Ising et al., 2012). Данные самоопросники, несмотря на сниженную чувствительность к дифференциации пороговых состояний от развернутых психозов, демонстрируют хорошую чувствительность и специфичность (87% и 87% для PQ-16, соответственно) в различении САARMS-положительных и САARMS-отрицательных пациентов. Как было указано выше, однако, данные показатели, к сожалению, не отражают прямой риск перехода к психотическому расстройству.

Альтернативным инструментом самоопроса, ориентированном в первую очередь, на симптомы позитивного типа, является опросник психического опыта в популяции (CAPE, Mossaheb et al., 2012), состоящий из 42 вопросов и его короткая версия из 15 пунктов (CAPE-P15, Bukenaite et al., 2017), однако они обладают худшими показателями чувствительности и специфичности в сравнении с PQ и PQ-15, соответственно.

Одним из недавно созданных инструментов самоопроса является скрининг на наличие предполагаемых препсихотических симптомов (BQSPS, Liu et al., 2013). В отличие от других опросников, направленных на повышение прогностической достоверности перехода к психозу, BQSPS был разработан для выявления разнообразных ранних психических состояний, характеризующихся аттенуированными симптомами и функциональными нарушениями. Кроме того, что как и большинство доступных скрининговых опросников, BQSPS обращается к ослабленным позитивным симптомам, он также включает в себя и другие подпороговые клинические проявления. Данное расширение направлено на преодоление проблемы связанной с тем, что ослабленные позитивные симптомы распознаются уже как часть поздней и тяжелой стадии развития психотических расстройств (Seidman et al., 2015), из-за чего малопригодны для прогнозирования перехода к психозу (Werbeloff et al., 2012).

BQSPS представляет собой 15-балльную шкалу с четырьмя категориями: межличностные трудности/симптомы социальной тревожности, самоуничтожительные идеи, негативные симптомы и подпороговые психотические переживания. В исследовании этой шкалы на подростках была определена трехфакторная модель с социальной тревогой и положительными и негативными симптомами в качестве факторов. Примечательно, что в отличие от других опросников, социальная тревога и позитивные симптомы при использовании BQSPS обладали высокой корреляцией с критерием суицидальности (Núñez et al., 2016).

Обзор литературы по UHR и методам его оценки показывает, что выборки UHR являются высоко гетерогенными и представляют как лиц, у которых может быть диагностировано распространенное психическое расстройство, так и тех у которых существует определенная степень психотических переживаний. Эпидемиологические исследования показали, что последние являются марке-

ром тяжести психопатологии в целом, приводя к худшему исходу, в том числе к более высокому риску суицида и суицидальности в целом, однако прямой связи между возможностью перехода к истинному психотическому состоянию и уровнем суицидальности обнаружено не было.

Вся вышеописанное позволяет с одной стороны, заключить, что концептуально некорректно формулировать лечение психопатологии у лиц с UHR, обращающихся за помощью, как профилактику психотического расстройства, поскольку существует некоторая степень трансдиагностического выражения психотических переживаний, а с другой — согласиться с целесообразностью «ранних» вмешательств, так как независимо от риска развития развернутого психоза, многие пациенты с признаками UHR могут извлечь значительную выгоду из той или иной формы медицинского вмешательства, в том числе в отношении снижения риска суицидального или несуйцидального самоповреждающего поведения.

В тоже время, следует признать, что в рутинной практике при лечении пограничных психических расстройств достаточно широко распространено применение минимальных терапевтических и даже субтерапевтических доз антипсихотических препаратов. Несмотря на отсутствие у большинства из них показаний к применению в случаях, к примеру, обсессивно-компульсивных расстройств, тяжелых депрессий или панических атак, практические врачи применяют низкие дозы антипсихотиков у данных контингентов больных. Объяснением этому, особенно при наличии сезонных и суточных колебаний, ограничений социализации пациентов, паралогичности их мышления и т.д., часто служит предположение об эндогенном характере заболевания и риске перехода, если не к острому психозу, то, по крайней мере, к вялотекущему течению шизотипического расстройства. В данном контексте назначение антипсихотической терапии перестает быть офф-лейбл и становится патогенетически обоснованным. Предпочтение в большинстве таких случаев отдается атипичным нейролептикам, имеющим приемлемый уровень переносимости и характеризующимся удобством применения — часто один раз в день. При этом в настоящее время накоплен значительный массив данных о таких отдаленных метаболических последствиях длительной терапии, как гиперпролактинемия, увеличение массы тела, гипергликемия и др. В этой связи, наряду с терапевтическим эффектом, важное значение имеет метаболическая инертность проводимого лечения, его безопасность для общего здоровья пациента.

Одним из предпочтительных в подобных ситуациях препаратов является карипразин. Согласно исследованию Leucht S. (2017) профиль его переносимости характеризуется рядом преимуществ по сравнению с другими антипсихотиками. В частности, препарат не вызывает гиперпролактинемии и увеличение веса, оказывает сравнительно меньшее влияние на сексуальную функцию, не вызывает удлинения интервала QT и оказывает благоприятное влияние на когнитивные

функции. Последнее качество было подтверждено в исследовании Németh Gy (2017), выявившем частоту ответа с улучшением в сравнении с рисперидоном на 20% и 30%. Показатели когнитивных функций, основанные на шкале PANSS (факторная оценка дезорганизованного мышления Мардера и факторная оценка когнитивных функций Мельтцера), свидетельствуют о прокогнитивном эффекте карипразина, что подтверждается значимо более выраженным улучшением познавательной деятельности у пациентов, получавших карипразин, чем у пациентов, получавших плацебо или рисперидон.

Разумеется, исследования в области изучения рисков развития психозов должны быть продолжены. Необходим поиск биологических маркеров и психометрических инструментов, которые могли бы достоверно определить начало развития шизофренического процесса и помочь синтезировать психофармакологические средства, способные предотвратить или хотя бы замедлить его развитие. Подобное открытие явилось бы значимым прорывом в лечении психических расстройств и сохранении здоровья мозга.

Литература

1. McGorry, P., Edwards, J., Mihalopoulos, C., Harrigan, S., & Jackson, H. (1996). EPPIC: An Evolving System of Early Detection and Optimal Management. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 305–326. doi: 10.1093/schbul/22.2.305
2. McGorry, P., Copolov, D., & Singh, B. (1990). Current concepts in functional psychosis. *Schizophrenia Research*, 3(4), 221–234. doi: 10.1016/0920–9964(90)90002-o
3. Henry, L., Harris, M., Amminger, G., Yuen, H., Harrigan, S., & Lambert, M. et al. (2007). Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study of first-episode psychosis: methodology and baseline characteristics. *Early Intervention In Psychiatry*, 1(1), 49–60. doi: 10.1111/j.1751–7893.2007.00008.x
4. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, Barale F, Caverzasi E, McGuire P. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2012Mar;69(3):220–9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472
5. Correll CU, Hauser M, Auther AM, Cornblatt BA. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Apr;51(4):390–431. doi: 10.1111/j.1469–7610.2010.02235.x.
6. Rausch F, Eifler S, Esser A, Esslinger C, Schirmbeck F, Meyer-Lindenberg A, Zink M. The Early Recognition Inventory ERiraos detects at risk mental states of psychosis with high sensitivity. *Compr Psychiatry*. 2013 Oct;54(7):1068–76. doi:10.1016/j.comppsy.2013.04.016. Epub 2013 Jun 4. PubMed PMID: 23759152.
7. Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Prog Med*. 1989 Dec;80(12):646–52. Review. PubMed PMID: 2697899.
8. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 18;346: f185. doi: 10.1136/bmj.f185. Review. Erratum in: *BMJ*.2013;346: f762.
9. Hutton P, Taylor PJ. Cognitive behavioural therapy for psychosis prevention: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014 Feb;44(3):449–68. doi:10.1017/S0033291713000354. Epub 2013 Mar 22. Review. PubMed PMID:23521867.
10. Schmidt, S., Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B., Maric, N., Salokangas, R., & Riecher-Rössler, A. et al. (2015). EPA guidance on the early

- intervention in clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry*, 30(3), 388–404. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.01.013
11. Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S., Schimmelmann, B., Maric, N., & Salokangas, R. et al. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry*, 30(3), 405–416. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.01.010
 12. Lee, T., Lee, J., Kim, M., Choe, E., & Kwon, J. (2018). Can We Predict Psychosis Outside the Clinical High-Risk State? A Systematic Review of Non-Psychotic Risk Syndromes for Mental Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 44(2), 276–285. doi: 10.1093/schbul/sbx173
 13. Lin, A., Wood, S., Nelson, B., Beavan, A., McGorry, P., & Yung, A. (2015). Outcomes of Nontransitioned Cases in a Sample at Ultra-High Risk for Psychosis. *American Journal Of Psychiatry*, 172(3), 249–258. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13030418
 14. Rutigliano, G., Valmaggia, L., Landi, P., Frascarelli, M., Cappucciati, M., & Sear, V. et al. (2016). Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *Journal Of Affective Disorders*, 203, 101–110. doi: 10.1016/j.jad.2016.05.053
 15. Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., Bodatsch, M., Nikolaidis, A., Julkowski, D., Hilboll, D., & Schultze-Lutter, F. (2012). Chances and risks of predicting psychosis. *European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience*, 262(S2), 85–90. doi: 10.1007/s00406–012–0361–4
 16. DeVylder, J., Oh, A., Ben-David, S., Azimov, N., Harkavy-Friedman, J., & Corcoran, C. (2012). Obsessive compulsive symptoms in individuals at clinical risk for psychosis: Association with depressive symptoms and suicidal ideation. *Schizophrenia Research*, 140(1–3), 110–113. doi: 10.1016/j.schres.2012.07.009
 17. Adlard S, Yung A (1997). An analysis of health damaging behaviours in young people at high risk of psychosis. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists.
 18. Taylor, P., Hutton, P., & Wood, L. (2014). Are people at risk of psychosis also at risk of suicide and self-harm? A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 45(5), 911–926. doi: 10.1017/s0033291714002074
 19. Welsh, P., & Tiffin, P. (2013). The 'At-Risk Mental State' for Psychosis in Adolescents: Clinical Presentation, Transition and Remission. *Child Psychiatry & Human Development*, 45(1), 90–98. doi: 10.1007/s10578–013–0380-z
 20. Preti, A., Meneghelli, A., Pisano, A., & Cocchi, A. (2009). Risk of suicide and suicidal ideation in psychosis: Results from an Italian multi-modal

- pilot program on early intervention in psychosis. *Schizophrenia Research*, 113(2–3), 145–150. doi: 10.1016/j.schres.2009.06.007
21. Palmier-Claus JE, Taylor PJ, Gooding P, Dunn G, Lewis SW. Affective variability predicts suicidal ideation in individuals at ultra-high risk of developing psychosis: an experience sampling study. *Br J Clin Psychol*. 2012 Mar;51(1):72–83. doi: 10.1111/j.2044–8260.2011.02013.x).
 22. Pyle M, Stewart SLK, French P, Byrne R, Patterson P, Gumley A, Birchwood M, Morrison AP (2013). Internalized stigma, emotional dysfunction and unusual experiences in young people at risk of psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*. Published online: 3 December 2013. doi: 10.1111/eip.12098.
 23. Xu Z, Mayer B, Müller M, Heekeren K, Theodoridou A, Dvorsky D, Metzler S, Oexle N, Walitza S, Rössler W, Rüsçh N. Stigma and suicidal ideation among young people at risk of psychosis after one year. *Psychiatry Res*. 2016 Sep 30; 243:219–24. doi: 10.1016/j.psychres.2016.06.041.
 24. Granö, N., Karjalainen, M., Edlund, V., Saari, E., Itkonen, A., Anto, J., & Roine, M. (2012). Adolescents at risk of psychosis have higher level of hopelessness than adolescents not at risk of psychosis. *Nordic Journal of Psychiatry*, 67(4), 258–264. doi: 10.3109/08039488.2012.735253
 25. Bang M, Park JY, Kim KR, Lee SY, Song YY, Kang JI, Lee E, An SK. Suicidal ideation in individuals at ultra-high risk for psychosis and its association with suspiciousness independent of depression. *Early Interv Psychiatry*. 2019 Jun;13(3):539–545. doi: 10.1111/eip.12517
 26. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, et al. Mapping the onset of psychosis –the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS). *ANZJP*. 2005;39:964–71.
 27. Demjaha, A., Valmaggia, L., Stahl, D., Byrne, M., & McGuire, P. (2010). Disorganization/Cognitive and Negative Symptom Dimensions in the At-Risk Mental State Predict Subsequent Transition to Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 351–359. doi: 10.1093/schbul/sbq088
 28. Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 1997 Feb;154(2):199–204.
 29. Makara-Studzińska M, Koślak A. [Influence of positive and negative symptoms on suicidal behaviour in schizophrenia. Review of current literature]. *Psychiatr Pol*. 2009 Jul-Aug;43(4):411–20. Review. Polish.
 30. Fusar-Poli P, Hobson R, Raduelli M, Balottin U. Reliability and validity of the Comprehensive Assessment of the At Risk Mental State, Italian version (CAARMS-I). *Curr Pharm Des*. 2012;18(4):386–91.
 31. Miyakoshi T, Matsumoto K, Ito F, Ohmuro N, Matsuoka H. Application of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) to the Japanese population: reliability and validity of the Japanese version

- of the CAARMS. *Early Interv Psychiatry*. 2009 May;3(2):123–30. doi: 10.1111/j.1751-7893.2009.00118.x
32. Loewy RL, Bearden CE, Johnson JK, Raine A, Cannon TD. The prodromal questionnaire (PQ): preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophr Res*. 2005 Nov 1;79(1):117–25.
 33. Ising HK, Veling W, Loewy RL, Rietveld MW, Rietdijk J, Dragt S, Klaassen M, Nieman DH, Wunderink L, Linszen DH, van der Gaag M. The validity of the 16-item version of the Prodromal Questionnaire (PQ-16) to screen for ultra high risk of developing psychosis in the general help-seeking population. *Schizophr Bull*. 2012Nov;38(6):1288–96. doi: 10.1093/schbul/sbs068
 34. Mossaheb N, Becker J, Schaefer MR, Klier CM, Schloegelhofer M, Papageorgiou K, Amminger GP. The Community Assessment of Psychic Experience (CAPE) questionnaire as a screening-instrument in the detection of individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2012 Nov;141(2–3):210–4. doi:10.1016/j.schres.2012.08.008.
 35. Bukenaite A, Stochl J, Mossaheb N, Schäfer MR, Klier CM, Becker J, Schloegelhofer M, Papageorgiou K, Montejo AL, Russo DA, Jones PB, Perez J, Amminger GP. Usefulness of the CAPE-P15 for detecting people at ultra-high risk for psychosis: Psychometric properties and cut-off values. *Schizophr Res*. 2017Nov;189:69–74. doi: 10.1016/j.schres.2017.02.017.
 36. Liu Ch, Tien Y, Chen Ch, Chiu Y, Chien Y, Hsieh M et al. Development of a brief self-report questionnaire for screening putative pre-psychotic states. *Schizophrenia Research*. 2013; 143(1):32±37. doi:10.1016/j.schres.2012.10.042
 37. Seidman L, Nordentoft M. New targets for prevention of schizophrenia: Is it time for interventions in the premorbid phase? *Schizophrenia Bulletin*. 2015;41(4):1±6.
 38. Werbeloff N, Drukker M, Dohrenwend B, Levav I, Yoffe R, van Os J et al. Self-reported attenuated psychotic symptoms as forerunners of severe mental disorders later in life. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(5):467±475. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1580
 39. Núñez D, Arias VB, Campos S. The Reliability and Validity of Liu’s Self-Report Questionnaire for Screening Putative Pre-Psychotic States (BQSPS) in Adolescents. *PLoS One*. 2016 Dec 14;11(12): e0167982. doi: 10.1371/journal.pone.0167982.



ТЕНОТЕН

способствует спокойствию нашей семьи!

- Успокаивающее действие без сонливости и заторможенности¹
- Улучшает внимание и способность к обучению у детей²
- Оказывает выраженное вегетотропное действие^{3,4}
- Не вызывает привыкания^{3,4}

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Тенотен, Тенотен детский

2. Тарасова О. Н., Шалимов В.Ф. Опыт применения препарата Тенотен детский в терапии расстройств развития учебных навыков у детей. Эффективная фармакотерапия. 2015;1:10-19.

3. Головачева В.А., Парфенов В.А. Тревожные расстройства под маской вегетосудистой дистонии. Медицинский совет. 2017; 17:26-30

4. Корабельникова Е.А. Опыт применения препарата Тенотен детский- для коррекции вегетативных нарушений у детей. Обзор результатов клинических исследований. Педиатрия, 2014; 93 (6): 163-170

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

www.tenoten.ru

ЛП-Н (000029)-(РГ-РУ) 18.12.2019

www.tenoten-deti.ru

ЛП-Н (000024)-(РГ-РУ) 17.12.2019

реклама



ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», 127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9, тел.: (495) 684-43-33

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ПЕРВИЧНЫХ ЦЕФАЛГИЙ

В. В. Осипова^{1, 2}

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

² — Университетская клиника головной боли, Москва, Россия

По данным эпидемиологических исследований наибольшее распространение в популяции, а также в практике невролога и ВОП имеют первичные головные боли (ГБ): мигрень (М) и головная боль напряжения (ГБН); третье место занимает лекарственно-индуцированная (абузусная) головная боль (ЛИГБ), которая имеет вторичный характер, поскольку развивается у пациентов с М и ГБН при избыточном применении обезболивающих средств. Нередко первичные цефалгии могут трансформироваться в хроническую ГБ (ХГБ) вплоть до формирования ежедневной ГБ. Наиболее распространенными формами ХГБ являются хроническая мигрень (до 70% всех случаев ХГБ) и хроническая ГБН (около 30%) (Артеменко А.Р. и др., 2013, 2014; Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л., 2011; Osipova V. et al., 2015; Pascual J. et al., 2001; Silberstein et al., 2009; Bigal M.E. et al., 2009; Dodick et al., 2012).

Хроническая мигрень (ХМ) — самая тяжелая разновидность мигрени, при которой число дней с ГБ достигает 15 и более в месяц в течение ≥ 3 месяцев, при этом ГБ с признаками мигрени наблюдается не менее 8 дней в месяц (Артеменко А. Р. и др., 2014; Осипова В. В. и др., 2017). Каждый год в хроническую форму «переходят» около 2,5% пациентов с эпизодической мигренью (Silberstein et al., 2009; Lipton R. B. 2011; Dodick et al., 2012). ХМ часто сопряжена с коморбидными, в первую очередь, психическими расстройствами и лекарственным абузусом, что определяет значительную дезадаптацию этих пациентов (Артеменко А. Р., 2013; Bigal et al., 2012).

В последней версии *Международной классификации головной боли* (МКГБ-3, 2018) ХМ выделена в отдельную форму: раздел 1.3 Хроническая мигрень (код МКБ-10 G 43.3) (Steiner T. J. et al., 2007). Диагностические критерии ХМ приведены в таблице 1.

Таблица 1. Диагностические критерии хронической мигрени

А. ГБ (мигреноподобная и/или по типу ГБН) ≥ 15 дней в месяц ≥ 3 месяцев, отвечающая критериям В и С

В. В анамнезе ≥ 5 приступов М без ауры (1.1 по критериям В — D) и/или М с аурой (1.2 по критериям В — С)

С. ≥ 8 дней в месяц в течение ≥ 3 месяцев соответствует одному или более из следующих критериев:

- М без ауры (1.1 по критериям С и D)
- М с аурой (1.2 по критериям В и С)
- по мнению пациента — имелся приступ М, прерванный или облегчаемый триптаном или препаратом эрготамина

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета

Основные диагностические признаки ХМ включают: наличие типичных приступов эпизодической М в дебюте заболевания, превалирование на протяжении последних 3 месяцев дней с ГБ над днями без ГБ, из которых не менее 8 дней в месяц имеют мигренозные характеристики, а также эффективность триптанов (рис. 1).

Этапы установления диагноза ХМ




- 1 шаг**
 - Удостовериться, что в начале у пациента была типичная эпизодическая мигрень
- 
2 шаг
 - Определить примерное время трансформации (когда приступы ГБ начали учащаться)
- 
3 шаг
 - Получить информацию о состоянии пациента в течение ПОСЛЕДНИХ 3-Х МЕСЯЦЕВ: **число дней с ГБ в месяц: 15 и более)**
- 
4 шаг
 - Выяснить сколько дней с мес ГБ отвечает критериям мигрени: **8 и более**
 - Наличие «фоновой» немигренозной ГБ: **все остальные дни**

Рис. 1.

В последние годы в ряде работ показано, что трансформация мигрени происходит под влиянием факторов хронизации (Bigal M. E. et al., 2008, 2009; Lipton R. B. 2011). Среди модифицируемых факторов основную роль играют стресс, депрессия и лекарственный абюзуз, менее значимую — ожирение, храп, избыточное употребление кофеина и аллодиния (Лебедева Е. Р. и др., 2015; Lipton R. B. et al., 2016). Этот перечень был дополнен в более позднем исследовании D. C. Buse и соавт. (2018); ряд других факторов, также способствующих хронизации мигрени, включает наличие у пациента с головной болью других болевых синдромов, недостаточную эффективность препаратов для купирования

приступов мигрени, бронхиальную астму, тошноту в межприступном периоде и др. (Katsarava Z. et al., 2012).

Для облегчения постановки диагноза ХМ целесообразно придерживаться четкого плана расспроса пациента (рис. 2) (Осипова В. В., 2015; Bendtsen L. et al., 2012; Pascual J. et al., 2001). На первом этапе следует удостовериться, что в начале заболевания у пациента отмечались типичные приступы эпизодической мигрени (соответствие критериям МКГБ 3). Затем постараться выявить период, когда приступы начали учащаться — период трансформации (как правило, несколько месяцев или лет назад). Чаще всего учащение мигренозных эпизодов происходит на фоне эмоционального стресса, который, пациенты, как правило, хорошо запоминают. Следующий этап является наиболее важным для диагностики ХМ: получение информации о числе дней с головной болью в течение последних 3 месяцев, предшествующих осмотру (15 и более дней с ГБ в месяц). Наконец, следует уточнить, сколько дней в месяц ГБ отвечает критериям мигрени, то есть имеет мигренозные черты (8 и более дней в мес), и сколько дней в месяц у пациента отмечается «фоновая» ГБН-подобная ГБ. Большое клиническое значение также имеет выявление лекарственного злоупотребления — злоупотребления обезболивающими препаратами (Артеменко А. Р., 2014; Bendtsen L. et al., 2012; Bigal M. E., Lipton R. B., 2006).

Упрощенные критерии ХМ

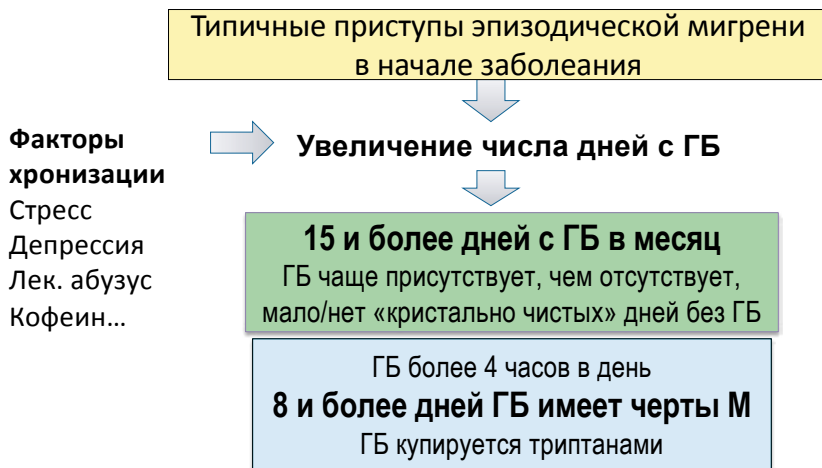


Рис. 2

Несмотря на разработку и широкое распространение критериев ХМ, ее диагностика во всем мире до сих пор вызывает трудности и сопряжена с ошибками.

По данным исследования САМЕО, которое включало 1274 пациента с ХМ, к врачу обращались меньше половины больных (40,8%); из них правильный диагноз был выставлен лишь 10%, а адекватное лечение с применением адекватных профилактических средств назначено лишь 5% пациентов (Tassorelli С. et al., 2018). Проблемы выявления ХМ в значительной степени связаны с трудностями дифференциальной диагностики с лекарственно-индуцированной головной болью, ХГБН и с множественными коморбидными нарушениями, которые изменяют привычную картину мигрени (Лебедева Е. Р. и др., 2015; Mathew N., Ashina M., 2005; Pascual J. et al., 2001).

Хроническая ГБН (ХГБН), при которой ГБ возникает не менее 15 дней в месяц на протяжении в среднем более 3 месяцев (не менее 180 дней в год) — вторая по частоте форма ХГБ после ХМ. Диагностические критерии ХГБН (для примера, «без напряжения перикраниальных мышц») приведены в таблице 2 (Steiner T. J. et al., 2007).

Таблица 2. Диагностические критерии ХГБН, не сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц

А. ГБ, возникающая ≥ 15 дней в месяц на протяжении в среднем более 3 месяцев (≥ 180 дней в год), отвечающая критериям В — D

В. ГБ продолжается в течение нескольких часов или имеет постоянный характер

С. Как минимум две из следующих характеристик:

- 1) двухсторонняя локализация;
- 2) давящий/сжимающий/ не пульсирующий характер;
- 3) легкая или умеренная интенсивность;
- 4) боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).

Д. Оба симптома из нижеперечисленных:

- 1) только фото-, фонофобия или легкая тошнота;
- 2) отсутствие умеренной или сильной тошноты или рвоты.

Е. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3

Важный диагностический признак ХГБН — наличие предшествующей эпизодической ГБН. Так же как и ХМ, хроническая ГБН почти облигатно сопровождается коморбидными нарушениями (депрессия, тревога, соматоформные расстройства личности, фобии, диссомния, фибромиалгия), выраженной дезадаптацией и может сочетаться с ЛА/ЛИГБ.

Трудности дифференциальной диагностики ХМ и ХГБН определяются схожим хроническим паттерном боли (15 и более дней в месяц с ГБ), а также наличием

так называемой «фоновой ГБН-подобной» боли, которая является типичным спутником ХМ (Осипова В. В., 2015; Bendtsen L. et al., 2012; Pascual J. et al., 2001). В большинстве случаев «фоновая ГБ» по существу представляет собой ЛИГБ, то есть является следствием злоупотребления обезболивающими препаратами. Для облегчения дифференциальной диагностики ХМ и ХГБН следует опираться на данные раннего анамнеза: у пациентов с ХМ в начале заболевания отмечаются типичные приступы эпизодической мигрени и другие, характерные для мигрени признаки (наследственный анамнез, типичные триггеры, облегчение ГБ во время беременности). У пациентов с ХГБН ни в анамнезе, ни на момент осмотра признаки мигрени не обнаруживаются (рис. 3).

Как отличить ХМ от ХГБН?

Общее:

- Хронический паттерн боли на момент осмотра (15 и более дней с ГБ в мес), «фоновая» боль
- Возможен лек. абюзус
- Психическая коморбидность (депрессия, тревога...)
- Значительная дезадаптация



Различия:

- **При ХГБН никогда не было мигренозных черт в анамнезе!**
- Нет наследственного анамнеза по ГБ
- Другие провокаторы и облегчающие факторы
- Разные типы личности пациентов



Рис. 3

При наличии у пациентов с ХМ и ХГБН **лекарственного абюзуса или ЛИГБ** дифференциальная диагностика представляет еще большие трудности. В этом случае следует помнить, что наличие в анамнезе типичных эпизодических приступов мигрени или ГБН указывает на исходный тип ГБ, а злоупотребление препаратами в течение последних месяцев или лет позволяет предположить, что трансформация эпизодической формы ГБ в хроническую произошла под влиянием абюзуса, и заподозрить ЛИГБ (Осипова В. В., 2015; Артеменко А. Р. и др., 2013; Katsarava Z. et al., 2012). Если клиническая картина соответствует

критериям как первичной цефалгии так и ЛИГБ, то следует выставить 2 диагноза, например:

1. Хроническая ГБН с дисфункцией перикраниальных мышц. ЛИГБ, связанная с избыточным приемом комбинированных анальгетиков.

2. Хроническая мигрень без ауры. ЛИГБ, связанная с избыточным приемом триптанов.

Правильная диагностика и учет факторов, приводящих к хронизации первичных цефалгий, являются необходимыми условиями дальнейшего назначения адекватного профилактического лечения.

Литература

1. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Беломестова К.В. Классификация, диагностика и лечение хронической мигрени: обзор новых данных. Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова, 2013; 11: 91–96.
2. Артеменко А.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г. с соавт. Первичные головные боли хронического течения (диагностика, клиника, терапия). Методические рекомендации № 26. Правительство Москвы, департамент здравоохранения г. Москвы, 2014; 28с.
3. Боль (практическое руководство для врачей) / Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. — М.: Издательство РАМН, 2011. — 512 с.
4. Лебедева Е. Р., Кобзева Н. Р., Гилев Д. В., Олесен Е. Факторы, связанные с развитием мигрени и головных болей напряжения в трех социальных группах // Уральский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 5–14.
5. Осипова В.В. Мигрень и головная боль напряжения // Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 424 с. (72–81 и 133–157 с.).
6. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. с соавт. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов, Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 1, 2017; Вып. 2, с. 28–42. doi: 10.17116/jnevro201711171228–42.
7. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. с соавт. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: стоящие проблемы и пути ее решения. Анналы клин. и эксперимен. неврологии. 2012; 6(2): 16–21
8. Bendtsen L., Birk S., Kasch H. et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012 // J Headache Pain. 2012. Vo1. 3 (1). P. 1–29.
9. Katsarava Z., Buse D. C., Manack A. N., Lipton R. B. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Current Pain and Headache Reports. 2012; 16(1): 86–92. doi: 10.1007/s11916–011–0233-z.
10. Lipton R. B., Serrano D., Buse D. C. et al. Improving the detection of chronic migraine: Development and validation of Identify Chronic Migraine (ID-CM). Cephalgia. 2016 Mar;36(3):203–15.
11. Bigal M. E., Lipton R. B. Modifiable risk factors for migraine progression. Headache 2006; 46: 1334–1343.
12. Mathew N., Ashina M. Acute Pharmacotherapy of Tension-Type Headaches. In: Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N. et al. The Headaches, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005. P. 727–733.

13. Silver N. Headache (chronic tension-type) // Clinical Evidence. 2007. P. 1–21.
14. Osipova V., Ayzenberg I., Amelin A. et al. The highest prevalence of CDH in Russia: why? // Cephalalgia. 2015. Vol. 35 (6S). P. 287. DOI: 10.1177/0333102415581304.
15. Pascual J. et al. Curr Pain Headache Rep 2001;5:529–36.
16. Steiner T.J., MacGregor E.A., Davies P.T.G. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication overuse headache. British Association for the Study of Headache, 3rd edn. 2007.
17. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). Cephalalgia 2018, vol 28, issue 1.

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^{1-3,*}

- ✓ **100% освобождение от приступов у каждого пятого пациента с эпизодической мигренью, по данным исследовани HALO⁴**
- ✓ **У 2/3 пациентов с эпизодической мигренью сократилось количество дней с мигренью в два и более раза^{4,**}**
- ✓ **Около половины пациентов с эпизодической мигренью достигли двукратного сокращения дней с мигренью за 1 неделю лечения^{5-8,**}**

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, уплотнение, 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) первое в России зарегистрированное анти-CGRP-моноклональное антитело. ЛП-006070 от 04.02.2020

** Согласно данным клинического исследования HALO²⁻⁵

1. Номер регистрационного одобрения 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-DOK.

ОТКРЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТИ
ДЛЯ ДОСТУПНОГО ЗДОРОВЬЯ

teva

Тева в мире

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. – один из лидеров мировой фармацевтической отрасли. Компания, штаб-квартира которой расположена в Израиле, ежедневно предлагает высококачественные, ориентированные на потребности пациента решения для 200 миллионов нуждающихся в лечении людей в 60 странах мира.

Тева является одним из ведущих мировых производителей воспроизведенных лекарственных препаратов. Продуктовый портфель компании включает более 1840 молекул и позволяет производить широкий спектр воспроизведенных лекарств практически для всех областей медицины.

Тева занимает ведущие мировые позиции в области инновационного лечения рассеянного склероза и ведет разработки других специализированных лекарственных препаратов, используемых для терапии заболеваний центральной нервной системы, включая двигательные расстройства, мигрень, боль и нейродегенеративные нарушения, а также широкий спектр препаратов для лечения респираторных заболеваний.

Объединение возможностей компании в области воспроизведенных и специализированных лекарственных препаратов позволяет Тева предлагать новые способы удовлетворения нужд пациентов, сочетая разработку лекарств с разнообразными устройствами, услугами и технологиями. Чистая выручка Teva в 2018 году составила \$18,9 млрд. Дополнительную информацию вы можете получить на сайте www.tevapharm.com.

Тева в России

Деятельность Teva в России может служить примером того, с каким вниманием и ответственностью компания относится ко всем шестидесяти рынкам, на которых она присутствует. Такое отношение является ключевой составляющей миссии Teva – предоставлять пациентам во всем мире качественную и доступную медицинскую продукцию. Teva включила российский рынок в список приоритетных для дальнейших инвестиций.

«Открывая возможности» — так звучит цель Teva. В 2020 году компания отмечает 25-летний юбилей работы на фармацевтическом рынке России. На протяжении всех этих лет Teva открывает возможности для доступа к качественным лекарствам, передовым решениям и необходимой для управления здоровьем информации. Teva выбрала инновационный путь развития, поэтому компания не ограничивает свою деятельность производством лекарственных препаратов, а помогает людям заботиться о здоровье – как собственном, так и о здоровье близких.

Начав работу в России в 1995 году, сегодня Teva является одной из крупнейших фармацевтических компаний на российском рынке с портфелем более чем из 300 продуктов.

В 2014 году в рамках реализации стратегии международных инвестиций ООО «Тева» открыла фармацевтическое предприятие в Ярославле.

В октябре 2017 года Teva представила российским потребителям свой новый корпоративный бренд. Одновременно с запуском нового бренда начал работу сайт www.teva.ru – уникальное информационно-сервисное цифровое пространство, которое обеспечивает доступ к полезной информации и удобным сервисным инструментам для управления здоровьем.

АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ МИГРЕНИ: КАК ИНТЕГРИРОВАТЬ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К CGRP И СТАНДАРТНУЮ ТЕРАПИЮ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. В. Сергеев^{1,2}

¹ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² — Центр неврологии Клиники Чайка, Москва, Россия

Мигрень является хроническим неврологическим заболеванием с эпизодическими проявлениями в виде повторяющихся обратимых приступов головной боли и сопутствующих симптомов (тошнота, рвота, фото- и фонофобия) [1]. Распространенность мигрени составляет около 15% в популяции взрослого населения [2]. В связи с высокой распространенностью, значительным нарушением качества жизни пациентов, социально-экономическими затратами, низкой эффективностью терапии, мигрень представляет серьезную проблему для здравоохранения.

В течение многих лет изучаются вопросы нейробиологии и разработки патогенетической терапии мигрени. В 1985 году L. Edvinsson и в дальнейшем P. Goadsby установили ведущее значение кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) для дилатации мозговых артерий (в первую очередь дуральных артерий), периваскулярного нейрогенного воспаления и активации тригеминальной системы [3]. Сейчас доказано, что данный нейропептид играет основную роль в развитии болевой фазы во время приступа мигрени [4].

Первоначальный подход к созданию антагонистов CGRP, как специфической терапии мигрени, не принёс успеха. Первое поколение антагонистов CGRP-рецепторов (телкагепант, олцегепант) было эффективно для купирования приступов мигрени, но клинические исследования были остановлены из-за гепатотоксичности препаратов [5]. В то же время, были продолжены исследования по разработке таргетной CGRP активной терапии. В результате была предложена концепция использования моноклональных антител (мАТ) к CGRP. Препараты данной группы (фреманезумаб, эренумаб, галканезумаб и эптинезумаб) успешно прошли все фазы клинических исследований и показали свою достоверную эффективность в отношении как эпизодической, так и хронической мигрени. При этом спектр нежелательных реакций в основном ограничен местными реакциями (гиперемия, уплотнение, боль и зуд в месте инъекции) [6].

В настоящее время с 2018 года для профилактической терапии хронической мигрени и частой эпизодической мигрени одобрены (FDA, EMA) и используются моноклональные антитела к CGRP (фреманезумаб, галканезумаб, эптинезумаб) или CGRP-рецептору (эренумаб). В феврале 2020 года МЗ РФ зарегистрированы к использованию два представителя новой патогенетической терапии мигрени: мАТ к CGRP (фреманезумаб) и мАТ к рецептору CGRP (эренумаб).

Все проведенные клинические исследования и 2 года клинической практики показали достоверную эффективность и высокую безопасность МАТ к CGRP. Появление этого нового класса препаратов приводит к изменению принятой парадигмы профилактического лечения мигрени.

Ранее для превентивной терапии использовались препараты различных фармакологических групп с разным уровнем доказательной эффективности (таб. 1).

Таблица 1. Препараты для профилактической терапии мигрени до использования МАТ к CGRP

Препарат	Суточная дозировка	Уровень доказательности
Бета-блокаторы		
Пропранолол	40–240 мг	A
Метопролол	50–200 мг	A
Блокаторы Са-каналов		
Флунаризин	10 мг	A
Антагонисты рецепторов АТ2		
Кандесартан	8–16 мг	B
Противоэпилептические препараты		
Топирамат	25–200 мг	A
Вальпроевая кислота	500–1000 мг	A
Ботулинический токсин типа А (только при хронической мигрени)	155–195 ЕД	A
Антидепрессанты		
Амитриптилин	50–150 мг	B
Венлафаксин	75–150 мг	B
Препараты разных групп		
Напроксен (короткая профилактика 4 недели)	500–1000 мг	B
	5–10 мг	B
Бисопролол	1200–1600 мг	C
Габапентин	20 мг	C
Лизиноприл	240–480 мг	C
Верапамил		

Классический подход назначения превентивной терапии был основан на принципах: начинать с низких дозировок, постепенного титрования увеличения дозы и ожидания терапевтического эффекта (4–6 недель) [7].

Длительный подбор эффективных дозировок, развитие НЛР при повышении доз препаратов, низкий комплаенс пациентов к использованию противосудорожных средств и антидепрессантов приводил к тому, что всего около 20% пациентов продолжали прием терапии через 12 месяцев [8].

Большая часть МАТ CGRP (фреманезумаб, эренумаб и галканезумаб) вводится подкожно 1 раз в месяц. Эпигинезумаб предназначен для внутривенного

введения. При этом не требуется титрование дозировки. Применение фрема-незумаба возможно по двум схемам: 225 мг подкожно 1 раз в месяц или 675 мг подкожно 1 раз в 3 месяца. Для оценки эффективности необходимо минимум 3 месяца лечения. В настоящее время, длительность профилактической терапии рассматривается в интервале 6–12 месяцев.

При использовании МАТ к CGRP отмечается высокая скорость наступления терапевтического эффекта. Часть пациентов отмечается достоверное снижение частоты приступов уже через неделю после первого введения.

Имеющиеся данные клинических исследований и анализ клинического применения показали, что МАТ к CGRP.

1. Эффективны, как при эпизодической, так и хронической мигрени.
2. Могут быть эффективны при неудачном опыте предшествующего лечения.
3. Обладают быстрой скоростью наступления терапевтического действия.
4. Сохраняют терапевтический эффект при длительном использовании (сохранение эффективности через год после начала терапии).
5. Имеют высокий уровень безопасности [10].

При тяжелом рефрактерном течении мигрени возможно сочетанное использование классической терапии, в т.ч. ботулинического токсина типа А и МАТ к CGRP.

Европейская федерация головной боли в 2019 году выпустила клиническое руководство по использованию МАТ к CGRP в неврологической практике. Основные практические рекомендации [10].

- Когда следует использовать терапию МАТ к CGRP? (частая эпизодическая мигрень, хроническая мигрень).
- Когда использовать комбинированную терапию? (хроническая мигрень, головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков).
- Длительность курса терапии 6–12 месяцев.
- Возможно использование МАТ к CGRP при головной боли, связанной с избыточным приемом анальгетиков? (Да, возможно. Как до, так и после отмены abused препарата).
- Не рекомендовано использование МАТ к CGRP при беременности, грудном вскармливании, алкоголизме, наркомании, тяжелых психических расстройствах, кардио- и цереброваскулярной патологии.

Таким образом, данные клинических и 2 года практического применения показывают, что моноклональные антитела к CGRP являются высокоэффективной и безопасной терапией хронической и частой эпизодической мигрени, в том числе в случаях устойчивых к ранее проводимому лечению [9].

В настоящее время, в том числе в РФ, мы можем использовать новую патогенетическую терапию мигрени, как самостоятельно, так, в тяжелых случаях, в комбинации, с обычным профилактическим лечением.

Литература

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia* 2018, vol 28, issue 1.
2. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010,11:289–299
3. Edvinsson L. Functional role of perivascular peptides in the control of cerebral circulation. *Trends Neurosci*. 1985;8:126–131.
4. Edvinsson L. The trigeminovascular pathway: role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *Headache* 2017; 57:47–55.
5. Edvinsson, L. Novel migraine therapy with calcitonin gene-regulated peptide receptor antagonists. *Expert Opin. Ther. Targets* 11, 1179–1188 (2007).
6. Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*. 2019 Mar;39(3):445–458.
7. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. с соавт. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов, *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*, 1, 2017; Вып. 2, с. 28–42. doi: 10.17116/jnevro20171171228–42.
8. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 478–488
9. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, Mueller M, Ahn AH, Schwartz YC, Grozinski-Wolff M, Janka L, Ashina M. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019 Sep 21;394(10203):1030–1040.
10. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, Martelletti P. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019 Jan 16;20(1):6.

СПИПРАЗА СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ И СТАБИЛИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СМА³

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:** Спинараза. **МНН:** нусинерсен. **Лекарственная форма:** раствор для интратекального введения. **Фармакотерапевтическая группа:** Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы. **Показания к применению:** Препарат Спинараза показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ. **Меры предосторожности при применении:** Процедура лумбальной пункции сопровождается риском возникновения нежелательных реакций, таких как, головная боль, боль в спине, рвота. Могут быть использованы визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спинараза пациентам со сколиозом. При наличии клинических показаний, рекомендуется выполнять лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателя свертываемости крови перед введением препарата Спинараза. 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 неизвестны. **Способ применения и дозы:** Препарат Спинараза предназначен для интратекального введения. Рекомендованная доза составляет 12 мг (5 мл). Следует начинать терапию препаратом Спинараза 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 Спинараза 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 Спинараза 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 прокалывают 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 Спинараза 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 Спинараза, в особенности в более ранних возрастных группах и у пациентов со сколиозом. 8. Перед введением препарата Спинараза рекомендуется извлечь объем ССЖ, эквивалентный вводимому объему препарата Спинараза. 9. Препарат Спинараза 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 лумбальной пункцией, зарегистрированные в исследованиях CS4 (поздняя манифестация СМА), наблюдавшиеся с частотой как минимум на 5% выше у пациентов, получавших препарат Спинараза, 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 рекламации, 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 иллюстраций и отражают результаты, достигнутые у конкретных пациентов. Индивидуальные результаты могут отличаться.

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

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спинараза РУ № ЛП-005730 от 28.02.2020.
2. CH & Full Year 2019 Biogen 2020, poster <https://investors.biogen.com/static-files/cc31eed8-8862-4bec-a63f-77c0f06e15a1>
3. Hagleracker T, et al. Nusinersen in Adults With Spinal Muscular Atrophy: A Non-Interventional, Multicentre, Observational Cohort Study. *Lancet* 2020;4:317-25.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников
Дата выпуска: октябрь 2020

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

МИОПАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ

Н. Л. Печатникова

ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ,
Москва, Россия

Болезнь Помпе, также известная как недостаточность кислой мальтазы или гликогеноз II типа (GSD-II) — редкое, прогрессирующее полиорганное инвалидирующее нейромышечное заболевание с частым летальным исходом. Оно является результатом недостаточности лизосомального фермента — кислой α -глюкозидазы (GAA), который ответственен за гидролиз гликогена до глюкозы (Hirschhorn R. et al., 2008). У пациентов с болезнью Помпе, недостаточность GAA приводит к патологическому накоплению лизосомального гликогена, приводящему к прогрессирующей дегенерации скелетной и дыхательной мускулатуры и миокарда.

Болезнь Помпе была впервые описана в 1932 году голландским патологоанатомом Иоганном К. Помпе (Johannes C. Pompe), описавшим грудного ребенка в возрасте семи месяцев, внезапно умершего от гипертрофии сердца (Pompe J. C., 1932). Однако патологоанатомическая основа этого заболевания — избыточное накопление гликогена не была распознана до 1953 г. (Cori G. T., 1953), и была описана только после описания лизосом (de Duve C. et al., 1955). В 1963 г. Г. Дж. Херс (H. G. Hers) описал патофизиологию болезни Помпе, связав ее причину с наследственным дефицитом GAA в лизосоме (Hers H. G., 1963). Позднее заболевание диагностировали у взрослых пациентов, у которых оно проявлялось в основном в виде поражения скелетной мускулатуры, вызванного дефицитом GAA (Engel A. G. et al, 1968; Zellweger H. et al., 1965; Hudgson P. et al., 1968).

Данные о частоте болезни Помпе среди населения сильно варьируют, оценки частоты различаются для разных клинических форм и разных этнических групп (Hirschhorn R., 2008; Raben N., 2008). Программы постнатального скрининга на наличие лизосомных болезней накопления, начатые в Тайване, Австрии и некоторых штатах США, позволяют говорить о варьировании частоты заболеваемости младенческой формой болезни Помпе от 1 на 33 333 до 1 на 138000 среди населения Тайваня и Голландии, соответственно (Ausems M., 1999). Исходя из частоты носителей трех распространенных мутаций, предполагаемая частота заболевания Помпе с поздним началом составляет 1 на 57000 (Martiniuk F., 1998). Исследование этнически разнообразного населения Нью-Йорка показало, что частота обеих форм болезни может достигать в 1 случай на 40000 человек (Martiniuk F., 1998). Наглядно представить распространённость можно, сравнив её с частотой других миопатий: болезнь Дюшена 1 на 3300 человек, немалиновая миопатия 2 на 100000 человек, конечностно-поясная дистрофия 5 на 100000 человек (Cardamone M., 2008).

Полагают, что степень накопления гликогена в лизосомах, отмечаемая у пациентов с болезнью Помпе, связана с остаточным количеством активной GAA (Kishnani P.S., 2006). Соответственно, тяжесть и скорость прогрессирования заболевания также будут зависеть от степени недостатка фермента, когда меньшее количество остаточной GAA обычно связывают с более ранним возникновением симптомов и более быстрым течением заболевания (Hirschhorn R. et al., 2001; Raben N., 2008; Ausems M., 1999). Как правило, у пациентов грудного возраста (до 1 года) отмечается незначительная остаточная активность GAA (< 1%) или активность фермента полностью отсутствует, и поэтому может отмечаться значительное повышение содержания гликогена в скелетной мускулатуре (Hirschhorn R. et al., 2001; Martiniuk F., 1998). Накопление гликогена также отмечается в сердце, что приводит к выраженной кардиомегалии, и в других тканях, в том числе, в печени и почках (Hirschhorn R. et al., 2001). В результате этого у грудных детей с болезнью Помпе отмечается постоянный, тяжелый и быстро прогрессирующий клинический фенотип заболевания (Kishnani P.S., 2006). У детей и взрослых пациентов с болезнью Помпе, активность GAA варьирует от очень низкой до умеренной (от 1% до 30%) (van der Ploeg A. T., 2008) и накопление гликогена поражает в основном скелетную мускулатуру конечностей и дыхательную мускулатуру (Kishnani P.S. et al., 2006). Более высокий остаточный уровень активности GAA у детей и взрослых пациентов с болезнью Помпе по сравнению с грудными детьми, как правило, обуславливает менее быстрый и более изменчивый фенотип заболевания в этой популяции (van der Ploeg A. T. et al., 2008).

Эффекты накопления гликогена у пациентов с болезнью Помпе наиболее выражены в мышечной ткани, в которой повышенная концентрация гликогена вызывает патологическое изменение и гибель мышечных волокон (Thurberg B. L. et al., 2006). Хотя точный процесс, посредством которого это происходит остается неизвестным, с течением времени у пациентов с болезнью Помпе отмечается прогрессирующее и необратимое мышечное поражение и, в конечном итоге, — утрата функции мышцы (Hirschhorn R. et al., 2001). В одной из концепций предполагается, что в начале прогрессирования заболевания, когда клинические симптомы, как правило, не проявляются, мышечные клетки содержат небольшие, заполненные гликогеном лизосомы, размер и количество которых увеличивается с течением времени (Umapathysivam K. et al., 2005). По мере прогрессирования заболевания повышается уровень гликогена в лизосомах и органеллы увеличиваются в объеме до тех пор, пока они не начнут выделять гликоген в цитоплазму миоцита. В этот момент клинические признаки дисфункции мышцы могут быть очевидными. Продолжение накопления гликогена в конечном итоге приводит к разрыву лизосом, выделению еще большего количества гликогена в цитоплазму, вызывая дальнейшее поражение мышечных волокон и аутофагию (Thurberg B. L. et al., 2006). Конечным результатом является тяжелое мышечное повреждение, в том числе утрата мышечных волокон и нарушение функции мышцы.

Болезнь Помпе проявляется в виде широкого спектра клинических фенотипов с различной скоростью прогрессирования, возникновения симптомов, степенью поражения органов и тяжестью. В целом, возраст появления симптомов и выраженность недостаточности GAA коррелируют с тяжестью заболевания (Hirschhorn R. et al., 2001; Umaphysivam K. et al., 2005). У грудных детей с болезнью Помпе отмечается быстропрогрессирующее течение заболевания, характеризующееся гипертрофической кардиомиопатией, мышечной слабостью и гипотонией (van der Ploeg A. T. et al., 2008; van den Hout H. M. et al., 2003). Эти пациенты обычно погибают от легочно-сердечной недостаточности до достижения возраста одного года. В отличие от детей, у взрослых болезнь Помпе проявляется и прогрессирует менее быстро и характеризуется большей клинической вариабельностью. У этих пациентов возникают клинические проявления выраженной мышечной слабости, которая часто приводит к потребности в поддержке дыхания с помощью искусственной вентиляции легких, зависимости от кресла-коляски и часто к преждевременной смерти (Muller-Felber W. et al. 2007; Hagemans M. L. et al. 2005, 2006). Эта гетерогенность клинических проявлений, наряду с выраженным совпадением с симптомами других нейромышечных заболеваний, затрудняет диагностику болезни Помпе, однако прогрессирующий характер заболевания требует ранней диагностики для того, чтобы предупредить развитие необратимых мышечных поражений (van der Beek N. A. et al., 2009). Соответственно, болезнь Помпе следует рассматривать как отдельную нозологическую форму при проведении дифференциальной диагностики у всех лиц с клиническими проявлениями слабости мышц пояса верхних и нижних конечностей, а также нарушением функции дыхания в 30% случаев (Mellies U. et al., 2009; Pellegrini N. et al., 2005).

Хотя клиническая картина инфантильной формы болезни Помпе обычно однородна, клиническая картина болезни Помпе с поздним началом заметно варьирует, что затрудняет постановку точного и своевременного диагноза. Выраженная клиническая гетерогенность, отмечаемая при болезни Помпе, объясняется более чем 500 мутациями гена GAA, наследуемыми по аутосомно-рецессивному типу (Peruzzo P. et al., 2019). Дифференциальная диагностика для пациента с поздней формой болезни Помпе включает широкий спектр миопатий, а также расстройств двигательного нейрона и нервно-мышечных соединений — таблица 1 (Kishnani P. S. et al., 2006). Ранние проявления болезни Помпе могут включать в себя мышечную слабость, мышечные боли, мышечные спазмы, генерализованную усталость и симптомы дыхательной недостаточности (Thurberg B. L. et al., 2006; Umaphysivam K. et al., 2005).

Таблица 1. Дифференциальный диагноз болезни Помпе с поздним началом

Дистрофии	• Поясно-конечностные мышечные дистрофии
	• Дистрофинопатии (мышечная дистрофия Дюшенна и Беккера)
	• Миофибриллярная миопатия
	• Миотоническая дистрофия 2 типа
	• Скапулоперонеальные синдромы
	• Болезнь Данона
	• Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия
Воспалительные миопатии	• Полимиозит
	• Миозит с телами включения
Врожденные миопатии	• Немалиновая миопатия
	• Миопатия центрального стержня
	• Центронуклеарная миопатия
	• Гиалиновая миопатия
	• И другие врождённые миопатии
Метаболические миопатии	• Болезнь Андерсена
	• Болезнь МакАрдла (позднее начало)
	• Митохондриальная миопатия
	• Миопатии липидного обмена
Болезни мотонейрона	• Спинальная мышечная атрофия III и IV тип
	• Болезнь Кеннеди
	• Боковой амиотрофический склероз
Нарушения нервно-мышечного соединения	• Миастения Гравис
	• Врожденные миастенические синдромы
	• Синдром Ламберта — Итона

Наибольшее внимание при дифференциальной диагностике и скрининге на наличие болезни Помпе с поздним началом должно уделяться в первую очередь миопатиям, доля неверных диагнозов для таких пациентов может составлять до 18% (Hobson-Webb L.D. et al., 2012). Распространённость болезни Помпе среди генетически неверифицированных миопатий стала известна благодаря массовым скринингам пациентов на активность фермента α -глюкозидазы методом сухой капли крови и может составлять до 8% (Preisler N. et al., 2013). Такая высокая частота ошибок в диагнозе объясняется схожестью симптомов у этих групп заболеваний. Среди схожих с миопатиями симптомов для болезни Помпе с поздним началом наиболее характерны: слабость мышц плечевого пояса — встречается у 54% пациентов, слабость мышц тазового пояса у 76%, миалгия у 65%, мышечные судороги у 45% (Golsari A. et al., 2018). Исключить ошибку при дифференциальной диагностике позволяет своевременное исключение диагноза болезнь Помпе методом сухого пятна крови (Okumiya T. et al., 2006).

Распределение и степень мышечной слабости варьирует в зависимости от тяжести заболевания, при этом слабость проявляется преимущественно в проксимальных отделах конечностей, особенно сильно поражаются нижние конечности. Слабость обычно симметрична, но не сбалансирована между суставами. Слабость мышц приводит к нарушению легочной и дыхательной функции, а также влияет на моторную функцию полости рта при кормлении (Kishnani P.S. et al., 2006). При осмотре пациента с подозрением на болезнь Помпе необходимо обратить внимание на снижение силы проксимальных отделов конечностей, наличие признаков Тренделенбурга при ходьбе (таз раскачивается из стороны в сторону, противоположную опорной ноге из-за слабости отводящих мышц бедра), изменения положения тела во время походки, использование приёмов Говерса при вставании (помощь руками при поднимании собственного корпуса из положения сидя из-за недостатка мышечной силы бедер) и трудности с подъемом по лестнице. Первоначальная клиническая картина у пациентов с поздней формой болезни Помпе часто включает нарушение двигательной функции, которую трудно диагностировать из-за того, что она схожа с множеством других нервно-мышечных нарушений. Нарушение походки у пациентов с поздней формой болезни Помпе также характеризуется добавляющимся поясничным гиперлордозом. Нарушения включают в себя снижение скорости ходьбы, короткую длину шага, а также удлиненную фазу и время стойки с равномерным распределением веса на обеих ногах. Эти признаки связаны с повышенным риском падений и спотыканий, жалобами на усталость. Первичные мышечные проявления включают поражение бедренного пояса / проксимальной мускулатуры нижних конечностей, дыхательных мышц и мускулатуры корпуса, включая параспинальные мышцы и брюшной пресс. Эта триада наблюдается примерно у 80% людей с диагнозом болезнь Помпе с поздним началом. Что касается поражения мышц брюшного пресса, у людей с поздней формой болезни Помпе иногда может наблюдаться признак Бивора, который

представляет собой ненормальное движение пупка вверх при попытке поднять голову из положения лежа на спине из-за паралича нижней части брюшной мышцы прямой кишки (Chan et al. 2017).

Ещё одной характерной чертой болезни Помпе с поздним началом является птоз, как правило асимметричный. Однако в исследовании S. Ravaglia и соавт. (2010) сообщалось об одном из 28 пациентов с поздней формой болезни, у которого был выявлен случай тяжелого двустороннего птоза (Ravaglia S. et al., 2010). Офтальмоплегия и паралич мышц глаза, характерные для других нервно-мышечных расстройств, включающих миастению и митохондриальные миопатии, практически не встречаются у пациентов с болезнью Помпе и являются скорее исключением. Хотя гликоген повсеместно распространен в организме, его накопление в хрусталике и сетчатке не приводит к офтальмологическим нарушениям. Птоз и офтальмоплегия в некоторых случаях могут являться достаточными основаниями чтобы заподозрить болезнь Помпе (Kishnani P. S. et al., 2006).

Что касается респираторных нарушений, данные о нарушении легочной функции известны для пациентов возрастом более 5 лет и проявлением симптомов болезни Помпе длящимися более 12 месяцев. Основываясь на средних значениях, снижение ФЖЕЛ и ОФВ1 в процентах от вертикального положения до положения лежа на спине составляет 14% и 15% соответственно. Это характерный симптом болезни Помпе, который указывает на диафрагмальную слабость. Но в целом измерения обоих параметров варьировались в широких пределах: от 3% до 123% от прогнозируемой нормы (Mellies U. et al., 2001).

Также в дифференциальной диагностике важно исключить болезнь Помпе при подозрении на спинальные мышечные атрофии (СМА) — группы наследственных заболеваний, характеризующихся поражением скелетных мышц из-за прогрессирующей дегенерации нейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер ствола головного мозга. Клинической картине поздней формы болезни Помпа соответствует СМА III и IV типов (Kishnani P. S. et al., 2006):

Спинальная амиотрофия III типа (болезнь Кугельберга — Веландер) обычно проявляется в возрасте между 15 месяцами и 19 годами. Характерно медленное прогрессирование болезни, продолжительность жизни часто не отличается от нормальной. Симметричная слабость и атрофии, начинаясь с четырехглавой мышцы бедра и сгибателей бедра, постепенно распространяются дистальнее, становясь наиболее выраженными на голенях. Позже поражаются руки. Продолжительность жизни зависит от развития дыхательных осложнений (Lunn M. et al., 2008).

Спинальная амиотрофия IV типа может наследоваться по рецессивному, доминантному или X-сцепленному типу; с дебютом в зрелом возрасте (30–60 лет) и медленно прогрессирующей слабостью и атрофией в основном проксимальных мышц. Симптомы — мышечная слабость, сколиоз и тремор. Кроме того,

развиваются контрактуры суставов (ограничения подвижности в суставах) и нарушения метаболизма (Lunn M. et al., 2008).

Большой временной интервал между появлением признаков и симптомов и постановкой диагноза болезнь Помпе характерен для подавляющего большинства пациентов при любых проявлениях болезни. Средний диагностический разрыв для пациентов с поздней формой болезни Помпе составляет 12,6 лет (от 0,0 лет до 60 лет). Наименьшая задержка в диагностике наблюдается у пациентов, для которых первыми симптомами оказываются выраженная мышечная слабость либо нарушения дыхания (Kishnani et al., 2013).

На сегодняшний день имеются минимально инвазивные исследования крови, позволяющие быстро и точно установить снижение уровня или отсутствие активности GAA методом сухой капли крови (DBS), смешанных лейкоцитов и лимфоцитов, и вовремя поставить правильный диагноз, либо исключить болезнь Помпе (Okumiya T. et al., 2006; Jack R. M. et al., 2006; Li Y. et al., 2004; Chamoles N. A. et al., 2004; Zhang H. et al., 2006). Эти экономически эффективные флюорометрические анализы включают ингибиторы ферментов, такие как акарбоза, которая нейтрализует активность глюкоамилазы мальтазы, тем самым минимизируя количество ложноотрицательных результатов (Okumiya T. et al., 2006; Meikle P. J. et al., 2006; Chien Y. H. et al., 2009). В частности, методика DBS подтвердила полезность при скрининге новорожденных и тестировании популяций высокого риска, включая пациентов со слабостью мышц плечевого и тазового пояса, недостаточностью функции дыхания мышечного происхождения, а также родственников пациентов с этим заболеванием (Okumiya T. et al., 2006).

Таким образом определение частичного или полного дефицита активности фермента GAA является золотым стандартом в диагностике лизосомных болезней накопления. А анализы активности фермента GAA методом сухой капли крови являются надежными и высоко чувствительными. Анализы крови также должны быть использованы в начале диагностического пути в качестве инструмента скрининга при подозрении на болезнь Помпе. Окончательным подтверждением диагноза является сочетание признаков дефицита активности фермента GAA и патогенных мутаций в обоих вариантах гена GAA при секвенировании (Kishnani P. S. et al., 2006).

Поскольку с 2006 года для пациентов с болезнью Помпе появилось патогенетическое лечение в виде ферментозаместительной терапии, которая может способствовать стабилизации или улучшению состояния здоровья с точки зрения двигательных функций и избегания вторичных осложнений, важность правильной диагностики болезни Помпе значительно возросла (van der Ploeg A. T. et al., 2010; Toscano A. et al., 2013). Кроме того, было доказано, что чувствительность к ферментозаместительной терапии оказывается ниже на поздних стадиях заболевания, поэтому ранняя диагностика имеет большое прогностическое значение (Close S. et al., 2010).

Литература

1. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009; 40:149–160.
2. Ausems MGEM, Lochman P, van Diggelen OP, Ploos van Amstel HK, Reuser AJJ, Wokke JHJ. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology* 1999;52:851–853.
3. Ausems MGEM, Verbiest J, Hermans MMP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999;7: 713–716.
4. Cardamone, M., Darras, B.T., & Ryan, M.M. (2008, April). Inherited myopathies and muscular dystrophies. In *Seminars in neurology* (Vol. 28, No. 02, pp. 250–259). © Thieme Medical Publishers.
5. Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2004; 347:97–102.
6. Chan, J., Desai, A.K., Kazi, Z.B., Corey, K., Austin, S., Hobson-Webb, L.D., ... & Kishnani, P.S. (2017). The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Molecular genetics and metabolism*, 120(3), 163–172.
7. Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Huang AC, Wu MH, Huang PH, Tsai FJ, Chen YT, Hwu WL. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 2009; 124: e1116-e1125.
8. Cori GT. Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen storage disease. *Harvey Lect* 1952–1953; 48:145–171.
9. de Duve C, Pressman BC, Gianetto R, Wattiaux R, Appelmans F. Tissue fractionation studies. 6. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. *Biochem J* 1955; 60:604–617.
10. Engel AG, Dale AJ. Autophagic glycogenesis of late onset with mitochondrial abnormalities: light and electron microscopic observations. *Mayo Clin Proc* 1968; 43:233–279.
11. Golsari A, Nasimzadah A, Thomalla G, Keller S, Gerloff C, Magnus T. Prevalence of adult Pompe disease in patients with proximal myopathic syndrome and undiagnosed muscle biopsy. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):257–261.
12. Hagemans ML, Hop WJ, van Doorn PA, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology* 2006; 66:581–583.

13. Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005; 64:2139–2141.
14. Hagemans ML, Winkel LP, van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128:671–677.
15. Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963; 86:11–16.
16. Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: acid a-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, editors. *The online metabolic and molecular bases of inherited disease*, chap. 135. Scriver's OMMBID Website. <http://www.ommbid.com/>. Accessed January 23, 2008.
17. Hobson-Webb LD, Kishnani PS. How common is misdiagnosis in late-onset Pompe disease?. *Muscle Nerve*. 2012;45(2):301–302.
18. Hudgson P, Gardner-Medwin D, Worsfold M, Pennington RJ, Walton JN. Adult myopathy from glycogen storage disease due to acid maltase deficiency. *Brain* 1968; 91:435–462.
19. Jack RM, Gordon C, Scott CR, Kishnani PS, Bali D. The use of acarbose inhibition in the measurement of acid alpha-glucosidase activity in blood lymphocytes for the diagnosis of Pompe disease. *Genet Med* 2006; 8:307–312.
20. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148:671–676.
21. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Patterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tiff CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8:267–288.
22. Kishnani, PS, Amartino, H.M., Lindberg, C., Miller, T.M., Wilson, A., Keutzer, J., & Pompe Registry Boards of Advisors. (2013). Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161(10), 2431–2443.
23. Li Y, Scott CR, Chamoles NA, Ghavami A, Pinto BM, Turecek F, Gelb MH. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. *Clin Chem* 2004; 50:1785–1796.
24. Lunn, M.R., & Wang, C. H. (2008). Spinal muscular atrophy. *The Lancet*, 371(9630), 2120–2133.
25. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and

- estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet* 1998;79:69–72.
26. Meikle PJ, Grasby DJ, Dean CJ, Lang DL, Bockmann M, Whittle AM, Fietz MJ, Simonsen H, Fuller M, Brooks DA, Hopwood JJ. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Mol Genet Metab* 2006; 88:307–314.
 27. Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med* 2009; 103:477–484.
 28. Mellies, U., Ragette, R., Schwake, C., Baethmann, M., Voit, T., & Teschler, H. (2001). Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology*, 57(7), 1290–1295.
 29. Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-Weigel B, Lochmuller H, Schoser B. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007; 17:698–706.
 30. Okumiya T, Keulemans JL, Kroos MA, Van der Beek NM, Boer MA, Takeuchi H, Van Diggelen OP, Reuser AJ. A new diagnostic assay for glycogen storage disease type II in mixed leukocytes. *Mol Genet Metab* 2006; 88:22–28.
 31. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, Raphael JC, Lofaso F. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J* 2005; 26:1024–1031.
 32. Peruzzo P, Pavan E, Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. *Ann Transl Med*. 2019;7(13):278.
 33. Pompe J-C. Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneskd* 1932; 1932:304
 34. Preisler N, Lukacs Z, Vinge L et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab* 2013;110:287–9.
 35. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid α -glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med* 2002; 2:145–166. Chien YH, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Lee NC, Huang AC, et al. Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan Screening Program. *Pediatrics* 2008;122: e39–45.
 36. Ravaglia, S., Pichiecchio, A., Ponzio, M., Danesino, C., Garaghani, K. S., Poloni, G. U., ... & Ceroni, M. (2010). Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: temporal and spatial pattern of mass vs. strength response. *Journal of inherited metabolic disease*, 33(6), 737–745.
 37. Thurberg BL, Lynch MC, Vaccaro C, Afonso K, Tsai AC, Bossen E, Kishnani PS, O'Callaghan M. Characterization of pre- and post-treatment pathology

- after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Lab Invest* 2006; 86:1208–1220.
38. Toscano, A., Montagnese, F., & Musumeci, O. (2013). Early is better? A new algorithm for early diagnosis in late onset Pompe disease (LOPD). *Acta Myologica*, 32(2), 78.
 39. Umapathysivam K, Hopwood JJ, Meikle PJ. Correlation of acid alpha-glucosidase and glycogen content in skin fibroblasts with age of onset in Pompe disease. *Clin Chim Acta* 2005; 361:191–198.
 40. van den Hout HM, Hop W, Van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, Bakker HD, Loonen MC, De Klerk JB, Reuser AJ, van der Ploeg AT. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003; 112:332–340.
 41. van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, Hop WC, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Wokke JH. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2009; 19:113–117.
 42. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008; 372:1342–1353.
 43. Van der Ploeg, A.T., Clemens, P.R., Corzo, D., Escolar, D.M., Florence, J., Groeneveld, G.J., & Lange, D.J. (2010). A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *New England Journal of Medicine*, 362(15), 1396–1406
 44. Zellweger H, Brown BI, McCormick WF, Tu JB. A mild form of muscular glycogenosis in two brothers with alpha-1, 4-glucosidase deficiency. *Ann Paediatr* 1965; 205:413–437.
 45. Zhang H, Kallwass H, Young SP, Carr C, Dai J, Kishnani PS, Millington DS, Keutzer J, Chen YT, Bali D. Comparison of maltose and acarbose as inhibitors of maltase-glucoamylase activity in assaying acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots for the diagnosis of infantile Pompe disease. *Genet Med* 2006; 8:302–306.

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



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., Karasides 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

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ХИРУРГИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Д. Л. Пасхин, Д. С. Смирнов, С. А. Асратян, В. В. Пак, С. Н. Шурыгин
ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

На сегодняшний день хирургия периферической нервной системы переживает определенный ренессанс. Накопленные знания и компетенции в этой области способствовали разработке новых типов вмешательств при заболеваниях и травмах, которые до этого считались неоперабельными. Доступность микрохирургического инструментария, использование современного шовного материала, операционного микроскопа и эндоскопии, применение хирургами приемов микрохирургической техники, как стандарта, позволило повысить качество оперативного вмешательства. Последние достижения в области анатомии и физиологии периферических нервов, рутинное использование нейрофизиологического мониторинга во время операций изменило уровень глубины работы хирурга с нервом с невралного до фасцикулярного.

ГБУЗ ГКБ им В. М. Буянова ДЗМ следует мировому тренду и расширяет объем и спектр хирургических вмешательств на периферических нервах. Так, если в 2016 году выполнено всего 4 операции на нервах, то в 2019 году их количество составило около 60.

В этой статье мы хотели бы поделиться опытом и обозначить, на наш взгляд, наиболее важные современные тенденции в хирургии периферических нервов.

Использование эндоскопической техники

Открытый метод невролиза периферических нервов предполагает протяженное их выделение, которое сопровождается значительным повреждением тканей, усугублением рубцово-спаечного процесса и рецидивированием компрессии. Представляется, что применение гидропрепаровки тканей и эндоскопической техники сможет снизить травматичность таких вмешательств.

Большинство исследований в мире посвящено использованию эндоскопической техники при лечении синдрома карпального (15) и кубитального канала (16). Отдельные работы описывают эндоскопические вмешательства на плечевом сплетении (14) и седалищном нерве (11). Приведем некоторые выводы, которые прослеживаются в большинстве работ.

А. Eroğlu и соавт. (2018), проанализировав 23 случая, указывают на более низкий процент рецидивов симптомов невропатии срединного нерва у пациентов, оперированных по поводу синдрома карпального канала эндоскопическим способом. Частота рецидивов при использовании эндоскопической техники составила 17,4% против 30,4% при операции открытым способом (4). В большинстве исследований основными преимуществами эндоскопии указываются ранняя активизация пациента, снижение интенсивности послеоперационного

болевого синдрома и срока нетрудоспособности. Преимуществами эндоскопии при синдроме кубитального канала является отсутствие риска повреждения медиального кожного нерва предплечья. При ревизионных вмешательствах предпочтительно использовать открытую технику (13, 15).

В ГБУЗ ГКБ им В. М. Буянова ДЗМ с применением эндоскопической ассистенции (endoscopically assisted) нами оперировано 20 пациентов с компрессионными невропатиями (9 — синдром карпального канала, 5 — фибулярного канала, 3 — кубитального канала, 3 — компрессия седалищного нерва на уровне вертлужной впадины). Во всех случаях выполнялся малый косметический кожный разрез в проекции нерва (от 2 до 5 см) и его выделение в пределах раны. Рабочее пространство создавалось за счет подкожного, подфасциального или подмышечного туннелирования из раны, что обеспечивало сохранение тканей и кожных чувствительных веточек. Декомпрессия нервов выполнялась под прямым эндоскопическим контролем микрохирургическими инструментами.

Полностью эндоскопически (full-endoscopic) оперировано 4 пациента с посттравматическими невропатиями (с повреждением подмышечного нерва — 2, седалищного — 2). Операция проводилась через два порта (рабочий и под оптику), рабочее пространство создавалось за счёт гидропрепаровки тканей путем нагнетания физиологического раствора помпой. Из рабочих инструментов применялись шейвер, артроскопический аблятор и лопатка.

Во всех случаях удалось выполнить декомпрессию, наружный и внутренний невролиз нерва в необходимом объеме. Эндоскопическая техника позволила визуализировать и сохранить во время операции все ветви нерва и сосудистые образования. У всех пациентов достигнут необходимый клинический эффект уже в раннем послеоперационном периоде. Малый размер хирургического доступа привел к снижению интенсивности болевого синдрома после вмешательства, потребности в анальгетиках и ранней активизации пациентов без иммобилизации конечности. Осложнений не наблюдалось.

Наш первый опыт показывает, что эндоскопическая техника позволяет качественно, малоинвазивно и в полном объеме выполнить наружный и внутренний невролиз периферического нерва.

Расширение показаний к невротизации и их новые виды

«Золотым» стандартом при повреждении нерва считаются операции невролиза и нейрорафии (шов нерва конец-в-конец). Однако полноценное восстановление функции конечности после шва нерва в проксимальном его отрезке встречается редко. Так при физиологической скорости прорастания аксонов в 1 мм в сутки ренервацию мышц следует ожидать в среднем через 24 месяца. За это время скелетные мышцы атрофируются и замещаются фиброзной тканью. В таких случаях ожидаемые сроки восстановления функции не должны превышать 6 месяцев. При операции невротизации мы создаем невральные анастомозы

между здоровым нервом-донором и поврежденным нервом-реципиентом как можно ближе к мышце мишени, тем самым сокращая путь и время прорастания аксонов (10).

Позвольте привести клинический пример. Пациент А., 47 лет, поступил в НХО 06.02.18 с жалобами на ограничение движений в плечевом суставе справа, онемение в дельтовидной области. Из анамнеза известно, что в результате падения на лестнице получил перелом хирургической шейки плечевой кости. Сразу после травмы появились вышеуказанные жалобы. ЭНМГ — выраженное аксональное повреждение подмышечного нерва справа (аксонотмезис). УЗИ подмышечного нерва — внутривольная неврома подмышечного нерва на 2 см дистальнее головки плечевой кости. В клинической картине симптомы невропатии подмышечного нерва. Ввиду отсутствия эффекта от консервативного лечения, низких шансов на спонтанное излечение, анатомической недоступности области повреждения, прогрессирование атрофии дельтовидной мышцы с формированием гравитационного подвывиха головки плечевой кости 09.02.18 выполнена операция — невротизация подмышечного нерва ветвями лучевого нерва справа с нейрофизиологическим мониторингом: создание анастомоза между двигательными ветвями подмышечного нерва и двигательной ветвью медиальной головки трехглавой мышцы плеча конец-в-конец, анастомоза между верхним латеральным кожным нервом плеча и чувствительной фасцикулой лучевого нерва конец-в-бок. Рана зажила первичным натяжением, выписан в удовлетворительном состоянии. При контрольном осмотре через 6 месяцев при ЭНМГ получены моторные ответы.

Операцию невротизации мы также выполняем пациентам, у которых отсутствует восстановление функции конечности после невролиза или шва нерва. Ранее такие пациенты считались неоперабельными или им проводились сложные и многоэтапные ортопедические вмешательства. Сейчас по отношению к таким больным мы придерживаемся следующего алгоритма. Период консервативной терапии составляет 3–4 месяца. По истечению этого срока при отсутствии признаков реиннервации (симптом Тинеля, данные ЭНМГ) проводится формирование невралных микроанастомозов. Подобной тактики придерживаются и другие авторы (12).

В нашей клинической практике мы начали применять такой редко используемый хирургами вид невралного микроанастомоза как конец-в-бок. В настоящее время при невротизации конец-в-бок рассматриваются несколько вариантов реиннервации: контаминация, коллатеральный спрутинг и терминальный регенерирующий спрутинг (1).

При контаминации происходит реиннервация нерва реципиента соседним нервом по эпиневирию нерва донора. Коллатеральный спрутинг заключается в формировании и прорастании боковых ветвей аксонов нерва донора к аксонам нерва реципиента. При последнем варианте, терминальном регенерирующем

спрутинге, поврежденные аксоны нерва донора прорастают непосредственно в аксоны дистальной части нерва реципиента (1).

Данный вид микроанастомоза мы используем в качестве дополнительной невротизации при парезе скелетной мышцы и при восстановлении функции чувствительного нерва.

В целом, за последние два десятилетия произошел сдвиг парадигмы в хирургическом восстановлении нерва, когда вмешательство не только направлено на восстановление анатомической целостности нерва в зоне травмы, но и одновременно выполняются дистально-целевые перемещения нерва (невротизация) в качестве предпочтительной альтернативы в попытке восстановить функцию конечности. Подход невротизации в дистальных отделах позволяет хирургу лечить проксимальное повреждение с большими расстояниями регенерации и (часто) неопределенными результатами. Невротизация нервов, первоначально выполнявшаяся в качестве спасительной процедуры при тяжелых травмах плечевого сплетения, теперь обычно выполняется и при многих других повреждениях проксимального отрезка нерва, с надежно хорошими и даже превосходными результатами (10).

Хирургия периферических нервов как реконструктивное вмешательство

Спастический паралич является синдромом группы заболеваний и повреждений головного и спинного мозга различной этиологии. Клинически спастичность обычно значительно усугубляет паретические проявления, существенно снижая двигательную активность пациентов. Кроме этого локальные мышечные спазмы часто являются источником мучительных болевых ощущений, при этом имеется тенденция к хронизации подобной боли, что приводит к дальнейшему снижению функциональных возможностей больных и резко ограничивает возможности методов медицинской реабилитации; при этом существенно страдает качество их жизни. У пациентов, требующих ухода родственников, спастика вызывает значительные затруднения в повседневной жизни, проведении гигиенических процедур.

Одним из методов хирургического лечения спастичности является операция селективной невротомии периферического нерва и заключается в селективном парциальном пересечении γ -мотонейронов, поддерживающих высокий патологический мышечный тонус. Показанием к выполнению невротомии является тяжелый спастический синдром, не поддающийся или плохо поддающийся консервативному лечению.

Основными мишенями для селективной невротомии являются срединный нерв на уровне локтевой ямки при «спастической кисти» и большеберцовый нерв на уровне подколенной ямки при эквинусной деформации стопы вследствие спастичности.

В 2013 году в слепом двойном рандомизированном исследовании показана эффективность невротомии большеберцового нерва при «спастической стопе».

По сравнению с ботулинотерапией селективное пересечение моторных веток приводило к более продолжительному и значительному снижению патологического мышечного тонуса в голени (3). Аналогичные результаты получены в кисти после невротомии срединного нерва (6).

Как известно, пациенты с травмой шейного отдела спинного мозга оценивают восстановление функции верхней конечности и кисти в качестве основного функционального приоритета для улучшения качества жизни. На сегодняшний день в качестве решения этой проблемы все чаще используется невротизация паретичных мышц двигательными нервами из верхних пучков плечевого сплетения (5).

Наиболее распространенными вариантами невротизации являются: ветвь добавочного нерва от трапециевидной мышцы к надостному нерву, ветвь длинной головки трицепса к подмышечному нерву, пучок локтевого нерва к двигательной ветви двуглавой мышцы, две ветви срединного нерва к заднему межкостному нерву и передний межкостный нерв к локтевому нерву. Также есть еще много других вариантов, которые могут применяться для восстановления конкретных движений в конечности (5, 7).

Лечение боли при заболеваниях периферических нервов

Часто в результате различного повреждения периферического нерва формируется нейропатический болевой синдром. Такой вид боли считается самым тягостным и с трудом поддается консервативному лечению. Применение хирургических методов позволяют успешно избавлять пациентов от боли (2, 17). Современные хирургические опции включают: ранняя реконструкция периферического нерва, DREZ-томия, электростимуляция спинного мозга (spinal cord stimulation, SCS), электростимуляция моторной коры (motor cortex stimulation, MCS), глубинная стимуляция головного мозга (deep brain stimulation, DBS), хронические опиоидная интратекальная терапия и электростимуляция периферических нервов (peripheral nerve stimulation, PNS) (2, 8).

Использование электрической стимуляции периферических нервов в лечение болевого синдрома впервые было описано в 1960 году (17). В 1965 году R. Melzack и P.D. Wall описали теорию «воротного контроля боли», которая по настоящий момент считается самым вероятным механизмом действия (9, 17). В нашей клинике мы активно применяет метод инвазивной нейростимуляции при фармакорезистентных болевых синдромах, сопряженных с поражением периферических нервов.

Представляем собственное клиническое наблюдение успешной тестовой стимуляции ветвей тройничного нерва при постгерпетической невралгии.

Пациент К., 67 лет, госпитализирован в отделение нейрохирургии ГКБ им. В. М. Буянова с жалобами на постоянные интенсивные боли в левой половине лица, периодическое их усиление по типу приступов, которые провоци-

руется механическим раздражением кожи и сопровождаются слезотечением и светобоязнью.

Из анамнеза известно, что 2 года назад переболел опоясывающим герпесом. Клиническая картина проявлялась интоксикационным синдромом, характерной сыпью и болями в верхней части левой половины лица. На фоне противовирусной терапии кожные высыпания регрессировали, однако остался устойчивый болевой синдром в зоне иннервации I и II ветвей тройничного нерва. В последующем лечение проводилось противоэпилептическими препаратами в сочетании с трициклическими антидепрессантами, прием которых сопровождался выраженными побочными реакциями, местным применением пластыря с лидокаином и нестероидными противовоспалительными препаратами — без эффекта, ненаркотическими анальгетиками. На момент поступления боли купировались приемом до 4–5 таблеток трамадола в сутки.

При осмотре в неврологическом статусе выявлены чувствительные расстройства в зоне иннервации I и II ветвей тройничного нерва слева. Аллодиния сочеталась со снижением температурной чувствительности (второй подтип по Rowbotham). Любое механическое раздражение кожи левой половины лица провоцировало болевой приступ, что ограничивало повседневную активность и снижало качество жизни пациента. Фоновый болевой синдром соответствовал 8 баллам по ВАШ, 10 баллам при приступе. Нейропатический характер боли подтверждался международными опросниками PainDETECT (31 балл) и DN4.

Пациенту была выполнена пункционная подкожная имплантация тестовых электродов для нейростимуляции в проекции выхода I и II ветвей тройничного нерва. В связи с выраженностью болевого синдрома операция выполнялась под общей анестезией. Под контролем ЭОПа пункционно выполнено подкожное позиционирование игл Туохи параллельно верхнему и нижнему краям глазницы на расстоянии около 1,5 см от нее. Траектория игл выбиралась с таким расчетом, чтобы они пересекали ход надглазничного и подглазного нервов. Точками вколов были височная и скуловая области [7]. По иглам имплантированы 8-контактные тестовые электроды. Иглы удалены, электроды фиксированы лигатурами к коже.

В послеоперационном периоде проводилась стимуляция с помощью наружного генератора импульсов MTS и отменен прием анальгетиков. При подборе режимов ориентировались на полный охват парестезиями области боли, отсутствия неприятных ощущений и последующий регресс болевого синдрома. Наилучший эффект получен при частоте 300 Гц, ширине импульса 80 мкс, силе тока от 1 до 2,6 мА и расположением контактов 1:0000+00-:8.

Стимуляция осуществлялась в постоянном режиме. На ее фоне с первых часов отмечена положительная динамика в неврологическом статусе. Фоновая боль постепенно регрессировала до 1 балла по ВАШ (более, чем на 90%). Приступы не рецидивировали, стало возможно механическое раздражение кожи лица. В области иннервации нервов отмечались гипестезия с парестезиями, кото-

рые не доставляли неудобства пациенту. Через 6 дней электроды удалены. Весь период стимуляции протекал без осложнений.

После выписки эффект стимуляции сохранялся несколько дней, после чего интенсивность болевого синдрома вернулась на прежний уровень. Планируется имплантация постоянной системы.

Особо хотелось обратить внимание на значимость внутринеурального рубцового процесса в формировании нейропатических болей. В англоязычной литературе такое патологическое состояние называется *rainful scar neuropathy*. Возникает оно вследствие длительно существующего воспалительного процесса и последующей фиброзной трансформации эпи- и периневрия. Нарушается естественное скольжение нерва в анатомическом канале, сдавливаются *vasa nervorum* с развитием ишемии и повреждением аксонов (13). Характерным симптомом такой невропатии является интенсивная боль. Поэтому в нашей клинике в таких случаях стандартом являются как наружный, так и внутренний невролиз. Именно не выполнение внутреннего невролиза мы считаем основной причиной неудовлетворительных результатов декомпрессивных операций при компрессионно-ишемических невропатиях (синдром карпального и кубитального канала), сопровождающихся интенсивным болевым синдромом. В ряде случаев с целью профилактики рецидива рубцевания мы окутываем нерв противоспаечной мембраной или обрабатываем противоспаечным гелем.

Заключение

В этой главе мы описали самые важные на наш взгляд тенденции в хирургии периферических нервов. Сюда мы отнесли снижение операционной травмы за счет использования эндоскопической техники, что позволило снизить число раневых осложнений, снизить тяжесть послеоперационного болевого синдрома и начать раннюю активизацию в больной конечности. Смена парадигмы шва нерва в проксимальном его сегменте на расширение показаний к невротизации. Использование невротизации для восстановления утраченных двигательных функций конечности при инсультах и травмах спинного мозга. Появление нейростимуляции, благодаря которой сделан большой шаг вперед в лечении тяжелых фармакорезистентных нейропатических болевых синдромов. На наш взгляд будущее хирургии периферических нервов еще никогда не было таким захватывающим.

Литература

1. Байтингер, В.Ф. Шов нерва конец-в-конец: прошлое и настоящее / В.Ф. Байтингер, А.В. Байтингер // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. — 2013. — Т. 16, № 1(44). — С. 20–28
2. В. А. Шабалов, Э. Д. Исагулян ЧТО ДЕЛАТЬ С «ТРУДНОЙ» БОЛЬЮ? (Электростимуляция спинного и головного мозга в лечении хронической неонкологической боли) НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН, Москва, Россия, 2008, 96 стр.
3. Bollens B, Gustin T, Stoquart G, Detrembleur C, Lejeune T, Deltombe T. A randomized controlled trial of selective neurotomy versus botulinum toxin for spastic equinovarus foot after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013 Oct;27(8):695–703. doi: 10.1177/1545968313491002. Epub 2013 Jun 10. PubMed PMID: 23757297.
4. Eroğlu A, Sarı E, Topuz AK, Şimşek H, Pusat S. Recurrent carpal tunnel syndrome: Evaluation and treatment of the possible causes. *World J Clin Cases*. 2018 Sep 26;6(10):365–372. doi: 10.12998/wjcc.v6.i10.365. PubMed PMID: 30283799; PubMed Central PMCID: PMC6163139.
5. Khalifeh JM, Dibble CF, Van Voorhis A, Doering M, Boyer MI, Mahan MA, Wilson TJ, Midha R, Yang LJS, Ray WZ. Nerve transfers in the upper extremity following cervical spinal cord injury. Part 1: Systematic review of the literature. *J Neurosurg Spine*. 2019 Jul 12:1–12. doi: 10.3171/2019.4.SPINE19173. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31299644.
6. Kyung Woo Kwak, Min Su Kim, Chul Hoon Chang, Sang Woo Kim, Seong Ho Kim Surgical Results of Selective Median Neurotomy for Wrist and Finger Spasticity *J Korean Neurosurg Soc*. 2011 Aug; 50(2): 95–98. Published online 2011 Aug 31. doi: 10.3340/jkns.2011.50.2.95 PMCID: PMC3206285
7. Leahthan F. Domeshek, Christine B. Novak, J. Megan M. Patterson, Jessica M. Hasak, Andrew Yee, Lorna C. Kahn, Susan E. Mackinnon Nerve Transfers — A Paradigm Shift in the Reconstructive Ladder *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019 Jun; 7(6): e2290. Published online 2019 Jun 25. doi: 10.1097/GOX.0000000000002290 PMCID: PMC6635215
8. Lovaglio AC, Socolovsky M, Di Masi G, Bonilla G. Treatment of neuropathic pain after peripheral nerve and brachial plexus traumatic injury. *Neurol India*. 2019 Jan-Feb;67(Supplement): S32-S37. doi: 10.4103/0028–3886.250699. Review. PubMed PMID: 30688230.
9. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150:971–979, 1965
10. Midha R, Grochmal J. Surgery for nerve injury: current and future

- perspectives. *J Neurosurg.* 2019 Mar 1;130(3):675–685. doi: 10.3171/2018.11.JNS181520. Review. PubMed PMID: 30835708.
11. Park MS, Jeong SY, Yoon SJ. Endoscopic Sciatic Nerve Decompression After Fracture or Reconstructive Surgery of the Acetabulum in Comparison With Endoscopic Treatments in Idiopathic Deep Gluteal Syndrome. *Clin J Sport Med.* 2017 Oct 27. doi: 10.1097/JSM.0000000000000504. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29112513.
 12. Pet MA, Lipira AB, Ko JH. Nerve Transfers for the Restoration of Wrist, Finger, and Thumb Extension After High Radial Nerve Injury. *Hand Clin.* 2016 May;32(2):191–207. doi: 10.1016/j.hcl.2015.12.007. Epub 2016 Mar 10. Review. PubMed PMID: 27094891.
 13. Pierluigi Tos, Alessandro Crosio, Pierfrancesco Pugliese, Roberto Adani, Francesca Toia, Stefano Artiaco. Painful scar neuropathy: principles of diagnosis and treatment. *Plast Aesthet Res* 2015;2:156–64. <https://doi.org/10.4103/2347-9264.160878>
 14. Thibault Lafosse, Malo Le Hanneur, Laurent Lafosse *Arthrosc Tech.* All-endoscopic Brachial Plexus Complete Neurolysis for Idiopathic Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome: Surgical Technique 2017 Aug; 6(4): e967–e971. Published online 2017 Jul 10. doi: 10.1016/j.eats.2017.03.006 PMID: PMC5620737
 15. Thoma, Achilleas M.D., M. Sc.; Veltri, Karen M. Sc., Ph.D.; Haines, Ted M.D., M. Sc.; Duku, Eric M. Sc. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Endoscopic and Open Carpal Tunnel Decompression Plastic & Reconstructive Surgery: October 2004 — Volume 114 — Issue 5 — pp 1137–1146
 16. Salah Aldekhayel, Alexander Govshievich, James Lee, Youssef Tahiri, Mario Luc Endoscopic Versus Open Cubital Tunnel Release: A Systematic Review and Meta-Analysis *Hand (N Y)* 2016 Mar; 11(1): 36–44. Published online 2016 Jan 14. doi: 10.1177/1558944715616097 PMID: PMC4920515
 17. Slavin KV. Peripheral nerve stimulation for neuropathic pain. *Neurotherapeutics.* 2008 Jan;5(1):100–6. doi: 10.1016/j.nurt.2007.11.005. Review. PubMed PMID: 18164488; PubMed Central PMCID: PMC5084131.



АЭРТАЛ®

ацеклофенак

БЕЗОПАСНОСТЬ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ!*



Таблетки



Крем



Порошок
для приготовления
суспензии



Оригинальный ацеклофенак¹ с широкой
линейкой форм выпуска²



Выбор врачей №1 по эффективности, безопасности
и возможности длительного применения³



Высокая приверженность пациентов
к терапии⁴



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

1. По данным государственного реестра лекарственных средств РФ gfrs.rosminzdrav.ru. // 2. Инструкции по медицинскому применению препарата Аэртал таблетки №: П N013504/01, Аэртал порошок для приготовления суспензии №: ЛП-001886, Аэртал крем №: ЛП-001289. // 3. По итогам Russian Pharma Awards 2019 в номинации «Препарат выбора среди НПВП по эффективности, безопасности и возможности длительного применения». // 4. Lemmel E., Leeb B., Bast J.; et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study. Current Med. Res. And Op. 2002; Vol. 18 (3): 146-53. // * Безопасность медикаментозной терапии. // ** По итогам Russian Pharma Awards 2015 в номинации «Препарат выбора среди НПВС по эффективности применения и ЖКТ-безопасности». // Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Материал 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

РАЗДЕЛ IV.
АУТОИММУННЫЕ И ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ: ДОСТИЖЕНИЯ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ОТ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА
К РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

П. С. Соренсен^{1,2}

1 — Копенгагенский университет, Копенгаген, Дания

2 — Национальный госпиталь Rigshospitalet, Копенгаген, Дания

Патофизиология рассеянного склероза (РС) претерпевает изменения в ходе прогрессирования заболевания. Начальный рецидивирующий РС характеризуется воспалением, при котором лимфоциты проникают в центральную нервную систему (ЦНС), образуя новые активные очаги поражения в ЦНС. Из опыта применения высокоэффективной анти-В-клеточной терапии известно, что взаимодействие В- и Т-лимфоцитов запускает патофизиологический механизм РС, в котором В-клетки играют активную роль, как в качестве провоспалительных В-клеток, продуцирующих антитела, так и в качестве антигенпредставляющих клеток, а также в качестве противовоспалительных В-клеток, вырабатывающих ИЛ10 и ТГФ- β , снижая активность воспаления посредством стимулирования регуляторных Т-лимфоцитов.

При прогрессирующем РС нейродегенерация является выраженной. На данном этапе воспаление заключено в пределах ЦНС, вызывая диффузное повреждение белого вещества и демиелинизацию коры, приводя к атрофии головного мозга.

На сегодняшний день все одобренные к применению препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, представляют собой противовоспалительные лекарственные средства. К данным лекарственным средствам относятся препараты первого поколения для самостоятельного введения, такие как интерферон и глатирамера ацетат; низкомолекулярные препараты для приема внутрь, такие как финголимод, терифлуномид, диметилфумарат и кладрибин, а также препараты моноклональных антител, такие как натализумаб, алемтузумаб и окрелизумаб. Мы традиционно характеризуем такие виды терапии, как высокоэффективные, среднеэффективные или низкоэффективные. Новым подходом к классификации препаратов является их деление на иммуномодуляторы, такие как интерферон-бета и глатирамера ацетат; препараты постоянной иммуносупрессии: неселективной (финголимод, диметилфумарат, терифлуномид и натализумаб); селективной: например, окрелизумаб, а также выделение группы препаратов, обладающих мощным и быстрым иммуносупрессирующим действием, например, алемтузумаб и кладрибин. Основываясь на результатах клинических испытаний, иммуномодулирующие препараты, а также препараты постоянной иммуносу-

прессии используются в качестве поддерживающей терапии при непрерывном лечении и применении эскалационной терапии в случае субоптимального ответа, в то время как препараты иммунореконституции применяют короткими курсами, они характеризуются длительным высокоэффективным действием.

Новые препараты, находящиеся на стадии исследования, демонстрируют нейропротекторное или ремиелинизирующее действие. Например, ибудиласт обладает нейропротекторным действием, ингибирует несколько фосфодиэстераз циклических нуклеотидов, в то время как полностью человеческое анти-LINGO-моноклональное антитело направлено на молекулу LINGO-1, которая затормаживает дифференцировку олигодендроцитов.

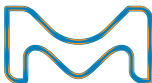


Верните жизнь без границ

- 71,2% пациентов без обострений в течение 4-х лет¹
- благоприятный профиль безопасности на протяжении более 14 лет²
- удобство: от 16 до 20 дней перорального приема³

1. Okonkova 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 CCSD5 cladribine v 8.3.1. Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МАВЕНКЛАД® Мавенклад® (кладрибин) Регистрационный номер: ЛП-001337. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. Показания к применению: препарат МАВЕНКЛАД® показан для лечения взрослых пациентов с высокочастотным рецидивизирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований (см. раздел «Фармакодинамика»). Противопоказания: повышенная чувствительность к кладрибину или другим компонентам препарата; обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит), ВИЧ-инфекция; начало терапии кладрибином у иммунодепрессированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или иммуносупрессивную терапию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); средняя и тяжелая степень почечной недостаточности [креатинин сыворотки от 60 мм/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 комбинационной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами; индукторами трансферных белков ВФР и Фаликсептаном. 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 на 1 курс лечения в 1 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®, – 20,8x10⁹/л перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®, Особые группы пациентов Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности [креатинин сыворотки от 60 до 89 мг/мин] коррекция дозы препарата не требуется. Побочное действие* опухавший нос, пересыхание слизистой оболочки полости рта, туберкулез, снижение числа нейтрофилов, кожная сыпь, алоpecia, лимфоцитоз. Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфоцитозии, необходимо определить число лимфоцитов до начала терапии кладрибином, во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Особые указания»), а также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения кладрибином (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 0,5x10⁹/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 кладрибином рекомендуется проводить вакцинацию. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. 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. 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 лечения препаратом МАВЕНКЛАД® как минимум 6 месяцев после приема последней дозы. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предотвращения 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 кладрибин и с кладрибина на другие препараты. У пациентов, получавших ранее терапию иммуномодулирующими и иммуносупрессорными 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. Ваволова, 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 CCSD5 cladribine v 8.3.1. Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) сотрудников. RU-MAV-00043



MULTIPLE SCLEROSIS: FROM IMMUNOPATHOGENESIS TO REAL WORLD PRACTICE

P. S. Sorensen^{1,2}

¹ — University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

² — Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

The pathophysiology changes along the course of multiple sclerosis (MS). Early relapsing MS is characterized by inflammation with waves of lymphocytes entering the central nervous system (CNS) causing new active CNS lesions. From the very effective B-cell depleting therapies, we have learned that an interaction between B- and T-cells drives the MS pathophysiology with B-cells playing an active role, both as proinflammatory B-cells producing antibodies and acting as antigen presenting cells, and as anti-inflammatory B-cells secreting IL10 and TGF- β induces tolerance by stimulating regulatory T-cells.

In progressive MS neurodegeneration is prominent. The inflammation is now trapped within the CNS causing diffuse white matter injury and subpial cortical demyelination, resulting in brain atrophy.

Today all approved disease-modifying drugs are anti-inflammatory therapies. These treatments comprise the old self-injectables, interferon and glatiramer acetate; oral small molecules as fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and cladribine, and monoclonal antibodies as natalizumab, alemtuzumab and ocrelizumab. Traditionally, we characterize these treatments as either high efficacy, moderate or low efficacy treatments. A new way of characterizing immunomodulatory therapies groups these into immunomodulatory treatments, like interferon-beta and glatiramer acetate, continuous immunosuppression, either nonselective as fingolimod, dimethyl fumarate, teriflunomide and natalizumab, or selective as ocrelizumab, and into drugs used as pulsed immunosuppression as alemtuzumab and cladribine. Based on results from clinical trials, the immunomodulatory and continuous immunosuppressive drugs are used as maintenance therapies with continuous treatment and escalation of therapy in case of suboptimal response, and the pulsed immune reconstitution therapies are administered as a short course and have a long-lasting high efficacy.

New treatments under investigation are neuroprotective or remyelinating treatments. Ibudilast is neuroprotective inhibiting several cyclic nucleotide phosphodiesterases, and the fully human anti-LINGO monoclonal antibody is targeting the LINGO-1 molecule that is a negative regulator of oligodendrocyte differentiation.

ПАЦИЕНТ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ — ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Т. Е. Шмидт

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

По данным разных авторов, у 50% пациентов с рассеянным склерозом отмечается переход от ремиттирующе-рецидивирующего (РРС) ко вторично-прогрессирующему (ВППС) течению в течение 6–10 лет с момента появления первых симптомов заболевания. Через 20 лет этот показатель увеличивается в 4 раза пропорционально продолжительности заболевания (Scalfari A. et al., 2014). Механизм перехода РРС в ВППС не до конца понятен, так как заболевание развивается как непрерывный континуум, поэтому для врачей достаточно сложно понять, когда пациент стал прогрессировать. Также непросто поставить диагноз ВППС, так как четкие диагностические критерии, а также критерии имидж-диагностики и биомаркеры на сегодняшний день отсутствуют (Inojosa H. et al., 2019).

Наиболее часто используемое определение ВППС, подразумевающее постепенное прогрессирование нетрудоспособности, не зависящее от обострений и отмечающееся за последние 6–12 месяцев после начального ремиттирующе-рецидивирующего типа течения, не так легко применить в реальной клинической практике. Здесь остается много места субъективизму со стороны врача (Ziemssen T. et al., 2016).

В связи с этим ВППС диагностируется ретроспективно, по прошествии некоторого аналитического периода длиной от 6 до 12 месяцев, когда неврологи наблюдают за прогрессирующим течением заболевания у пациента с РРС, прежде чем устанавливают диагноз ВППС (Lublin F. D. et al., 2014). По этим причинам постановка диагноза ВППС затягивается на 3–4 года, в течение которых пациент все еще относится к ремиттирующему типу течения. Врачи также могут не решаться диагностировать ВППС из-за ряда факторов, в том числе психологических, связанных с реакцией пациента на оглашение диагноза, и отсутствием патогенетической терапии при данном типе течения (Davies F. et al., 2017).

В то же время, именно переходный период является наиболее важным для определения долгосрочных прогнозов, поэтому раннее выявление и оценка симптомов прогрессии позволяет оптимально скорректировать терапию (Scalfari A. et al., 2014). Поскольку медицина становится все более персонализированной, профиль пациента должен становиться более детальным, при котором на всем протяжении заболевания врач мониторирует и анализирует историю обострений, ответ на проводимую терапию, воспалительные и нейродегенеративные МРТ-маркеры.

Проведенные исследования естественного течения заболевания изучали прогностические факторы перехода в ВППС с целью понять, как эволюциони-

рует болезнь, и определить пациентов с высоким риском прогрессирования (Scalfari A. et al., 2014; Koch M. et al., 2010; Lorscheider J. et al., 2016). С внедрением регистра MSBase были получены объективные данные, позволившие более точно подойти к определению ВПРС. Наиболее оптимальным на основе анализа регистра было признано определение ВПРС, основанное на оценке изменений EDSS и функциональных систем (Lorscheider J. et al., 2016). При этом должно было наблюдаться увеличение прогрессирования инвалидности на 1 балл EDSS у пациентов с EDSS \leq 5,5 или на 0,5 балла EDSS у пациентов с EDSS \geq 6 при отсутствии обострения, минимальный EDSS 4 балла и 2 балла по пирамидной системе и подтверждение прогрессии в течение \geq 3 месяцев, включая подтверждение по ведущей функциональной системе (Ziemssen T. et al., 2020).

К сожалению, шкала EDSS не всегда регулярно используется в клинической практике, поэтому клиническая польза данного подхода может быть несколько ограничена (Koch M. et al., 2010; Lorscheider J. et al., 2016; Skoog B. et al., 2012).

При анализе 2360 пациентов из регистра MSBase исследователи определили период неопределенности 2 года между визитом, когда впервые возникло подозрение на прогрессирование заболевания и датой, когда ВПРС был диагностирован. При этом полученное определение ВПРС позволяло установить диагноз ВПРС на 3 года раньше, чем это происходило в существующей практике (Ziemssen T. et al., 2020).

Анализ также показал, что специфических симптомов, ассоциирующихся исключительно с прогрессирующим характером течения, у пациентов не отмечается. Наоборот, существует перекрест симптомов, отмеченных при РС и ВПРС. При опросе как врачей, так и пациентов с ВПРС, наиболее часто отмечались симптомы когнитивных нарушений, нарушения равновесия, мышечной слабости, нарушения со стороны зрения и мочевого пузыря, а также слабость. При этом более тяжелые симптомы отмечались в течение более длительного времени. Пациенты с ВПРС также отмечали более выраженное влияние симптомов на ежедневную активность и работу (Ziemssen T. et al., 2020).

На основе анализа данных MSBase был создан простой инструмент, позволяющий оценить вероятность перехода пациента в прогрессирующую фазу заболевания — MSProDiscuss. Это инструмент для обсуждения прогрессирования РС врача с пациентом (Ziemssen T. et al., 2020). Форма MSProDiscuss готова к использованию в клинической практике. Для того чтобы ее воспользоваться необходимо зайти на сайт <https://www.neuro-compass.education/en-gb/msprodiscuss/>, выбрать «язык» и врачу вместе с пациентом оценить вероятные признаки прогрессирования РС, отвечая на вопросы о течении заболевания, характере симптомов и их влиянии на повседневную активность за последние 6 месяцев. Результаты представлены в виде системы «светофор» с высоким, средним и низким риском перехода пациента в ВПРС (Ziemssen T. et al., 2020).

MSProDiscuss позволяет разграничивать PPPC и ВППС. Для каждой из межгрупповых сравнений получены статистически значимые отличия ($p \leq 0,001$). MSProDiscuss продемонстрировал валидность и надежность. Чувствительность к ВППС была последовательно около 80% (истинно положительный показатель) и специфичность (истинно отрицательный показатель) для PPPC около 86% (Ziemssen T. et al., 2020). Обратная связь неврологов с опытом лечения РС при использовании формы MSProDiscuss была положительной. Среднее время заполнения прототипа формы составило 2,16 мин на пациента (Ziemssen T. et al., 2020).

Большое значение в прогрессировании рассеянного склероза имеют когнитивные нарушения. Частота распространенности когнитивных нарушений колеблется от 40–70% среди пациентов с РС и была отмечена на всех стадиях и во всех подтипах заболевания (Macías M. Á. et al., 2012; Cotter J. et al., 2018; Oreja-Guevara C. et al., 2019). Когнитивные нарушения являются основной причиной неврологической инвалидности у молодых пациентов и пациентов среднего возраста, а также значительно влияют на качество жизни самих пациентов и их опекунов.

Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе (РС) снижают связанное с состоянием здоровья качество жизни пациента. Это влияет на востребованность и эффективность в профессиональной области, а также на повседневную активность: безопасность вождения, выполнение бытовых задач, социальную активность, физическую независимость, прогресс в реабилитации, психологическую адаптацию, соблюдение предписанного режима терапии и психическое здоровье. Когнитивные нарушения имеют негативное влияние на образ жизни молодых людей в сложных условиях. Согласно опубликованным данным, степень распространенности нарушений когнитивной функции составляет от 43% до 70%. Эти нарушения встречаются на всех стадиях заболевания, в том числе при клинически изолированном синдроме (CIS) и ремиттирующе-рецидивирующей форме течения (RRMS). Когнитивный дефицит при РС включает в себя проблемы со слухоречевой памятью, визуально-пространственной памятью, скоростью обработки информации/рабочей памятью и функцией управления/контроля. Когнитивные нарушения присутствуют во всех подтипах РС с клинического начала, однако их частота возрастает при прогрессирующих формах РС (Macías M. Á. et al., 2012; Cotter J. et al., 2018; Oreja-Guevara C. et al., 2019).

У пациентов с ВППС когнитивные нарушения чаще встречались, чем у пациентов с PPPC — у 58–80% пациентов с ВППС против 36–38% пациентов с PPPC. Наиболее затронутыми когнитивными доменами при РС являются эпизодическая память, рабочая память и скорость обработки информации (Matias-Guiu J.A. et al., 2017).

В связи с этим для раннего выявления симптомов прогрессии важна регулярная оценка когнитивного статуса пациента, которая должна выполняться наряду с рутинным неврологическим осмотром.

Одним из тестов для оценки когнитивных нарушений в клинической практике является SDMT — тест на сопоставление символов и цифр. Это специфический тест для оценки внимания и концентрации, которые обычно страдают при нарушении когнитивных функций у больных с РС. Пациентам выдают прибор, в верхней части которого расположен ряд из девяти чисел в паре с уникальными символами. Ниже этого ряда находится массив символов, спаренных с пустым пространством; задачей пациента является устно связать с числом каждый символ настолько быстро, насколько это возможно. Тест продолжается приблизительно 5 минут. Результирующий балл подсчитывается исходя из числа правильных ответов за 90 секунд (Sumowski J. F. et al., 2018; Benedict R. H. B. et al., 2017).

Выводы

1. Существует большая потребность в поиске надежных и достоверных инструментов для определения прогрессирования рассеянного склероза с целью назначения своевременного лечения для замедления прогрессирования заболевания.

2. Определение прогрессирования на основе EDSS и функциональных систем, предложенное Johannes Lorscheider и соавт. (2016), по сравнению с постановкой диагноза неврологами было более чувствительным. Данное определение для диагностики ВПРС позволяет на 3 года раньше ставить диагноз ВПРС, чем при существующей практике.

3. MSProDiscuss является простым и быстрым инструментом для выявления риска перехода пациента во вторично прогрессирующую стадию течения РС. Инструмент доступен онлайн и требует около 2 минут времени на приеме для заполнения врачом вместе с пациентом.

4. Когнитивные нарушения имеют большое значение в прогрессировании рассеянного склероза. Регулярная оценка когнитивной функции важна для раннего определения начала прогрессирующего течения.

Литература

1. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro, P.A., Ebers, G.C., 2014. Onset of secondary progressive phase and longterm evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jan; 85(1):67–75.
2. Inojosa H., Proschmann U., Akgün K., Ziemssen T. 2019. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J. Neurol.* <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09489-5> [Epub ahead of print].
3. Ziemssen T., Kern, R., Thomas K. 2016. Multiple sclerosis: clinical profiling and data collection as prerequisite for personalized medicine approach. *BMC Neurol.*16 (1), 124.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA. 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. Jul 15; 83(3):278–86.
5. Davies F, Wood F, Brain KE, Edwards M, Jones R, Wallbank R, Robertson NP, Edwards A., 2017. The Transition to Secondary Progressive Multiple Sclerosis: An Exploratory Qualitative Study of Health Professionals' Experiences. *Int J MS Care*. 18(5):257–264.
6. Koch M., Kingwell E., Rieckmann P., Tremlett, H., 2010. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry, JNNP*2010
7. Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K.C.-M., Costabile, T., Russo, C., DeRosa, A., Carotenuto, A., Saccà, F., Maniscalco, G.T., 2016. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult. Scler.*22(5),659–667
8. Lorscheider J., Buzzard K., Jokubaitis V., Spelman T., Havrdova E., Horakova D., Trojano M., Izquierdo G., Girard M., Duquette P. 2016. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 139(9), 2395–2405.
9. Skoog B., Runmarker B., Winblad S., Ekholm S., Andersen O. 2012. A representative cohort of patients with non-progressive multiple sclerosis at the age of normal life expectancy, *Brain*135(3),900–911.
10. Tjalf Ziemssen, Chloe Tolleyb, Bryan Bennetb, Sarah Kilgariffb, Eddie Jonesc, James Pikec, Davorka Tomicd, Daniela Piani-Meierd, Raquel Lahozd, 2020. A mixed methods approach towards understanding key disease characteristics associated with the progression from RRMS to SPMS: Physicians' and patients' views, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 38 101861
11. Ziemssen T, Piani-Meier D, Bennett B, Johnson C, Tinsley K, Trigg A, Hach T, Dahlke F, Tomic D, Tolley C, Freedman M., 2020. A Physician-Completed Digital Tool for Evaluating Disease Progression (Multiple

- Sclerosis Progression Discussion Tool): Validation Study. *J Med Internet Res.* 2020 Feb 12;22(2)
12. Macías MÁ, Ciampi E, 2019. Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview. *Biomedicines*; 7(1):22.
 13. Cotter J, Vithanage N, Colville S, Lyle D, Cranley D, Cormack F, Barnett JH, Murray K, Pal S, 2018. Investigating Domain-Specific Cognitive Impairment Among Patients With Multiple Sclerosis Using Touchscreen Cognitive Testing in Routine Clinical Care. *Front. Neurol.* 9:331
 14. Celia Oreja-Guevara, Teresa Ayuso Blanco, Luis Brieva Ruiz, Miguel Ángel Hernández Pérez, Virginia Meca-Lallana, 2019. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* 10:581.
 15. Matias-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Valles-Salgado M, Oreja-Guevara C, Pytel V, Montero P, Moreno-Ramos T and Matias-Guiu J, 2017. Functional Components of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Investigation. *Front. Neurol.* 8:643
 16. Sumowski JF, Leavitt VM, Rocca MA, Inglese M, Riccitelli G, Buyukturkoglu K, Meani A, Filippi M, 2018. Mesial temporal lobe and subcortical grey matter volumes differentially predict memory across states of multiple sclerosis. *Mult Scler*; 24: 675–678.
 17. Benedict RHB, DeLuca J, Phillips G, 2017. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognitive performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*; 23:721–733

КАК ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РС? УВИДЕТЬ ПЕРЕМЕНЫ РАНЬШЕ



Средний возраст пациентов
с признаками перехода в ВПРС составил 38 лет^{3*}

**НАЧНИТЕ ДИАЛОГ О ПРОГРЕССИИ.
ВЫЯВИТЕ РАНЬШЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ
И КОГНИТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ,
ЧТОБЫ ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ^{1,2,4}**

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, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(6):1059-1069. 3. Esteh 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 ППРС, из которых 593 получали ПИПРС

ПИПРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
РС – рассеянный склероз
ВПРС – вторично прогрессирующий рассеянный склероз
ППРС – ремиттирующий-рецидивирующий рассеянный склероз

РЕКЛАМА

Представленное изображение
не является реальной фотографией пациента

 **NOVARTIS**

000 «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.
Тел. (495) 967-12-70, факс: (495) 967-12-68, www.novartis.ru

1358767/GenMed/ALL/07.20/0

Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения в местах продажи медицинских или фармацевтических
высших стандартов, конференций и иных подобных мероприятий.

Группа компаний
«Новартис» в России



Мы ищем новые пути улучшения качества и продолжительности жизни людей.

«Новартис Фарма» — часть ведущей международной фармацевтической компании, которая применяет новейшие научные достижения для создания инновационных препаратов. Наш портфель включает порядка 50 препаратов, и еще более 30 молекул находятся в разработке. Наши препараты помогают пациентам, которые столкнулись с серьезными заболеваниями, дольше сохранять качество своей жизни.



«Новартис» ведет **500+** клинических исследований по всему миру¹



15 препаратов «Новартис» имеют статус «терапия прорыва»²



«Новартис» входит в **TOP-3** среди спонсоров клинических исследований в России³

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

1. <https://clinicaltrials.gov/>, данные на 01.06.2020.

2. «Терапия прорыва» (Breakthrough designation (Breakthrough) статус, утвержденный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для ускорения разработки и регистрации препаратов для лечения серьезных или инвалидизирующих заболеваний при наличии предварительных клинических доказательств о существенном улучшении по сравнению с существующими методами лечения. <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/lawsandregulatoryaffairs/significantamendments/other/FDA%20SignificantAmendmentsOtherFDA%201027.htm>. Последний доступ: 01.06.2020.

3. <https://rosstat.gov.ru/news/27859999>, Статистика, Россия, 2019 г.

РАННЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Т. О. Симанив, М. Н. Захарова

ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространённым демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), поражающим преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста. В настоящее время в мире насчитывается около 2,3 млн больных с РС. В последние годы достигнуты значительные успехи в области разработки новых высокоэффективных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), среди которых особое место занимают препараты моноклональных антител [1].

Среди подходов к лечению рассеянного склероза традиционным и наиболее распространённым является эскалационный подход, при котором препараты подразделяются на линии терапии. В этом случае сразу после установки диагноза назначаются препараты первой линии терапии, которые имеют хороший профиль переносимости и безопасности при относительно невысокой эффективности. В РФ зарегистрированными препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, которые относятся к первой линии, являются препараты интерферонов бета, в том числе пегилированные, глатирамера ацетат, терифлуномид и диметилфумарат. При отсутствии эффективности или при субоптимальном ответе принимается решение о назначении более эффективных препаратов, относящихся ко второй линии терапии, к ним относятся следующие зарегистрированные в РФ препараты: натализумаб, финголомод, алемтузумаб, окрелизумаб [2].

Среди пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом выделяют подгруппу пациентов РС, у которых отмечается быстрое, зачастую стремительное нарастание неврологического дефицита, несмотря на проводимую терапию ПИТРС. Такой вид течения заболевания выделяют как агрессивный рассеянный склероз, в том случае, если у пациента наблюдаются следующие признаки.

- Нарастание степени инвалидизации до 4 или более баллов по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) в течение первых 5 лет после дебюта заболевания.
- Два или более обострений на протяжении последнего года наблюдения с неполным восстановлением и остаточным неврологическим дефицитом, несмотря на проводимую терапию.
- Отсутствие эффекта от проводимой терапии одним или несколькими ПИТРС в течение последнего года наблюдения.
- Более двух МР-исследований, на которых выявлены новые и/или увеличивающиеся в размере очаги, гиперинтенсивные на T2 взвешенных изображениях (T2ВИ) или очаги, накапливающие контрастное вещество на T1 взвешенных изображениях (T1ВИ), несмотря на проводимую терапию.

Сходные клинические и нейровизуализационные проявления, наблюдаемые уже в дебюте заболевания, позволяют охарактеризовать течение заболевания как высокоактивный рассеянный склероз (ВАРС) [3].

У данной группы пациентов ПИТРС первой линии недостаточно эффективно контролируют активность заболевания, в связи с этим у больных с ВАРС оправдано раннее, сразу после постановки диагноза, назначение ПИТРС второй линии, поскольку в данном случае необходимо в максимально короткие сроки обеспечить стабилизацию состояния больного и не допустить нарастание инвалидизации и формирование стойкого неврологического дефицита. Такой подход получил название индукционного, при этом не все ПИТРС второй линии оказывают одинаковый эффект в отношении ВАРС [4]. В ряде исследований показано, что финголимод недостаточно эффективно контролирует состояние пациентов с агрессивным РС, поэтому у данной группы больных предпочтительно раннее назначение препаратов моноклональных антител. Несмотря на отсутствие четких клинических рекомендаций, использование препаратов моноклональных антител пациентам без предшествующей терапии ПИТРС, в частности натализумаба, оказывает стойкий терапевтический эффект [5].

Терапия как классических форм РС, так и высокоактивных должна соответствовать критериям отсутствия признаков активности заболевания — NEDA (No Evidence of Disease Activity): отсутствие обострений, отсутствие прогрессирования инвалидизации (балла EDSS), отсутствия активности по данным МРТ (NEDA-3). Также современные критерии дополняются отсутствием нарастания атрофии головного мозга (NEDA-4) и отсутствием нарастания уровня нейрофиламентов в ликворе (NEDA-5). При этом ряд исследований показывает, что раннее назначение высокоактивной терапии способствует более быстрому достижению критериев NEDA [6].

По данным анализа регистра MsBase, а также популяций пациентов Дублина и Кембриджа, более раннее назначение высокоэффективной терапии (ритуксимаба, окрелизумаба, митоксантрона, алемтузумаба) на ранних стадиях (до 2 лет от установки диагноза), было связано с меньшим нарастанием уровня инвалидизации. В группе пациентов, которым высокоактивная терапия назначалась в рамках традиционного, эскалационного подхода, через 4 года и более от дебюта заболевания через 4–6 лет, уровень инвалидизации превышал 3 балла, в то время как при назначении высокоэффективной терапии в течение первых двух лет с момента дебюта уровень инвалидизации по шкале EDSS сохранялся в диапазоне до 3 баллов. При этом кумулятивный риск прогрессирования был статистически значимо выше в группе с отсроченным назначением высокоэффективных ПИТРС при анализе по отношению к количеству лет после клинически изолированного синдрома, так и количества лет после первого назначенного ПИТРС. Это свидетельствует не только о важности начала терапии с высокоэффективных ПИТРС при агрессивном течении РС, но и важности своевременной

эскалации при активности на фоне проводимой терапии ПИТРС умеренной эффективности [7].

Данные, собранные в 68 центрах из 21 страны, были оценены для установления эффекта влияния времени начала терапии на течение заболевания. Показано, что в случаях начала лечения глатирамера ацетатом или препаратами интерферонов-бета более чем через 5 лет после постановки диагноза, превосходство над группой пациентов без терапии становится незначительным после 5 года наблюдения и исчезает через 7–8 лет. Ранняя эскалация (до 5 лет от начала использования ПИТРС) терапии с глатирамера ацетата и препаратов интерферона-бета на высокоактивные ПИТРС (финголимод, натализумаб, алемтузумаб) приводила к достоверному снижению риска перехода во вторичное прогрессирование по сравнению с группой пациентов, у которых эскалация была отложена. А назначение высокоактивных ПИТРС (финголимод, натализумаб, алемтузумаб) в качестве стартовой терапии снижает риск конверсии во вторично-прогрессирующее течение в сравнении с классическими препаратами первой линии [8].

Анализ данных, собранных датским регистром рассеянного склероза, позволил сравнить эффективность переключения с ПИТРС первой линии (глатирамера ацетат, препараты интерферонов-бета, терифлуномид, диметилфумарат) на высокоактивные ПИТРС (финголимод, натализумаб, алемтузумаб, кладрибин, окрелизумаб) в сравнении с заменой препарата в рамках одной линии терапии. Время до возникновения первого обострения было достоверно дольше в группе пациентов, которым была произведена заметна терапии на высокоактивные ПИТРС. После смены препарата среднегодовая частота обострений в группе высокоактивных ПИТРС была на 30% ниже, чем в группе пациентов сменивших препарат в рамках первой линии. При этом не было продемонстрировано значимых различий в отношении прогрессирования инвалидизации, что может быть обусловлено тем, что в исследование включались пациенты на ранних стадиях заболевания, а период наблюдения не превышал 6 лет [9].

Заключение

Терапия высокоэффективными ПИТРС на раннем этапе заболевания оказывает влияние на долгосрочный прогноз. При этом удается модифицировать течение заболевания даже у пациентов с агрессивным рассеянным склерозом. Именно для такой группы пациентов польза раннего назначения высокоактивных ПИТРС в первые 3 года от начала заболевания является оправданной и превышает возможные риски, связанные с нежелательными явлениями. В случае классического течения рассеянного склероза оправдан подход к эскалации на высокоэффективные ПИТРС в случае неэффективности препарата первой линии, при этом необходим тщательный мониторинг состояния пациента, который позволяет максимально рано выявить появление активности заболевания на фоне терапии.

Литература

1. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3–13.
2. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения: практическое руководство для врачей; М.2018, под. ред. Захаровой М. Н.
3. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:215–224
4. Le Page E, Edan G Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Jun;174(6):449–457
5. Коржова Ю.Е., Симанив Т.О., Бакулин И.С. [и др.]. Клинический опыт применения натализумаба у пациентов с агрессивным течением рассеянного склероза. *Medica mente. Лечим с умом*. 2019; 5(1): 32–36
6. Giovannoni G. et al. A brief history of NEDA. *Multiple sclerosis and related disorders* 20 (2018): 228–230
7. He A. et al. MSBase study group. Early start of high-efficacy therapies improves disability outcomes over 10 years. *ECTRIMS Online Library*. He A. Oct 11, 2018; 228762. P919.
8. Brown, J. William L., et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 321.2 (2019): 175–187
9. Chalmer, Thor Ameri, et al. Treatment escalation leads to fewer relapses compared with switching to another moderately effective therapy. *Journal of neurology* 266.2 (2019): 306–315

Плеgridи (пэгинтерферон бета-1a)

УЛУЧШАЯ ИНТЕРФЕРОН, РАСШИРЯЯ ВОЗМОЖНОСТИ

Достижение
клинической NEDA у
79% пациентов через
1 год от начала терапии¹

Применение во время
беременности при
клинической
необходимости²

Возможность
применения
при кормлении
грудью²

Образование
нейтрализующих
антител менее чем
у 1% пациентов²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПЛЕГРИДИ ОТ 10.04.2020

Регистрационный номер: ЛП-003859. **Торговое наименование:** Плеgridи. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** пэгинтерферон бета-1a. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** иммунокондулирующее средство. **Показания к применению:** лечение ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к естественному или рекомбинантному интерферону бета или пэгинтерферону или любому вспомогательному веществу данного препарата, выраженная депрессия и/или суицидальные мысли, детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных). **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-регистрационного опыта применения показывает отсутствие признаков повышения риска серьезных врожденных аномалий после воздействия интерферона бета 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, но может быть адекватно оценен на основе имеющихся в настоящее время данных, которые не указывают на повышенный риск. Применение препарата Плеgridи во время беременности может быть рассмотрено при клинической необходимости. Опыт грудного вскармливания. Не установлено, выделяется ли пэгинтерферон бета-1a с грудным молоком человека. Предположительно, согласно ограниченным доступным данным о прономинации интерферона бета-1a в грудное молоко, а также химическим/физиологическим характеристикам интерферона бета, концентрация интерферона бета, выделяемого с грудным молоком, незначительна. При кормлении грудью не ожидается опасных эффектов для младенцев и детей. Препарат Плеgridи может применяться при кормлении грудью. Фертильность. Данные о влиянии пэгинтерферона бета-1a на фертильность человека отсутствуют. **Способ применения и дозы.** Применение необходимо начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении рассеянного склероза. Рекомендуемая терапевтическая доза составляет 125 мкг, которую следует вводить подкожно 1 раз в 2 недели. Пациентам следует рекомендовать менять место инъекций. Препарат обычно вводят под кожу живота, плеча или бедра. Перед инъекцией извлеченный из холодильника препарат должен быть согрет в естественных условиях до комнатной температуры (около 30 мин). Лечение рекомендуется начинать с дозы 63 мкг (доза 1, день 0), затем повышать ее до 34 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 Пожилые пациенты, пациенты с печеночной недостаточностью, дети: безопасность и эффективность изучена недостаточно. Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы препарата не требуется. **Побочное действие.** Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, тромбоцитозная микроангиопатия, включая тромбоцитозную тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитический уремический синдром. Нарушения со стороны иммунной системы: Ангионевротический 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, гломерулосклероз. Общие расстройства и нарушения в месте введения: гриппоподобный синдром, лихорадка, озноб, артериальное давление в месте инъекции, боль в месте инъекции, зуд в месте инъекции, астения, гиперемия, боль, отек в месте инъекции, ощущение тепла в месте введения; гематома в месте инъекции, высыпания 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 аланинминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение числа лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, повышение температуры тела, снижение числа тромбоцитов. **Передозировка.** При передозировке пациенты могут быть госпитализированы для наблюдения и проведения соответствующей поддерживающей терапии. **Особые указания.** При применении препарата наблюдалось случаи повышения активности ферментов печени. Пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов поражения печени. Пациентам, у которых отмечены депрессивные расстройства в анамнезе препарат вводить с осторожностью. Применение пэгинтерферона бета-1a необходимо прекратить, если развилась серьезная реакция гиперчувствительности. При первом применении интерферона бета были отмечены случаи развития реакции в месте инъекции, включая некроз в месте инъекции. Если у пациента появились поражение кожи, которое может сопровождаться припухлостью или отеком жидкости из области инъекции, то пациенту следует обратиться к врачу. Цитопения (в том числе тяжелая нейтропения, тромбоцитопения) наблюдалась у пациентов, получавших лечение препаратом Плеgridи. На фоне лечения необходимо контролировать симптомы или признаки снижения числа форменных элементов периферической крови. При выявлении клинических признаков ТМА рекомендуется провести дополнительные исследования числа тромбоцитов, концентрации ЛДГ, мазков крови и функции почек. Если диагноз ТМА подтвержден, терапию Плеgridи прекратить и провести биохимическое лечение, включающее обменное переливание плазмы. Терапия интерферонами сопровождается изменениями лабораторных показателей. Пациентам перед началом и регулярно во время терапии Плеgridи 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 препаратов интерферона бета. Оценку функции 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 противосудорожные препараты, особенно если эпилепсия недостаточно контролируется. На фоне применения интерферона бета наблюдалось случаи ухудшения заболевания сердца. Необходим постоянный контроль за пациентами с тяжелой заболеванием сердца в анамнезе (застойная сердечная недостаточность, заболевание коронарных артерий или аритмия). При лечении препаратом Плеgridи у пациентов могут повышаться антитела к препарату, способные снизить эффективность терапии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью Плеgridи следует назначать с осторожностью и тщательно контролировать его применение. Каждый предварительно заполненный шприц с препаратом Плеgridи содержит менее 1 моль (23 мг) натрия. **Внимание!** Незначительное количество препарата 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.** Отпускается по рецепту. **Организация, принимающая претензии:** АО «Джонсон & Джонсон, Россия», 125614 г. Москва, ул. Крылатовская, д. 17, корп. 2, тел. 495 53 83 57, факс: 495 53 83 59

Клиническая NEDA: отсутствие обострений к 48 неделе, отсутствие подтвержденного в течение 12 месяцев прогрессирования инвалидизации по EDSS ≥ 4 в течение 48 недель.

Список литературы: 1. Arnold D. et al. Peginterferon Beta-1a Significantly Increases the Proportion of Patients with Freedom from Measured Disease Activity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Findings from the ADVANCE Study. ANN, Philadelphia, Pennsylvania, April 29, 2014. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Плеgridи (ПФ/ЛП-003859) от 10.04.2020

ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАКТИВНЫМ РС: СТАРТ, ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ, ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Н. В. Хачанова

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

Сегодня традиционный подход к терапии ремиттирующего рассеянного склероза (РС) заключается в том, чтобы как можно раньше начать лечение с умеренно эффективной инъекционной или пероральной терапии препаратом, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС). Примерно 5–15% пациентов с РС имеют активность заболевания, которая резистентна к терапии ПИТРС 1-й линии — так называемый «высокоактивный» РС. Течение РС в подобной ситуации характеризуется не только высокой частотой обострений, но и высоким риском ранней инвалидизации (Kantarci O. et al., 1998; Confavreux S. et al., 2003; Scalfari A. et al., 2010). В отношении подобных пациентов, как правило, лечебная тактика направлена на раннее выявление субоптимального ответа и переключение на препараты ПИТРС 2-й линии. К таким препаратам относят натализумаб, финголимод, алемтузумаб, окрелизумаб и кладрибин в таблетках. Натализумаб, алемтузумаб и окрелизумаб являются инфузионными препаратами, требующими соблюдения определенных условий для введения и наблюдения за состоянием пациента как во время инфузии, так и после ее завершения. Финголимод и кладрибин применяются в пероральной форме, что позволяет проводить терапию в домашних условиях.

Финголимод был первым пероральным препаратом для лечения высокоактивного РС. Препарат принимается в дозе 0,5 мг ежедневно. Финголимод представляет собой структурный аналог эндогенного сфингозина, который играет ключевую роль в развитии нейровоспалительных процессов (Brinkmann V., 2009). Действие препарата основано на связывании S1P-рецепторов лимфоцитов, в результате которого финголимод блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к обратимому перераспределению лимфоцитов в организме и снижению лимфоцитарной инфильтрации ЦНС, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани. Высокая эффективность терапии финголимодом при РС была продемонстрирована в двух крупных, рандомизированных, плацебоконтролируемых клинических исследованиях III фазы — исследования TRANSFORMS и FREEDOMS (Cohen J. et al., 2010; Karpos L. et al., 2010). В двойном слепом 12-месячном исследовании TRANSFORMS сравнивали влияние препарата интерферон-бета-1а 30 мкг в/м 1 раз в неделю и финголимод в двух дозировках (1,25 и 0,5 мг в сутки) на течение РС. Было продемонстрировано, что терапия финголимодом снижает среднюю

частоту обострений на 38–52% (в зависимости от дозы) по сравнению с группой интерферона: частота обострений в группах пациентов, получавших финголимод (0,20 при дозе 1,25 мг и 0,16 при дозе 0,5 мг) была статистически значимо ниже, чем в группе интерферона (0,33; $p < 0,001$ для обоих сравнений). Значимые различия между исследуемыми группами по прогрессированию инвалидизации отсутствовали. Также было показано, что терапия финголимодом приводит к значительному подавлению МРТ-активности заболевания: на протяжении 12 месяцев наблюдения у пациентов, получавшие финголимод в двух дозах, значительно меньше образовались новые или увеличивались гиперинтенсивные очаги на T2-взвешенных изображениях ($1,7 \pm 3,9$ в группе 0,5 мг и $1,5 \pm 2,7$ в группе 1,25 мг по сравнению с $2,6 \pm 5,8$ в группе интерферонов; $p < 0,001$); уменьшилось среднее количество очагов с контрастным усилением (Gd+) по сравнению с группой интерферона ($0,23 \pm 0,97$ и $0,14 \pm 0,58$ соответственно по сравнению с $0,51 \pm 1,86$ в группе интерферона; $p < 0,0001$ для обоих сравнений). Также терапия финголимодом эффективно снижала скорость нарастания атрофии мозга по сравнению с интерфероном (Karpos L. et al., 2010; Cohen J. et al., 2010, 2016; Radue E. et al., 2012). В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы FREEDOMS сравнивали эффективность терапии РС финголимодом в дозах 0,5 и 1,25 мг по сравнению с плацебо. Частота обострений в год составила 0,18 при дозе 0,5 мг, 0,16 при дозе 1,25 мг и 0,40 при приеме плацебо ($p < 0,001$ для любой дозы по сравнению с плацебо). Таким образом, средняя частота обострений снижалась на 54% в группе финголимодом 0,5 мг по сравнению с группой плацебо. Финголимод в дозе 0,5 и 1,25 мг значительно снижал риск нарастания инвалидизации в течение 24 месяцев. Кумулятивный риск нарастания инвалидизации (подтвержденный через 3 месяца после окончания терапии) составил 17,7% в группе, принимавшей 0,5 мг финголимодом, 16,6% — в группе 1,25 мг финголимодом и 24,1% — в группе плацебо. Обе дозы препарата значительно подавляли МРТ-показатели активности болезни по сравнению с плацебо, при этом эффект не был дозозависимым. Результаты проведенных исследований III фазы позволили получить одобрение препарата регуляторными органами США и Европы, а также России.

Профиль безопасности терапии финголимодом был тщательно изучен, особенно в свете его предполагаемого долгосрочного использования. Наиболее частыми побочными эффектами на терапии финголимодом являются явления со стороны сердечно-сосудистой системы, включая брадикардию и атриовентрикулярную блокаду первой или второй степени после приема первой дозы (Laroni A. et al., 2014). Поскольку финголимод вызывает лимфопению, то пациенты могут быть восприимчивы к серьезным инфекциям, таким как диссеминированная герпетическая инфекция или изолированная герпетическая инфекция центральной нервной системы. Зарубежные исследования показали, что частота серьезных или оппортунистических инфекций, по-видимому, не связана с количеством

лимфоцитов (Francis G. et al., 2014). Было обнаружено, что переключение с других ПИТРС на финголимод может вызвать опухолеподобное поражение мозга у некоторых пациентов с РС (Faissner S. et al., 2015). Развитие этих изменений указывает на необычную активацию иммунной системы, связанную с применением финголимодом. Имеются сообщения о развитии синдрома «отмены» после прекращения терапии финголимодом, что требует настороженности со стороны врача, планирующего перевод пациента с финголимодом на другой ПИТРС по какой-либо причине (Navla J. et al., 2012; Ghezzi A. et al., 2013; Beran R. et al., 2013). Пациенты с высокоактивным РС до начала лечения финголимодом или у которых наблюдался хороший терапевтический ответ на лечение, могут быть предрасположены к серьезному синдрому «отмены» после его прекращения (Berger B. et al., 2015). Финголимод часто используется при переключении пациентов, получающих терапию натализумабом, в связи с повышенным риском прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Первоначально первые сообщения о ПМЛ во время лечения финголимодом были выявлены среди этой группы, поэтому было трудно определить, была ли ПМЛ связана с финголимодом или была «переходным» после применения натализумаба. Первый случай ПМЛ у пациента, принимавшего финголимод, но ранее не подвергавшегося терапии натализумабом, был выявлен в 2013 (Yoshii F. et al., 2017). С этого времени появились новые сообщения о ПМЛ на фоне терапии финголимодом (Berger J., 2017). В дополнение к перечисленному его применение при планировании беременности противопоказано в связи с рисками летальности плода или тератогенных эффектов (Amato M. P. et al., 2015). Основываясь на имеющихся данных, FDA отнесло препарат к «категории беременности С» и рекомендует не применять финголимод во время беременности, подчеркивая важность соблюдения эффективной контрацепции во время лечения и в течение 2 месяцев после прекращения приема препарата («отмывочный период») из-за его замедленного выведения из организма (Vaughn C. et al., 2018).

В то время как эффект финголимодом не сохраняется после прекращения терапии, а у части пациентов развивается синдром «отмены», некоторые новые высокоэффективные методы лечения могут демонстрировать длительные лечебные эффекты после короткого курса терапии. Такие методы лечения названы терапией иммунорекогнитуции (ТИР) или терапией восстановления иммунитета (Wiendl H. et al., 2017). Принцип, лежащий в ее основе, заключается в том, что препараты индуцируют истощение лимфоцитов с их последующей репопуляцией. Следует отметить, что ТИР вызывает радикальные изменения в репертуаре лимфоцитов после фазы восстановления, что может объяснять долгосрочные положительные эффекты терапии и возможность реиндукции аутоперантности к собственным антигенам (Бойко А. и др., 2019). ТИР является новой концепцией терапии РС и обладает существенными преимуществами по сравнению с хронической иммуносупрессией, а короткие курсы обеспечивают

более высокую приверженность к лечению и меньший риск неблагоприятных явлений, которые обычно связаны с хронической иммуносупрессией. Типичными представителями этого вида терапии являются алетмузумаб и кладрибин в таблетках.

Кладрибин в таблетках (мавенклад) — новый препарат для лечения пациентов с активным РС, зарегистрированный в Европе, США, Австралии и планируемый к регистрации в России в этом году. Препарат применяется в дозе 3,5 мг/кг в виде курсовой терапии. Кладрибин (2-хлоро-дезоксаденозин) является аналогом 2'-дезоксаденозина, естественного пуринового основания, входящего в молекулу ДНК. Попадая в клетку и будучи резистентным из-за атома хлора к действию фермента аденозиндезаминазы (АДА), кладрибин накапливается в ней. Благодаря действию фермента дезоксицитидинкиназы (ДЦК) происходит превращение неактивного кладрибина (2-CdA) в его активную форму (2-CdATP), которая нарушает структуру и репарацию ДНК и вызывает апоптоз клетки (Hartung H. P. et al., 2010). Кладрибин в таблетках имеет короткий период полувыведения (23 часа) и быстро элиминируется из организма, не накапливаясь в нем. Кладрибин действует преимущественно на Т-лимфоциты CD4+ и CD8+, а также на В-лимфоциты (CD19+). Снижение количества CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов наблюдается уже через 4–6 недель после начала терапии кладрибином и сохраняется в течение последующих 6–12 месяцев (Leist T. et al., 2007). Тенденция к восстановлению субпопуляций лимфоцитов отмечается спустя 9–16 месяцев после начального или повторного курса терапии. Было доказано, что кладрибин вызывает также снижение уровня провоспалительных цитокинов и уровня хемокинов в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, снижение экспрессии молекул адгезии и угнетение миграции мононуклеарных клеток. За счет продолжительного противовоспалительного эффекта кладрибина уменьшается выраженность воспалительных изменений в тканях нервной системы при РС. Кладрибин способен легко проникать через гематоэнцефалический барьер, и следовательно, может действовать как на периферии, так и внутри ЦНС (Leist T. et al., 2011).

Эффективность и безопасность коротких курсов пероральной формы кладрибина у пациентов с ремиттирующим течением РС изучалась в международном двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы длительностью 96 недель CLARITY (CLAdRIbine Tablets Treating MS Orally) (Giovannoni G. et al., 2010, 2011). В исследовании приняло участие 1326 пациентов с РС, которые случайным образом были распределены в соотношении 1: 1: 1 в группы лечения одной из двух кумулятивных доз кладрибина в таблетках (3,5 мг или 5,25 мг на килограмм массы тела) или плацебо. Примерно треть пациентов ранее получали ПИТРС. При анализе полученных результатов было установлено относительное снижение в сравнении с плацебо среднегодовой частоты обострений на 57,6% в группе кладрибина, получавшей

3,5 мг/кг (0,14 против 0,33; $p < 0,001$); снижение риска нарастания инвалидизации по шкале EDSS на 33% (отношение рисков 0,67; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,48–0,93; $p = 0,02$) в группе кладрибина, получавшей 3,5 мг/кг. Доля пациентов без обострений была значительно выше в группе кладрибина 3,5 мг/кг (79,7%) по сравнению с плацебо (60,9%), $p < 0,001$. Наряду с этим, по данным МРТ головного мозга в исследовании CLARITY было отмечено статистически достоверное значительное снижение количества Т1-очагов поражения, накапливающих гадолиний (на 85,7% в группе кладрибина, получавшей 3,5 мг/кг (0,12 против 0,91; $p < 0,001$); Т2-очагов (на 73,4% в группе кладрибина, получавшей 3,5 мг/кг (0,38 против 1,43; $p < 0,001$), а также очагов комбинированного характера на 74,4% в группе кладрибина, получавшей 3,5 мг/кг (0,43 против 1,72; $p < 0,001$) в сравнении с плацебо. Обе схемы лечения, 3,5 мг/кг и 5,25 мг/кг оказались одинаково эффективны, однако в группе кладрибина, получавшей 3,5 мг/кг, профиль безопасности был достоверно лучше, поэтому для клинического использования была рекомендована кумулятивная доза 3,5 мг/кг массы тела за 96 недель лечения. Анализ подгрупп пациентов с высокой активностью заболевания (≥ 2 обострений у пациентов, получавших лечение *de novo*, или ≥ 1 обострения плюс изменения по данным МРТ головного мозга у пациентов, получавших ПИТРС) показал большую чувствительность к кладрибину 3,5 мг/кг в этой подгруппе пациентов (Giovannoni G. et al., 2018). Клинические результаты были подчеркнуты результатами МРТ-исследований: у пациентов в группах кладрибина 3,5 мг/кг или 5,25 мг/кг отмечалось меньшее количество контрастируемых Т1-очагов (в среднем 0,12 и 0,11 против 0,91), активных Т2-очагов (в среднем 0,38 и 0,33 против 1,43) и комбинированных уникальных очагов (в среднем 0,43 и 0,38 против 1,72) на пациента/скан по сравнению с плацебо (Comi G. et al., 2012; De Stefano N. et al., 2018). Результаты плацебоконтролируемого рандомизированного исследования III фазы были подкреплены данными продолженного исследования CLARITY EXTENSION, в котором приняло участие 73% пациентов, принявших участие в базовом исследовании (Giovannoni G. et al., 2017). Доля пациентов без обострений РС составила 76% в группе плацебо и 81% в группе кладрибина 3,5 мг/кг, а доля пациентов, у которых не было подтвержденного 3-месячного нарастания инвалидизации по шкале EDSS, составила 72% в группе плацебо и 77% в группе кладрибина 3,5 мг/кг. Важно отметить, что эффективность сохранялась даже после того, как количество лимфоцитов достигло нижней границы нормы (Giovannoni G. et al., 2017).

Терапия кладрибином в таблетках хорошо переносится без каких-либо симптомов в связи с приемом препарата. Во всех исследованиях кладрибин продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. Как отражение механизма действия кладрибина, лимфопения чаще наблюдалась в активных лечебных группах (комбинированная группа кладрибина 27% против 1,8% в группе плацебо) в исследовании CLARITY (Giovannoni G. et al., 2010). О случаях ПМЛ

у пациентов с РС, получавших кладрибин в таблетках, не сообщалось. Не было ни одного случая системного, серьезного диссеминированного опоясывающего герпеса, ассоциируемого с терапией кладрибином. В целом не было отмечено увеличения риска инфекций, включая оппортунистические инфекции при применении таблеток кладрибина по сравнению с плацебо, за исключением опоясывающего герпеса (Cook S. et al., 2019). Периоды тяжелой лимфопении ($< 0,5 \times 10^9$ кл/л) ассоциировались с повышенной частотой инфекций, но характер их не отличался от такового в общей группе пациентов, получавших кладрибин в таблетках в дозе 3,5 мг/кг. В рамках ограниченного объема выборки частота злокачественных новообразований в общей клинической программе применения кладрибина при РС не продемонстрировала признаков увеличения по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, и не наблюдалось увеличения частоты злокачественных новообразований с течением времени у пациентов, получавших кладрибин (Cook S. et al., 2019). В доклинических экспериментах описаны тератогенные эффекты кладрибина, в связи с чем при планировании беременности контрацепцию следует соблюдать на протяжении 6 месяцев после каждого курса терапии кладрибином. Тем не менее, принимая во внимание механизм действия препарата и возможность достижения длительного лечебного эффекта после короткого курса терапии кладрибином, препарат может рассматриваться в качестве опции выбора у пациенток с высокоактивным РС, планирующим беременность.

Таким образом, возможности терапии РС постоянно расширяются. При этом не только появляются новые лекарственные препараты, но и концепция терапии высокоактивного РС постепенно меняется.

Литература

1. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003;126 (Pt 4):770–82. <http://doi:10.1093/brain/awq081>
2. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133(7): 1914–1929. <http://doi:10.1093/brain/awq118>
3. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sutlas N, Agaoglu J, Turan F, Ozmenoglu M, Torgul E, Demirkiran M. Survival and predictors of disability in Turkish multiple sclerosis patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG), *Neurology* 1998; 51: 765–72. <http://doi:10.1212/wnl.51.3.765>
4. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol* 2009; 158(5): 1173–1182.
5. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402–415.
6. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401.
7. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 468–75.
8. Radue EW, O'Connor P, Polman CH, et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2012; 69: 1259–69.
9. Laroni A, Brogi D, Morra VB, et al. Safety of the first dose of fingolimod for multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial. *BMC Neurol*. 2014; 14: 65.
10. Francis G, Kappos L, O'Connor P, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler*. 2014; 20: 471–80.
11. Faissner S, Hoepner R, Lukas C, Chan A, Gold R, Ellrichmann G. Tumefactive multiple sclerosis lesions in two patients after cessation of fingolimod treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015; 8: 233–8.
12. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kuřmpfel

- T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol*. 2012; 69: 262–4.
13. Ghezzi A, Rocca MA, Baroncini D, et al. Disease reactivation after fingolimod discontinuation in two multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2013; 260: 327–9.
 14. Beran RG, Hegazi Y, Schwartz RS, Cordato DJ. Rebound exacerbation multiple sclerosis following cessation of oral treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2013; 2: 252–5.
 15. Berger B, Baumgartner A, Rauer S, et al. Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation. *J Neuroimmunol*. 2015; 282: 118–22.
 16. Yoshii F, Moriya Y, Ohnuki T. et al. Neurological safety of fingolimod: An updated review. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 8 (2017) 233–243
 17. Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 12: 59–63.
 18. Amato MP, Portaccio E. Fertility, Pregnancy and Childbirth in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*, 2015; 29:207–220
 19. Vaughn C, Bushra A, Kolb C, Weinstock-Guttman B. An Update on the Use of Disease-Modifying Therapy in Pregnant Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 2018; 32(2): 161–178.
 20. Wiendl H. Cladribine: an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 573–574.
 21. Бойко А. Н., Хачанова Н. В., Мельников М. В. и соавт. Новые направления иммунокоррекции при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2020, т. 120, No 2, с. 76–82
 22. Hartung H-P, Aktas O., Kieseier B. et al. Development of oral cladribine for the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol* 2010; 257:163–170.
 23. Leist T.P., Vermersch P.. The potential role for cladribine in the treatment of multiple sclerosis: clinical experience and development of an oral tablet formulation. *Curr Med Res Opinion* 2007; 23:2667–2676.
 24. Leist TP and Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 28–35.
 25. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416–426.
 26. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 329–337.
 27. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of cladribine

- tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018; 1–9. [https://doi: 10.1177/1352458518771875](https://doi.org/10.1177/1352458518771875).
28. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Mult Scler* 2018; 24: 222–226.
 29. Comi G, Cook SD, Giovannoni G, et al. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol* 2012; 260: 1136–1146.
 30. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2017: 1352458517727603.
 31. Cook S, Leist T, Comi G. et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 29:157–167.

РЕБИФ® – ОПЫТ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ ЖИТЬ¹⁻⁸

Более 20 лет клинических исследований и клинического опыта применения, позволяют неврологам во всем мире, продолжать полагаться на Ребиф.¹⁻⁴



¹ PRISMS Study Group. Lancet. 1998;352(9139):1498-1504.

² PRISMS Study Group. Neurology. 2001;56(12):1628-1636.

³ Kappos L et al. Neurology. 2006;67(6):944-953.

⁴ Kappos L et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(11):1202-1207.

⁵ Schwid S et al. Clin Ther. 2007;29(9):2031-2048.

⁶ Rebif®. EU summary of product characteristics. July 2016.

⁷ SPRECTRIMS Study Group. Neurology. 2001;56(11):1496-1504.

⁸ Veugelers P et al. Mult Scler. 2009;15(11):1286-1294.

Rebif®
(interferon beta-1a)

MERCK

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ НА ОСНОВНИИ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РЕБИФ®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Ребиф®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N014563/01 от 15.12.2016

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для подкожного введения

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Ребиф® назначается для лечения:

- пациентов с первым эпизодом демиелинизации, в основе которого лежит острый воспалительный процесс, если иные диагнозы были исключены, и если существует высокий риск развития клинически достоверного рассеянного склероза;
- пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, у которых заболевание характеризуется двумя или более обострениями за предшествующие два года.

Эффективность не была продемонстрирована у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в отсутствии обострений.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к природному или рекомбинантному интерферону бета, к другим компонентам препарата.

- Инцидация термита во время беременности.
- Тяжелые депрессивные нарушения и/или суицидальные идеи.
- Возраст до 12 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят подкожно. Лечение следует начинать под контролем врача-специалиста, имеющего опыт лечения данного заболевания. Лечение препаратом Ребиф® с целью развития тахифилаксии и снижения нежелательных реакций реко-мендуется начинать с дозы 8,8 мкг и затем в течение 4 недель дозу увеличивать до рекомендованной дозировки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Самые частые нежелательные реакции, наблюдающиеся при лечении препаратом Ребиф®, связаны с возникновением гриппоподобного синдрома.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, тромбоцитическая микроангиопатия, включающая тромбоцитическую тромбоцитопеническую пурпурю/гемолитико-уремический синдром* (является класс-эффектом интерферонов; см. раздел «Особые указания»), панцитопения**.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции†. Нарушения со

стороны эндокринной системы: нарушение функции щитовидной железы, наиболее часто проявляющееся в виде гипо- или гипертиреоза (см. раздел «Особые указания»). Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: бессимптомное повышение активности трансаминаз в крови; значительное повышение активности трансаминаз в крови; гепатит (с желтухой или без нее); печеночная недостаточность* (см. раздел «Особые указания»), аутоиммунный гепатит†. Нарушения психики: депрессия, бессонница. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль. Нарушения со стороны органа зрения: поражение сосудов сетчатки. Нарушения со стороны сосудистой системы: тромбозы. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, рвота, тошнота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, сыпь, эритематозная сыпь, макулезно-папулезная сыпь, алопеция, крапивница, отек Квинке*, мультиформная эритема*, кожная реакция, напоминающая мультиформную эритему*, синдром Стивенса-Джонсона*. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, артралгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефротический синдром, гломерулосклероз. Общие расстройства и нарушения в месте введения: воспаление в месте инъекции, реакции в месте инъекции, гриппоподобные симптомы, боль в месте введения, утомляемость, озноб, лихорадка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Ребиф®, как и другие интерфероны бета, потенциально может вызывать тяжелое поражение печени, в том числе, острую печеночную недостаточность. Тяжелые нарушения функции печени главным образом возникают в первые 6 месяцев терапии. Механизм этих состояний неизвестен, специфические факторы риска не выявлены.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических сотрудников

RUS-СIS/REV/0320/0008

Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует

направлять по адресу:

ООО «Мерк»: 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: +7 (495) 937-33-04, факс: +7 (495) 937-33-05; www.merck.ru

На правах рекламы

ВЫСОКОАКТИВНЫЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ РС: ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИ-В-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Н. Ш. Арзуманян

ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова ДЗМ, Москва

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание центральной нервной системы, характеризующееся ранней инвалидизацией пациентов при отсутствии патогенетического лечения, что значительно снижает качество жизни. РС представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем.

У большинства пациентов в первые 10–15 лет заболевание протекает с обострениями и ремиссиями, и такой вариант течения принято называть ремиттирующим РС. С течением времени, как правило, происходит нарастание инвалидизации и между обострениями, то есть вторично-прогрессирующий РС, при котором постепенно частота обострений уменьшается и далее они исчезают, а инвалидизация нарастает до глубокой степени. Кроме того, примерно у 10–15% пациентов заболевание характеризуется постепенным неуклонным прогрессированием инвалидизации с самого начала, то есть первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС), при котором нарастание инвалидизации происходит наиболее быстро (Попова Е. В. и др., 2016; Хабиров Ф. А., Хайбуллин Т. И., 2017).

Несмотря на значимые прорывы в терапии РС в течение последних лет, появление различных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), всё равно остаются существенными бремя заболевания и прогрессирующая инвалидизация, а также преждевременная смертность пациентов, которые ассоциируются с этим заболеванием. Рассеянный склероз требует также больших экономических затрат со стороны здравоохранения и социальной сферы, и этот факт создает основу для необходимости оптимизации ранней эффективной терапии.

Часто пациенты с РС начинают лечение с так называемых препаратов первой линии, которые появились в арсенале невролога несколько десятилетий тому назад и обладают на данный момент сравнительно умеренной эффективностью. Далее при подтверждении неэффективности ПИТРС первой линии, то есть при сохраняющейся активности и прогрессирования заболевания, пациентов могут перевести на более современные и более эффективные препараты ПИТРС. Однако с появлением таких высокоэффективных препаратов появились и новые подходы к терапии, и стали возможны новые цели — например, NEDA как цель терапии РС (NEDA, No Evidence of Disease Activity, отсутствие клинических и рентгенологических признаков активности заболевания) (Ziemssen T. et al., 2016).

Мониторинг активности рассеянного склероза — одно из необходимых условий для достижения оптимальных результатов. Тем не менее, эта задача

может быть очень сложной, так как патофизиологические механизмы в основе заболевания могут сильно различаться. Выделяют два основных процесса — воспаление и прогрессирующее нейроаксональное повреждение. При этом воспаление клинически может проявляться острым или подострым проявлением симптомов, а субклинически — формированием очагового повреждения при оценке методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). В свою очередь, аксональное повреждение чаще всего проявляется прогрессированием инвалидизации и признаками атрофии головного или спинного мозга (Ziemssen T. et al., 2016).

Комитетом РОКИРС (Российский комитет исследователей рассеянного склероза) были разработаны следующие критерии высокоактивного и быстро прогрессирующего рассеянного склероза (Проект клинических рекомендаций, 2019).

Агрессивный (быстро прогрессирующий) рассеянный склероз — тип течения РС, при котором имеет место наличие двух или более обострений в течение одного года, ведущих к нарастанию уровня инвалидизации по шкале EDSS, и выявление 1 или более контрастируемого очага на T1-ВИ или увеличение количества очагов на T2-ВИ по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием.

Высокоактивный рассеянный склероз (ВАРС) — тип течения РС, при котором имеет место наличие 2 или более обострений в течение 1 года и выявление 1 или более контрастируемого очага или увеличение количества очагов на T2-ВИ по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием.

Многочисленными исследователями было показано, что при высокоактивном РС долгосрочный прогноз заболевания хуже, чем при более легком течении. Таким образом, раннее выявление ВАРС и его лечение высокоэффективными препаратами является императивом с целью сохранения неврологических функций пациента в долгосрочной перспективе (Freedman M. S., Rush C. A., 2016).

В последние годы получены убедительные доказательства важности В-клеток в развитии РС, в особенности, в отношении прогрессирования заболевания. Благодаря появлению высокоэффективного анти-В-клеточного препарата окрелизумаб произошел существенный прорыв в подходах к лечению как РРС, так и ППРС (Hauser S. L. et al., 2017; Montalban X. et al., 2017).

Окрелизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к поверхностному антигену CD20, который экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти. В то же время, стволовые лимфоидные клетки и плазматические клетки не несут на себе белок CD20. Точный механизм, посредством которого достигается клинический эффект анти-В-клеточной терапии, полностью не установлен. Предполагается, что после связывания с антигеном CD20 на поверхности В-лимфоцитов, окрелизумаб селективно уменьшает их количество посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антите-

лозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности и апоптоза. Так как истощение популяции касается определенного пула В-клеток, то сохраняется способность к восстановлению В-клеточного ростка при стабильном гуморальном иммунитете. Кроме того, окрелизумаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-лимфоцитов.

Эффективность и безопасность анти-В-клеточной терапии в рамках двойного слепого периода ключевых исследований

Для оценки эффективности и безопасности окрелизумаба у пациентов с рецидивирующим РС были проведены два рандомизированных, двойных слепых клинических исследования OPERA I и OPERA II с идентичным дизайном, с двойной имитацией и с использованием активного препарата сравнения длительностью 96 недель. Ключевыми критериями включения были возраст от 18 до 55 лет; диагноз РС (в соответствии с критериями МакДональда, 2010); оценка по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) от 0 до 5,5 баллов на этапе скрининга; как минимум, два документально подтвержденных клинических обострения в течение предшествующих 2 лет или одно клиническое обострение в течение года до скрининга. Пациентов рандомизировали в соотношении 1 : 1 в две группы: основную, где пациенты получали окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 24 недели ($n = 827$), и группу сравнения — интерферон бета-1а в дозе 44 мкг подкожно 3 раза в неделю ($n = 829$).

По результатам исследований OPERA I и OPERA II было выявлено, что в группе окрелизумаба среднегодовая частота обострений (СЧО) оказалась ниже, чем в группе сравнения (0,155 и 0,156 в сравнении с 0,290 и 0,292, $p < 0,0001$). В группе окрелизумаба был также ниже на 40% риск прогрессирования инвалидизации, подтвержденного на 12 неделе (ППИ-12). Было выявлено практически полное подавление МР-активности при заболевании, поскольку общее количество Gd+очагов на T1-изображениях оказалось на 94% и 95% ниже в группе окрелизумаба в сравнении с группой интерферона бета-1а ($p < 0,0001$). Общее количество новых и/или увеличившихся очагов на T2-взвешенных изображениях снизилось на 77% и 83% в группе окрелизумаба в сравнении с группой интерферона бета-1а ($p < 0,0001$).

Проводили дополнительный анализ, в котором у пациентов оценивали их соответствие статусу NEDA (No Evidence of Disease Activity), что означает отсутствие клинических и МР-признаков активности или прогрессирования заболевания. Пациент считался находящимся в статусе NEDA в том случае, если у него не наблюдалось обострений, не было Gd+-T1-очагов, не отмечалось CDP-12 и не было новых и/или увеличившихся очагов на T2-взвешенных изображениях. Оказалось, что в течение 96 недель испытаний статус NEDA чаще сохранялся у пациентов в группе окрелизумаба, чем у пациентов в группе интерферона бета-1а. Относительное увеличение числа пациентов в статусе NEDA в группе

окрелизумаба составило 64% для исследования OPERA I и 89% для исследования OPERA II ($p < 0,001$) в сравнении с группой активного препарата сравнения.

Впервые была показана эффективность препарата при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе, не имевшем до настоящего времени никакой патогенетической терапии, которая могла бы замедлять прогрессирование инвалидизации. В исследовании ORATORIO было показано, что окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 6 месяцев значительно замедляет прогрессирование заболевания у пациентов с ППРС. Так, доля пациентов с ППИ-12 в группе окрелизумаба оказалась равной 32,9%, тогда как в группе плацебо этот показатель был равен 39,3% (отношение шансов 0,76, 95% ДИ 0,59–0,98, $p = 0,03$).

Исследователями ORATORIO была предложена новая комплексная конечная точка NEP (No Evidence of Progression) для оценки прогрессирования заболевания у пациентов с ППРС. Эта конечная точка для ППРС была предложена по аналогии с конечной точкой NEDA, применяемой в рецидивирующем рассеянном склерозе. Согласно определению, статус NEP подразумевает, что у пациента в течение определенного периода времени не отмечается ППИ-12, нет ухудшений функции нижних конечностей, то есть ходьбы (по тесту ходьбы на 25 шагов) и нет ухудшений функций верхних конечностей, то есть мелких движений в руках (по 9-луночному тесту). Оказалось, что в группе окрелизумаба к 120 неделе исследования 42,7% пациентов были в статусе NEP, тогда как в группе плацебо — только 29,1% (относительный риск 1,47 (95% ДИ 1,17–1,84), $p = 0,0006$).

В группе окрелизумаба и в группе интерферона бета-1а в исследованиях OPERA I и OPERA II, а также в группе окрелизумаба и группе плацебо в исследовании ORATORIO были сопоставимы частоты нежелательных явлений и серьёзных нежелательных явлений. В группе окрелизумаба в исследованиях OPERA I и OPERA II несколько чаще наблюдались инфекции верхних дыхательных путей, преимущественно легкой и умеренной степени тяжести (15,2% в сравнении с 10,2%). У пациентов с ПРС в группе препарата окрелизумаб по сравнению с группой интерферона бета-1а несколько чаще наблюдалась герпетическая инфекция: опоясывающий лишай (herpes zoster) 2,1% и 1,0%, простой герпес 0,7% и 0,1%, герпес ротовой полости 3,0% и 2,2%, соответственно. Также в исследовании ORATORIO у пациентов с ППРС в группе окрелизумаба несколько чаще встречались инфекции верхних дыхательных путей (10,9% в сравнении с 5,9% в группе плацебо), однако частота серьёзных инфекционных нежелательных явлений была сопоставимой (6,2% и 5,9%, соответственно). Герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта возникала с частотой 2,7% и 0,8% на фоне лечения препаратом окрелизумаб и в группе плацебо, соответственно.

Самыми частыми нежелательными явлениями на фоне терапии препаратом окрелизумаб были инфузионные реакции, наблюдаемые на внутривенное введение препарата и в течение 24 часов после него. Инфузионные реакции были представлены следующими симптомами: зудом, сыпью, крапивницей, эритемой,

приливами, понижением артериального давления, повышением температуры тела, повышенной утомляемостью, головной болью, головокружением, раздражением горла, болью в ротоглотке, одышкой, отеком глотки или гортани, тошнотой, тахикардией. Большинство инфузионных реакций в обеих группах лечения были легкой или умеренной степени тяжести. Случаев фатальных инфузионных реакций не было. В клинических исследованиях OPERA I и OPERA II частота инфузионных реакций составила 34,3% в группе окрелизумаба в сравнении с 9,9% в группе интерферона бета-1а (в которой внутривенно вводилось плацебо). Частота инфузионных реакций была максимальной во время инфузии 1-й дозы препарата окрелизумаб (27,5%) и снижалась со временем до <10% во время введения 4-й дозы.

Эффективность анти-В-клеточной терапии в различных подгруппах пациентов при рецидивирующем рассеянном склерозе

В 2019 году был проведен подгрупповой анализ эффективности терапии препаратом окрелизумаб в популяции исследований OPERA I и OPERA II.

Были выделены подгруппы в зависимости от исследования, индекса массы тела, региона, исходного балла по шкале EDSS (менее 4 и не менее 4), наличия/отсутствию контрастируемых очагов, а также подгруппа ранее леченных пациентов с активным заболеванием (получали лечение не менее 1 года, причем в течение 1 года до рандомизации имели не менее 1 обострения ИЛИ не менее 1 контрастируемого очага на МРТ в исходном исследовании) и с высокоактивным вариантом течения заболевания (не менее 1 обострения в год до рандомизации И не менее 9 T2-очагов или не менее 1 контрастируемого очага на МРТ в исходном исследовании). Кроме того, при апостериорном анализе выделяли следующие подгруппы — пациенты с оценкой по шкале EDSS менее 2,5 баллов и не менее 2,5 баллов, наличие/отсутствие применения ПИТРС в течение 2 лет до включения, количество обострений до включения (1 обострение или 2 и более обострений), исходный нормализованный объем головного мозга (не менее 1500 мл и менее 1500 мл).

Суммарно 301 пациент был определен как пациент с активным заболеванием, 283 пациента — с высокоактивным РС. Оказалось, что в подгруппе активного РС окрелизумаб снижал среднегодовую частоту обострения на 65% ($p < 0,001$), а в подгруппе ВАРС — на 68% ($p < 0,001$). Схожие результаты были достигнуты и для подтвержденного прогрессирования инвалидизации — относительное снижение ППИ-12 достигло 54% в группе активного РС ($p = 0,032$) и 53% в группе ВАРС ($p = 0,035$).

Терапевтический эффект окрелизумаба в сравнении с высокодозным интерфероном бета-1а, оцененный по клиническим и МРТ-исходам, сохранялся практически во всех подгруппах и стратах интереса, и паттерн этого эффекта повторил результаты анализа объединенной популяции исследований OPERA I и OPERA II.

Долгосрочная эффективность и безопасность анти-В-клеточной терапии

После завершения двойного слепого периода исследований пациенты имели возможность перейти в продленный открытый период (OLE, open-label extension), в ходе которого все пациенты получают окрелизумаб 600 мг в/в 1 раз в 6 месяцев и целью которой является оценка долгосрочных эффективности и безопасности препарата окрелизумаб у пациентов с РС.

На данный момент доступны результаты открытых периодов исследований (суммарно в течение 5 лет) как при рецидивирующем, так и при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе. Полученные результаты полностью согласуются с ранее доложенными и подтверждают высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности препарата окрелизумаб при данных типах течения РС.

Анализ данных 3 лет открытого периода исследований OPERA I и OPERA II показал, что у пациентов, переключенных с интерферона бета-1а на окрелизумаб (группа INF beta-1a/OCR), отмечалось значимое и быстрое снижение СЧО до 0,07 в первый же год терапии (предыдущее значение СЧО на 2 году двойного слепого периода — 0,2, $p < 0,001$) (Hauser S. L. et al., 2018). Кроме того, было показано, что переход с интерферона бета-1а на окрелизумаб сопровождается резким снижением активности заболевания по данным МРТ головного мозга (Arnold et al., 2018). В группе пациентов, получавших окрелизумаб с самого начала исследований и продолжающих получать окрелизумаб в открытом периоде (группа OCR/OCR, суммарная длительность терапии окрелизумабом 5 лет), СЧО также оставалась низкой и составляла 0,07 (Hauser S. L., 2018). После пяти лет наблюдения доля пациентов с прогрессированием инвалидизации оставалась меньше в группе пациентов, начавших принимать окрелизумаб раньше (OCR/OCR), чем в группе пациентов, переключенных на окрелизумаб после терапии интерфероном бета-1а (INF Beta-1a/OCR). Таким образом, при начале терапии окрелизумабом на 2 года раньше в группе сохранялось значимое и устойчивое уменьшение доли пациентов с прогрессированием инвалидизации в сравнении с группой пациентов, которые были переведены с интерферона бета-1а (Hauser S. L., 2018).

В последние годы появилась потребность в новых конечных точках для оценки эффективности препаратов при клинических исследованиях у пациентов с ПППС, так как течение заболевания у данной группы пациентов отличается от такового при РС. При оценке пациентов с ПППС в исследовании ORATORIO на основе данных клинического и инструментального наблюдения удалось выделить значимую комплексную конечную точку NEPAD (No Evidence of Progression or Active Disease, отсутствие признаков прогрессирования или активности заболевания). Данная конечная точка включает в себя отсутствие обострений, отсутствие подтвержденного прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS, по тесту

9 колышков, по тесту ходьбы, а также отсутствие новых и/или увеличившихся Т2-очагов и Т1-очагов, накапливающих контрастное вещество. Оказалось что, в течение двойного слепого периода в группе плацебо только 9,4% пациентов соответствовали данному статусу, тогда как в группе окрелизумаба — 29,9% (относительный риск 3,15, 95% ДИ 2,07–4,79, $p < 0,001$) (Wolinsky J. S., 2018).

В исследовании ORATORIO (основной период и продленный контролируемый период) окрелизумаб позволил значительно снизить риск наступления прогрессирования до достижения оценки по шкале EDSS $\geq 7,0$, что соответствует постоянной потребности пациента использовать инвалидное кресло, на 46% (отношение шансов = 0,54, 95% ДИ = 0,31–0,92, $p = 0,022$) (Butzkueven H. et al., 2018). Кроме того, было показано, что применение препарата окрелизумаб при ППС может позволить отдалить тот момент, когда пациенту потребуется постоянное использование инвалидного кресла для передвижения, на 7,1 года (Butzkueven H. et al., 2018).

Были также доложены данные по безопасности в объединенной популяции пациентов с РС, получавших окрелизумаб от начала исследований ORCHESTRA до настоящего времени. Частота нежелательных явлений на 100 пациенто-лет среди пациентов, получавших окрелизумаб, не возрастает и остается в рамках тех же значений, которые наблюдались в контролируемых периодах исследований.

Сравнение подходов к терапии рецидивирующего рассеянного склероза

Сравнение различных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, представляет собой сложную задачу, так как не всегда доступны прямые сравнительные исследования между различными подходами. Одним из наиболее релевантных методов такого сравнения является сетевой метаанализ. В 2018 году R. McCool и соавт. был выполнен систематический обзор и сетевой метаанализ, сравнивающий окрелизумаб с другими видами лечения рецидивирующего рассеянного склероза.

Систематический поиск литературы проводился в базах данных MEDLINE, Embase, Кокрановской библиотеке, реестрах исследований, на соответствующих веб-сайтах конференций и веб-сайтах агентств по оценке технологий здравоохранения в соответствии с рекомендациями Национального института передового опыта в области здравоохранения (NICE, National Institute of Health and Care Excellence).

После идентификации записей дубликаты были удалены, а заголовки и тезисы были проверены на соответствие критериям отбора; полные тексты включенных записей были затем рассмотрены во втором раунде отбора по тем же критериям. Оба раунда отбора были проведены двумя независимыми рецензентами, а разногласия были разрешены третьим независимым рецензентом. Критерии приемлемости включали в себя испытания продолжительностью не менее 12 недель, оценивающие подходящие вмешательства, в которых более 75% пациентов имели рецидивирующий рассеянный склероз.

Для исследований, которые соответствовали критериям приемлемости, были извлечены данные, относящиеся к дизайну и методологии испытаний, подробные данные по вмешательствам, критерии отбора пациентов и исходные характеристики, а также полученные результаты по конечным точкам. Риск систематической ошибки в каждом отдельном исследовании оценивали с использованием набора инструментов Кокрайн для оценки систематической ошибки. СМА проводили для четырех результатов оценки эффективности и безопасности.

В исследовании изучали следующие конечные точки.

«Прогрессирование инвалидизации, подтвержденное в течение не менее 12 недель» — исходы для различных вмешательств проанализированы с использованием стандартных Байесовских подходов, применена модель выживаемости.

«Среднегодовая частота обострений» — исходы для различных вмешательств проанализированы с использованием стандартных Байесовских подходов, применена модель Пуассона.

«Серьезные нежелательные явления» — исходы для различных вмешательств проанализированы с использованием стандартных Байесовских подходов, применена биномиальная модель.

«Прекращение лечения вследствие нежелательных явлений» — исходы для различных вмешательств проанализированы с использованием стандартных Байесовских подходов, применена биномиальная модель.

В рамках системного метаанализа проводилось сравнение результатов исследований следующих препаратов, зарегистрированных для терапии РРС: интерферон β -1a (44 мкг, п/к), интерферон β -1a (30 мкг, в/м), алемтузумаб (12 мг), терифлуноид (7 мг), интерферон β -1 b (250 мкг, п/к), глатирамера ацетат (20 мг), финголимод (0,5 мг), терифлуноид (14 мг), интерферон β -1a (22 мкг, п/к), кладрибин (5,25 мг/кг), кладрибин (3,5 мг/кг), диметилфумарат (240 мг), пегилированный интерферон β -1a (125 мкг), даклизумаб (150 мг), натализумаб (300 мг). Также в сравнение включался плацебо-контроль или отсутствие лечения, и в сетевой метаанализ были включены результаты для плацебо из указанных исследований.

При анализе конечной точки «Прогрессирование инвалидизации, подтвержденное в течение не менее 12 недель (ППИ-12)» сеть включала в себя 17 различных видов лечения, в том числе, плацебо, данные были собраны из 22 исследований. Сравнение окрелизумаба с другими ПИТРС свидетельствует о том, что окрелизумаб более эффективен в снижении риска ППИ-12, чем 10 прочих видов лечения, включая плацебо (95% доверительные интервалы ниже 1). Вероятность того, что окрелизумаб был более эффективным, чем шесть оставшихся видов лечения, превышала 50% в каждом случае. Не было никаких доказательств, позволяющих предположить, что какое-либо лечение было бы более эффективным, чем лечение окрелизумабом.

При анализе конечной точки «Среднегодовая частота обострений (СЧО)» сеть включала в себя 17 различных видов лечения, в том числе, плацебо, данные были собраны из 30 исследований. Сравнение окрелизумаба с другими ПИТРС свидетельствует о том, что окрелизумаб более эффективен в снижении СЧО, чем 12 прочих видов лечения, включая плацебо. Вероятность того, что окрелизумаб был более эффективным, чем два из четырех оставшихся видов лечения, превышала 50% в каждом случае. Не было никаких доказательств, позволяющих предположить, что какое-либо лечение было бы более эффективным, чем лечение окрелизумабом.

При анализе конечной точки «Серьезные нежелательные явления (СНЯ)» сеть включала в себя 17 различных видов лечения, в том числе, плацебо, данные были собраны из 24 исследований. Сравнение окрелизумаба с другими ПИТРС показало, что нет никаких доказательств разницы между лечением окрелизумабом и любыми другими видами лечения в отношении риска возникновения СНЯ.

При анализе конечной точки «Прекращение лечения вследствие нежелательных явлений» сеть прекращения лечения вследствие НЯ по основным случаям включала в себя 18 различных видов лечения, в том числе, плацебо, данные были собраны из 31 исследования. Сравнение лечения окрелизумабом с другими ПИТРС показало, что нет никаких доказательств разницы между лечением окрелизумабом и любыми другими видами лечения в прекращении лечения вследствие НЯ.

Итак, благоприятные результаты OPERA I и OPERA II демонстрируют эффективность и безопасность окрелизумаба при прямом сравнении с β -1a 44 мкг. В отсутствие прямых исследований сравнения с другими ПИТРС для лечения пациентов с РС данный сетевой метаанализ предоставляет важные доказательства относительно эффективности и безопасности окрелизумаба по сравнению с другими одобренными видами лечения РС. Результаты показывают, что окрелизумаб имеет эффективность, превосходящую или сопоставимую со всеми другими одобренными в настоящее время ПИТРС по всем анализируемым конечным точкам, а при схожем профиле безопасности это означает, что окрелизумаб предлагает полное и очень ценное решение для лечения пациентов с РС.

Заключение

В исследованиях OPERA I, II и ORATORIO впервые была показана эффективность анти-B-клеточной терапии в отношении как активности, так и прогрессирования заболевания при различных формах РС, в том числе, при высокоактивном рассеянном склерозе. Эти данные подтверждают важность B-клеток в патогенетических механизмах развития РС.

Литература

1. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):221–234.
2. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):209–220.
3. Попова Е.В., Брюхов В.В., Бойко А.Н., Кротенкова М.В. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз как атипичный демиелинизирующий процесс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016; 10 (2): 42–46
4. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И. Рассеянный склероз: современные принципы диагностики и лечения: монография. Казань: Медицина, 2017.— 90 с.
5. Butzkueven H., Spelman T., Horakova D., Slee M., Hughes S., Solaro C., Izquierdo G. Sola P., Ferraro D., Giovannoni G., Havrdova E. Kubala, Kappos L., Hauser S.L., Montalban X., Wormser D., Model F., Wang Q., Freitas R., Belachew S., Wolinsky J.S. 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. *EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY.* NJ USA: WILEY, 2018.— Т. 25.— С. 320–321.
6. Arnold DL, Kappos L., Hauser SL, Montalban X., Traboulsee A., Wolinsky JS, Manfrini M., Levesque V., Villoslada P., Belachew S., Model F, Hubeaux S., Bar-Or A. Long-term reduction in brain MRI disease activity and atrophy after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. Poster P588. Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 10–12 October 2018; Berlin, Germany.
7. Hauser SL, Brochet B, Montalban X., Naismith RT, Wolinsky JS, Manfrini M, Garas M, Villoslada P, Model F, Hubeaux S, Kappos L. Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. Poster P 590, Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 10–12 October 2018; Berlin, Germany.
8. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL, Giovannoni G, Vermersch P, Bernasconi C, Deol-Bhullar G, Garren H, Chin P, Belachew S, Kappos L. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the

- ORATORIO trial. *Ann Neurol.* 2018 Oct;84(4):527–536. doi: 10.1002/ana.25313.
9. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, Vollmer T, Schippling S. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2016 Jun;263(6):1053–65. doi: 10.1007/s00415-015-7986-y.
 10. Freedman MS, Rush CA. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016 Jun;22(3):761–84.
 11. Проект клинических рекомендаций по терапии рассеянного склероза, 2019, онлайн-ресурс <https://www.ructrims.org/edu.html>, доступ февраль 2020 года.
 12. McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, Bennett I, Edwards S. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis // *Mult Scler Relat Disord.* — 2019. — V. 2 (29) — P. 55–61.

Какой препарат доказал эффективность в терапии ППРС?!

ТОЛЬКО

ДИН

ТОЛЬКО

ОКРЕВУС®

ОКРЕВУС®



БЕЗ ИНВАЛИДНОГО КРЕСЛА*

В плацебо-контролируемом исследовании ORATORIO ОКРЕВУС® при ППРС продемонстрировал:



42,7%
ПАЦИЕНТОВ
ДОСТИГЛИ NEP³



24% СНИЖЕНИЕ
ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ИНВАЛИДИЗАЦИИ⁴



29% ЗАМЕДЛЕНИЕ
УХУДШЕНИЯ
СПОСОБНОСТИ
К ХОДЬБЕ⁴



17,5%
ЗАМЕДЛЕНИЕ
ПОТЕРИ ОБЪЕМА
ГОЛОВНОГО МОЗГА⁴



**СОПОСТАВИМЫЙ
ПРОФИЛЬ
БЕЗОПАСНОСТИ
И ПЕРЕНОСИМОСТИ⁴**



**УДОБНЫЙ
РЕЖИМ
ВВЕДЕНИЯ¹**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОКРЕВУС®. Окревус® (окрелизумаб). Регистрационный номер: ЛП-004503. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 30 мг/мл. **Фармакологическое действие:** Окрелизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, селективно воздействующее на В-клетки, экспрессирующие CD20. **Показания:** для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза или с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе; активный гепатит B. Беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет; жизнеугрожающие инфузионные реакции при применении препарата Окревус® в анамнезе. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Окревус® составляет 600 мг каждые 6 месяцев в виде в/в инфузии. Начальную дозу следует вводить в виде двух отдельных в/в инфузий: с первой инфузией вводят 300 мг препарата, затем через 2 недели вводят еще 300 мг препарата. Все последующие дозы препарата Окревус® вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 месяцев. Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы. Минимальный интервал между каждым введением препарата Окревус® должен составлять 5 месяцев. Препарат вводят только внутривенно (в/в) капельно через отдельный катетер. Вводить препарат струей или болюсом нельзя. Перед каждым введением препарата следует проводить премедикацию. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, грипп, инфузионные реакции; часто (≥1/100 и <1/10) – синусит, бронхит, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекции дыхательных путей, вирусная инфекция, опоясывающий лишай (Herpes zoster), конъюнктивит, кашель, катаральные явления, воспаление подкожно-жировой клетчатки. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°С в картонной упаковке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте. **Полная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®.**

ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз

NEP – no evidence of progression (отсутствие прогрессирования заболевания); отсутствие прогрессирования инвалидизации по EDSS, отсутствие прогрессирования дисфункции верхних конечностей, отсутствие ухудшения способности к ходьбе

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®, ЛП-004503. 2. H. Butzkueven 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) 3. Wolinsky J et al. Evaluation of no evidence of progression (NEP) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum 2017, February 23-25, 2017, Orlando, FL, USA, Poster P015. 4. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.

На правах рекламы
RU/OCRE/2001/0009

ОКРЕВУС®
окрелизумаб



АО «Рош-Москва»
107045, 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



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА — КРАТКО О СЛОЖНОМ

Л. В. Брылев^{1,2}

¹ — ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова ДЗМ,
Москва, Россия

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

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Диагноз рассеянного склероза устанавливается на основании подтверждения диссеминации демиелинизирующего поражения центральной нервной системы в месте и времени при условии, что нет лучшего объяснения для имеющейся клинической картины (Thompson A. J. et al., 2018). Постановку диагноза можно условно разделить на три этапа: сбор жалоб и анамнеза, проведение неврологического осмотра, анализ результатов дополнительных методов обследования.

Для рассеянного склероза не характерно внезапное начало, дебют в возрасте менее 10 или более 50 лет и вовлечение других органов и систем (Rotstein D., 2014). При клиническом осмотре следует обратить внимание на классические проявления РС (таб. 1) (Keegan В. М., 2016). Современные диагностические критерии McDonald были валидизированы для типичных клинических проявлений РС (оптический неврит, стволовые синдромы (невралгия тройничного нерва, межъядерная офтальмоплегия), мозжечковый синдром, поперечный миелит) (Thompson A. J. et al., 2018), поэтому при атипичной клинической картине невозможно ограничиваться применением данных критериев без исключения альтернативных диагнозов. Клинические проявления заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз РС, представлены в таблице 2.

Таблица 1. Клинические проявления РС (Keegan В. М., 2016).

Симптом	Классическая клиническая картина	Нетипичные проявления
Неврит зрительно-го нерва	Боль при движении глаза, одностороннее снижение зрения	Отсутствие боли, двустороннее поражение, зрительная аура мигрени
Диплопия	Без боли, нарушение движений обоих глазных яблок, длительное течение	Вовлечение одного глаза, маленькая продолжительность
Невралгия тройничного нерва	Стреляющая, напоминающая удар током, боль с типичными триггерами (прикосновение, речь, холодный воздух)	Постоянная лицевая боль

Чувствительные нарушения	Наличие уровня нарушения чувствительности (спинальный очаг), или гемисимптома-тика (полушарный очаг), или альтернирующие нарушения (стволовой очаг)	Периодические чувствительные нарушения без неврологического паттерна распределения
Симптом Лермитта	Ощущение прохождения тока при сгибании шеи	Скрип и потрескивание при поворотах головы
Тазовые нарушения	Недержание, ассоциированное с императивными позывами	Учащенное мочеиспускание, наличие анатомической причины для тазовых нарушения (беременность, операции)
Пирамидные симптомы и нарушения ходьбы	Слабость и атаксия, часто асимметричная.	Ограничение активности в связи с утомляемостью или болью

Таблица 2. Клинические «красные флаги» (Keegan В. М., 2016)

Клиническое проявление	Возможный диагноз
Головная боль, менингизм	Саркоидоз, СКВ, лимфоматоз
Инсультоподобные эпизоды	СКВ, АФС, васкулит, тромбоэмболия
Миопатия	Митохондриальное заболевание, саркоидоз
Невропатия	Дефицит В12
Несахарный диабет	Саркоидоз, гистиоцитоз
Поражения костей	Гистиоцитоз
Легочные симптомы	Саркоидоз, СКВ
Кардиальные симптомы	Кардиоэмболические инсульты
Язвы слизистых	Болезнь Бехчета
Артрит/артралгия	СКВ, синдром Шегрена
Сыпь	СКВ, болезнь Фабри, боррелиоз
Миоритмия	Болезнь Уиппла
Увеит	Болезнь Бехчета, СКВ
Семейный анамнез	CADASIL, врожденный спастический парапарез
Эндокринопатия	Саркоидоз, гистиоцитоз
Ретинопатия	Митохондриальные заболевания, синдром Сусак

К основным дополнительным методам обследования при диагностике РС относятся МРТ головного и спинного мозга, анализ ликвора с оценкой олиго-

клональных цепей иммуноглобулинов, вызванные потенциалы, а также анализы крови для исключения заболеваний, которые могут мимикрировать под РС.

МРТ — самый информативный метод для диагностики РС. Очаги на МРТ при РС в большинстве случаев располагаются асимметрично в белом веществе головного и спинного мозга, имеют овоидную форму и размер более 5 мм в диаметре. Наиболее характерно поражение перивентрикулярной области, семиовальных центров, мозолистого тела, ствола головного мозга, мозжечка, коры головного мозга, юкстакортикального белого вещества и спинного мозга. Очаги имеют гиперинтенсивный сигнал в режиме T2 и Flair и гипоинтенсивный сигнал в режиме T1, острые очаги накапливают контрастное вещество гомогенно или незамкнутым кольцом. Изменения, которые помогают провести дифференциальный диагноз РС по МРТ, суммированы в таблице 3.

Анализ спинномозговой жидкости рекомендовано проводить пациентам при постановке диагноза первично-прогрессирующего РС. Кроме того, положительный анализ на олигоклональные цепи иммуноглобулинов в ликворе может быть использован для подтверждения диссеминации во времени у пациентов моложе 50 лет с типичными клиническими признаками РС без признаков других воспалительных заболеваний ЦНС. При выявлении высокого нейтрофильного цитоза и значительно повышенного уровня белка следует с осторожностью интерпретировать наличие олигоклональных цепей иммуноглобулинов в ликворе. Отсутствие типичных для РС изменений в ликворе ставит диагноз РС под сомнение (Solomon A. J., 2019).

Таблица 3. Красные флаги на МРТ, которые свидетельствуют против диагноза РС (Solomon A. J., 2019 с модификациями)

Признак	Примеры альтернативных диагнозов
Кровоизлияния	Амилоидная ангиопатия, болезнь мой-а-мойя, CADASIL, васкулит
Кортикальные инсульты	Тробоэмболия, васкулит, тромбоцитопеническая пурпура
Накопление контраста оболочками	Хронический менингит, саркоидоз, лимфоматоз, васкулит ЦНС
Кальцификаты на КТ	Цистицеркоз, токсоплазмоз, митохондриальное заболевание
Избирательное вовлечение передних отделов височной доли и нижних отделов лобных долей	CADASIL
Лакунарные инсульты	CADASIL, гипертоническая энцефалопатия, Susac синдром
Одновременное накопление контраста всеми очагами	ОРЭМ, васкулит, лимфома, саркоидоз, левамизолассоциированная лейкоэнцефалопатия

T2 гиперинтенсивные очаги в зубчатом ядре	Церебротендинозный ксантоматоз
T1 гиперинтенсивные очаги в таламусе	Болезнь Фабри, печеночная энцефалопатия, отравление марганцем
Крупные, инфильтративные очаги в стволе головного мозга	Болезнь Бехчета, глиома
Преобладание корковых и подкорковых очагов	Эмболические инсульты, васкулит, ПМЛ

Согласно исследованию, проведенному в специализированных неврологических центрах в США, основными состояниями, при которых был неверно установлен диагноз РС, являются мигрень, фибромиалгия, неспецифические неврологические заболевания с изменениями на МРТ, конверсионные расстройства, заболевания спектра оптикомиелита, а также другие воспалительные поражения ЦНС (Solomon A. J. et al., 2016). Таким образом, можно сделать вывод, что основными причинами неверного диагноза является низкая осведомленность о типичных клинических проявлениях РС и неверная интерпретация результатов МРТ.

Литература

1. Keegan B. M. Common pitfalls in multiple sclerosis and CNS demyelinating diseases: case-based learning. Cambridge, U.K.; New York: Cambridge University Press, 2016.
2. Rotstein D., O'Connor P. Diagnostic process. Multiple sclerosis and CNS inflammatory disorders / edited by Lawrence M. Samkoff, Andrew D. Goodman. John Wiley & Sons, Ltd. 2014. Pp 18–28.
3. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: a multicenter study. *Neurology* 2016;87(13):1393–1399.
4. Solomon AJ. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019 Jun;25(3):611–635.
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2): 162–173.

КАК ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РС? УВИДЕТЬ ПЕРЕМЕНЫ РАНЬШЕ



Средний возраст пациентов
с признаками перехода в ВПРС составил 38 лет^{3*}

**НАЧНИТЕ ДИАЛОГ О ПРОГРЕССИИ.
ВЫЯВИТЕ РАНЬШЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ
И КОГНИТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ,
ЧТОБЫ ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ^{1,2,4}**

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, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(6):1059-1069. 3. Esteh 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 ВПРС, из которых 593 получали ПИПРС

ПИПРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
РС – рассеянный склероз
ВПРС – вторично прогрессирующий рассеянный склероз
РРС – ремиттирующий-рецидивирующий рассеянный склероз

РЕКЛАМА

Представленное изображение
не является реальной фотографией пациента


 NOVARTIS

000 «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.
Тел. (495) 967-12-70, факс: (495) 967-12-68, www.novartis.ru

1358767/GenMed/ALL/07.20/0

Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения в местах продажи медицинских или фармацевтических
высших стандартов, конференций и иных подобных мероприятий.

НАЧНИТЕ РАЗГОВОР РАНЬШЕ С MSProDiscuss™



**MSProDiscuss™ — ПРОСТОЙ ИНТЕРАКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ, ПОМОГАЮЩИЙ
ВРАЧУ ОБСУЖДАТЬ С ПАЦИЕНТАМИ ИЗМЕНЕНИЯ В ТЕЧЕНИИ РС ПО ЗАРАНЕЕ
УСТАНОВЛЕННЫМ ПУНКТАМ**

- **ЛЕГОК В ИСПОЛЬЗОВАНИИ И ВНЕДРЕНИИ В ПРАКТИКУ**
- **ПРИЗНАН СПЕЦИАЛИСТАМИ В РС³**
- **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОКАЗАНА НА КЛИНИЧЕСКОМ ОПЫТЕ⁴**

Подробнее на сайте MsProDiscuss.com/ru

MSProDiscuss™ — инструмент для обсуждения прогрессирования рассеянного склероза (англ. Multiple Sclerosis Progression Discussion).

ЗАБОЛЕВАНИЯ СПЕКТРА ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭВОЛЮЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ

М. В. Давыдовская^{1,2}

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

² — ГБУ МО Научно-практический центр клинико-экономического анализа МЗ МО, Москва, Россия

Введение

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы представляют собой важную медико-социальную проблему, так как поражают в основном лиц молодого возраста (20–40 лет) и зачастую при поздней диагностике и несвоевременно начатом лечении приводят к тяжелой инвалидизации пациентов. Данная группа заболеваний представлена широким спектром состояний, такими как, например, рассеянный склероз (РС), заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ, или ОНМ в прежней классификации), острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) и другие. При этом даже для опытного клинициста серьезной задачей является провести дифференциальную диагностику внутри демиелинизирующих заболеваний ввиду схожести клинических и радиологических признаков. Однако терапевтические подходы к этим заболеваниям существенно различаются, что делает необходимым подробное изучение патогенетических, эпидемиологических и диагностических аспектов различных демиелинизирующих заболеваний.

Определение заболеваний спектра оптиконевромиелита

Заболевания спектра оптиконевромиелита (*neuromyelitis optica spectrum disorders*), или ЗСОНМ, ранее также известное как болезнь Девика или оптиконевромиелит (ОНМ) — это аутоиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы, при котором наблюдается распространенная иммуноопосредованная демиелинизация и аксональное повреждение, затрагивающее преимущественно зрительные нервы и спинной мозг.

Ранее использовали термин «Оптиконевромиелит», которым описывали монофазное или рецидивирующее заболевание, при котором одновременно возникает двусторонний оптический неврит и поперечный миелит (Jarius S. et al., 2013). В 2004 году были выявлены специфические для этого заболевания антитела в плазме крови, иммуноглобулины класса G, которые селективно связываются с аквапорином-4 (AQP4), — и это событие продемонстрировало разнообразие спектра заболевания (Lennon V. A. et al., 2004). В 2006 году наличие антител AQP4-IgG было включено в пересмотренные диагностические критерии

ОНМ, которые также дополнились возможностью учитывать и односторонний оптический неврит или асимптомные очаги в головном мозге, но сохранилось требование о том, чтобы миелит и оптический неврит происходили одновременно (Wingerchuk et al., 2006).

Позже, в 2014 году в ходе выработки Международного консенсуса по диагностическим критериям было принято решение, что термин «Оптиконевромиелит» следует включить в единый описательный термин «Заболевания спектра оптиконевромиелита». Решение приняли с учетом того, что клинические характеристики, иммунопатогенез и терапия не различаются в зависимости от того, какой термин был использован при постановке диагноза — ОНМ или ЗСОНМ, а также того, что пациенты с неполными формами ОНМ часто позже начинают соответствовать классическому пониманию ОНМ (Wingerchuk D. M. et al., 2007; Sato D. K. et al., 2013; Matiello M. et al., 2008; Wingerchuk D. M. et al., 2015). Исторически сохраняющийся термин ОНМ остался внутри термина ЗСОНМ, поскольку критерии были уточнены, чтобы включить пациентов, не имеющих ни оптического неврита, ни миелита, но рано или поздно эти симптомы развиваются у почти всех пациентов. Пересмотренные критерии подчеркивают, что для постановки диагноза необходимо интегрировать клинические, серологические и нейровизуализационные данные; диагноз не базируется только на обнаружении антител AQP4-IgG.

Таким образом, в 2014 году решением консенсуса были отождествлены традиционный термин ОНМ и современный термин ЗСОНМ. Это позволило устанавливать диагноз ЗСОНМ серопозитивным по AQP4-IgG-антителам пациентам, у которых наблюдается какое-либо вовлечение центральной нервной системы. Впервые стало возможным постановка диагноза пациентам, у которых не было клинических признаков вовлечения в патологический процесс зрительного нерва или спинного мозга. Панель экспертов пришла к таким заключениям по следующим причинам: (1) не было получено данных о биологических различиях между пациентами с ОНМ в сравнении с ЗСОНМ (при использовании определений 2006 и 2007 годов) у AQP4-IgG-серопозитивных пациентов; (2) у AQP4-IgG-серопозитивных пациентов начало ЗСОНМ с поражения не зрительного нерва и спинного мозга, а других областей нервной системы, часто предшествует последующим клиническим симптомам традиционного ОНМ; (3) современные иммунотерапевтические подходы одинаковы для рецидивирующего ОНМ и ЗСОНМ, независимо от серологического статуса по AQP4-IgG-антителам.

Распространенность и тяжесть течения ЗСОНМ

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — вторая по частоте форма воспалительного демиелинизирующего заболевания после РС. Заболевание преимущественно распространено среди лиц африканского и азиатского происхождения, выходцев из стран Латинской Америки, коренных индейцев Северной

Америки, индусов, где встречаемость РС невысока. В европейских странах и США доля ЗСОНМ среди остальных демиелинизирующих заболеваний ЦНС составляет 1–5%. Распространенность ЗСОНМ среди представителей европеоидной расы по данным различных эпидемиологических исследований составляет 0,3–4,4 на 100000 населения (Симанив Т. О. и др., 2014).

Обычно заболевание развивается у пациентов в возрасте от 30 до 40 лет, однако возможно заболевание в пожилом (12%) или раннем детском возрасте (5%) (Wingerchuk D. M. et al., 2007). Постепенно у пациентов нарастает инвалидизация в результате частых и тяжелых обострений воспалительного характера. Среднегодовая частота обострений варьирует от 0,82 до 1,3, и среднее время до развития первого обострения составляет от 10 до 17 месяцев (Kitley J. et al., 2012; Ghezzi A. et al., 2004; Seok J. M. et al., 2016).

Почти у 90% пациентов с ЗСОНМ течение заболевания характеризуется повторными эпизодическими обострениями, из них примерно у 60% обострение развивается в течение первого года; у 90% — в течение трех лет (Wingerchuk D. M. et al., 2007).

Обострения при ЗСОНМ приводят к быстрому кумулятивному увеличению степени инвалидности. Так, 50% пациентов с ОНМ нуждаются в использовании инвалидного кресла или достигают состояния функциональной слепоты в течение 5 лет, тогда как при РС медиана времени с момента постановки диагноза до начала ходьбы с поддержкой составляет 15 лет и более (Kessler R. A. et al., 2016; Tremlett H. et al., 2010).

На рисунке 1 представлены результаты исследований, приведенные в систематическом обзоре 2015 года, который провели M. Etemadifar и соавт. Во всех исследованиях, за исключением кубинского, представлены данные по региональной распространенности ОНМ. Периоды расчета распространенности охватывали 1993–2013 года. Данные о среднем возрасте на момент начала



Рис. 1. Распространенность ОНМ на 100000 населения (95% доверительный интервал) (по данным систематического обзора Etemadifar M. et al., 2015)

заболевания представлены в шести исследованиях, и этот диапазон составил 30–39,5 года, что чуть выше, чем в среднем при РС. В четырех исследованиях представлены данные о соотношении женщин/мужчин, во всех исследованиях преобладали женщины, соотношение варьировало от 2,27 : 1 до 9,8 : 1.

Необходимо учитывать, что вариабельность показателей распространенности может быть обусловлена различными методологиями исследования, различной этнической принадлежностью, систематической ошибкой. Распространенность ОНМ может быть не полностью зарегистрирована, поскольку ряд случаев, вероятно, никогда не был диагностирован, а некоторые могли быть ошибочно диагностированы как РС.

В Российской Федерации на данный момент не существует, к сожалению, эпидемиологических исследований, посвященных распространенности и демографии ОНМ. Безусловно, эта задача является приоритетной для понимания особенностей заболеваемости на территории нашей страны.

Диагностические критерии ЗСОНМ

В 2015 году были зафиксированы диагностические критерии ЗСОНМ, которые и сейчас используются как основные в большинстве стран. В таблице 1 перечислены критерии для диагностики как серопозитивного, так и серонегативного варианта заболевания (Wingerchuk D. M. et al., 2015; Белова А. Н. и др., 2016).

Таблица 1. Диагностические критерии заболеваний, относящихся к ЗСОНМ

Диагностические критерии для ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Не менее одного основного клинического проявления 2. Положительный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител. Рекомендуется использование метода клеточной презентации антигена (англ. cell-based assay) 3. Исключение альтернативных диагнозов
Диагностические критерии для ЗСОНМ при отсутствии AQP4-IgG либо при неизвестном AQP4-IgG статусе
<ol style="list-style-type: none"> 1. Не менее 2 основных клинических проявлений, явившихся результатом одного или нескольких клинических обострений и соответствующих всем нижеследующим характеристикам: <ol style="list-style-type: none"> а) как минимум 1 клиническое проявление должно относиться к оптическому невриту, острому продольному распространенному поперечному миелиту (Longitudinally Extensive Transverse Myelitis, или LETM) либо синдрому самого заднего поля (лат. area postrema); б) диссеминация в месте (2 или более различных клинических проявлений, относящихся к категории основных); в) соответствие дополнительным прилагаемым требованиям к МРТ. 2. Отрицательный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител, либо невозможность проведения теста 3. Исключение альтернативных диагнозов

Основные клинические синдромы
<ol style="list-style-type: none"> 1. Оптический неврит 2. Острый миелит 3. Синдром area postrema: эпизод икоты или тошноты/рвоты, который не объясняется иными причинами 4. Острый стволовой синдром 5. Симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный клинический синдром с наличием на МРТ типичных для ЗСОНМ очагов поражения диэнцефальной области 6. Симптоматический церебральный синдром с наличием на МРТ типичных для ЗСОНМ очагов поражения
Дополнительные требования к МРТ у AQP4-IgG-негативных пациентов и при невозможности исследования AQP4-IgG
<ol style="list-style-type: none"> 1. Острый оптический неврит: <ol style="list-style-type: none"> а) МРТ головного мозга должна соответствовать норме или обнаруживать лишь неспецифические очаги в белом веществе, либо; б) в зрительном нерве должны обнаруживаться или Т2-гиперинтенсивные, или накапливающие гадолиний на Т1-взвешенных изображениях очаги поражения протяженностью более 1/2 длины зрительного нерва, либо вовлекающие область зрительного перекреста (хиазмы). 2. Острый миелит: на МРТ спинного мозга должны обнаруживаться интрамедуллярный очаг протяженностью ≥ 3 смежных сегментов (LETM), либо локальная атрофия ≥ 3 смежных сегментов спинного мозга у пациентов с наличием в анамнезе острого миелита 3. Синдром area postrema: должны выявляться очаги поражения в дорсальных отделах продолговатого мозга/area postrema 4. Острый стволовой синдром: должны выявляться очаги поражения в периэпендимальных отделах ствола мозга

Различия ЗСОНМ и РС

Хотя признаки ЗСОНМ частично совпадают с таковыми при РС, признано, что это заболевание с характерными и отличающимися патологоанатомическими и рентгенологическими находками. Сходства и различия между заболеваниями представлены в таблице 2 (Wingerchuk D. M. et al., 2007, 2015).

Таблица 2. Сходства и различия заболеваний спектра оптиконевромиелита и рассеянного склероза (Wingerchuk D. M. et al., 2007, 2015).

ЗСОНМ	Общие признаки	РС
Гораздо чаще наблюдается среди не белого населения и в развивающихся странах	Женщины поражаются чаще, чем мужчины (но намного более часто при ЗСОНМ)	Частота выше у представителей европейской расы
Средний возраст на момент начала заболевания составляет 39 лет	Клиническое течение характеризуется обострениями	Средний возраст на момент начала заболевания — 29 лет
Демиелинизирующее заболевание, характеризующееся тяжелыми приступами оптического неврита и поперечного миелита; головной мозг на ранних стадиях обычно не вовлечен	Повторяющиеся эпизоды миелита, оптического неврита	Преимущественно поражается белое вещество ЦНС, а также имеет место кортикальная демиелинизация
	Симптомы включают онемение, слабость конечностей, дисфункцию кишечника или мочевого пузыря	Нет специфического биомаркера для РС
У большинства пациентов выявляются в сыворотке антитела к AQP4 (AQP4-IgG)		Отдельные эпизоды обычно носят более легкий характер; их кумулятивный эффект с течением времени может приводить либо не приводить к прогрессирующей инвалидизации
Инвалидизация возникает вследствие повторных обострений заболевания		У 85% пациентов отмечается рецидивирующе-ремиттирующее течение
У 80–90% пациентов течение рецидивирующее — начало всегда с обострения		

Однако многие случаи ОМ нередко ошибочно трактуются как РС, рецидивирующий поперечный миелит либо рецидивирующий ретроульбарный неврит (Симанив Т. О. и др., 2014).

Заключение

Заболевания спектра оптиконевромиелита — орфанное аутоиммунное заболевание, поражающее центральную нервную систему и приводящее к демиелинизации и глубокой инвалидизации пациентов преимущественно молодого возраста. Важной медико-социальной задачей является своевременная постановка диагноза при ЗСОНМ, обеспечение медицинской помощи данной группе пациентов, а также научные и эпидемиологические исследования, в том числе, на территории Российской Федерации.

Литература

1. Белова А.Н., Бойко А.Н., Белова Е.М. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 2–2. С. 32–40.
2. Симанив Т.О., Васильев А.В., Воробьёва А.А., Захарова М.Н., Переседова А.В. Алгоритм диагностики оптиконевромиелита (болезнь Деви-ка). Нервные болезни. 2014. № 2. С. 6–11.
3. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, Mancardi L, Gallo P, Filippi M, Zaffaroni M, Comi G; Italian Devic's Study Group (IDESG). Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol*. 2004 Jan;251(1):47–52.
4. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2013;10:8.
5. Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Early indicators of relapses vs pseudorelapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Jul 28;3(5): e269.
6. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, Takai Y, Takahashi T, Misu T, Elson L, Woodhall M, George J, Boggild M, Vincent A, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1834–49.
7. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364:2106.
8. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008;70:2197–2200.
9. Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology* 2013;80:2210–2216.
10. Seok JM, Cho EB, Lee HL, Cho HJ, Min JH, Lee KH, Kim BJ. Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci*. 2016 Sep 15;368:209–13.
11. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jun 15;74(24): 2004–15.
12. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinschenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International

consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177–89.

13. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805–815.
14. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485–1489.

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:



ДУВКРАТНОЕ СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ОБСТЕРЕНИЙ¹



40% СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНВАЛИДИЗАЦИИ¹



ПОЧТИ ПОЛНОЕ ПОДАВЛЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РСР¹



В 2 РАЗА БОЛЬШЕЕ КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ, ДОСТИГШИХ NEDA²



СОПОСТАВИМЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ¹



УДОБНЫЙ РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ³

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОКРЕВУС® Окревуз® (окрелизумаб). Регистрационный номер: ЛП-004503. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 30 мг/мл. **Фармакологическое действие:** Окрелизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, селективно воздействующее на В-клетки, экспрессирующие CD20. **Показания:** для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза или с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе, астматический перитит В, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, жизнеугрожающие инфузионные реакции при применении препарата Окревуз® в анамнезе. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Окревуз® составляет 600 мг каждые 6 месяцев в виде в/в инфузии. Начальную дозу следует вводить в виде двух отдельных в/в инфузий с первой инфузией вводит 300 мг препарата, затем через 2 недели вводит еще 300 мг препарата. Все последующие дозы препарата Окревуз® вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 месяцев. Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы. Минимальный интервал между каждым введением препарата Окревуз® должен составлять 3 месяца. Препарат вводят только внутривенно (в/в) капельно через отдельный катетер. Вводить препарат струйно или болюсно нельзя. Перед каждым введением препарата следует проводить премедикацию. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, насморк/грипп, инфузионные реакции; часто (≥1/100 и <1/10) – синусит, бронхит, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекции дыхательных путей, вирусная инфекция, опоясывающий лишай (Herpes zoster), конъюнктивит, кашель, катаральные явления, астения, повышение печеночной активности. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в картонной коробке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®.**

¹ 1 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

NEDA – отсутствие признаков клинической и субклинической активности заболевания

² Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2016. doi:10.1056/NEJMoa1601277. ³ Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017.376(3):221-234. ³ Инструкция по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®, ЛП-004503.

На правах рекламы

RU/СРБ/2001/0010

ОКРЕВУС®
окрелизумаб



АО «Рош-Москва»
107045, 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



НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

С. Г. Щур

ГБУЗ ГКБ № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ, Межкрупное отделение рассеянного склероза, Москва, Россия

Достижения современной медицины, активное изучение новых препаратов и внедрение новых методов лечения наиболее заметны в области неврологии, особенно в терапии рассеянного склероза (РС). До начала 1990-х годов средств, способных изменить течение заболевания, практически не было. Первый прорыв произошел с внедрением препаратов интерферона-бета (ИНФ-β) и глатирамера ацетата (ГА), которые до сих пор успешно применяются в терапии ремиттирующе-рецидивирующего РС (ППРС). За последние годы возможности терапии РС значительно расширились, что позволяет неврологу выбирать и подбирать наиболее эффективный препарат для каждого отдельного пациента. Все препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), обладают разными механизмами действия, но так или иначе воздействуют на ключевые этапы патогенеза РС (Алифинова В. М. и др., 2017). Терапия РС — несомненно одна из самых бурно развивающихся областей медицины. Разработано и внедрено в клиническую практику более 15 препаратов ПИТРС, однако остались и нерешенные задачи, следствием которых является сохраняющаяся высокая инвалидизация и низкий уровень качества жизни пациентов с РС.

На настоящий момент можно выделить три основных вектора развития в области разработки ПИТРС.

1. Разработка ПИТРС, эффективных при прецедентных формах заболевания.
2. Создание ПИТРС в формах удобных для самостоятельного применения пациентом.
3. Повышение эффективности и безопасности ПИТРС при ПРС.

Первым зарегистрированным препаратом, эффективным при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе (ППРС) стал окрелизумаб. Окрелизумаб — гуманизированное моноклональное антитело к поверхностному антигену CD20, который экспрессируется на пре-B-клетках, зрелых B-клетках и B-клетках памяти. В октябре 2017 г. окрелизумаб был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с РС с обострениями и ППРС (Бойко А. Н. и др., 2019). Эффективность и безопасность окрелизумаба при ППРС изучали в ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования ORATORIO. Было показано, что окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 6 мес значимо замедляет прогрессирование заболевания (Montalban X. et al., 2016).

Примером развития ПИТРС сразу в направлении двух векторов (терапия прогрессирующих стадий болезни и удобная форма применения) стало развитие группы препаратов — модуляторов сфингозин-1-фосфат (С1Ф)-рецепторов.

Рецепторы S1P играют важную роль в функционировании иммунной системы и ЦНС, но и широко распространены в других органах и тканях. Различные подтипы рецепторов имеются на клетках сердца, печени, плаценты, почек (Chun J. et al., 2002; Strub G. M. et al., 2010; Camm J. et al., 2014). Финголимод, селективный агонист С1Ф-рецепторов 1, 3, 4 и 5-го типов, в 2011 году стал первым одобренным FDA таблетированным препаратом для терапии РС. На настоящий момент III фазу клинических исследований прошли 3 препарата: сипонимод, понесимод и озанимод. Сравнительная их характеристика с основными клинико-фармакологическими данными представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинико-фармакологическими данных агонистов С1Ф-рецепторов, исследуемых и/или применяемых при РС (Vogt D. et al., 2017; grls.rosminzdrav.ru; fda.gov; ema.europa.eu)

Название	Селективность	Основные клинические исследования	Показана эффективность	Стадия одобрения
финголимод	С1Ф-рецепторы 1-, 3-, 4- и 5-го типов	FREEDOMS, TRANSFORMS, FREEDOMS II, FIRST, FIRST-LATAM, VERIFY, TOFINGO	при РС	Одобен в США, Европе, РФ
сипонимод	С1Ф-рецепторы 1- и 5-го типов	BOLD, EXPAND	при ВПРС	Одобен в США, Европе
понесимод	С1Ф-рецепторы 1-го типа	OPTIMUM	при РС	Подана заявка в FDA
озанимод	С1Ф-рецепторы 1- и 5-го типов	RADIANCE, SUNBEAM	при РС	Подана заявка в FDA

Исследования эффективности ПИТРС при ВПРС очень ограничены. Несмотря на то, что в 1998 году в Европейском исследовании интерферона бета-16 (ИНФβ-16) при ВПРС были получены положительные результаты в отношении снижения частоты обострений и замедления прогрессирования, влияние на нарастание прогрессирования инвалидизации не было подтверждено в аналогичном по дизайну Северо-Американском исследовании ИНФβ-16 при ВПРС (Karpos L. et al., 1998; Panitch H. et al., 2004). Это различие может быть связано с тем, что в Европейское исследование было включено существенно больше пациентов с активным ВПРС с сохранением обострений, в отличие от Северо-американского исследования. В исследовании ИНФβ-1а в дозе 44 мкг при ВПРС также продемонстрирована эффективность только у пациентов с сохраняющейся клинической или радиологической воспалительной активностью заболевания (Karpos L. et al., 2004). Основываясь на полученных результатах,

препараты высокодозных интерферонов бета включены в клинические рекомендации для лечения исключительно пациентов с ВПРС, протекающим с обострениями (Montalban X. et al., 2018; Rae-Grant A. et al., 2018). Стоит обратить внимание, что сипонимод является первым таблетированным препаратом, подтвердившим свою эффективность именно при ВПРС. Сипонимод, как и финголимод, является функциональным антагонистом, приводящим к длительной интернализации С1Ф-рецепторов 1-го типа в лимфатических узлах *in vivo* и истощающим миграцию лимфоцитов из лимфатических узлов в системный кровоток (Pan S. et al., 2013; Gergely P. et al., 2012). Тем самым сипонимод снижает пул активированных лимфоцитов и предотвращает их прохождение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) для участия в аутоиммунном воспалительном процессе в ткани головного мозга. С другой стороны, сипонимод проникает через ГЭБ и модулирует активность астроглии и олигодендроглии через С1Ф1-рецепторы на астроцитах и С1Ф-рецепторы 5-го типа на олигодендроцитах, что ассоциировано с нейропротективным действием и было продемонстрировано на животных моделях РС (Gentile A. et al., 2016).

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании III фазы EXPAND (Kappos L. et al., 2018) по оценке эффективности и безопасности сипонимода при ВПРС было продемонстрировано снижение риска подтвержденной в течение 3 мес инвалидизации среди пациентов с ВПРС на 21% по сравнению с группой плацебо. Сипонимод был также эффективен в подавлении воспалительной активности РС, что подтверждено уменьшением количества очагов с контрастным усилением и темпов нарастания объема очагов демиелинизации по данным МРТ.

Наиболее показательным примером развития в направлении вектора повышения эффективности и безопасности является развитие группы препаратов моноклональных антител. В области терапии РС история применения моноклональных антител началась в 2004 году с регистрации в США натализумаба. Натализумаб является препаратом гуманизированных антител к $\alpha 4$ -субъединице интегрина, до настоящего момента остается одним из самых эффективных ПИТРС для лечения РС, однако относится к препаратам, значительно повышающим риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (Yaldizli O. et al., 2009). Другими гуманизированными антителами, применяемыми в терапии РС, являются алемтузумаб и окрелизумаб (см. выше).

Алемтузумаб селективно взаимодействует с поверхностным рецептором CD52 — гликопротеином, который экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, а также в меньшей степени на моноцитах, тимоцитах и макрофагах. Введение алемтузумаба в организм человека приводит к быстрому уничтожению Т- и В-клеток. Число В-лимфоцитов возвращается к норме через 6 мес, число Т-лимфоцитов медленно нарастает, но не достигает нормы в течение 12 мес после введения препарата (Hill-Cawthorne G.A. et al., 2012; Hu Y. et al., 2009; Klotz L. et al., 2012).

Это различие в активности восстановления различных пулов клеток крайне важно в объяснении как позитивного клинического эффекта при РС, так и риска развития аутоиммунных реакций из-за нарушения баланса в иммунорегуляции (Costelloe L. et al., 2012). Отмечено достоверное влияние терапии алемтузумабом на частоту обострений как при РРС, так и при ВПРС. Однако, несмотря на то что влияние терапии на воспалительные процессы было очевидно, эффективность в отношении прогрессирования инвалидности различалась в зависимости от стадии заболевания. Так, у больных РРС было отмечено снижение стойкой нетрудоспособности (в среднем на 1,2 балла по шкале инвалидизации EDSS), а у пациентов с ВПРС наблюдалось продолжение прогрессирования неврологических нарушений на фоне терапии, сопровождающееся дальнейшей атрофией головного мозга (Coles A. J. et al., 2006). Уже на стадии первых пилотных исследований препарата большое внимание уделялось показателям безопасности терапии, учитывая иммуносупрессивный механизм его действия (Хасаева М. А. и др., 2013). На фоне введения алемтузумаба отмечались острые реакции, («инфузионные реакции») и выражались в лихорадке, общей слабости и головной боли. Это — ожидаемая немедленная иммунная реакция на введение белкового препарата (Cohen J. A. et al., 2012; Coles A. J. et al., 2008).

В отличие от алемтузумаба и окрелизумаба, офатумумаб обладает очень низким профилем иммуногенного риска, поскольку является антителом человека. На фоне применения офатумумаба отмечались только легкие реакции на первое введение препарата, не требующие терапии и наблюдения врача. Продолжается III фаза исследования офатумумаба. По имеющимся на настоящий момент данным препарат показал сравнимую с остальными анти-CD20 препаратами эффективность. Учитывая, что офатумумаб является первым в своей группе препаратом, применяемым пациентом самостоятельно, можно рассматривать его как воплощение продвижения терапии РС по всем трем основным направлениям.

Литература

1. Алифирова В.М., Бойко А.Н., Власов Я.В., Давыдовская М.В., Захарова М.Н., Малкова Н.А., Попова Е.В., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Хачанова Н.В., Шмидт Т.Е. Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат при ремиттирующе-рецидивирующем рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 1, № 117. С. 97–102
2. Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Захарова М.Н., Спирин Н.Н., Попова Е.В., Алифирова В.М., Власов Я.В., Сиверцева С.А., Хабиров Ф.А., Шумилина М.В., Евдошенко Е.П. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 3, № 11. С. 16–25
3. Хасаева М.А., Горохова Т.В., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Алемтузумаб — новый препарат на основе моноклональных антител для лечения рассеянного склероза: терапевтические возможности и риски (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013. Т. 113. № 2–2. С. 87–92
4. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение ЛСР-008272/10. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru> [Accessed 28th April 2020].
5. Camm J, Hla T, Bakshi R, Brinkmann V. Cardiac and vascular effects of fingolimod: mechanistic basis and clinical implications. *Am Heart J.* 2014; 168(5):632–44
6. Chun J, Goetzl EJ, Hla T, Igarashi Y, Lynch KR, Moolenaar W, Pyne S, Tigyi G. International Union of Pharmacology. XXXIV. Lysophospholipid receptor nomenclature. *Pharmacol Rev.* 2002; 54: 265–269
7. Cohen J.A., Coles A.J., Arnold D.L. et al. Aletuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 01.
8. Coles A.J., Compston D., Selmaj K.W. et al. CAMMS223 Aletuzumab vs interferon beta 1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–1801
9. Coles A.J., Cox A., Le Page et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol* 2006; 253: 98–108
10. Costelloe L., Jones J., Coles A. Secondary autoimmune diseases following aletuzumab therapy for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 335–341
11. Gentile A, Musella A, Bullitta S, Fresegna D, De Vito F, Fantozzi R,

- Piras E, Gargano F, Borsellino G, Battistini L, Schubart A, Mandolesi G, Centonze D. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016; 13(1):207
12. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012; 167(5):1035–1047
 13. Hill-Cawthorne G.A., Button T., Tuohy O. et al. Long term lymphocyte reconstitution after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 298–304.
 14. Hu Y., Turner M.J., Shields J. et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD-52 transgenic mouse model. *Immunology* 2009; 128: 260–270.
 15. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallstrom E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018; 391(10127):1263–1273.
 16. Klotz L., Meuth S.G., Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis. A focus on alemtuzumab. *Clin Immunol* 2012; 142: 25–30
 17. Montalban X, Hauser SL, Kappos L. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376 (3): 209–220.
 18. Pan S, Gray NS, Gao W, Mi Y, Fan Y, Wang X, Tuntland T, Che J, Lefebvre S, Chen Y, Chu A, Hinterding K, Gardin A, End P, Heining P, Bruns C, Cooke NG, Nuesslein-Hildesheim B. Discovery of BAF312 (Siponimod), a potent and selective S1P receptor modulator. *ACS Med Chem Lett*. 2013; 4(3):333–337
 19. Strub GM, Maceyka M, Hait NC, Milstien S, Spiegel S. Extracellular and intracellular actions of sphingosine-1-phosphate. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 688:141–55;
 20. Vogt D, Stark H. Therapeutic Strategies and Pharmacological Tools Influencing S1P Signaling and Metabolism. *Medicinal Research Reviews*. 2017; 37 (1): 3–51
 21. Yaldizli, O.; Putzki, N. Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord*. 2009, 2, 115–128
 22. European Medicines Agency. Mayzent. Available from: <http://ema.europa.eu> [Accessed 5th March 2020].
 23. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new oral drug to treat multiple sclerosis. Available from: <http://fda.gov> [Accessed 28th April 2020].

Когда сделать выбор в пользу эскалации при неэффективности ПИТРС первой линии в терапии РС?

СЕГОДНЯ

По результатам исследований OPERA I и OPERA II ОКРЕВУС® в сравнении с высокодозным интерфероном b-1a при РС продемонстрировал:

- ДВУКРАТНОЕ СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ОБостРЕНИЙ***
- 40% СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНВАЛИДИЗАЦИИ***
- ПОЧТИ ПОЛНОЕ ПОДАВЛЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РС***
- В 2 РАЗА БОЛЬШЕЕ КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ, ДОСТИГШИХ NEDA²**
- СОПОСТАВИМЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ***
- УДОБНЫЙ РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ****



ТОЛЬКО

Какой препарат доказал эффективность в терапии ППРС?*

ДИН ТОЛЬКО ОКРЕВУС®

В плацебо-контролируемом исследовании ORATORIO ОКРЕВУС® при ППРС продемонстрировал:

- 42,7% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ NEDP***
- 24% СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНВАЛИДИЗАЦИИ***
- 29% ЗАМЕДЛЕНИЕ УХУДШЕНИЯ СПОСОБНОСТИ К ХОДЬБЕ***
- 17,5% ЗАМЕДЛЕНИЕ ПОТЕРИ ОБЪЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА***
- СОПОСТАВИМЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ***
- УДОБНЫЙ РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ****

ОКРЕВУС®

+7
ЛЕТ

БЕЗ ИНВАЛИДНОГО КРЕСЛА*

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОКРЕВУС® Окревус® (окрелизумаб). Регистрационный номер: ЛП 004503. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 30 мг/мл. **Фармакологическое действие:** Окрелизумаб® — рекомбинантный гуманизированный моноклональный антитело, селективно взаимодействующий с α-цепью активированной CD28. **Показания:** для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза или с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе, активный гепатит В. **Беременность, период грудного вскармливания, детский возраст:** до 18 лет. **Живучесть/стабильность инфузионных растворов при применении препарата Окревус® в анамнезе:** Гомеостатическая доза препарата Окревус® составляет 600 мг каждые 6 месяцев в виде в/в инфузии. Начальная доза следует вводить в виде двух инфузий в/в инфузии, с первой инфузией вводят 300 мг препарата, а затем через 2 недели вводят еще 300 мг препарата. Все последующие дозы препарата Окревус® вводятся в виде одной инфузии в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 месяцев. Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы. Минимальный интервал между каждыми введениями препарата Окревус® должен составлять 5 месяцев. Препарат вводят только внутривенно (в/в) капельно через отдельный фильтр. Вводить препарат струйно или болюсно нельзя. Перед каждым введением препарата следует проводить премедикацию. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) — инфекции верхних дыхательных путей, насморк/ринит, грипп, инфузионные реакции, часто (≥1/100 и <1/10) — синусит, бронхит, перенос слизистой оболочки полости рта, инфекции дыхательных путей, вирусная инфекция, опоясывающий лишай (Herpes zoster), конъюнктивит, сыпь, нейтропения, головная боль, повышение печеночных ферментов в сыворотке. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в картонной коробке для защиты от света. Упаковка не предназначена для детей младше 18 лет. **Побочная информация:** изложена в инструкции по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®.

*1 раз в полгода, в/в капельно. Нет необходимости рутинного мониторинга уровня лимфоцитов, наличия антител к вирусу JC и серологическому статусу заболевания ППРС — рецидивирующий рассеянный склероз.
 ППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз.
 NEDA — отсутствие признаков клинической и субклинической активности заболевания.
 NEDP — no evidence of progression (отсутствие прогрессирования заболевания); отсутствие прогрессирования инвалидизации по EDSS, отсутствие прогрессирования дисфункции верхних конечностей, отсутствие ухудшения способности к ходьбе.
 †. Hauser S, et al. Celestrolumab versus interferon β-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2016; doi:10.1056/NEJMoa161177. ‡. Hauser S, et al. Ocrelizumab versus interferon β-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017; 376(2):221-234. §. Инструкция по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®. ЛП 004503. ¶. Wolinsky JS, et al. Evaluation of post-infusion progression (NIP) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the OPERA I trial. American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum 2017; February 23-25, 2017; Orlando, FL, USA. Postes P, et al. Montalban X, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017; 377(6):209-220. & H. Butzkueven et al. Risk of B-celling. 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).
 На правах рекламы.
 RUO/CES/2001/0011

УЗНАТЬ БОЛЬШЕ:

www.roche.ru

ОКРЕВУС®
окрелизумаб



АО «Рош-Москва»
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение 1, этаж 1, комната 42
МОК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru



ЧАСТЬ 2

СИСТЕМА IL-6/sIL-6R В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Н. Н. Сушенцева¹, О. С. Попов^{1,2}, С. В. Апалько¹, И. А. Полковникова¹,
О. В. Петухова¹, С. Н. Янишевский³, С. В. Макаренко¹, С. Г. Щербак^{1,2}

¹ — СПб ГБУЗ Городская больница № 40 Курортного административного района МЗ РФ, Сестрорецк, Россия

² — ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Важная роль интерлейкина 6 (IL-6) в патогенезе ишемического инсульта (ИИ) показана давно. Исследования демонстрируют, что уровни IL-6 повышаются с ростом объема поврежденных тканей мозга и, соответственно, с тяжестью состояния пациентов (Waje-Andreassen U. et al., 2005). Действие IL-6 осуществляется через взаимодействие с мембранным рецептором, состоящим из двух субъединиц — gp130, не являющегося специфичным к IL-6, и рецептора IL-6 (IL-6R). IL-6R не осуществляет передачу сигнала внутрь клетки, но в отсутствие IL-6RIL-6 не связывается с gp130. Растворимая форма IL-6R (sIL-6R) представляет собой внеклеточный домен IL-6R и образуется как при протеолитическом шеддинге, так и с использованием механизма альтернативного сплайсинга. sIL-6R, как и трансмембранная форма белка, связывается с IL-6 и обеспечивает образование высокоаффинного комплекса с димером gp130 (Jones S. A., Rose-John S., 2002). Таким образом, определение соотношения IL-6/sIL-6R может являться перспективным для определения тяжести ИИ.

Материалы и методы. В исследование было включено 67 образцов биологического материала (сыворотка крови) от 36 пациентов с ИИ, предоставленных биобанком СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» (22 женщин в возрасте 69,7 ± 10 лет и 14 мужчин в возрасте 66,8 ± 7,5 года). Испытуемые были разделены на группы в соответствии с оценкой по шкале NIHSS: группа 1 (NIHSS 1–4, 40 человек), группа 2 (NIHSS 5–15, 11 человек), группа 3 (NIHSS 16–20, 5 человек), группа 4 (NIHSS 21–42, 11 человек).

Методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMap были измерены концентрации IL-6 и sIL-6R. Для полученных значений было рассчитано соотношение IL-6/sIL-6R.

Нормальность распределения полученных соотношений была проверена критерием Шапиро — Уилка. Различия между выборками четырех групп выявлялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса, post-hoc анализ осуществлялся тестом Данна (Dinno A., 2015). Для статистической обработки использовался

язык программирования R, версия 3.6.2 (<https://www.r-project.org/>), использовалась библиотека FSA и ggplot2.

Результаты. Соотношение IL-6/sIL-6R в группах составило: группа 1 — $9,3 * 10^{-5}$ ($5,94 * 10^{-5}$; $1,46 * 10^{-4}$), группа 2 — $1,1 * 10^{-4}$ ($7,93 * 10^{-5}$; $1,86 * 10^{-4}$), группа 3 — $1,96 * 10^{-4}$ ($1,02 * 10^{-4}$; $2,48 * 10^{-4}$), группа 4 — $1,54 * 10^{-4}$ ($1,4 * 10^{-4}$; $3,11 * 10^{-4}$), данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

Различия по Краскелу — Уоллису $p = 0,01$. Достоверные различия выявлены между группой 1 и группой 3 ($p = 0,0457$), группой 1 и группой 4 ($p = 0,0037$).

Заключение. Соотношение IL-6/sIL-6R увеличивается с ростом тяжести заболевания, что подтверждает важную роль сигнального пути IL-6 в патогенезе ИИ. Наблюдаемое изменение соотношения может объясняться тем, что в ответ на развитие ИИ и повышение концентраций IL-6 в острой фазе, снижение количества sIL-6R может уменьшить связывание IL-6 с gp-130.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС СТАДИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н. А. Яковлев, Т. А. Слюсарь

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет МЗ РФ,
Тверь, Россия

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — комплекс прогрессирующих неврологических, нейропсихологических и/или психопатологических расстройств, развивающихся вследствие нарастающей гипоперфузии ткани мозга и/или повторных эпизодов церебральной дисциркуляции.

Цель исследования. Изучить иммунный статус больных с I-III стадиями хронической ишемии головного мозга.

Материалы и методы. Обследовали 110 больных, разделенных на три группы: 1-я — 28 пациентов с ХИМ I стадии, средний возраст $52,3 \pm 0,5$ г., 2-я — 47 пациентов с ХИМ II стадии, средний возраст $65,8 \pm 2,5$ г., 3-я — 35 пациентов с ХИМ III стадии, средний возраст $66,3 \pm 4,5$ г. Заболевание развивалось на фоне артериальной гипертензии и ее сочетания с атеросклерозом, соматическая патология чаще всего была представлена ишемической болезнью сердца. Группу сравнения составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными основной группы по возрасту и полу. Методом иммуноферментного анализа исследованы уровни сывороточных аутоантител (аАТ) к фосфолипидам (ФЛ), основному белку миелина (ОБМ), фактору роста нервов (ФРН) и ДНК. Количественные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета программ SPSS13.0 for Windows; использовали критерий t. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов 1-й группы при отсутствии значимого изменения титров аАТ к ФРН и ДНК установлено повышение уровня аАТ к ФЛ ($0,456 \pm$

ДИВАЗА

современный ноотропный вазоактивный
препарат с антиоксидантными свойствами
для лечения хронических нарушений
мозгового отдела



Голова ясная – жизнь прекрасна!
рекомендуется курсовой прием

ООО "НПФ" МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ"
Россия, 127473, г.Москва,
3-й Самотечный переулок дом 9
Тел./факс: 8 (495) 684-43-33

www.materiamedica.ru
реклама
ЛП-Н (000033)-(РГ-РУ)
www.divaza.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

0,021 ед. опт. пл., в контроле — $0,271 \pm 0,011$ ед. опт. пл.) и ОБМ ($0,114 \pm 0,017$ ед. опт. пл., в группе сравнения — $0,068 \pm 0,008$ ед. опт. пл.). Пациенты 2-й группы, особенно с кризовым течением гипертонической болезни и эпизодами транзиторных ишемических атак, отличались более высокими уровнями аАТ к ФЛ, ОБМ и умеренным повышением содержания аАТ к ДНК ($0,269 \pm 0,012$ ед. опт. пл. при $0,187 \pm 0,009$ ед. опт. пл. в группе сравнения). Повышение титра ФРН у них не достигало статистической значимости. Для пациентов 3-й группы, перенесших инсульт, было характерно сочетанное повышение уровней аАТ к ДНК ($0,318 \pm 0,014$ ед. опт. пл.) и ФРН ($0,89 \pm 0,17$ ед. опт. пл. при $0,68 \pm 0,10$ ед. опт. пл. в группе сравнения).

Заключение. Полученные данные о выраженности иммунных изменений при различных стадиях ХИМ могут иметь диагностическое значение, позволяют проследивать динамику заболевания с целью ранней медикаментозной коррекции этих расстройств.

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

С. Е. Чуприна, Е. П. Ходякова, О. В. Небогина

БУЗ ВО Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж, Россия

Актуальность. Ишемический инсульт у молодых (ИИ) — одна из актуальных проблем современной неврологии. Недостаточная изученность данной темы, отличие причин инсульта в сравнении со старшей группой пациентов, сложности в диагностике и лечении обуславливают значимость данного заболевания.

Цели и задачи. Изучить частоту ИИ в молодом возрасте, определить причины и дальнейшую тактику терапии.

Материалы и методы. С 2016 г. по 2019 г. на базе неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения БУЗ ВО ВОКБ № 1 обследованы 302 пациента (168 мужчин и 134 женщины) в возрасте 17–45 лет с диагнозом ИИ. Проведено дообследование: нейровизуализация (РКТ, КТА, МРТ, МРА), ангиография сосудов головного мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов интра- и экстракраниальных отделов (УЗДС БЦА), УЗДС ТДК с микроэмболодетекцией в сочетании с «пузырьковой пробой», УЗДС нижних конечностей, женщинам также — сосудов малого таза, эхокардиография (Эхо-КГ) и чрезпищеводная Эхо-КГ, исследованы иммунологические маркеры АФС, мутации II и V факторов свертывающей системы крови, антитромбин III.

Результаты. Доля молодых пациентов среди всех возрастных категорий с ИИ — 9,7%. Структура ИИ: кардиогенные эмболии — 18%, диссекция экстра- и интракраниальных артерий — 14%, атеросклероз — 8%, антифосфолипидный синдром (АФС) — 7%, лакунарный подтип — 4%, врожденная патологическая извитость артерий (кинкинг-синдром) — 3%, венозный инсульт — 3%, нарушение свертывающей системы крови — 2%, другие причины — 2%, у 39% больных диа-

гностирован криптогенный ИИ. Кардиогенная эмболия явилась наиболее частой причиной ИИ вследствие поражения клапанов сердца, открытого овального окна, аневризмы межпредсердной перегородки, дефекта межпредсердной перегородки, инфаркта миокарда, опухолей сердца. Следующая по частоте встречаемости причина ИИ у молодых — диссекция. Чаще были выявлены расслоения экстракраниального отдела внутренней сонной артерии и позвоночной артерии. При этом отмечены такие провоцирующие факторы как интенсивные физические нагрузки, травма головы и шеи в результате резкого торможения автомобиля, ДТП. Третья по частоте встречаемости причина ИИ у молодых — АФС. При АФС чаще был выявлен тромбоз интрацеребральных артерий, зафиксированы случаи повторного ИИ, характерно поражение разных сосудистых бассейнов. Среди обследуемых больных в 3 случаях отмечены системные проявления АФС до развития клиники инсульта (невынашивание беременности, периферические венозные тромбозы), у 1 — сочетание АФС и СКВ.

С целью вторичной профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения 89 пациентам с кардиогенной эмболией, коагулопатией и венозными инсультами были назначены пероральные антикоагулянты. При выявлении диссекции, атеросклеротического поражения сосудов с целью вторичной профилактики рекомендованы антиагреганты. 16 пациентам с патологией межпредсердной перегородки проведено эндоваскулярное закрытие дефекта окклюдером, 2 — ушивание дефекта МПП, 3 — оперативное удаление опухоли сердца. В случае врожденной извитости артерий 5 больным выполнены реконструктивные вмешательства в условиях сосудистой хирургии.

Выводы. Выяснение причины ИИ у молодых является основополагающим для выбора правильной тактики вторичной профилактики НМК, решения вопроса о возможности и целесообразности оперативного лечения в случае врожденных дефектов.

ДИССЕКЦИЯ ОБЕИХ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ С ФОРМИРОВАНИЕМ ИНФАРКТА В МОЗЖЕЧКЕ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В. В. Зеленцова^{1,2}

¹ — ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² — СПб ГБУЗ Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В общей структуре инсультов ишемический инсульт (ИИ) в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ) достигает 20–25% случаев. Изолированные инфаркты мозжечка (ИМ) составляют 2–3% от всех ИИ головного мозга и до 10% от всех ИИ в ВББ (Bogousslavsky et al., 1988; Amarenco 1991; Tohgi et al., 1993; Amarenco et al., 1994). Среди непосредственных причин ИМ

выделяют окклюзию позвоночной артерии в половине всех случаев, окклюзию основной артерии в одной четверти случаев и окклюзию артерий мозжечка в одной пятой из всех случаев. У пациентов моложе 60 лет с ИМ нередко выявляют интракраниальную диссекцию позвоночной артерии (Гузева В.И. и др., 1999).

Клиническое наблюдение. В Мариинскую больницу в экстренном порядке поступил молодой мужчина в возрасте 31 год с жалобами на нарушение речи, затруднение глотания и выраженную боль в затылочной и шейной области. При сборе анамнеза установлено, что пациент в момент появления симптоматики вел машину, травматические повреждения, хронические заболевания, подъемы артериального давления отрицает. Клинический и биохимический анализ крови — без изменений, в коагулограмме несколько повышены значения МНО и протромбинового времени. При проведении дуплексного сканирования сосудов головы и шеи выявлена свершившаяся локальная диссекция правой позвоночной (ППА) и левой позвоночной артерий (ЛПА) с формированием локальных интрамуральных гематом, по данным нейровизуализации (МСКТ головного мозга) — без патологических изменений. Пациенту выполняется церебральная ангиография: при селективной ангиографии ЛПА определяются неровности контуров на всем протяжении, при ангиографии ППА — неровность контуров в сегментах V1 — V2 и диссекция ППА в сегменте V2 до субокклюзии; в срочном порядке проведено стентирование ЛПА. После хирургического вмешательства по результатам МСКТ головного мозга — КТ-картина ишемического инсульта в левом полушарии мозжечка. В неврологическом статусе при осмотре отмечается дизартрия, дисфагия, дисфония, синдром Горнера слева, левосторонняя атаксия.

По результатам лечения у пациента значительная положительная динамика, питание самостоятельное, регресс атаксии и синдрома Горнера, пациент себя полностью обслуживает.

Заключение. При подозрении на острое нарушение мозгового кровообращения у молодых людей следует исключать диссекцию сосудов. Тактика лечения в таких случаях включает антикоагулянтную, нейропротективную терапию, при необходимости — хирургическое вмешательство.

СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ИНСУЛЬТА У МУЖЧИН, РАБОТАВШИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЩЕЙ ВИБРАЦИИ

М. В. Яшникова, Б. М. Доронин Б. М., Е. Л. Потеряева

ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Новосибирск, Россия

Проблема инсульта одна из самых важных в современной медицине. Производственно-профессиональные неблагоприятные факторы могут являться триггерами в формировании патологии сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертензии, мультифокального атеросклероза, способствуя

значительному росту цереброваскулярных заболеваний. Мало исследований, посвященных изучению особенности инсульта у мужчин с высоким профессиональным риском, в том числе у лиц, работающих в условиях воздействия общей вибрации.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ двух групп мужчин. Первая (основная) группа — больные инсультом, подвергавшиеся на рабочем месте воздействию общей вибрации (водитель большегрузных машин, машинист экскаватора) в течение более 5 лет, составила 70 человек, в том числе с ишемическим инсультом (ИИ) — 63, с геморрагическим инсультом (ГИ) — 7. Вторая группа (сравнения) — больные инсультом, без воздействия вибрации, составила 76 человек, в том числе с ИИ — 71 человек, с ГИ — 5 человек.

Результаты. Средний возраст пациентов основной группы — $53,5 \pm 0,8$ года, средний стаж работы на момент развития инсульта — $27,5 \pm 0,8$ года, в группе сравнения — $55,1 \pm 0,9$ и $30,5 \pm 1,0$ года соответственно. В обеих группах преобладали пациенты среднего возраста (45–59 лет) без достоверных различий — 64,3% и 55,3% в основной группе и группе сравнения соответственно, $p > 0,05$. В молодом возрасте (25–44 года) пациенты основной группы составили 15,7%, группы сравнения — 11,8% ($p > 0,05$). Лица пожилого возраста (60–74 года) в группе сравнения — 32,9% (основная группа — 20,0%, $p > 0,05$).

Анализ структуры клинических форм инсульта показал абсолютное преобладание в обеих группах ИИ: в основной группе — 90,0%, в группе сравнения — 93,4% ($p > 0,05$); частота ГИ составила 10,0% и 6,6% соответственно ($p > 0,05$). Распределение патогенетических подтипов ИИ выявило, что атеротромботический подтип ИИ чаще встречался у больных, имевших воздействие общей вибрации — 85,7% (группа сравнения — 81,7%, $p > 0,05$). Кардиоэмболический подтип ИИ встречался с одинаковой частотой (в основной группе — 9,5%, в группе сравнения — 9,8% ($p > 0,05$)). Гемодинамический подтип ИИ преобладал в группе сравнения — 8,5% (в основной группе — 4,8%, $p > 0,05$). ГИ был зарегистрирован в основной группе в 10,0% случаев, в группе сравнения — в 6,6%.

Изучена частота подтипов ИИ в зависимости от возраста больных. Среди мужчин молодого возраста исследуемых групп атеротромботический подтип ИИ преобладал в основной группе — 66,7% (группа сравнения — 37,5%, $p > 0,05$), гемодинамический подтип ИИ — наоборот в группе сравнения — 62,5% (основная группа — 37,5%, $p > 0,05$). Кардиоэмболический ИИ в молодом возрасте не был выявлен. В группе среднего возраста атеротромботический ИИ в основной группе составил 84,6%, в группе сравнения — 85,0%, кардиоэмболический ИИ — 15,4% и 12,5% соответственно, гемодинамический ИИ только в группе сравнения — 2,5%. У мужчин пожилого возраста: основная группа — атеротромботический подтип ИИ в 100,0% случаев, в группе сравнения — 91,3%, кардиоэмболический подтип только в группе сравнения — 8,7%. Гемодинамический подтип не регистрировался.

Заключение. В обеих исследуемых группах преобладали больные инсультом среднего возраста, среди клинических форм инсульта — ишемический инсульт, а из его патогенетических вариантов — атеротромботический. Атеротромботический подтип ИИ нарастал с увеличением возраста в обеих группах. Кардиоэмболический подтип установлен у лиц среднего возраста обеих групп, а пожилom возрасте — только в группе сравнения. Количество больных с гемодинамическим подтипом ИИ в обеих группах максимально в молодом возрасте, в группе лиц пожилого возраста данный подтип ИИ не регистрировался.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

**Г. А. Городник¹, В. И. Черний², И. А. Андрoнова¹, К. В. Назаренко³,
В. А. Билошапка¹, М. А. Андрoнова¹, К. Г. Городник¹, А. С. Герасименко⁴,
И. И. Ребковец⁴**

¹ — ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, Донецк, Украина

² — Научно-практический центр профилактической и клинической медицины,
отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Киев, Украина

³ — Центральная Городская Клиническая больница № 6, отделение
анестезиологии, Донецк, Украина

⁴ — Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение,
Донецк, Украина

Отдельные, хорошо изученные методы диагностики, применяемые в неврологии и интенсивной терапии, такие как клиническая оценка состояния больного с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) по шкалам, методы нейровизуализации (КТ, МРТ и т.д.), исследования мозгового кровотока, внутричерепного давления, церебральной оксигенации, вариационной пульсометрии, количественной ЭЭГ — обладают различной диагностической направленностью и различной степенью информативности. Создание медицинской экспертной системы (МЭС), которая объединяет диагностически значимые показатели всех этих методов, обеспечивает более полную, информативную, точную интегральную оценку функционального состояния ЦНС в реальном времени.

Цель. Создать и использовать МЭС для индивидуальной коррекции интенсивной терапии (ИТ) у пациентов с острой ишемией мозга.

В 2014–2018 гг. обследовали 108 пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) (57 — группа исследования (ГИ), 51 — группа сравнения (ГС)) в отделении нейрохирургической интенсивной терапии Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО). Контрольная группа (КГ) — 20 здоровых добровольцев. В ГС пациенты получали интенсивную терапию (ИТ) по стандартному протоколу. В ГИ — дополнительно этилметилгидроксипиридина

сукцинат, который вводили внутривенно капельно в дозе 200 мг в первые 7 дней от начала заболевания, а затем внутримышечно по 100 мг 3 раза в сутки. В МЭС использовали оценку состояния по шкале ком Глазго (ШКГ), компьютерную и магнитно-резонансную томографию, транскраниальную доплерографию (ТКДГ), количественную ЭЭГ (кЭЭГ), оценку variability сердечного ритма (ВСР).

Создание МЭС на принципах нечеткой логики включало: разработку программно-аппаратного комплекса, который проводит спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ и ВСР в режиме «RealTime»; выявление основных предикторов морфофункционального состояния ЦНС, по данным КТ, МРТ, ЭЭГ, ВСР, церебральной оксиметрии, ТКДГ, клинической оценки по шкалам; оценку патофизиологической и диагностической информативности данных показателей методом нейросетевого моделирования (всего 60 нейронов во входном слое нейросети); на основании нейросетевого анализа алгоритмизацию процесса диагностики полиэтиологической церебральной недостаточности; применение данного алгоритма в создании МЭС. Был рассчитан «прогностический» коэффициент нейросетевого анализа (КНА) прогнозирования исходов ОЦН: 0–1 вероятность летального исхода; 1,01–2 — вероятность формирования вегетативного состояния, 2,01–3 балла — вероятность глубокой и 3,01–4 — умеренной инвалидизации. 4,01–5 балла возможно полное восстановления. При повторном исследовании на фоне терапии увеличение КНА на 1 балл считается прогностически благоприятным признаком эффективности терапии, на 2 и более балла — признаком благоприятного прогноза. Отсутствие изменений КНА — необходимость коррекции терапии, снижение на 1 и более балл — неэффективность терапии, неблагоприятный прогноз заболевания. Риск неблагоприятного прогноза заболевания был выше ($p \leq 0,05$) в ГС (относительный риск (RR) = 2,5 (1–6,2)). Риск неэффективности терапии был выше ($p \leq 0,05$) в ГС ((RR) = 5,8 (1,4–24,9)), шанс эффективности ИТ был выше ($p \leq 0,05$) в ГИ (отношения шансов (OR) = 5,2 (1,4–18,5)). Применение МЭС позволяет оценивать в режиме «RealTime» эффективность лечения острого нарушения мозгового кровообращения.

ОСОБЕННОСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ НА РАННИХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Т. А. Слюсарь, Н. А. Яковлев, Ю. В. Абраменко, Н. Н. Деллалов

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет МЗ РФ,
Тверь, Россия

Двигательные расстройства являются ведущими клиническими проявлениями хронической ишемии головного мозга (ХИМ), определяющими качество жизни пациентов. Доступные для клинической практики способы их выявления на начальных стадиях ХИМ изучены недостаточно.

МИДОКАЛМ®

УВЕРЕННОСТЬ В КАЖДОМ ДВИЖЕНИИ



ПОБЕДИТЕЛЬ²



Таблетки*



Ампулы**

▶ Мидокалм® – оригинальный толперизон¹

▶ Выбор врачей №1 среди миорелаксантов²

▶ Опыт клинического применения 10 млн пациенто-лет³

1. По данным государственного реестра лекарственных средств РФ grls.rosminzdrav.ru. 2. По итогам Russian Pharma Awards 2017 в номинации «Препарат выбора среди миорелаксантов». З. Кукушкин М.Л. и соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2017; 117(11): 69-78. * Таблетки толперизона, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 50 мг №30. ** Раствор 100 мг толперизона и 2,5 мг лидокаина № 5.

Информация для специалистов здравоохранения, с распространением на специализированных мероприятиях. Имеются противопоказания, перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Мидокалм (Р N002409/01), С инструкцией можно ознакомиться на сайте ГРПС: <http://grls.rosminzdrav.ru>

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



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

Цель исследования. Изучение особенностей тонкой моторики, координации движений, равновесия и ходьбы у мужчин и женщин на ранних стадиях ХИМ.

Материалы и методы. Обследовано 120 пациентов (61 мужчина и 59 женщин) в возрасте от 52 до 74 лет (средний возраст $68,3 \pm 4,6$ г.) с ХИМ, обусловленной артериальной гипертензией, атеросклерозом и их сочетанием. Длительность заболевания — от 2 до 11 лет, в среднем $6,7 \pm 0,6$ г. I стадия ХИМ диагностирована у 68 больных, II — у 52. Для количественной оценки статолокомоторных расстройств использовали методику М. В. Denckla (1985) и шкалу оценки двигательной активности М. Е. Tinetti (1986). Результаты исследования сопоставляли с морфологическими изменениями мозга, выявленными при МРТ (томограф с напряженностью магнитного поля 1 Т). Количественные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета программ SPSS13.0 for Windows; использовали критерии t и χ^2 . Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. У мужчин и женщин с ХИМ I стадии средний балл субшкал устойчивости и походки, а также общий балл шкалы Tinetti статистически значимо не различались и указывали на наличие у них двигательных нарушений легкой степени. У пациентов с ХИМ II стадии определялись умеренно выраженные нарушения, которые преобладали у женщин. При тестировании ходьбы и равновесия по методике Denckla средний балл у женщин был достоверно выше, чем у мужчин как в I, так и во II стадии ХИМ, при этом у женщин чаще отмечались использование вспомогательных движений рук и тенденция к падению. Мужчины хуже женщин выполняли задания на тонкую моторику — чередование движений ($13,8 \pm 0,5$ и $11,3 \pm 0,3$ балла, $p < 0,01$), но лучше выполняли задания на чередование движений нижних конечностей. Женщины достоверно быстрее и точнее мужчин выполняли пробы на чередование движений верхних конечностей. Результаты двигательных проб для правых и левых конечностей у женщин с ХИМ были примерно одинаковы, тогда как мужчины все пробы выполняли правыми конечностями лучше, чем левыми.

Использованные пробы на чередование движений конечностей (серии движений, предъявляемых в порядке нарастания сложности) выявили ухудшение результатов их выполнения лицами обоего пола при прогрессировании ХИМ, что указывает на усиление нарушений со стороны динамического и кинестетического праксиса (Заваденко Н. Н., 2010). Общая сумма баллов в тесте Denckla у женщин превышала аналогичный показатель у мужчин, достигая статистической значимости у пациентов с ХИМ II стадии.

Выявлены корреляции показателей использованных клинических шкал с локализацией лейкоареоза (преимущественно вокруг передних отделов тел и передних рогов боковых желудочков), его выраженностью, индексами передних рогов и тел боковых желудочков, отражающими степень внутренней гидроцефалии, а также локализацией и количеством очаговых изменений мозга.

Заключение. Использование информативных клинических шкал позволяет

выявлять нарушения тонкой моторики, координации движений и равновесия у мужчин и женщин уже в начальной стадии ХИМ, уточнять особенности этих нарушений и проследивать их динамику с целью ранней медикаментозной коррекции для замедления темпов трансформации легких дисрегуляторных статолокомоторных расстройств в апраксию ходьбы по мере прогрессирования заболевания.

НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДИСТОГО ПАРКИНСОНИЗМА

М. А. Андропова, Е. А. Стафинова, Д. Ю. Сайко, И. А. Андропова

ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Донецк, Украина

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — это синдром медленно прогрессирующей дисфункции, возникающий вследствие диффузного или многоочагового повреждения головного мозга при длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения. Сосудистый паркинсонизм диагностируется в 3–6% всех случаев паркинсонического синдрома. Исследования больных с типичным паркинсонизмом показали снижение дофаминергической активности в структурах стриопаллидарной системы. Количественная электроэнцефалография (кЭЭГ) позволяет изучить спектральную мощность «узких» диапазонов ЦНС, отражающих активацию ее нейромедиаторных систем (НМС) и выявить изменения в функциональном состоянии головного мозга.

Цель исследования. Построить нейросетевую модель хронической ишемии мозга для выявления основных предикторов формирования экстрапирамидных нарушений.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 118 человек. В 1 группу исследования вошли 48 пациентов с диагнозом ХИМ с ПС, среди которых было 18 мужчин и 30 женщин, средний возраст составил $Me (DI \pm 95\%) = 63$ года (57–74), во 2 группу исследования — 49 больных ХИМ без ПС, среди которых было 20 мужчин и 29 женщин в возрасте 57 лет (43–60); контрольную группу составили 21 «практически здоровый» доброволец — 11 мужчин и 10 женщин, в возрасте 43 лет (38–54). Применялись клинические, нейропсихологические, электрофизиологические (кЭЭГ, ЭКГ и ВСР), ультразвуковые (ТКДГ), статистические методы. Построение и анализ нейросетевых моделей проводили в пакете Statistica Neural Networks 4.0. У всех обследуемых пациентов длительность ХИМ составила в среднем $Me (DI \pm 95\%) = 6$ лет (3–9), основными этиологическими факторами развития которой были церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия.

Результаты исследований и их обсуждение. Для проведения кластеризации данных исследуемых в многомерном пространстве признаков использовался

тип нейронных сетей, которые обучаются без выходных сигналов («обучение без учителя») — сети Кохонена. Во входном слое модели было 210 «нейронов» — показатели шкал MMSE, MoCA, теста Лурия, тест Бурдона, шкалы Бека, DASS21, опросника тревожности Спилбергера — Ханина; интегральные ЭЭГ-коэффициенты; показатели спектральной мощности (ОСМ и АСМ) в стандартных ЭЭГ и «узких» диапазонах, связанных с активностью нейроглиального и нейромедиаторного компонентов; параметры интракраниального кровотока; варибельности сердечного ритма, возраста. Выходной слой модели был представлен 2 «нейронами», все пациенты разделены в 2 кластера (С1). 1 С1 включал результаты исследования 44 пациентов (91,7%), отнесенных к группе пациентов с ПС при ХИМ.

Выводы. Полученная математическая модель ХИМ с ПС характеризуется более высоким уровнем реактивной и личностной тревожности, низким уровнем работоспособности при более высоком уровне безошибочности, высоким уровнем дезорганизации ЭЭГ-паттерна, за счет доминирования медленноволновой ЭЭГ-активности δ - и θ -диапазонов, максимально в «передних», лобно-височных отделах коры; более высоким уровнем ОСМ в поддиапазоне $\alpha 1$ и более низким уровнем ОСМ в поддиапазоне $\beta 1$, более высоким уровнем нейроглиальной активности; более низким уровнем глутамат-, серотонин-, дофамин- и ГАМК-ергической нейромедиаторной активности ЦНС; более низкими значениями показателя активности симпатических центров продолговатого мозга, более низкими уровнями систолической скорости кровотока в каротидном и ВББ справа; низкими показателями вазоспазма в каротидном бассейне при более выраженном вазоспазме в бассейне основной артерии в сравнении с данными больных ХИМ без ПС.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ ПОХОДКИ ПРИ СМЕНЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДВИЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Н. Г. Катаева, М. Ю. Катаев, О. В. Гребенюк

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Томск, Россия

Введение. Нарушение равновесия, шаткость при ходьбе — одна из наиболее частых жалоб у лиц в возрасте от 50 лет и старше. Согласно литературным данным двигательные расстройства тесно связаны с когнитивной дисфункцией, достигая уровня атаксии у пациентов с деменцией.

Ходьба человека — это циклический двигательный процесс, характеризующийся высокой повторяемостью элементов движения при ходьбе по прямой. Пошатывание при смене направления движения выявляет скрытые нарушения кинетики у пациентов с когнитивной дисфункцией, характеризуя трудности

переключения с одного действия на другое. Существующие в настоящее время технические условия получения изображений при помощи математических методов позволяют количественно определить и исследовать изменения движений человека различных по скорости и направлению.

В то же время в литературе не представлены исследования, посвященные изучению параметров походки у пациентов с когнитивными нарушениями при смене направления движения.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 4 пациента в возрасте от 50 до 60 лет, предъявляющие жалобы на снижение когнитивных способностей, не вызывающие затруднений в повседневной жизни.

В рамках поля зрения стационарно расположенной видеокamеры проводили регистрацию двух сессий ходьбы с открытыми глазами по прямой (сессия 1) с последующим разворотом на 180 градусов и возвращением к исходной точке (сессия 2). Продолжительность каждой сессии составляла 4 шага. Из полученной видеозаписи проводили покадровую оценку центра тяжести фигуры человека с последующим получением параметров походки, включающих: время шага (ВШ), среднюю симметрию шага (ССШ) и (К) коэффициент изменения шагов (сессия 2/сессия 1) в относительных единицах (Катаев М. Ю. и др., 2016).

Сравнивали изучаемые параметры походки в сессиях 1 и 2.

Статистическую обработку выполняли с использованием критериев Манна — Уитни, Вилкоксона для последовательных сравнений. Для статистической обработки применяли пакет Статистика 6.0. За достоверный принимали уровень различий ($p < 0,05$).

Данные представлены в виде медиан (Me) и квартилей (q_1 ; q_3) — (q_1 ; Me; q_2).

Результаты. У всех исследуемых при развороте на 180 градусов при анализе видеоизображения нарушения равновесия не зарегистрировано.

Среди пациентов, вошедших в исследование, ВШ в сессиях 1 и 2 достоверно не различалось и составило (15,94; 17,48; 18,56) против (17,05; 18,17; 19,77), однако, при пошаговом сравнении наблюдалось достоверное увеличение времени, затрачиваемого на выполнение шага в сессии 2 ($p = 0,018$). Значения К у всех исследуемых оказались > 0 и составили (1,05; 1,07; 1,09).

ССШ в исследуемой группе в 1 сессии превышала соответствующие значения в сессии 2 ((1,01; 1,05; 1,12) против (0,97; 0,98; 1,07)), однако различия не достигли уровня достоверных.

Заключение. При смене направления движения у пациентов с когнитивными нарушениями наблюдалось увеличение времени, затрачиваемого на выполнение шага, уменьшение средней симметрии шагов за исследуемый интервал движения, что предположительно, может быть обусловлено нарушением исполнительных функций, обеспечивающих эффективную смену моторных стереотипов.

ПОСТГИПОКСИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: КЛИНИКО-НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ, КОННЕКТОМ И ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

О. А. Портик, Ю. Н. Царевская, Т. М. Алексеева, А. Ю. Ефимцев,
Г. Е. Труфанов

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. У пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), послеоперационный период до сих пор часто ассоциирован с высокой распространенностью постгипоксической энцефалопатии (ПЭ), клинические типы которой включают инсульт, послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД) и делирий. Осложнения со стороны центральной нервной системы снижают качество жизни, производительность труда, увеличивают сроки пребывания в стационаре, затраты на лечение.

Цель исследования. На основании результатов клиничко-неврологического, нейропсихологического и нейровизуализационного исследований определить виды ПЭ, определить эффективность нейропротекции с применением пептида метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин.

Материалы и методы. В исследование были включены 108 пациентов, которым было проведено АКШ в плановом порядке. Группа 1 включала в себя 28 пациентов, оперированных на работающем сердце. 80 пациентов были оперированы с применением аппарата искусственного кровообращения — 51 из них сформировали группу 2, а остальным 29 (группа 3) дополнительно периоперационно назначался метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин 1% интраназально с целью нейропротекции. Проводилось неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование (тесты MMSE, MoCA, запоминания 5 слов, рисования часов, проба Шульте) и МРТ головного мозга (морфологические и функциональные методики). Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программного обеспечения «STATISTICA 10.0» и «CONN v.18 Functional connectivity toolbox». Заключение о наличии ПОКД имело место при снижении показателей в двух и более тестах не менее чем на 10% от исходного уровня.

Результаты. ПЭ была диагностирована: в группе 1 — у 7% пациентов (все — ПОКД), в группе 2 — у 63% (24% инсульт, 37% ПОКД, 2% делирий), группе 3 — 27% (17% инсульт, 10% ПОКД). Применение пептида у пациентов не сопровождалось какими-либо нежелательными явлениями и переносилось хорошо.

В группе 1 фМРТ выявила усиление отрицательной функциональной связи медиальной префронтальной коры с правой латеральной сенсорно-двигательной областью ($p < 0,05$).

В группе 2 фМРТ определила дестабилизацию функциональных связей медиальной префронтальной коры с поясной и височной извилинами, лобной областью, островковой корой — ключевых образований сети пассивного режима работы головного мозга, занимающей высокое положение в иерархии сетей и отличающейся высоким уровнем метаболизма ($p < 0,02$).

В группе 3 фМРТ установила аналогичную дестабилизацию в сети пассивного режима работы головного мозга, однако менее выраженную, чем в группе 2 ($p < 0,02$).

Заключение. У пациентов, оперированных с применением АИК, проблема ПЭ продолжает оставаться актуальной. Назначение пептида метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин в периоперационном периоде может способствовать профилактике церебральных осложнений. фМРТ позволяет выявить морфофункциональные изменения головного мозга, сопоставить их с клиническими данными пациентов, что открывает новые возможности диагностики и дает возможность определить маркеры ПОКД.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ МАСОК ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОВ: ВОЗМОЖНОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ, ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ

Ю. В. Бобрик¹, А. Л. Корепанов², Н. В. Матвеева¹

¹ — Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

² — ФГАОУ ВО Севастопольский государственный университет, Севастополь, Россия

Крайне важна своевременная точная диагностика инсультов, поскольку именно она определяет срок проведения неотложной медикаментозной коррекции, а, в дальнейшем, и прогноз для жизни и здоровья пациента. Много диагностических ошибок возникает при выявлении нестандартных форм острого нарушения мозгового кровообращения с нетипичными симптомами. У 3% пациентов мозговой инсульт в остром периоде проявляется психическими расстройствами в виде делирия, бреда, остро развившейся деменции или мании, имитируя клинику психических заболеваний. Очаговые неврологические нарушения при этом часто отсутствуют или носят легкий, преходящий характер, поэтому их легко пропустить. Данные симптомы обычно наблюдаются у больных с инсультом в лобной или теменной области правого полушария.

Некоторые очаговые симптомы, связанные с церебральным инсультом (ЦИ), такие как анозогнозия, афазия, акинетический мутизм, абулия и апро-содия, могут быть неверно интерпретированы практикующими врачами как проявление депрессии. Например, пациенты с локализацией ЦИ в правой лоб-

ной или теменной области неспособны правильно воспринимать и выражать соответствующие эмоциональные интонации из-за апронодии, их речь бывает монотонной, в связи с чем таким больным устанавливается ошибочный диагноз аффективных расстройств.

ЦИ в области хвостатого ядра в бассейне кровоснабжения передних лентулостриарных артерий нередко проявляется только стертыми нервно-психическими или поведенческими нарушениями, такими как абулия, умственная и эмоциональная инертность, снижение или отсутствие инициативы (мотивации) двигательной активности в разговоре и обычной повседневной деятельности. Сходные признаки наблюдают у пациентов с изолированными ЦИ в лобных долях и субкортикальных структурах, они обусловлены повреждением лимбико-фронтальных путей и их связей со зрительным бугром. У пациентов с правосторонним очаговым поражением орбитофронтальной коры, зрительного бугра и височно-теменной области нередко развиваются маниакальные состояния, сопровождающиеся психозом. Сложные парциальные эпилептические приступы, обусловленные локализацией ЦИ в височных долях, часто сопровождаются психотическими расстройствами у многих больных. Насильственный смех и плач, а также неадекватные ситуации неконтролируемых приступов смеха и плача являются распространенными последствиями ЦИ, хотя наблюдаются относительно редко. Эти симптомы обычно встречаются при ЦИ, связанных с двусторонним поражением надъядерных двигательных путей, в области моста, базальных ганглиев или перивентрикулярных подкорковых областей, базальных отделов лобных или теменных долей. Такие психоэмоциональные расстройства, как отчаяние и безысходность, тревога, агрессия и отказ от лечения, также не являются редкостью у больных с каротидным инсультом (особенно при поражении подкорковых отделов всего полушария).

Таким образом, проявления инсультов неоднородны, как и их причины, знание о психопатологических масках ЦИ позволит своевременно проводить точную диагностику данной патологии и своевременное лечение и реабилитацию пациентов. Провести такую дифференциальную диагностику на основании одного только клинического обследования в первые минуты и часы развития заболевания довольно сложно. Поэтому при малейших подозрениях на ЦИ у пациентов с остро развивающейся психопатологической симптоматикой для верификации диагноза необходимо использование современных методов нейровизуализации — компьютерной, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной томографии.

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Н. А. Сивакова

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и неврологии им. В. М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В настоящее время установлено, что в основе многих хронических нервно-психических заболеваний, включая эпилепсию, большое значение принадлежит иммунопатологическим механизмам.

К настоящему времени накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о нейроэндокринных, биохимических и иммунологических нарушениях у больных эпилепсией. Так, в последние десятилетия получены многочисленные экспериментальные и клинические данные о роли провоспалительных факторов в патогенезе этого заболевания, в основе которых (понимаемого как воспалительный процесс в ЦНС) лежит повреждение гематоэнцефалического барьера, что вызывает целый каскад иммунозависимых реакций, приводящих как к индукции эпилептического синдрома, так и к его прогрессированию (Oby E., Janigro D., 2006; Van Vliet E.A. et al., 2007; Juhász G. et al., 2007; Marchi N. et al., 2009).

Большое значение в каскаде этих реакций, по мнению A. Vezzani (2005), принадлежит цитокинам — эндогенным медиаторам межклеточных взаимодействий, являющихся природными проконвульсантами (интерлейкин-1 бета (IL-1 β), трехлинейка-8 (IL-8)) и антиконвульсантами (рецепторный антагонист интерлейкина 1 (RaIL-1)).

Цель исследования. Изучить маркеры нейровоспаления у больных эпилепсией.

Материалы и методы. Обследовано 160 больных эпилепсией (БЭ), первую группу составили 80 больных с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ), вторую группу — 80 пациентов с контролируемой эпилепсией (КЭ). Контрольную группу составили 30 относительно здоровых донора. Определялись про- и противовоспалительные цитокины в плазме крови и цереброспинальной жидкости методом твердофазного иммуноферментного анализа, выполняемого с помощью флуоресцентной техники Luminex, с использованием мультиплексных магнитных бус (гранул) (панель Multiplex MAP) согласно инструкции изготовителей.

Результаты. В результате проведенного нейроиммунологического исследования уровня цитокинов в плазме крови было выявлено, что медиана провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-8 в общей группе страдающих эпилепсией существенно превышала соответствующие показатели обследованных здоровых лиц. Так, медиана концентрации IL-1 β в плазме крови у больных эпилепсией составила $316,5 \pm 14,0$ пг/мл, а в группе здоровых доноров — $0,36 \pm 0,01$ пг/мл. Уровень концентрации IL-8 в плазме крови у больных эпилепсией составил

157,1 ± 99,4 пг/мл, а у здоровых лиц — 0,94 ± 0,2 пг/мл. В ликворе также выявлено повышение (по сравнению со здоровыми) уровня провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-8, медиана концентрации которых составила 77,1 ± 17,3 пг/мл и 6,4 ± 2,5 пг/мл соответственно. При этом медиана концентрации противовоспалительного рецепторного антагониста RaIL-1 (420 ± 116) в плазме крови у здоровых лиц была существенно выше, чем в плазме крови у больных эпилепсией, а в цереброспинальной жидкости у больных и вовсе не определялась (то есть была ниже величины 10 пг/мл, характеризующей чувствительность используемых ИФА тест-систем) ($p < 0,05$).

Учитывая то обстоятельство, что в проведенном исследовании обнаружено достоверное различие уровня провоспалительного цитокина IL-1β, между группой пациентов с ФРЭ и КЭ, можно предположить, что данные показатели могут быть информативны при анализе факторов, прямо или косвенно связанных с формированием у больных с ФРЭ.

При сопоставлении цитокинов семейства IL-1β, выявленных у больных эпилепсией обеих групп, обнаружено что показатели IL-1β у больных с ФРЭ, как в плазме, так и в ликворе, превышали аналогичные показатели у больных с КЭ. Медиана концентрации IL-1β в группе больных с ФРЭ в плазме крови составила 320 (210–399) пг/мл, а в ликворе 78 (0–278) пг/мл. В то же время в группе больных с КЭ уровень IL-1β в плазме крови составил 290 (172–291) пг/мл, в ликворе — 63 (0–167) пг/мл.

Значение противовоспалительного RaIL-1 у больных с ФРЭ было низким в плазме крови и не определялся в ликворе. Напротив, в группе больных с КЭ медиана концентрации этого цитокина была вполне определима и составила 50 пг/мл в плазме крови и 27 пг/мл — в ликворе. Таким образом, в группе больных с КЭ показатели рецепторного антагониста IL-1, как и соотношение концентраций RaIL-1 к IL-1β 0,17 (0–4,9), были существенно выше, чем у больных с ФРЭ ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что цитокины интерлейкинового ряда являются важным звеном, запускающим каскад структурно-функциональных повреждений нейронов, и оказывают влияние на формирование терапевтической резистентности при эпилепсии.

ЧАСТОТА ИНТЕРИКТАЛЬНЫХ ЭПИЛЕПТИФОРМНЫХ РАЗРЯДОВ В МЕДЛЕННОМ СНЕ ПРИ РЕЦИДИВЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ У ВЗРОСЛЫХ

О. В. Гребенюк, В. М. Алифирова

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Томск, Россия

Введение. Идиопатическая генерализованная эпилепсия (ИГЭ) с вариабельным фенотипом во взрослом возрасте характеризуется высоким риском рецидива генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП). Вероятность разрешения ИГЭ ниже при повторной регистрации интериктальных эпилептиформных разрядов (ИЭР) в период бодрствования. Также, ИЭР при ИГЭ может регистрироваться в медленном сне (ФМС), однако взаимосвязь между частотой генерации ИЭР в ФМС и риском рецидива ГТКП у взрослых остается малоизученной.

Методы и материалы. ЭЭГ в период физиологического сна регистрировали у 256 пациентов с ИГЭ в возрасте от 18 до 50 лет. Из них 114 пациентов обратились с жалобой на рецидив ГТКП (группа А), у 83 была диагностирована ремиссия длительностью от 1 до 9 лет (группа Б), 68 были резистентны к фармакотерапии (группа В).

У пациентов с зарегистрированными ИЭР в 1, 2 и 3 стадиях ФМС 1-го цикла сна проводили ручной подсчет абсолютного числа разрядов. Вычисляли частоту генерации ИЭР как отношение абсолютного числа ИЭР к суммарной продолжительности каждой стадии в 1 цикле сна.

Сравнение проводили в выделенных группах пациентов с зарегистрированными ИЭР в ФМС. Статистическую обработку выполняли параметрическим и непараметрическими методами Манна — Уитни, Хи² с использованием пакета Statistica 6.0. За достоверный принимался уровень значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде медиан (Me) и квартилей (q1; q3) — (q1; Me; q2).

Результаты. ИЭР достоверно чаще ($p = 0,0001$) регистрировались у пациентов, вошедших в группы А (82 (71,93%) против 32 (28,07%)) и В (51 (75,0%) против 17 (25,0%)) по сравнению с группой Б (33 (29,76%) против 50 (60,24%)).

Абсолютное число ИЭР в 1 цикле ФМС было достоверно меньше ($p = 0,0014$), а относительная частота была достоверно ниже ($p = 0,0019$) у пациентов из группы Б (3,0; 6,0; 12,0 и 1,58; 5,22; 9,23) против (6,0; 15,0; 31,0 и 3,47; 8,95; 22,64) в группе А и (8,0; 20,0; 51,0 и 4,76; 18,56; 35,87) в группе В соответственно.

В 1 стадии ФМС абсолютное число ИЭР и относительная частота достоверно не различались в исследуемых группах. Во 2 стадии ФМС абсолютное число ИЭР в 1 цикле ФМС было достоверно меньше ($p = 0,0073$), а относительная частота была достоверно ниже ($p = 0,027$) у пациентов из группы Б (2,0; 4,0; 5,0 и 3,85;

5,88; 11,11) против (3,0; 7,0; 17,0 и 4,82; 11,48; 26,32) в группе А и (4,0; 8,0; 29,0 и 6,15; 20,65; 43,0) в группе В соответственно. В 3 стадии ФМС абсолютное число ИЭР в 1 цикле ФМС было достоверно больше, а относительная частота была достоверно выше у пациентов из группы В (4,0; 11,0; 27,0 и 11,11; 33,35; 52,38) против (2,0; 4,0; 14,0 ($p = 0,03$) и 3,57; 14,0; 34,85 ($p = 0,03$)) в группе А и (1,0; 4,0; 8,0 ($p = 0,013$) и 3,17; 11,48; 28,0 ($p = 0,021$)) в группе В при попарном сравнении соответственно. Исследуемые показатели не различались в группах А и В.

Заключение. Таким образом, среди пациентов с ИГЭ, обратившихся с жалобой на рецидив ГТКП ИЭР в ФМС регистрировались чаще, чем среди пациентов с ремиссией приступов. Частота регистрации ИЭР в 1 цикле ФМС, во 2 стадии 1-го цикла ФМС также была выше при рецидиве ГТКП и была сопоставима с соответствующими показателями у пациентов с резистентными приступами. Напротив, в дельта-сне ИЭР в группе пациентов с рецидивом ГТКП регистрировались достоверно реже, чем в группе пациентов с резистентными приступами.

Выявленные особенности распределения ИЭР в стадиях ФМС могут учитываться при оценке риска рецидива ГТКП в период ремиссии ИГЭ у взрослых.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ВЗРОСЛЫХ С ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИМ НЕСПРОВОЦИРОВАННЫМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ ПРИСТУПОМ

О. В. Гребенюк, В. М. Алифинова, М. В. Светлик

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Томск, Россия

Введение. Прогностическое консультирование при впервые возникшем неспровоцированном эпилептическом приступе (НЭП) продолжает оставаться нетривиальной клинической задачей, связанной с оценкой риска развития повторного НЭП. Диагностический протокол при впервые возникшем НЭП построен на выявлении структурного повреждения мозга и/или эпилептиформной активности. Однако, несмотря на то, что регистрация ЭЭГ при обследовании лиц с впервые возникшим НЭП общепринята, у взрослых, согласно литературным данным, прогностическая ценность исследования, проведенного в срок позже 24 часов после приступа, невысока.

Пассивная ортостатическая проба (ПОП) выполняется при различных состояниях, сопровождающихся преходящей потерей сознания (ППС). Наряду с индукцией ППС для выявления нейровегетативных нарушений во время ПОП проводят оценку variability сердечного ритма (ВСР). В литературе исследование ВСР широко освещено в аспекте предиктальной модуляции сердечного ритма, представлены экспериментальные данные, демонстрирующие эрготропный сдвиг показателей ВСР при генерализованной эпилептиформной

активности, однако вегетативное обеспечение ортостатической нагрузки у пациентов с НЭП остается малоизученным.

Методы и материалы. Среди пациентов, обратившихся с жалобами на впервые возникший судорожный приступ в возрасте от 18 до 40 лет проводили краткосрочное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) при выполнении ПОП с последующей оценкой ВСР. В группу А вошли 57 пациентов с впервые возникшим НЭП, в группу Б — 34 пациента с диагностированным нетравматическим острым симптоматическим приступом (ОСП). В группу сравнения (группа В) включили 30 пациентов с немедикаментозной ремиссией идиопатической генерализованной эпилепсии, обратившихся с жалобой на рецидив генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП). Для анализа ВСР отбирали 5-минутные записи кардиоинтервалограммы в исходном положении лежа и в ортостатической фазе ПОП. Спектральный анализ проводили по методу быстрого преобразования Фурье. Рассчитывали абсолютные (HF, LF, VLF) и относительные (%HF,%LF,%VLF) значения показателей ВСР, коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF) и индекс централизации (ИЦ). Использовали общепринятые обозначения показателей ВСР.

Сравнение показателей ВСР проводили в выделенных группах пациентов. Статистическую обработку выполняли непараметрическими Манна-Уитни, Хи2 с использованием пакета Statistica 6.0. За достоверный принимался уровень значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде медиан (Me) и квартилей (q1; q3) — (q1; Me; q2).

Результаты. В исследуемых группах в положении лежа значения показателей ВСР достоверно не различались. В ортостатическом положении у пациентов из группы Б значения показателей HF и %HF были достоверно выше, а показателей LF и %LF — достоверно ниже, чем в группах А и В ($p < 0,05$).

Значения коэффициентов LF/HF и ИЦ в группе А достоверно превышали соответствующие показатели в группе Б (4,65; 5,81; 7,36) и (9,43; 13,83; 18,81) против (0,92; 2,25; 3,72) и (2,55; 6,87; 17,46) ($p = 0,0001$ и $p = 0,006$), но были ниже соответствующих показателей в группе В (5,66; 6,92; 9,48) и (12,27; 14,75; 20,93) ($p = 0,016$ и $p = 0,15$).

Заключение. Таким образом, выявленные однонаправленные изменения показателей ВСР при ортостатической нагрузке у пациентов с НЭП и рецидивом ГТКП могут характеризовать особенности нейровегетативной регуляции при генетической предрасположенности к эпилептическим приступам. Полученные данные могут учитываться при прогностическом консультировании пациентов с НЭП.

БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО И САМОСТИГМАТИЗАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В МОСКВЕ

Г. В. Кустов, А. Г. Герсамя, Ф. К. Ридер, Е. В. Парфенова, М. С. Зинчук,
Е. В. Пашнин, Р. Г. Акжигитов

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

Введение. Самостигматизация оказывает негативное влияние на самооценку, приверженность лечению, а также социальное функционирование и качество жизни (КЖ) (Парфенова Е. В. и др., 2017), при этом значительный вклад в ее формирование вносят культуральные факторы (Baker G. A. et al., 2000; Парфенова Е. В. и др., 2018). У пациентов с эпилепсией (ПЭ) воспринимаемая стигма ассоциирована не только с такими характеристиками эпилепсии, как ее продолжительность и частота приступов, но и с сопутствующими психическими расстройствами (Vlixen S. et al., 2020). Так, например, результаты исследований, проведенных в Турции (Doganavsargil-Baysal O. et al., 2017) и Италии (Tombini M. et al., 2019), показали, что психические расстройства в целом, а депрессия в частности, оказывают большее влияние на формирование внутренней стигмы, чем частота приступов. До настоящего времени сохраняется нехватка данных о влиянии большого депрессивного расстройства (БДР) на внутреннюю стигму у ПЭ, проживающих в Российской Федерации.

Цель. Целью настоящего исследования явилось изучение связи между БДР, уровнем внутренней стигматизации и КЖ у ПЭ, проживающих в г. Москве.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели на базе ГБУЗ НПЦ им. Соловьева было проведено обсервационное исследование типа «случай-контроль» в котором приняли участие 90 ПЭ (30 мужчин, 60 женщин), в возрасте от 19 до 73 лет.

Основную группу составили 30 последовательно набранных ПЭ с количеством баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) > 7 и подтвержденным диагнозом БДР. Диагноз БДР был подтвержден врачом психиатром с помощью структурированного клинического-диагностического интервью для DSM-IV (SCID-1). Группа сравнения состояла из 60 амбулаторных ПЭ с результатами по шкале HADS ≤ 7 , считающихся психически здоровыми. Группы были сопоставимы по основным социодемографическим и клиническим характеристикам эпилепсии ($p > 0,05$)

Уровень самостигматизации оценивался по шкале стигмы при эпилепсии (EES), КЖ по 31-пунктовому опроснику качества жизни при эпилепсии (QOLIE-31).

В качестве статистических методов были использованы тест Манна — Уитни, хи-квадрат и корреляционный анализ по Спирману.

Результаты. Пациентов с большой депрессией отличали значимо более высокие показатели по ESS ($p < 0,01$) и меньшее число баллов по QOLIE-31 ($p < 0,01$). Результаты корреляционного анализа показали негативные корреляции между субшкалой депрессии HADS (HADS-D) и QOLIE-31 ($r = -6,22$; $p < 0,01$), позитивные корреляции между HADS-D и ESS ($r = 0,47$; $p < 0,01$), а также негативные корреляции между QOLIE-31 и ESS ($r = -0,50$; $p < 0,05$).

Выводы. В выборке, сопоставимой по социодемографическим и клиническим характеристикам эпилепсии, негативная оценка качества жизни и воспринимаемая стигма ассоциированы с наличием большого депрессивного расстройства. Тяжесть депрессии, измеренная по HADS-D, коррелировала с выраженностью самостигматизации и худшими показателями качества жизни.

ТРЕВОЖНОЕ И ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ И СУИЦИДАЛЬНЫМИ НАМЕРЕНИЯМИ

Н. И. Шова, В. А. Михайлов

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и неврологии им. В. М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Повышенное внимание к психической коморбидности при эпилепсии в последние годы в основном было сосредоточено на депрессивном расстройстве, которое, как было продемонстрировано, широко распространено и влияет на качество жизни пациентов, контроль приступов и риск возникновения суицидальных намерений. На основании исследований было продемонстрировано, что психиатрическая коморбидность является более значимым фактором, влияющим на качество жизни пациентов с эпилепсией, чем контроль над приступами или тяжесть течения заболевания. Наличие тревожного расстройства также связывают с повышенным риском возникновения суицидальных намерений.

Цель. Оценить степень выраженности тревожного и депрессивного расстройств среди пациентов с эпилепсией и суицидальными намерениями.

Материалы и методы. Обследовано 102 пациента с верифицированным диагнозом эпилепсия. В зависимости от наличия суицидальных намерений на момент исследования, пациенты были распределены на 2 группы: 1 группа — контрольная (73 пациента, средний возраст $35 \pm 4,8$ года, длительность заболевания $7 \pm 2,3$ года, возраст дебюта заболевания $20 \pm 6,1$ года); 2 группа — исследованная (29 пациентов, средний возраст $28 \pm 2,8$ года, длительность заболевания $14 \pm 5,5$ года, возраст дебюта заболевания $10 \pm 1,8$ года). Исследование проводилось с применением стандартного неврологического осмотра, психиатрического интервью с применением шкал и опросников. Психометрические методики: опросник психопатологической симптоматики (SCL-90-R), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), опросник суицидального риска в модификации

Т. Н. Разуваевой. Результаты исследования обрабатывались с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 8.0).

Результаты. Пациенты с эпилепсией и суицидальными намерениями характеризуются разнообразным спектром психопатологических расстройств. По результатам госпитальной шкалы тревоги и депрессии пациенты 2 группы имеют достоверно значимый ($p < 0,05$) высокий уровень депрессии (7,00 балла) и тревоги (9,17, субклинически выраженная тревога), по сравнению с 1-й группой (5,48 и 6,00 балла) соответственно. По результатам SCL-90-R пациенты 2 группы характеризуются увеличением значений по показателям: «соматизация» — 1,30 балла, «обсессивность-компульсивность» — 1,44 балла, «межличностная чувствительность» — 1,16 балла, «депрессивность» — 1,40 балла, «тревожность» — 1,22 балла, «фобичность» — 0,81 балла, «психотизм» — 0,73 балла, «враждебность» — 1,05 балла и «паранойальность» — 0,99 балла. При межгрупповом сравнении определяется достоверно значимое ($p < 0,05$) различие по шкалам: «соматизация» и «тревожность». «Общий индекс тяжести симптомов» также увеличен в обеих группах (0,62 и 1,18 балла), достоверно значимо ($p < 0,05$) выше среди пациентов с активными суицидальными намерениями. При определении суицидального риска пациенты 2 группы характеризуются достоверно значимым ($p < 0,05$) увеличением показателей: «демонстративность» (2,00 балла), «аффективность» (3,12 балла) и «временная перспектива» (2,42 балла). Наличие тревоги достоверно ассоциировалось с фактором риска возникновения суицидальных намерений («временная перспектива») ($r = 0,70$; $p < 0,05$). Обратная корреляция ($r = (-0,63)$; $p < 0,05$) между тревогой и «антисуицидальным фактором».

Выводы. Пациенты с эпилепсией и суицидальными намерениями характеризуются ранним началом и большей длительностью заболевания. Данные результаты указывают на доминирование эмоционального компонента психопатологического статуса, в рамках тревожного расстройства и основного заболевания, и готовность к дезадаптивным формам поведения, на фоне невозможности конструктивного планирования своего будущего и сильную погружённость в актуальные проблемы.

АНТИМОТИВАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Н. И. Шова, В. А. Михайлов

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Эпилепсия считается заболеванием с достаточно низкой летальностью в общей структуре смертности. Однако на самом деле эпилепсия сочетается с повышенным уровнем летальности, особенно, это касается молодых пациентов (моложе 40 лет) и пациентов с тяжёлым течением заболевания. В целом, уровень

летальности у больных с эпилепсией в 1,5–3 раза выше, чем в общей популяции (по данным популяционных исследований). Особое внимание сейчас уделяется суицидальности при эпилепсии, это связано с тем, что 98% суицидентов имели в анамнезе психическое или психоневрологическое заболевание, в частности эпилепсию. В нашем исследовании мы уделяем внимание рассмотрению причин для жизни в данной группе пациентов.

Цель. Определить возможные элементы антисуицидального поведения у пациентов с эпилепсией и суицидальными намерениями.

Материалы и методы. Обследовано 102 пациента с верифицированным диагнозом эпилепсия. В зависимости от наличия суицидальных намерений на момент исследования, пациенты были распределены на 2 группы: 1 группа — контрольная (73 пациента, средний возраст $35 \pm 4,8$ года, длительность заболевания $7 \pm 2,3$ года, возраст дебюта заболевания $20 \pm 6,1$ года); 2 группа — исследованная (29 пациентов, средний возраст $28 \pm 2,8$ года, длительность заболевания $14 \pm 5,5$ года, возраст дебюта заболевания $10 \pm 1,8$ года). Исследование проводилось с применением стандартного неврологического осмотра, психиатрического интервью с применением шкал и опросников. Психометрические методики: опросник суицидального риска в модификации Т. Н. Разуваевой, опросник причин для жизни (Linehan et al., 1983). Результаты исследования обрабатывались с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 8.0).

Результаты. По результатам опросника причин для жизни достоверно значимое различие ($p < 0,05$) определяются по следующим параметрам: «опасение относительно совершения самоубийства» (2,57 балла), «опасение социального неодобрения» (2,91 балла), «моральные установки, противоречащие совершению самоубийства» (2,96 балла). Следует отметить, что такие показатели как: «выживание, умение справляться с ситуацией» (1 группа — 4,94 балла, 2 группа — 4,10 балла), «ответственность перед семьей» (1 группа — 4,98 балла, 2 группа — 4,15 балла), «мотивы, связанные с детьми» (1 группа — 5,45 балла, 2 группа — 4,56 балла); были ниже по своим значениям во 2-й группе, но не достоверно значимо. Общая выраженность антисуицидальных мотивов достоверно ниже ($p < 0,05$) во 2-й группе (3,50 балла), чем в 1-й (4,41 балла). По результатам опросника суицидального риска в модификации Т. Н. Разуваевой пациенты с суицидальными намерениями характеризуются достоверно значимыми повышенными значениями показателей: «демонстративность» (1–1,39, 2–2,18), «аффективность» (1–2,42, 2–3,31), «несостоятельность» (1–1,71, 2–2,25), «временная перспектива» (1–1,14, 2–2,31). При проведении корреляционного анализа выявлена: отрицательная корреляционная связь: «временная перспектива» и «опасения социального неодобрения» ($r = (-0,75)$, $p < 0,05$), «временная перспектива» и «моральные установки, противоречащие совершению самоубийства» ($r = (-0,68)$, $p < 0,05$).

Выводы. Антимотивационная модель суицидального поведения зависит от множества факторов, таких как длительность и тяжесть основного заболевания,

семейные взаимоотношения, внутренняя картина болезни и так далее. В нашем исследовании показано, что по мере увеличения просоцидальных факторов (представление пациента о существовании себя в будущем с данным заболеванием, на фоне стигматизирующих факторов), увеличивается вероятность дезадаптивных форм поведения, связанных со снижением морально-нравственных установок пациентов.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ РАННИХ ИНФАНТИЛЬНЫХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ

А. Г. Малов

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е. А. Вагнера МЗ РФ, Пермь, Россия

С целью оценки ответа на лечение проведён анализ эффективности антиэпилептической терапии (АЭТ) 5 пациенток с генетически подтверждённым диагнозом «ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия» (РИЭЭ), наблюдавшихся в динамике в неврологическом отделении ГБУЗ ПК ДКБ им. П. И. Пичугина г. Перми.

РИЭЭ 6 типа (OMIM 607208) вследствие мутации гена SCN1A проявлялась синдромом Драве с дебютом в возрасте 2 мес. Слабая эффективность наблюдалась при назначении вальпроатов (ВП), топирамата (ТМ), перампанела и курса внутривенного иммуноглобулина. Не эффективны оказались леветирацетам (ЛР), зонисамид и курсы глюкокортикостероидов (ГКС), а окскарбазепин (ОКЗ), лакосамид и даже клоназепам (КЛЗ) вызывали аггравацию приступов. Урежение ежемесячных фебрильнопровоцируемых серий фокальных моторных приступов (ФМП) удалось достичь только при добавлении к терапии в возрасте 6 лет стирипентола.

РИЭЭ 9 типа (OMIM 300088), возникшая вследствие мутации гена PCDH19, проявлялась височной эпилепсией с дебютом серийных ФМП с переходом в билатеральные клонические в возрасте 8 мес. Временная ремиссия сроком от полугода до года отмечалась при применении ЛР, ТМ, КЛЗ, первого курса тетракозактида. Стойкая ремиссия была достигнута только в возрасте 15 лет на комбинации ЛР с КЛЗ. Как ОКЗ, так и ВП были не эффективны.

РИЭЭ 11 типа (OMIM 613721), обусловленная мутацией гена SCN2A, выявлена у двух детей. У обеих девочек в клинической картине доминировала глубокая умственная отсталость. У первой из них фокальная эпилепсия со статусным течением дебютировала в возрасте 2,5 года. Отмечена слабая эффективность только ОКЗ. ВП, ТМ, КЛЗ и курсы ГКС оказались не эффективны, а ламотриджин и ЛР вызывали аггравацию пароксизмов. В связи с этим в возрасте 8 лет родители отказались от АЭТ ребёнка. После её отмены ФМП с переходом в билатеральные тонико-клонические продолжались с прежней частотой от 1

до 3 раз в месяц. У другой девочки с РИЭЭ 11 типа ФМП начались в 3,5 года, а позднее сформировалась эпилептическая энцефалопатия с ESES (Electrical Status Epilepticus during Sleep). Без чёткого эффекта принимала ВП, этосуксимид и ЛР в различных сочетаниях. Атипичные абсансы, выявляемые при проведении ЭЭГ вплоть до 15-летнего возраста, родители не замечали.

У пятого ребёнка наблюдалась РИЭЭ 14 типа (ОМІМ 614959) вследствие мутации гена KCNT 1, которая проявлялась «эпилепсией младенчества с мигрирующими фокальными приступами», возникавшими с первых суток жизни с частотой от 5 до 50 в сутки. Слабый эффект оказывали ВП, ТПМ и фенобарбитал (в дозе до 14 мг/кг/сут). ЛР был не эффективен, а ОКЗ, руфинамид и КЛЗ вызывали аггравацию припадков. Некоторого урежения приступов удалось достичь только при проведении в возрасте 6 мес курса метипреднизолона (30 мг/кг/сут в/в кап. № 5) с дальнейшим постоянным пероральным приёмом ГКС.

Таким образом, для ранних инфантильных эпилептических энцефалопатий характерна фармакорезистентность, иногда с феноменом временной «псевдо-эффективности» антиконвульсантов, а также аггравация приступов при приёме некоторых из них.

ВЛИЯНИЕ МОБИЛЬНОЙ АУДИОСТИМУЛЯЦИИ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАРКИНСОНИЗМЕ

Т. Б. Бендер, Ю. Н. Быков

ФГБОУ ВО Иркутский государственный МЗ РФ, Иркутск, Россия

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, клинически проявляется в виде моторных (гипокинезия, ригидность, тремор) и немоторных симптомов (нарушение памяти и внимания, психоэмоциональные нарушения, утомляемость, нарушение сна, боль, расстройства вегетативной регуляции). Распространённость пациентов с БП составляет 150–200 случаев на 100000 населения. На поздних стадиях БП большое влияние на качество жизни оказывают немоторные нарушения, среди которых широко распространены психоэмоциональные расстройства в форме тревоги и депрессии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 112 человек с БП. В основную группу вошли пациенты, которые кроме комплексной медикаментозной терапии получали курс мобильной ритмической звуковой стимуляции (МРЗС) ($n = 56$); контрольную группу составили пациенты, получавшие только медикаментозную терапию ($n = 56$). Средний возраст пациентов основной группы — $66,4 \pm 1,24$ года, пациентов контрольной группы — $68,3 \pm 1,21$ года.

Метод МРЗС является вариантом БОС-технологий в реабилитации. Основан на использовании аудиосигналов в качестве индивидуальных стимулирующих воздействий. Применялся в составе комплексной терапии в основной группе. Реализация этого метода осуществлялась посредством специальной программы «Звуковой стимулятор мозга», установленной на мобильный телефон. Пациент воспринимал индивидуальный ритм звуковой стимуляции в форме импульсных сигналов через аудиогарнитуру смартфона. Во время воспроизведения звуковых стимулирующих сигналов пациентам предлагалось выполнять циклические движения в соответствии с заданными темпоритмовыми параметрами (ходьба, упражнения ЛФК).

Для оценки психоэмоционального статуса пациентов использовалась шкала HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Результаты. До начала курса терапии в обеих группах у большей части пациентов был диагностирован тревожный синдром — у 66,1% пациентов основной и у 62,5% пациентов контрольной группы, депрессивный синдром — у 53,6% и у 64,3% пациентов соответственно. После курса лечения синдром тревоги был диагностирован у 37,5% пациентов основной группы и у 53,6% пациентов кон-

трольной группы, синдром депрессии — у 48,2% пациентов основной и у 51,8% пациентов контрольной группы.

Средний балл уровня тревоги по результатам тестирования по шкале HADS до начала курса лечения в основной группе составил $9,75 \pm 0,60$, после лечения — $5,70 \pm 0,47$ ($p < 0,0001$); в контрольной группе — $8,98 \pm 0,58$ и $7,89 \pm 0,55$ балла соответственно ($p < 0,0001$). Средний балл уровня депрессии по результатам тестирования по шкале HADS до начала курса лечения в основной группе составил $8,68 \pm 0,55$, после лечения — $7,30 \pm 0,52$ ($p < 0,0001$); в контрольной группе — $9,13 \pm 0,50$ и $8,11 \pm 0,48$ балла соответственно ($p < 0,0001$).

При межгрупповом сравнении выявлена достоверная разница в снижении уровня тревоги у пациентов основной группы ($p < 0,01$).

Выводы. Таким образом, использование метода МРЗС в составе комплексной терапии способствует повышению эффективности лечения пациентов с БП. Получены данные, свидетельствующие о коррекции психоэмоциональных нарушений при использовании мобильной аудиостимуляции. Предлагаемый вариант стимулирующего лечения является дополнительным в составе комплексной терапии при паркинсонизме.

ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМИ СТАДИЯМИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Н. В. Титова¹, А. А. Португеев², Д. О. Ефремова², Е. А. Катунина¹

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

² — ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) является клинически гетерогенным заболеванием. Доминирующие в клинической картине немоторные симптомы определяют немоторные подтипы. В последние годы появились свидетельства того, что клинические подтипы БП обусловлены преимущественной (в дополнении к дофаминергической) нейротрансмиттерной дисфункцией. Подтип с преимущественной холинергической дисфункцией («холинергический» подтип) проявляется когнитивными нарушениями, а также «холинергической» апатией. С точки зрения нейрохимических изменений дисфункция желудочно-кишечного тракта (запоры) и нарушения мочеиспускания при БП в своей основе также имеют преимущественно холинергическую дисфункцию, что подтверждается результатами исследований, проведенных на животных моделях БП. Кроме этого, визуализация холинергической системы кишечника с помощью позитронно-эмиссионной томографии показывает раннюю холинергическую денервацию у пациентов с БП.

Когда леводопа для перорального применения уже не может контролировать моторные флуктуации...

альтернативой может стать непрерывное введение препарата Дуодопа® в тонкую кишку¹, обеспечивающее постоянный уровень концентрации леводопы в плазме крови¹⁻²

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 + декарбоксилаза 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®. Закрытоугольная форма глаукомы. 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, печени или 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 портативной помпы непосредственно в просвет двенадцатиперстной или верхней отдел тощей 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, болезнь Паркинсона; ортостатическая гипотензия; тошнота, запор; падение. Частотой (≥ 1/10, но < 1/10): анемия, увеличение массы тела, повышение концентрации аминокислот (повышенная концентрация метилглутаминовой кислоты), гиперомоцистемия, снижение аппетита, дефицит витамина B6, дефицит витамина B12, необычные сонливости, состояние возбуждения, спутанность сознания, галлюцинации, импульсивное поведение, полихотическое расстройство, непроизвольные эпизоды засыпания, нарушение сна; головокружение, дистония, головная боль, гилестезия, феномен «включения-выключения», парестезия, полинейропатия, сонливость, обморок, тремор; аритмия; увеличение артериального давления, снижение артериального давления; ошарка, боль в области рта и глотки, аспирационная пневмония; вздутие живота, диарея, сухость слизистой оболочки рта, диспепсия, диспепсия, дисфагия, метеоризм, рвота; контактный дерматит, пилеиритроз, периферические отеки, зуд, сыпь; мышечные спазмы, боль в области шеи; непроизвольное мочеиспускание, задержка мочи; утомляемость, боль в месте установки стомы, астения. **Нежелательные реакции, связанные с чрескожной эндоскопической гастростомией и применением медицинских изделий.** Очень часто (≥ 1/10): послеоперационная раневая инфекция; боль в области живота; избыточное образование грануляционной ткани; спонгиоз при введении зонда; покраснение кожи в месте установки стомы, послеоперационные выделения, боль в месте установки стомы, реакции в месте установки стомы. Частотой (≥ 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 о взаимодействии с антигипертензивными препаратами, антидепрессантами, антикоагулянтами, ингибиторами хитозол-О-метилтрансферазы (толказон, энтапон), 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 или обратитесь в ООО «Эббви» по адресу: 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, здание А, БЦ «Белые сады», здание «А». Тел: +7 495 258 42 77, факс: +7 495 258 42 87

Литература: 1. Nyholm D, Askmar K, 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 Zadikoff, 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.rosmindzdrav.ru/GRLS.aspx>, дата обращения 29.10.2020

Цель исследования. Изучить связь когнитивных нарушений и вегетативной дисфункции (запоры, нарушения мочеиспускания) у пациентов с ранними стадиями БП, еще не получающих дофаминергическую терапию (de novo).

Материалы и методы. Были обследованы 120 пациентов с ранними стадиями БП (1–2 стадии по шкале Hoehn — Yahr), до назначения дофаминергической терапии. Средний возраст составил $70,2 \pm 8,5$ года, длительность заболевания $1,7 \pm 1,4$ года. Для оценки немоторных симптомов использовалась шкала немоторных симптомов (NMSS, среднее значение по шкале = $59,4 \pm 38,6$ балла). Для оценки когнитивной дисфункции применялись Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA), Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), оценка семантической речевой активности, разделы когнитивной дисфункции опросника немоторных симптомов NMSQuest, шкалы NMSS и шкалы клинического впечатления о тяжести БП (CISI-PD). Применялись рекомендованные при БП критерии умеренного когнитивного расстройства (УКР) и деменции. Для оценки запоров использовался ответ на вопрос № 5 опросника NMSQuest и данные пункта № 21 шкалы NMSS. Для оценки нарушений мочеиспускания использовались ответы на вопросы № 8 и № 9 опросника NMSQuest и данные раздела № 7 шкалы NMSS.

Результаты. Использование полной батареи шкал и критериев для оценки когнитивных функций показало, что когнитивное снижение отмечается у 30,8% пациентов ($N = 37$) с ранними стадиями БП (26,7% имели УКР и 4,1% — деменцию). Запоры и нарушения мочеиспускания статистически более часто выявлялись у пациентов с когнитивным снижением по сравнению с пациентами без когнитивного снижения. Частота запоров составила 47,9% в группе когнитивного снижения и 25,8% в группе без когнитивного снижения ($p < 0,05$). Частота нарушений мочеиспускания составила 68,1% у пациентов с когнитивной дисфункцией против 40,1% у пациентов с нормальными когнитивными функциями ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты являются клиническим подтверждением мультисистемной дисфункции и возможного немоторного «холинергического» подтипа, ассоциированного с когнитивными нарушениями и вегетативными симптомами (запоры, нарушения мочеиспускания), у пациентов на начальных стадиях БП.

АУТОИММУННЫЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЭНОЛАЗА КАК МАРКЕР НЕЙРОНАЛЬНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Н. Н. Сушенцева¹, О. С. Попов^{1,2}, С. В. Апалько¹, И. А. Полковникова¹,
А. С. Агафьина¹, С. Т. Володина¹, С. В. Макаренко¹, С. Г. Щербак^{1,2}

¹ — СПб ГБУЗ Городская больница № 40 Курортного административного района
МЗ РФ, Сестрорецк, Россия

² — ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. Нейронспецифическая энолаза (NSE) является тканеспецифичной изоформой энолазы, способной функционировать в условиях повышенной концентрации хлорид-ионов. Помимо клеток нейронов, NSE экспрессируется в клетках нейроэндокринного происхождения, а также в нейроэндокринных опухолях. Благодаря тканеспецифичности NSE может служить надежным маркером повреждения центральной нервной системы. В связи с тем, что в настоящее время пересматриваются патогенетические механизмы рассеянного склероза (РС) как нейродегенеративного заболевания с демиелинизирующим или воспалительным компонентом, является актуальным изучение биомаркеров нейродегенерации, в том числе NSE у пациентов с РС.

Материалы и методы. В исследование были включены 114 образцов биоматериала (сыворотка и плазма крови) от 103 пациентов (73 женщины в возрасте $49,7 \pm 10,9$ года и 30 мужчин в возрасте $40,8 \pm 8,9$ года), предоставленных биобанком СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». Контрольную группу составили пациенты без диагноза РС (40 человек). В опытную группу были взяты 74 образца крови от 63 пациентов с верифицированным диагнозом РС, в свою очередь разделенные на 3 подгруппы по типу течения заболевания: первично-прогрессирующий РС (ППРС), ремиттирующий-рецидивирующий РС (PPPC) и вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) — 7, 49 и 18 образцов, соответственно.

Концентрацию NSE в биоматериале определяли методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMar.

Нормальность распределения была проверена критерием Шапиро — Уилка. Различие между выборками четырех групп выявлялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса, post-hoc анализ осуществлялся тестом Данна (Dinno A., 2015). Для статистической обработки использовался язык программирования R, версия 3.6.2 (<https://www.r-project.org/>), использовалась библиотека FSA и ggplot2.

Результаты. Полученные значения представлены в виде медианы и меж-

РЕБИФ® – ОПЫТ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ ЖИТЬ¹⁻⁸

Более 20 лет клинических исследований и клинического опыта применения, позволяют неврологам во всем мире, продолжать полагаться на Ребиф.¹⁻⁴



¹ PRISMS Study Group. Lancet. 1998;352(9139):1498-1504.

² PRISMS Study Group. Neurology. 2001;56(12):1628-1636.

³ Kappos L et al. Neurology. 2006;67(6):944-955.

⁴ Kappos L et al. J Neuro Neurosurg Psychiatry. 2015;86(11):1202-1207.

⁵ Schwid S et al. Clin Ther. 2007;29(9):2031-2048.

⁶ Rebif®. EU summary of product characteristics. July 2016.

⁷ SPECTRIMS Study Group. Neurology. 2001;56(11):1496-1504.

⁸ Veulegers P et al. Mult Scler. 2009;15(11):1286-1294.

Rebif®
(interferon beta-1a)

MERCK

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ НА ОСНОВАНИИ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РЕБИФ®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Ребиф®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N014563/01 от 15.12.2016

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для подкожного введения

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Ребиф® назначается для лечения:

- пациентов с первым эпизодом демиелинизации, в основе которого лежит острый воспалительный процесс, если иные диагнозы были исключены, и если существует высокий риск развития клинически достоверного рассеянного склероза;
- пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, у которых заболевание характеризуется двумя или более обострениями за предшествующие два года. Эффективность не была продемонстрирована у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в отсутствии обострений.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к природному или рекомбинантному интерферону бета, к другим компонентам препарата.

- Инициация терапии во время беременности.
- Тяжелые депрессивные нарушения и/или суицидальные идеи.
- Возраст до 12 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят подкожно. Лечение следует начинать под контролем врача-специалиста, имеющего опыт лечения данного заболевания. Лечение препаратом Ребиф® с целью развития тахифилаксии и синдрома нежелательных реакций рекомендуется начинать с дозы 8,8 мкг и затем в течение 4 недель дозу увеличивать до рекомендованной дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Самые частые нежелательные реакции, наблюдающиеся при лечении препаратом Ребиф®, связаны с возникновением гриппоподобного синдрома.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, тромбоцитарная микроангиопатия, включающая тромбоцитическую тромбоцитопеническую пурпuru/гемолитико-уремический синдром* (является класс-эффектом интерферонов; см. раздел «Особые указания»), панцитопения**. Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции*. Нарушения со

стороны эндокринной системы: нарушение функции щитовидной железы, наиболее часто проявляющееся в виде гипо- или гипертиреоза (см. раздел «Особые указания»). Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: бессимптомное повышение активности трансаминаз в кровяной сыворотке; повышение активности трансаминаз в крови; гепатит (с желтухой или без нее); печеночная недостаточность* (см. раздел «Особые указания»), аутоиммунный гепатит*. Нарушения психики: депрессия, бессонница. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль. Нарушения со стороны органа зрения: поражение сосудов сетчатки. Нарушения со стороны сосудистой системы: тромбоэмболия**. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, рвота, тошнота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, сыпь, эритематозная сыпь, макулоно-папулезная сыпь, алоpecia, крапивница, отек Квинке*, мультиформная эритема*, кожная реакция, напоминающая мультиформную эритему*, синдром Стивенса-Джонсона*. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: миалгия, артралгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефротический синдром, гломерулосклероз. Общие расстройства и нарушения в месте введения: воспаление в месте инъекции, реакции в месте инъекции, гриппоподобные симптомы, боль в месте введения, утомляемость, озноб, лихорадка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Ребиф®, как и другие интерфероны бета, потенциально может вызывать тяжелое поражение печени, в том числе, острую печеночную недостаточность. Тяжелые нарушения функции печени главным образом возникают в первые 6 месяцев терапии. Механизм этих состояний неизвестен, специфические факторы риска не выявлены.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических сотрудников

RUS-CIS/REB/0320/0008

Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:
ООО «Мерк»: 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35
Тел.: +7 (495) 937-33-04, факс: +7 (495) 937-33-05; www.merck.ru

На правах рекламы

квартильного размаха (нг/мл): контрольная группа — 7,97 (4,6; 11,22), подгруппа ППРС — 18,95 (15,54; 22,13), подгруппа РРРС — 12,1 (8,3; 15,74), подгруппа ВПРС — 11,93 (8,46; 14,08).

Различие по Краскеллу — Уоллису $p = 0,00013$. Для всех подгрупп опытной группы показаны значимые отличия уровней NSE в сравнении с группой контроля (ВПРС $p = 0,0279$, РРРС $p = 0,001$, ППРС $p = 0,0001$). Среди подгрупп опытной группы уровни NSE в подгруппе ППРС значительно выше, чем в подгруппах ВПРС ($p = 0,0304$) и РРРС ($p = 0,028$).

Заключение. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что ППРС является не только самым тяжелым в клиническом проявлении вариантом течения РС, но и сопровождается наиболее агрессивными нейродегенеративными процессами. Подобные результаты были получены ранее М. Koch и соавт. (2007, 2015). Однако, некоторые исследователи связывали повышение NSE и развитие РС с использованием амальгамы в стоматологии в качестве пломбирочного материала (Guzzi G. et al., 2015). В РФ амальгама в качестве пломбирочного материала практически не используется, поэтому в нашей выборке пациентов объяснить увеличенные уровни NSE нейротоксическим действием ртути невозможно, следовательно, нейродегенерация является неотъемлемой частью патогенеза РС.

РОЛЬ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ ЗА ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В. В. Брюхов, М. В. Кротенкова

ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

Рассеянный склероз (РС) характеризуется многоочаговым поражением головного и спинного мозга у пациентов молодого трудоспособного возраста, что подтверждается с помощью МРТ, которая зачастую играет ключевую роль в постановке диагноза неврологом. В связи с чем существует необходимость в правильной интерпретации МРТ-картины специалистом нейрорентгенологом, имеющим достаточный опыт в визуализации данной патологии, а также в дифференциальной диагностике при различных многоочаговых заболеваниях головного мозга. Главная роль МРТ при рассеянном склерозе отводится в определении двух основных характеристик — диссеминации патологического процесса в пространстве (то есть выявлении многоочаговых изменений) и во времени (подтверждение того, что все очаговые изменения имеют разный «возраст» и появились не одновременно). В 2017 году группа MAGNIMS представила последний пересмотр МРТ-критериев Макдональда, который и лежит в основе подтверждения наличия демиелинизирующего процесса. Однако, помимо МРТ-критериев Макдональда, нейрорентгенологу необходимо учитывать также и характеристики очаговых изменений в головном мозге — типичную

и патогномичную локализацию, форму и размеры очагов. Это имеет очень важное значение в дифференциальной диагностике рассеянного склероза с сосудистыми изменениями и патологией иного генеза. В любом случае необходимо помнить об исключении других альтернативных диагнозов, которые по МРТ-картине могут проявляться множественностью поражения головного и спинного мозга. Отдельно нужно учитывать наличие очагов кортикальной и юкстакортикальной локализации.

Уже после постановки диагноза неврологом проведение МРТ головного мозга необходимо с целью дальнейшего наблюдения за течением патологического процесса для понимания эффективности терапии препаратами изменяющими течение РС (ПИТРС) и их безопасности. Также при плановых МРТ в динамике нужно оценивать состояние головного и спинного мозга исходя из исключения потенциально другой патологии, которая может появляться у таких пациентов со временем, быть приобретенной и клинически маскировать симптомы основного заболевания. При выполнении первичной МРТ всегда нужно обращать внимание на степень начального очагового повреждения головного мозга и их локализацию (супратенториально, субтенториально и спинально), что имеет важное прогностическое значение. Проведение МРТ головного мозга в динамике должно выполняться с учетом стандартизации протокола МРТ с определенным и конкретным набором режимов исследования, импульсных последовательностей, плоскости исследования и других технических моментов, полностью удовлетворяющих репозицию повторных исследований для того, чтобы ретроспективный анализ МРТ изображений был достаточно адекватным. Потому что основной целью динамического наблюдения МРТ и сравнения изображений МРТ является точное определение МРТ-предикторов активности и дальнейшего прогрессирования патологического процесса. Основными МРТ-маркерами среди которых являются выявление или отсутствие новых и/или увеличивающихся в размере старых очагов демиелинизации и активных, накапливающих контрастное вещество очагов. Обсуждается роль хронических «черных» дыр и атрофии головного мозга в оценке динамики заболевания в отдаленных промежутках времени. Все это лежит в основе недавно предложенной концепции NEDA, отражающей в идеале отсутствие доказательств активности заболевания в том числе по МРТ-картине. Минимальные радиологические изменения при отсутствии клинического прогрессирования рассматриваются в рамках так называемого субоптимального ответа на проводимую терапию ПИТРС, границы которого предлагаются в различных шкалах (РОКИРС, модифицированная шкала Рио, Канадская шкала и т.д.). Помимо этого, необходимо помнить и о времени кумуляции лекарственных препаратов, то есть временном промежутке, который требуется для определенного накопления средства, через который оценка эффективности терапии с помощью МРТ будет адекватной. Иными словами, после назначения конкретного вида ПИТРС нужно через

необходимый (различный для каждого препарата) период времени выполнить так называемое «референтное» МРТ-сканирование, с которым в дальнейшем сравнивать уже последующие исследования МРТ.

РАЗВИТИЕ ДЕПРЕССИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Н. В. Зарубина, Н. Н. Спириин

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Ярославль, Россия

Введение. В последние десятилетия во всем мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости населения аффективными расстройствами (Archer J., 2012). Депрессия перестала быть исключительно психиатрической проблемой, все больше публикаций, где освещаются вопросы депрессии у больных с соматической и неврологической патологией (Вейн А. М., 2007; Смулевич А. Б., 2016). Рассеянный склероз (РС), занимает особое место в неврологии, при нем уже на ранних этапах происходят изменения в неврологической и психической сфере пациентов. Депрессивные расстройства в течение жизни у больных с рассеянным склерозом встречаются в 60% случаев (Feinstein A., 2011), степень их выраженности имеет диапазон от легкого депрессивного расстройства до тяжелой депрессии с суицидальными попытками (Egner, 2003).

Цель исследования. Изучение клинических форм и динамики развития депрессии у больных рассеянным склерозом с ремиттирующим (РРС) и вторично-прогрессирующим течением (ВПРС).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 203 больных с клинически подтвержденным диагнозом РС: 179 человек (88,2%) с ремиттирующим (РРС) и 24 человека (11,8%) с вторично-прогрессирующим течением заболевания (ВПРС). Диагноз РС устанавливался согласно критериям W. I. McDonald (2010, 2017). Все участники получали ПИТРС и перед включением в исследование подписали информированное согласие. Средний возраст исследуемых больных РРС 38 ± 10 лет, средний возраст начала заболевания $30,2 \pm 10,5$ года, уровень инвалидизации по шкале EDSS $2,2 \pm 1,5$ балла. Средний возраст пациентов с ВПРС 46 ± 9 лет, средний возраст начала заболевания в этой группе составил $33,33 \pm 8,02$ года, а уровень инвалидизации по шкале EDSS $5,7 \pm 0,3$ балла.

Оценка достоверности различий по количественному признаку определялась критерием Манна — Уитни (U). Корреляционный анализ проводился при помощи непараметрического критерия Спирмена (R). Статистический анализ проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) для независимых выборок в программе Statistica 10,0.

Диагноз депрессивного расстройства устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10 врачом психиатром. В исследовании использованы шкалы:

ситуативной (СТ) и личностной (ЛТ) тревожности Спилбергера, астенического состояния (ШАС). Для выявления уровня депрессии применялась шкала Бека и шкала самооценки депрессии института им. Бехтерева.

Результаты. Выявлено, что 55,7% пациентов РС (113 человек) страдают депрессией, от легкого депрессивного расстройства до тяжелой депрессии с суицидальными мыслями: РРС = $18,14 \pm 6,49$; ВПРС = $24,18 \pm 5,9$ баллов по шкале Бека. В ходе статистического анализа отмечена ассоциация депрессии при РРС с длительностью заболевания ($F = 3,86$; $p = 0,003^{**}$), уровнем EDSS ($F = 2,37$; $p = 0,045^*$) и ЛТ ($F = 2,86$; $p = 0,01^*$), а при ВПРС — с СТ ($F = 3,41$; $p = 0,03^*$).

По частоте встречаемости лидирует тревожная депрессия 31,7%, далее следуют астеническая 26,5%, меланхолическая 25,7% и адинамическая депрессия 10,6%, редко встречаются ипохондрическая 3,5% и дисфорическая депрессия 1,8%. Тревожная депрессия характерна для РРС и связана с возрастом ($p = -0,29^{**}$) и длительностью заболевания ($p = -0,40^{***}$). По мере прогрессирования демиелинизирующего процесса в среднем через шесть лет с момента начала заболевания ($p = 0,31^{**}$) тревожную депрессию сменяет астеническая и меланхолическая депрессия. При ВПРС чаще всего встречается меланхолическая депрессия, которая имеет высокую степень связи с СТ ($p = 0,57^{**}$) и астенией ($p = 0,45^*$), по мере прогрессирования заболевания она сменяется адинамической депрессией.

Заключение. Депрессивные расстройства значимо влияют на клиническую картину и течение РС, утяжеляя течение и, возможно, ускоряя прогрессирование заболевания. Показана динамика развития и смены форм депрессии по мере прогрессирования рассеянного склероза. Уже на начальных этапах лечения необходимо выявлять и учитывать клинические формы депрессии с целью подбора персонализированной терапии.

ДЕМИЕЛИНИЗАЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИЙЕНА- БАРРЕ

Ю. В. Тринитатский, К. А. Острова, Т. В. Сычева

ГБУ РО Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Распространенность и клинические особенности демиелинизации ЦНС у пациентов с синдромом Гийена – Барре (СГБ) неизвестны. Сочетанное демиелинизирующее поражение центральной и периферической системы описывается в виде единичных наблюдений, и многие клинико-патогенетические аспекты такого сочетания остаются невыясненными.

Цель исследования. Оценить частоту встречаемости демиелинизации ЦНС у пациентов с синдромом Гийена – Барре (СГБ).

Методы и результаты. Ретроспективно изучены 34 случая с СГБ на наличие клинических и магнитно-резонансно-томографических (МРТ) признаков демиелинизации ЦНС. Демиелинизация выявлена в одном из десяти исследований

МРТ головного мозга и в одном из десяти исследований МРТ спинного мозга. Клинических проявлений демиелинизации центральной нервной системы не отмечалось. Также нами наблюдались две пациентки, перенесшие синдром Гийена – Барре, у которых через полгода развилась клиника первого эпизода рассеянного склероза. Синдром Гийена – Барре имел типичное течение и проявлялся развитием восходящего симметричного дистального вялого тетрапареза и нарушением поверхностной чувствительности по полиневритическому типу. Диагноз установлен согласно критериям ВОЗ от 1993 года. Выполнено МРТ головного мозга, спинного мозга (шейного, грудного, поясничного отделов) — патологии не выявлено. Проведена электронейромиография, подтвердившая диагноз и иммунологическое исследование. Аутоантител к ганглиозидам обнаружено не было. Лечение включало плазмаферез, на фоне которого отмечался полный регресс симптоматики. У одной из пациенток через 6 мес развилась амблиопия на левый глаз, скандированная речь, статическая атаксия с нарушением функции ходьбы. Выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением, где выявлены в белом веществе обоих полушарий мозга субкортикально, субэпиндимиарно и паравентрикулярно очаги демиелинизации с явлениями умеренного перифокального отека, накапливающие контрастное вещество. Проведена пульс-терапия глюкокортикостероидами с положительной динамикой (метилпреднизолон 3 грамма на курс). Последующая эксацербация заболевания — через 9 мес с развитием пирамидно-мозжечковой симптоматики и появлением новых «активных» демиелинизирующих очагов по данным МРТ головного мозга. Установлен клинический диагноз рассеянный склероз, ремиттирующее течение согласно критериям МакДональда от 2010 г.

Заключение. Сочетанная демиелинизация ЦНС и ПНС встречается довольно редко, в связи с различным строением миелина центральной и периферической нервной системы. Миелиновую оболочку образуют глиальные клетки: в периферической нервной системе — шванновские клетки, в центральной нервной системе — олигодендроциты. С введением в практику МР-диагностики, серологического исследования маркеров аутоиммунных заболеваний центральной и периферической системы позволит расширить возможности обследования пациентов с данной категории. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на аутоантитела, направленные на миелиновые эпитопы, общие для шванновских клеток (ПНС) и олигодендроцитов (ЦНС). Установлено, что наличие синдрома Гийена – Барре не исключает развития в дальнейшем рассеянного склероза. Тем не менее, подобные наблюдения редки и требуют дополнительного изучения.

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ОДИНОЧНОГО МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА ПРИ МИАСТЕНИИ

А. В. Иванисова¹, Н. В. Заболотских², В. В. Прошак¹

¹ — ФКУЗ Медико-санитарная часть МВД России по Краснодарскому краю,
Краснодар, Россия

² — ГБУЗ НИИ — ККБ № 1 им. профессора С. В. Очаповского, Краснодар, Россия

Введение. В 1964 г. J. Extedt разработал методику, которая позволила регистрировать потенциалы действия отдельных мышечных волокон в пределах одной двигательной единицы. При введении специального игольчатого электрода в двигательную точку мышцы в зоне его отведения оказываются два и более волокон одной и той же двигательной единицы. С учетом скорости достижения критической величины потенциала действия концевой пластинки, способной вызвать потенциал действия мышечного волокна, последующий потенциал может возникнуть с задержкой по времени. Таким образом, можно наблюдать так называемый джиттер.

При сравнении диагностической значимости декремент-теста и джиттера D. Sanders и J. Howard показали, что декремент-тест выявил нарушение нервно-мышечной передачи у 76% обследованных ими пациентов с миастенией, а при проведении джиттера оно было выявлено у 99% пациентов с миастенией. Всем пациентам с клинической картиной миастении при отсутствии антител рекомендовано делать джиттер. Характерной особенностью является то, что величина джиттера у больных миастенией существенно повышена не только в пораженных, но и клинически интактных мышцах.

При генерализованной форме миастении основные регионы для связывания аутоантител расположены на участке 67–76 α-субъединицы ацетилхолинового рецептора (АХР). При глазной форме миастении антитела направлены к γ-субъединице АХР, локализованной только в экстраокулярных мышцах [5].

Цель исследования. Оценить особенности изменений параметров состояния одиночного мышечного волокна (джиттер-феномена) у пациентов с различными патогенетическими типами и формами миастении.

Материалы и методы. Обследовано 82 больных, из них 55 с генерализованной и 27 с глазной формами миастении, 67 пациента с серопозитивным типом миастении, 15 с серонегативным (9 пациентов с глазной и 6 пациентов с генерализованной формами миастении). Всем пациентам выполнено исследование параметров состояния одиночного мышечного волокна (джиттер). Оценивались средняя величина и длительность параметров джиттера (MCD,

Келтикан® КОМПЛЕКС

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ
ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ

Способствует регенерации нервных волокон



Удобный режим дозирования:

1 капсула в день!

Необходим курсовой прием*

*Курс приема – 20 дней, при необходимости повторить.
СГР № RU.77.99.11.003.E.005541.04.15 от 10.04.2015 г.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.

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

Дата выпуска рекламы: октябрь 2020. На правах рекламы.



БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

MSD) в круговой мышце глаза, общем разгибателе пальцев кисти, дельтовидной и переднеберцовой мышцах.

Результаты. Во всех тестируемых мышцах при генерализованной форме миастении выявлено значительное увеличение параметров джиттера (MSD), как в клинически пораженных, так и интактных мышцах: в круговой мышце глаза на 437% (113,5 мкс ± 21,5741), дельтовидной мышце на 595% (101,6 мкс ± 19,64), общем разгибателе пальцев кисти на 326% (119,9 мкс ± 38,6), переднеберцовой мышце на 127% (95,6 мкс ± 13,2). При глазной форме миастении выявлено увеличение параметры джиттера не только в клинически пораженных, но и в интактных мышцах: круговой мышце глаза на 436% (101,5 мкс ± 23,7), в дельтовидной мышце на 343% (98,01 мкс ± 22,30), в общем разгибателе пальцев кисти на 613% (119,7 мкс ± 32,1), в переднеберцовой мышце на 198% (84,4 мкс ± 19,07). У 9 пациентов с серонегативным типом глазной формы миастении показатели джиттера составили: в круговой мышце глаза — 187,4 мкс ± 54,62, в дельтовидной мышце — 65,3 мкс ± 22,52, в общем разгибателе пальцев кисти — 68,9 мкс ± 29,8, в переднеберцовой мышце — 59,4 мкс ± 19,5. У 6 пациентов с серонегативным типом генерализованной формы миастении показатели джиттера составили: в круговой мышце глаза — 79,3 мкс ± 18,21, в дельтовидной мышце — 103,6 мкс ± 27,54, в общем разгибателе пальцев кисти — 79,8 мкс ± 23,4, в переднеберцовой мышце — 61,4 мкс ± 29,3, что значительно меньше по сравнению с этими же показателями у пациентов с серопозитивным типом миастении. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о различии параметров джиттера у пациентов с серопозитивным и серонегативным типами миастении.

Заключение. Полученные данные выявляют высокую степень диагностической значимости исследования состояния одиночного мышечного волокна у больных с нарушением нервно-мышечной передачи при миастении. Изучение особенностей параметров джиттер-феномена позволяет повысить информативность диагностики нарушения нервно-мышечной передачи на ранних стадиях патологического процесса и при разных патогенетических типах миастении.

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ БИОМЕХАНИКИ В ФОРМИРОВАНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ. МЕСТО СТРУКТУРНО-МОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СУСТАВОВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СТАТИКИ И ДВИЖЕНИЯ

С. Г. Новикова

ГБУЗ Городская поликлиника № 175 ДЗМ, Москва, Россия

Цель данного обзора — показать влияние формирующегося нарушения статики и биомеханики при скелетно-мышечных нарушениях на формирование

неврологических синдромов, усиливающих нагрузку на опорные суставы. Данное состояние сопровождается прогрессивной дегенерацией суставов, нарушением баланса тела, расширением ноцицептивного поля с усилением сенситизации, изменением нейропластичности, формированием новых механизмов хронического болевого скелетно-мышечного синдрома, требующих назначения структурно-модулирующей терапии наряду с симптоматической терапией боли.

Неспецифические болевые скелетно-мышечные синдромы с наличием неврологической симптоматики сопровождаются наличием мышечно — суставного дисбаланса не только в конкретном регионе, но и во всей скелетно-мышечной системе, что связано с изменением регуляции баланса тела, смене рычагов управления с формированием остановленного падения при сохранении центра массы тела в пределах опорной плоскости. Повышение механической нагрузки на опорные суставы приводит с течением времени к развитию дегенеративных процессов, что закрепляется формированием стойких торсионных и рефлекторных механизмов, усугубляющих течение неврологических синдромов и хронизацию боли. Маркером данного процесса является прогрессивное нарушение оптимальности осанки. Нарушение сенсомоторных механизмов усиливает сенситизацию и дисрегуляторный характер хронической скелетно-мышечной боли, что важно учитывать при лечении.

Выводы. Структурно-модулирующая терапия при хронической скелетно-мышечной боли с нарушением статики и движения является обоснованной для предупреждения прогрессирования дегенерации составов и хронизации болевого синдрома. Может быть рекомендована как этапный метод терапии наряду с симптоматической терапией боли и как самостоятельный метод лечения при высоких рисках осложнений при применении ЦОГ1 и ЦОГ2 НПВС.

ОСОБЕННОСТИ МЫШЕЧНОЙ СЛАБОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МИАСТЕНИЕЙ И МИАСТЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ЛАМБЕРТА — ИТОНА

Д. А. Тумуров^{1,2,3}, А. Г. Санадзе^{1,3}

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

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

³ — ГБУЗ Городская клиническая больница № 51 ДЗМ, Московский миастенический центр, Москва, Россия

Введение. Миастения и миастенический синдром Ламберта — Итона (МСЛИ) являются приобретенными аутоиммунными расстройствами, характеризующимися нарушением нервно-мышечной передачи. Клинические особенности МСЛИ, такие как, например, выпадение или угнетение сухожильных рефлексов и вегетативная дисфункция хорошо изучены и описаны. Однако изучение кли-

нических аспектов синаптических болезней свидетельствует об их фенотипической схожести. В ряде исследований, сравнивающих распределение мышечной слабости при миастении и МСЛИ, были показаны отличия в частоте поражения отдельных мышечных групп. С целью изучения диагностической значимости этого наблюдения, мы сравнили локализацию мышечной слабости у больных миастенией и МСЛИ.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 40 пациентов с диагнозом МСЛИ и 40 больных миастенией, наблюдавшихся в Московском миастеническом центре в период с 2005 по 2018 годы. Данные из историй болезни были внесены в структурированный протокол, включавший клинические симптомы и признаки, результаты лабораторных и электромиографических исследований. При исследовании двигательной сферы оценивали наличие и частоту вовлечения в патологический процесс различных групп мышц: экстраокулярных, бульбарных, мимических, мышц шеи, мышц проксимальных и дистальных отделов верхних и нижних конечностей. Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ SPSS17.0. Анализ частоты встречаемости признаков проводился с помощью критерия Хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Нами были выявлены особенности распределения мышечной слабости у больных МСЛИ и миастенией. Так, частота поражения мышц проксимальных отделов ног у пациентов с МСЛИ и миастенией составила 95% и 45% соответственно ($p < 0,001$), проксимальных отделов верхних конечностей 45% и 77% соответственно ($p = 0,003$), дистальных отделов конечностей 37% и 14% соответственно ($p = 0,017$), поражение мимической мускулатуры 40% и 77% соответственно ($p = 0,006$), экстраокулярной мускулатуры 17% и 77% соответственно ($p < 0,001$), бульбарной мускулатуры 20% и 45% соответственно ($p = 0,015$) и частота поражения мышц шеи составила 7% и 29% соответственно ($p = 0,006$). Из представленных данных видно, что для миастении характерен краниокаудальный тип распределения мышечной слабости. В то время как для МСЛИ свойственно каудокраниальное распределение мышечной слабости — преобладание слабости в проксимальных мышцах нижних конечностей, редкое поражение экстраокулярной мускулатуры.

Заключение. В результате проведенного анализа были выделены паттерны мышечной слабости, характерные для миастении и МСЛИ, которые используются для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ
«БОЛЕЗНИ МОЗГА: ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ»
БЛАГОДАРИТ ЗА ПОДДЕРЖКУ

Генеральных партнеров:



ГЕДЕОН РИХТЕР
Здоровье — наша миссия



Главных партнеров:



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

Партнеров:



**Болезни мозга:
трансляционные, клинические и социальные аспекты**

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

Научные редакторы — *Р. Г. Акжигитов, Н. А. Павлов*
Перевод — *Пиковская С.В., Святская Е.А., Соколова Е.П.*
Технический редактор — *В. А. Вегнер*

Подписано в печать 3.11.2020 г.
Формат 60х90/16. Бумага мелованная. Печать цифровая.

Отпечатано в типографии «OneBook.ru»
ООО «Сам Полиграфист»
109316, г. Москва, Волгоградский проспект, дом 42, корп. 5,
«Технополис Москва».
www.onebook.ru

ISBN 978-5-00166-216-7

